

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg relugoliksa, 1 mg estradiola (v obliki hemihidrata) in 0,5 mg noretisteronacetata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje približno 80 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo rumena do rumena okrogla filmsko obložena tableta premera 8 mm z oznako »415« na eni strani in brez oznake na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ryeqo je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov pri odraslih ženskah v rodni dobi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Eno tableto zdravila Ryeqo je treba vzeti enkrat dnevno ob približno istem času, s hrano ali brez nje. Tablete je treba zaužiti z nekaj tekočine po potrebi (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnicah z dejavniki tveganja za osteoporozo ali izgubo kostnine je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ryeqo priporočljivo opraviti dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (DXA – Dual X-ray Absorptiometry) (glejte poglavje 4.4).

Ob začetku zdravljenja je treba prvo tableto vzeti v 5 dneh od nastopa menstruacijske krvavitve. Če se zdravljenje začne kateri koli dan menstruacijskega ciklusa, se lahko na začetku pojavi neredna in/ali močna krvavitev.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ryeqo je treba izključiti nosečnost.

Zdravilo Ryeqo se lahko jemlje brez prekinitve. O prenehanju zdravljenja je treba razmisliti, ko pri bolnici nastopi menopavza, saj je znano, da se maternični leiomiomi po nastopu menopavze izboljšajo. Po 1 letu zdravljenja je priporočljivo opraviti slikanje z DXA (glejte poglavje 4.4).

Kontracepcijske lastnosti zdravila Ryeqo

Pred začetkom zdravljenja je treba prekiniti uporabo katere koli hormonske kontracepcije, saj je sočasna uporaba hormonskih kontraceptivov kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Po začetku zdravljenja je treba najmanj 1 mesec uporabljati nehormonske metode kontracepcije.

Po najmanj enem mesecu uporabe zdravila Ryeqo zavira ovulacijo pri ženskah, ki jemljejo priporočeni odmerki, in zagotavlja ustrezno kontracepcijo.

Ženske v rodni dobi je treba obvestiti, da se bo ovulacija po prekinitvi zdravljenja hitro ponovno pojavila. Pred prekinitvijo zdravljenja se je zato z bolnico treba pogovoriti o ustreznih kontracepcijskih metodah in takoj po prekinitvi zdravljenja uvesti drugo kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čim prej in nato naslednji dan vzeti naslednji odmerek ob običajnem času.

Če se odmerke izpusti 2 ali več dni zapored, je treba naslednjih 7 dni zdravljenja uporabljati nehormonsko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Posebne populacije

Starejši

Zdravilo Ryeqo ni namenjeno za uporabo pri starejši populaciji za navedeno indikacijo.

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka zdravila Ryeqo pri bolnicah z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka zdravila Ryeqo pri bolnicah z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Ryeqo je kontraindicirano pri ženskah s hudo boleznijo jeter, če se vrednosti jetrnih encimov niso povrnila na normalno raven (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Zdravilo Ryeqo ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 18 let, za indikacijo zdravljenja zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov pri odraslih ženskah v rodni dobi.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Ryeqo se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Tablete je treba zaužiti z nekaj tekočine po potrebi.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Obstoječa venska trombembolična bolezen ali venska trombembolična bolezen v anamnezi (npr. globoka venska tromboza, pljučna embolija).
- Obstoječa arterijska trombembolična srčno-žilna bolezen ali arterijska trombembolična srčno-žilna bolezen v anamnezi (npr. miokardni infarkt, cerebrovaskularni insult, ishemična bolezen srca).
- Znane trombofilne bolezni (npr. pomanjkanje proteina C, proteina S ali antitrombina ali neodzivnost na aktivirani protein C (APC), vključno s faktorjem V Leiden (glejte poglavje 4.4)).
- Znana osteoporoza.
- Glavoboli s fokalnimi nevrološkimi simptomi ali migrenski glavoboli z avro (glejte poglavje 4.4).
- Znane maligne bolezni (npr. spolnih organov ali dojk), občutljive za spolne steroide, ali sum nanje.
- Prisotnost ali anamneza tumorjev jeter (benignih ali malignih) (glejte poglavje 4.4).
- Prisotnost ali anamneza hude bolezni jeter, če se vrednosti jetrnih encimov niso povrnile na normalno raven.
- Nosečnost ali sum na nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Krvavitev iz spolovil neznane etiologije.
- Sočasna uporaba hormonskih kontraceptivov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Ryeqo se lahko predpiše le po natančni diagnozi.

Zdravstveni pregled/posvet

Pred začetkom ali ponovno uvedbo zdravljenja z zdravilom Ryeqo je treba pridobiti celotno zdravstveno anamnezo (vključno z družinsko anamnezo). Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled ob upoštevanju kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in opozoril (glejte poglavje 4.4). Med zdravljenjem je treba opravljati redne kontrolne preglede v skladu z običajno klinično prakso.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ryeqo je treba prekiniti uporabo katere koli hormonske kontracepcije (glejte poglavje 4.3). Po začetku zdravljenja je treba najmanj 1 mesec uporabljati nehormonske metode kontracepcije. Pred začetkom uporabe ali ponovno uvedbo zdravila Ryeqo je treba izključiti nosečnost.

Tveganje za trombembolične bolezni

Uporaba zdravil, ki vsebujejo estrogen in progestogen, poveča tveganje za arterijsko ali vensko trombembolijo (ATE ali VTE) v primerjavi z neuporabo.

Tveganje za ATE/VTE pri uporabi zdravila Ryeqo ni bilo dokazano. Zdravilo Ryeqo vsebuje odmerke estrogena in progestogena, ki so manjši od odmerkov, ki se uporabljajo v kombiniranih hormonskih kontraceptivih, v kombinaciji z relugolixsom, antagonistom receptorjev za gonadotropin sproščajoči hormon (GnRH – Gonadotropin-Releasing Hormone), ki zavira nastajanje estrogena in progesterona v jajčnikih. Ravni estradiola pri uporabi zdravila Ryeqo so v območju, ki ga je mogoče opaziti v zgodnji folikularni fazi menstruacijskega ciklusa (glejte poglavje 5.1).

Če se pojavi ATE/VTE, je treba zdravljenje takoj prekiniti. Zdravilo Ryeqo je kontraindicirano pri ženskah, ki imajo ali so v preteklosti imele vensko ali arterijsko trombembolično bolezen (glejte poglavje 4.3).

Dejavniki tveganja za vensko trombembolijo (VTE)

Tveganje za venske trombembolične zaplete pri uporabnicah zdravil z estrogenom in progestogenom se lahko bistveno poveča pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte spodnjo preglednico 1).

Preglednica 1. Dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	Opomba
Debelost (indeks telesne mase [ITM] več kot 30 kg/m ²)	Z naraščanjem ITM se tveganje znatno povečuje.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi ali hujša poškodba	V teh primerih je priporočljivo prekiniti uporabo zdravila (v primeru načrtovanega kirurškega posega vsaj štiri tedne prej) in z uporabo nadaljevati šele dva tedna po popolni ponovni mobilizaciji.
Pozitivna družinska anamneza (VTE kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50. letom)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred začetkom uporabe zdravila napotiti na posvet k specialistu.
Druga zdravstvena stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično-uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.

Upoštevati je treba povečano tveganje za trombembolijo med nosečnostjo in predvsem v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije glede nosečnosti in dojenja glejte poglavje 4.6).

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, naj poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravnika, da jemlje zdravilo Ryeqo.

Simptomi globoke venske tromboze (GVT) lahko vključujejo:

- otekanje noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi na eni strani telesa;
- bolečino ali občutljivost v nogi, ki je lahko prisotna le med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdečo ali spremenjeno barvo kože na nogi.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- nenaden pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja;
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo;
- ostro bolečino v prsnem košu;
- omotičnost ali hud občutek prazne glave;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Nekateri od teh simptomov (npr. »kratka sapa«, »kašljanje«) niso specifični in jih lahko zamenjamo za pogostejše ali manj resne dogodke (npr. okužbe dihal).

Dejavniki tveganja za arterijsko trombembolijo (ATE)

V epidemioloških študijah so uporabo zdravil, ki vsebujejo estrogen/progestogen, povezali z večjim tveganjem za arterijsko trombembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni insult (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijski trombembolični dogodki so lahko smrtni.

Tveganje za arterijske trombembolične zaplete pri uporabnicah zdravil z estrogenom in progestogenom se lahko bistveno poveča pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, zlasti če je dejavnikov tveganja več (glejte spodnjo preglednico 2).

Preglednica 2. Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati to zdravilo.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase [ITM] več kot 30 kg/m ²)	Z naraščanjem ITM se tveganje znatno povečuje.
Pozitivna družinska anamneza (ATE kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50. letom)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred začetkom uporabe zdravila napotiti na posvet k specialistu.
Migrena	Če migrene med uporabo zdravila postanejo pogostejše ali hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev uporabe.
Druga zdravstvena stanja, povezana z žilnimi neželenimi dogodki	Sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija in sistemski eritematozni lupus.

Simptomi ATE

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, naj poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravnika, da jemlje zdravilo Ryeqo.

Simptomi cerebrovaskularnega insulta lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, zlasti na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, otežen govor ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega vzroka;
- izgubo zavesti ali omedlevico z epileptičnim napadom ali brez njega.

Začasni simptomi kažejo na tranzitorno ishemično atako.

Simptomi miokardnega infarkta lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, rokah ali pod prsnico;
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko, trebuh;
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje;
- znojenje, navzeo, bruhanje ali omotico;
- izjemno šibkost, tesnoba ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Tveganje za izgubo kostnine

Pri nekaterih ženskah, zdravljenih z zdravilom Ryeqo, ki so imele ob začetku zdravljenja normalno mineralno kostno gostoto (MKG), so poročali o izgubi od > 3 do 8 % kostnine.

Zato je po prvih 52 tednih zdravljenja priporočljivo opraviti slikanje z DXA, da se preveri, da pri bolnici ni prišlo do neželene stopnje izgube MKG, ki bi odtehtala koristi zdravljenja z zdravilom Ryeqo.

Pred začetkom zdravljenja je treba pretehtati koristi in tveganja, povezana z zdravilom Ryeqo, pri bolnicah z anamnezo zloma po manjši poškodbi ali drugimi dejavniki tveganja za osteoporozo ali izgubo kostnine, vključno s tistimi bolnicami, ki jemljejo zdravila, ki lahko vplivajo na MKG. Pri teh bolnicah je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ryeqo priporočljivo opraviti DXA. Če je

tveganje, povezano z izgubo MKG, večje od morebitnih koristi zdravljenja, zdravljenja z zdravilom Ryeqo ne smemo uvesti.

Tumorji jeter ali bolezen jeter

Zdravilo Ryeqo je kontraindicirano pri ženskah z benignimi ali malignimi tumorji jeter ali boleznijo jeter, če se vrednosti jetrnih encimov niso povrnile na normalno raven (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje je treba prekiniti, če se pojavi zlatenica.

V kliničnih preskušanjih so se pri < 1 % udeleženk, zdravljenih z zdravilom Ryeqo, pojavila asimptomatska prehodna zvišanja vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) v serumu, ki so za najmanj 3-krat presegle zgornjo mejo referenčnega razpona. Zaradi akutnih nenormalnih izvidov preiskav jeter je lahko potrebna prekinitev uporabe zdravila Ryeqo, dokler se vrednosti izvidov preiskav jeter ne povrnejo na normalno raven.

Okvara ledvic

Izpostavljenost relugoliksi je pri bolnicah z zmerno ali hudo okvaro ledvic povečana (glejte poglavje 5.2), vendar prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2). Količina relugoliksa, ki jo odstrani hemodializa, ni znana.

Sprememba menstruacijskega ciklusa

Bolnice je treba obvestiti, da zdravilo Ryeqo v prvih 2 mesecih zdravljenja običajno povzroči zmanjšanje izgube krvi med menstruacijo ali amenorejo.

Ženske, ki so prejemale zdravilo Ryeqo, so ob ocenjevanju v 24. tednu najpogosteje imele amenorejo (51,6 %) ali ciklično krvavitev (15,4 %), ostale (31,9 %) pa so imele neredno krvavitev. Poleg tega je ob ocenjevanju v 52. tednu 70,6 % žensk, ki so prejemale zdravilo Ryeqo, najverjetneje imelo amenorejo.

V primeru perzistentne čezmerne krvavitve morajo bolnice obvestiti zdravnika.

Kontracepcijske lastnosti zdravila Ryeqo

Zdravilo Ryeqo zagotavlja ustrezno kontracepcijo, če se uporablja najmanj 1 mesec (glejte poglavje 4.2). Vendar pa je treba ženske v rodni dobi obvestiti, da se bo ovulacija po prekinitvi zdravljenja hitro ponovno pojavila. Zato morajo takoj po prekinitvi zdravljenja začeti uporabljati drugo kontracepcijo.

Zmanjšana sposobnost prepoznavanja nosečnosti

Pri ženskah, ki jemljejo zdravilo Ryeqo, se pogosto pojavi amenoreja ali zmanjšanje količine, jakosti ali trajanja menstruacijske krvavitve.

Ta sprememba menstruacijskega ciklusa lahko zmanjša sposobnost pravočasnega prepoznavanja nosečnosti. V primeru suma na nosečnost je treba opraviti test nosečnosti in ob potrditvi nosečnosti prekiniti zdravljenje.

Zdrs ali iztis materničnega leiomioma

Pogosti so submukozni maternični leiomiomi (pri 15 % do 20 % žensk z materničnimi leiomiomi) in nekateri lahko zdrsnejo skozi maternični vrat ali pa jih maternica iztisne, kar včasih prehodno poslabša krvavitev iz maternice. Ženske z znanimi submukoznimi materničnimi leiomiomi ali sumom nanje je treba opozoriti, da pri zdravljenju z zdravilom Ryeqo obstaja možnost zdrs ali iztisa materničnih leiomiomov in da se morajo posvetovati z zdravnikom, če se ponovno pojavi huda krvavitev, potem ko so se simptomi krvavitve med zdravljenjem z zdravilom Ryeqo že izboljšali.

Depresija

Pozorno opazujte ženske z anamnezo depresije in prekinite zdravljenje z zdravilom Ryeqo, če se ponovno pojavi huda depresija. Podatki o povezavi med zdravilom Ryeqo ali drugimi zdravili, ki vsebujejo estradiol in progesterone, in nastopom depresije ali poslabšanjem obstoječe depresije, so omejeni. Ženskam je treba svetovati, naj se v primeru sprememb razpoloženja in simptomov depresije posvetujejo z zdravnikom, tudi če se ti pojavijo kmalu po začetku zdravljenja.

Hipertenzija

Pri ženskah, ki so jemale zdravilo Ryeqo, so poročali o majhnih zvišanjih krvnega tlaka, vendar so klinično pomembna zvišanja redka. Če se kljub temu med uporabo zdravila Ryeqo pojavi perzistentna klinično pomembna hipertenzija, jo je treba zdraviti in oceniti korist nadaljnjega zdravljenja z zdravilom Ryeqo. Če se zdravljenje z zdravilom Ryeqo prekine, se zdravilo lahko začne znova uporabljati, če je z antihipertenzivnim zdravljenjem mogoče doseči normotenzivne vrednosti.

Bolezen žolčnika

Pri uporabi estrogena in progestogena, vključno z zdravilom Ryeqo, so poročali o pojavu ali poslabšanju bolezni, kot so bolezen žolčnika, holelitiaza in holecistitis, vendar pa dokazi o povezavi z zdravilom Ryeqo niso zadostni.

Laboratorijske preiskave

Uporaba estrogenov in progestogenov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemijskimi parametri jeter, ščitnice ter delovanja nadledvične žleze in ledvic, plazemskimi koncentracijami (prenašalnih) beljakovin, npr. vezavnega globulina za kortikosteroide in lipidnih/lipoproteinskih frakcij, parametri presnove ogljikovih hidratov in parametri strjevanja krvi in fibrinolize. Spremembe običajno ostanejo znotraj razpona normalnih laboratorijskih vrednosti.

Laktoza

Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Priporočila glede medsebojnega delovanja z zdravilom Ryeqo temeljijo na ocenah medsebojnega delovanja za posamezne učinkovine.

Možnost vplivanja drugih zdravil na učinkovine zdravila Ryeqo

Relugoliks

Peroralni zaviralci P-glikoproteina (P-gp):

Sočasna uporaba zdravila Ryeqo s peroralnimi zaviralci P-gp ni priporočljiva. Relugoliks je substrat P-gp (glejte poglavje 5.2) in v študiji medsebojnega delovanja z eritromicinom, ki je zaviralec P-gp in zmerni zaviralec citokroma P450 (CYP) 3A4, sta se tako površina pod krivuljo (AUC – Area

Under the Curve) kot maksimalna koncentracija (C_{max}) relugoliksa povečali za 6,2-krat. Sočasna uporaba zaviralcev P-gp, vključno z nekaterimi zdravili proti okužbam (npr. eritromicin, klaritromicin, gentamicin, tetraciklin), antimikotičnimi zdravili (ketokonazol, itrakonazol), antihipertenzivnimi zdravili (npr. karvedilol, verapamil), antiaritmičnimi zdravili (npr. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin), antianginoznimi zdravili (npr. ranolazin), ciklosporinom in zaviralci proteaze virusa humane imunске pomanjkljivosti (HIV) ali virusa hepatitisa C (HCV – Hepatitis C Virus) (npr. ritonavir, telaprevir), lahko poveča izpostavljenost relugoliksu. Če se sočasni uporabi peroralnih zaviralcev P-gp, ki se jemljejo enkrat ali dvakrat na dan (npr. azitromicin), ni mogoče izogniti, je treba najprej vzeti zdravilo Ryeqo in nato ločeno odmerok zaviralca P-gp v razmaku najmanj 6 ur, bolnice pa je treba pogosteje spremljati glede neželenih učinkov.

Močni induktorji citokroma P450 3A4 (CYP3A4) in/ali P-gp:

Sočasna uporaba zdravila Ryeqo z močnimi induktorji CYP3A4 in/ali P-gp ni priporočljiva. V klinični študiji medsebojnega delovanja z rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A4 in P-gp, se je C_{max} relugoliksa zmanjšala za 23 %, AUC pa za 55 %. Zdravila, ki povzročajo močno indukcijo CYP3A4 in/ali P-gp, kot so antikonvulzivi (npr. karbamazepin, topiramat, fenitoin, fenobarbital, primidon, okskarbazepin, felbamat), zdravila proti okužbam (npr. rifampicin, rifabutin, griseofulvin), šentjanževka (*Hypericum perforatum*), bosentan in zaviralci proteaze HIV ali HCV (npr. ritonavir, boceprevir, telaprevir) ter zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze (npr. efavirenz), lahko zmanjšajo plazemske koncentracije relugoliksa in lahko povzročijo zmanjšanje terapevtskih učinkov.

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba relugoliksa z močnimi zaviralci CYP3A4, ki ne zavirajo P-gp (vorikonazol), ni povečala izpostavljenosti relugoliksu v klinično pomembnem obsegu. Poleg tega v klinični študiji medsebojnega delovanja sočasna uporaba z atorvastatinom, ki je šibak zaviralec encima CYP3A4, ni spremenila izpostavljenosti relugoliksu v klinično pomembnem obsegu.

Estradiol in noretisteronacetat

Zaviralci CYP3A4:

Zdravila, ki zavirajo aktivnost jetrnih encimov, udeleženih pri presnovi zdravil, npr. ketokonazol, lahko povečajo koncentracije učinkovin zdravila Ryeqo estrogena in noretisterona v obtoku.

Induktorji encimov CYP:

Sočasna uporaba učinkovin, ki so znani induktorji encimov, udeleženih pri presnovi zdravil, zlasti encimov citokroma P450, kot so antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) in zdravila proti okužbam (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz), lahko poveča presnovo estrogenov in progesteronov.

Ritonavir, telaprevir in nelfinavir, ki so sicer znani močni zaviralci, so tudi induktorji in lahko zmanjšajo izpostavljenost estrogenom in progesteronom.

Pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko spodbujajo presnovo estrogenov in progesteronov. Klinično lahko povečanje presnove estrogenov privede do zmanjšane učinkovitosti pri zaščiti pred izgubo kostnine. Dolgotrajna sočasna uporaba induktorjev jetrnih encimov in zdravila Ryeqo zato ni priporočljiva.

Možnost vpliva učinkovin zdravila Ryeqo na druga zdravila

Relugoliks:

Relugoliks je šibak induktor CYP3A4. Po sočasni uporabi z odmerki 40 mg relugoliksa na dan se je AUC midazolama, ki je občutljiv substrat CYP3A4, zmanjšala za 18 %, njegova C_{max} pa za 26 %. Vendar pa na podlagi klinične študije z midazolamom klinično pomembnih učinkov relugoliksa na druge substrate CYP3A4 ni pričakovati.

Relugoliks je *in vitro* zaviralec proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP – Breast Cancer Resistant Protein), zato so izvedli študijo medsebojnega delovanja z rosuvastatinom, ki je substrat BCRP in prenašalnega polipeptida za organske anione 1B1 (OATP1B1 – Organic-Anion-Transporting Polypeptides 1B1). Po sočasni uporabi z odmerki 40 mg relugoliksa na dan se je AUC rosuvastatina

zmanjšala za 13 %, njegova C_{max} pa za 23 %. Učinki ne veljajo za klinično pomembne, zato prilagajanje odmerka rosuvastatina ob sočasni uporabi ni potrebno. Kliničnih učinkov zdravila Ryeqo na druge substrate BCRP niso ocenjevali in relevantnost teh rezultatov za druge substrate BCRP ni znana.

Relugoliks lahko pri uporabi odmerka 40 mg povzroči nasičenje P-gp v črevesju, saj je njegova farmakokinetika pri odmerkih v razponu od 10 do 120 mg več kot sorazmerna z odmerkom, kar lahko povzroči povečano absorpcijo sočasno uporabljenih zdravil, ki so občutljivi substrati P-gp. Kliničnih študij medsebojnega delovanja s substrati P-gp, kot sta dabigatraneteksilat ali feksofenadin, niso izvedli. Sočasna uporaba z občutljivimi substrati P-gp zato ni priporočljiva.

Estradiol in noretisteronacetat:

Zdravila, ki vsebujejo estrogen in progestogen, lahko vplivajo na presnovo nekaterih drugih učinkovin. Skladno s tem se lahko pri uporabi zdravila Ryeqo njihove plazemske koncentracije bodisi povečajo (npr. ciklosporin) bodisi zmanjšajo (npr. lamotrigin). Odmerke teh zdravil bo morda treba prilagoditi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Ryeqo zavira ovulacijo pri ženskah, ki jemljejo priporočeni odmerek, in je zadostna kontracepcija. Priporočljiva pa je uporaba nehormonske metode kontracepcije v 1. mesecu po začetku zdravljenja in 7 dni po izpustitvi 2 ali več zaporednih odmerkov. Sočasna uporaba hormonskih kontraceptivov je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi je treba obvestiti, da se bo ovulacija po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ryeqo hitro ponovno pojavila. Pred prekinitvijo zdravljenja se je zato z bolnico treba pogovoriti o ustreznih kontracepcijskih metodah in takoj po prekinitvi zdravljenja uvesti drugo kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatki o uporabi relugoliksa pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale, da izpostavljenost relugolixsu v zgodnji nosečnosti lahko poveča tveganje za zgodnji splav (glejte poglavje 5.3). Na podlagi farmakoloških učinkov neželenega učinka na nosečnost ni mogoče izključiti.

Zdravilo Ryeqo je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Če pride do zanositve, je treba zdravljenje prekiniti.

Kot kaže, je tveganje za škodljive učinke pri otrocih, rojenih ženskam, ki so med zgodnjo nosečnostjo uporabljale estrogene in progestogene v obliki peroralnih kontraceptivov, rahlo povečano ali pa sploh ne. Ob ponovni uvedbi zdravila Ryeqo je treba upoštevati povečano tveganje za VTE v poporodnem obdobju (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Rezultati predkliničnih študij kažejo, da se relugoliks izloča v mleko podgan v laktaciji (glejte poglavje 5.3). Podatki o prisotnosti relugoliksa ali njegovih presnovkov v materinem mleku ali njihovih učinkih na dojenega otroka niso na voljo. V mleku žensk, ki so prejemale zdravljenje z estrogenom in progestogenom, so odkrili zaznavne količine estrogena in progestogenov. Učinka na dojene novorojence/dojenčke ni mogoče izključiti.

Dojenje je kontraindicirano med uporabo zdravila Ryeqo (glejte poglavje 4.3) in še 2 tedna po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ryeqo.

Plodnost

Zdravilo Ryeqo zavira ovulacijo in pogosto povzroči amenorejo. Ovulacija in menstruacijska krvavitev se bosta po prekinitvi zdravljenja hitro ponovno pojavili (glejte poglavje 5.1).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ryeqo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka zdravila sta bila vročinski obliv (8,3 %) in krvavitev iz maternice (4,7 %).

Seznam neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki zdravila v preglednici 3 so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki zdravila navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3. Neželeni učinki zdravila

Psihiatrične motnje	
pogosti	razdražljivost
Žilne bolezni	
pogosti	vročinski obliv
Bolezni prebavil	
pogosti	dispepsija
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	alopecija hiperhidroza nočno znojenje
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosti	krvavitev iz maternice* cista dojke zmanjšan libido
občasni	iztis materničnega mioma

* Vključuje menoragijo in metroragijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravi moški in ženske so prejeli enkratne odmerke relugoliksa do 360 mg (9-krat večji odmerek od priporočenega kliničnega odmerka 40 mg) in so jih načeloma dobro prenašali.

Med kliničnim razvojem relugoliksa v kombinaciji z estradiolom in noretisteronacetatom so poročali o prevelikih odmerkih, ki so bili do 2-krat večji od priporočenega odmerka, pri tem pa niso poročali o neželenih dogodkih.

Če pride do prevelikega odmerjanja, je priporočljiva podporna oskrba. Količina relugoliksa, estradiola ali noretisterona, ki jo odstrani hemodializa, ni znana.

Po akutnem zaužitju velikih odmerkov zdravil, ki vsebujejo estrogen, do katerega je prišlo pri majhnih otrocih, niso poročali o resnih škodljivih učinkih. Preveliko odmerjanje estradiola in noretisteronacetata lahko povzroči navzeo in bruhanje, pri ženskah pa se lahko pojavi odtegnitvena krvavitev.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipofizni in hipotalamični hormoni ter sorodne učinkovine, antagonist gonadotropin sproščajočih hormonov, oznaka ATC: H01CC54

Mehanizem delovanja

Relugoliks je nepeptidni antagonist receptorjev za GnRH, ki se veže na receptorje za GnRH v anteriorni hipofizi in jih zavira. Pri ljudeh zaviranje receptorjev za GnRH povzroči odmerka odvisno zmanjšanje sproščanja luteinizirajočega hormona (LH) in folikle stimulirajočega hormona (FSH) iz anteriorne hipofize. Posledično se zmanjšata koncentraciji LH in FSH v obtoku. Zmanjšanje koncentracij FSH prepreči rast in razvoj foliklov, zaradi česar se zmanjša tvorba estrogena.

Preprečevanje porasta koncentracije LH zavira ovulacijo in razvoj rumenega telesca, kar onemogoči tvorbo progesterona. Zdravilo Ryeqo zato zagotavlja ustrezno kontracepcijo, če se jemlje najmanj 1 mesec (glejte poglavje 4.2).

Estradiol je enak hormonu, ki naravno nastaja v telesu, in je močan agonist podtipov jedrnih receptorjev za estrogen (ER). Eksogeni estradiol lajša simptome, povezane s hipoestrogenim stanjem, kot so vazomotorni simptomi in izguba mineralne kostne gostote.

Noretisteronacetat je sintetični progestogen. Ker estrogeni spodbujajo rast endometrija, ob odsotnosti nasprotno delujočih hormonov povečajo tveganje za hiperplazijo endometrija in raka. Dodajanje progestogena zmanjša z estrogenom povezano tveganje za hiperplazijo endometrija pri ženskah, pri katerih ni bila opravljena histerektomija.

Farmakodinamični učinki

Učinki na ščitnične in ovarijske hormone

Po uporabi relugoliksa je mogoče opaziti hitro, od odmerka odvisno zmanjšanje koncentracij LH, FSH in estradiola v obtoku. Pri uporabi odmerka 40 mg pride do skoraj maksimalnega zmanjšanja koncentracij estradiola do območja, ki je značilno za pomenopavzo. V kliničnih študijah so se povprečne koncentracije estradiola pri uporabi zdravila Ryeqo dosledno ohranjale na ravni, ki je bila vsaj 10 pg/ml višja kot pri uporabi samega relugoliksa. V kliničnih študijah 3. faze z zdravilom Ryeqo so bile po 24 tednih mediane koncentracije estradiola pred dajanjem odmerka približno 33 pg/ml, kar ustreza koncentracijam estradiola, ki so povezane z zgodnjo folikularno fazo menstruacijskega ciklusa. Ravni progesterona so se pri uporabi zdravila Ryeqo ohranjale pri < 3,0 ng/ml.

Učinki na ovulacijsko funkcijo

V eni kohortni študiji pri zdravih ženskah v predmenopavzi je uporaba zdravila Ryeqo enkrat na dan v obdobju 84 dni znatno zavrla rast foliklov v celotnem 84-dnevem obdobju zdravljenja (povprečna velikost dominantnega folikla približno 6 mm) in preprečila ovulacijo pri 100 % žensk na podlagi ocene po Hoogland-Skoubyjevi lestvici. Po prekinitvi zdravljenja se je pri vseh ženskah, pri katerih so opravili oceno (66 od 67), ovulacija ponovno pojavila v 43 dneh (povprečje 23,5 dneva).

Učinkovitost in varnost v obdobju 24 tednov

Učinkovitost in varnost zdravila Ryeqo pri odmerjanju enkrat na dan so ocenili v dveh 24-tedenskih replikacijskih, večnacionalnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnicah, starih od 18 do 50 let, z močno menstruacijsko krvavitvijo, povezano z materničnimi leiomiomi. Bolnice so morale imeti maternične leiomiome, ki so jih potrdili z ultrazvokom, in volumen izgube krvi med menstruacijo (MBL – Menstrual Blood Loss) ≥ 80 ml na podlagi ocene z metodo alkalnega hematina.

Obe študiji sta vključevali 3 preiskovane skupine: ženske so randomizirali tako, da so prejemale 40 mg relugoliksa v kombinaciji z 1 mg estradiola in 0,5 mg noretisteronacetata (E2/NETA) (zdravilo Ryeqo) v obdobju 24 tednov ali placebo v obdobju 24 tednov ali 40 mg relugoliksa v obdobju 12 tednov in nato 40 mg relugoliksa sočasno z E2/NETA v obdobju 12 tednov. Mediana starosti žensk je bila 42 let, povprečni indeks telesne mase pa je bil 31,7 kg/m². Približno 49,4 % žensk je bilo črnk, 44,7 % je bilo belk, 5,9 % pa je bilo drugih ras.

Zmanjšanje močne menstruacijske krvavitve

V obeh študijah so pri ženskah, zdravljenih z zdravilom Ryeqo, v primerjavi s placebom opazili statistično značilno višji odstotek žensk z odzivom, ki je bil opredeljen kot volumen MBL < 80 ml in zmanjšanje volumna MBL za vsaj 50 % glede na izhodišče (preglednica 4). Zmanjšanje volumna MBL so opazili že pri prvem ocenjevanju (4. teden). Rezultati drugih sekundarnih opazovanih dogodkov, povezanih s krvavitvijo, so prikazani v preglednici 4. Vsi ključni sekundarni opazovani dogodki so bili nadzorovani s stopnjo značilnosti (alfa).

Preglednica 4. Rezultati primarne in izbranih sekundarnih ocen učinkovitosti v študiji 1 in študiji 2

	Študija 1		Študija 2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Število (%) bolnic z odzivom ^{a,b}	94 (73,4 %)	24 (18,9 %)	89 (71,2 %)	19 (14,7 %)
Število (%) bolnic z MBL < 80 ml	97 (75,8 %)	34 (26,8 %)	97 (73,6 %)	25 (19,4 %)
Število (%) bolnic z zmanjšanjem volumna MBL ≥ 50 %	101 (78,9 %)	28 (22,1 %)	96 (76,8 %)	28 (21,7 %)
Število (%) bolnic z amenorejo ^{b,c}	67 (52,3 %)	7 (5,5 %)	63 (50,4 %)	4 (3,1 %)
Število (%) bolnic z izboljšanjem koncentracij hemoglobina > 2 g/dl ^d	15 (50,0 %)	5 (21,7 %)	19 (61,3 %)	2 (5,4 %)
Število (%) bolnic, ki so po NRS dosegle rezultat ≤ 1 ^{b,e}	25 (43,1 %)	7 (10,1 %)	32 (47,1 %)	14 (17,1 %)
Sprememba volumna primarnega materničnega leiomioma v odstotkih	-□12,4(5,62)	-□0,3(5,40)	-□17,4(5,93)	□-7,4(5,92)
Sprememba volumna maternice v odstotkih	□-12,9(3,08)	2,2(3,01)	□-13,8(3,39)	□-1,5(3,37)

^a Bolnica z odzivom je opredeljena kot ženska, pri kateri so v zadnjih 35 dneh zdravljenja zabeležili tako volumen MBL < 80 ml kot zmanjšanje volumna MBL za najmanj 50 % glede na izhodišče.

^b Vrednost p < 0,0001 je primerjava zdravila Ryeqo s placebom, stratificirana glede na izhodiščni volumen MBL (< 225 ml, ≥ 225 ml) in geografsko regijo (Severna Amerika, preostali svet).

^c Amenoreja je opredeljena kot amenoreja, krvavi madeži ali zanemarljiva krvavitev (MBL < 5 ml), o kateri so poročali in so jo potrdili s pravilno izpolnjenim e-dnevnikom ob 2 zaporednih obiskih.

^d Pri bolnicah z izhodiščno koncentracijo hemoglobina $\leq 10,5$ g/dl.

^e Pri bolnicah z zmerno ali hudo bolečino ob izhodišču.

Okrajšave: E2 = estradiol; MBL = izguba krvi med menstruacijo (Menstrual Blood Loss);

NETA = noretisteronacetat; NRS = številčna ocenjevalna lestvica (Numerical Rating Scale);

UFSQoL = simptomi materničnih leiomiomov in kakovost življenja (Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life).

Meritve mineralne kostne gostote (MKG) v obdobju 104 tednov

Učinek zdravila Ryeqo na MKG so ocenjevali z DXA vsakih 12 tednov. Skupno 477 žensk, ki so dokončale 24-tedenski ključni študiji (študiji 1 in 2), so vključili v 28-tedensko, odprto, podaljšano študijo z eno preiskovano skupino (študija 3), v kateri so vse ženske prejemale zdravilo Ryeqo. Skupno 228 žensk, ki so dokončale podaljšano študijo, so vključili v dodatno 52-tedensko študijo (randomizirano študijo prenehanja uporabe zdravila), v kateri so jih ponovno randomizirali na prejetje zdravila Ryeqo ali placebo (glejte preglednico 5).

Preglednica 5. Meritve mineralne kostne gostote (MKG) v obdobju 104 tednov

	<u><i>Ryeqo</i></u> <i>(N = 163)</i>	<u><i>Placebo</i></u> <i>(N = 164)</i>
Lumbalna hrbtenica (L1–L4)		
<i>Študiji 1 in 2</i>		
<i>Izhodišče</i>		
N	163	164
Srednje vrednosti najmanjših kvadratov (95-odstotni IZ)	1,2 (1,1663; 1,2219)	1,3 (1,2223; 1,2796)
<i>12. teden</i>		
N	145	146
Sprememba srednjih vrednosti najmanjših kvadratov v % ^a (95-odstotni IZ)	-0,368 (-0,8117; 0,0757)	0,403 (-0,0811; 0,8866)
<i>24. teden</i>		
N	153	156
Sprememba srednjih vrednosti najmanjših kvadratov v % ^a (95-odstotni IZ)	-0,229 (-0,6930; 0,2358)	0,241 (-0,2432; 0,7164)
<i>Študija 3</i>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> → <u><i>Ryeqo</i></u>
<i>36. teden</i>		
N	154	138
Sprememba srednjih vrednosti najmanjših kvadratov v % ^a (95-odstotni IZ)	-0,726 (-1,2329; -0,2185)	-0,246 (-0,7906; 0,2983)
<i>52. teden</i>		
N	132	120
Sprememba srednjih vrednosti najmanjših kvadratov v % ^a (95-odstotni IZ)	-0,804 (-1,3578; -0,2503)	-0,775 (-1,3246; -0,2261)
Randomizirana študija prenehanja uporabe zdravila	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u>
<i>104. teden</i>		
N	82	78
Sprememba srednjih vrednosti najmanjših kvadratov v % ^b (95-odstotni IZ)	0,81 (0,20; 1,42)	0,10 (-0,52; 0,72)

Okrajšave: E2 = estradiol; NETA = noretisteronacetat.

^a Sprememba od izhodišča v %.

^b Sprememba od ocenjevanja v 52. tednu v %.

V skupini z zdravilom Ryeqo je povprečna odstotna sprememba srednje vrednosti najmanjših kvadratov za MKG v predelu lumbalne hrbtenice od izhodišča do 36. tedna znašala $-0,73\%$, do 52. tedna pa $-0,80\%$. Čeprav je bila zgornja meja 95-odstotnega IZ za 52. teden manjša od 0, povprečna sprememba od izhodišča ni štela za klinično pomembno, saj je spodnja meja ostala višja od $-2,2\%$, tj. mejne vrednosti, ki je štela za klinično pomembno. V skupini s placebom, ki je po 24 tednih zdravljenja s placebom prejela zdravilo Ryeqo, so zabeležili podobno odstotno spremembo MKG v predelu lumbalne hrbtenice glede na izhodišče. Med randomizirano študijo prenehanja uporabe zdravila je odstotna sprememba srednjih vrednosti najmanjših kvadratov od ocenjevanja v 52. tednu v skupini z zdravilom Ryeqo znašala $0,81\%$, medtem ko je pri bolnicah, ki so dokončale 104-tedensko zdravljenje z zdravilom Ryeqo, odstotna sprememba srednjih vrednosti najmanjših kvadratov od izhodišča znašala $0,04\%$ ($n = 32$).

Meritve MKG v obdobju 12 tednov pri ženskah, zdravljenih z relugoliksom v monoterapiji

Pri ženskah, zdravljenih z relugoliksom v monoterapiji v obdobju 12 tednov, se je v študijah 1 in 2 MKG v predelu lumbalne hrbtenice zmanjšala za $-2,0\%$ oziroma $-1,92\%$ glede na izhodišče. Razlika v odstotni spremembi MKG med ženskami, zdravljenimi z zdravilom Ryeqo, in ženskami, zdravljenimi z relugoliksom v monoterapiji, je bila v 12. tednu statistično značilna, kar dokazuje učinkovitost uporabe relugoliksa v kombinaciji z E2/NETA (Ryeqo) pri zmanjševanju izgube kostnine.

Za primerjavo učinkov zdravila Ryeqo na odstotno spremembo MKG v 52-tedenskem obdobju zdravljenja so izvedli opazovalno študijo z nezdravljenimi ženskami enake starosti z materničnimi leiomiomi, da bi opredelili longitudinalno MKG pri ženskah v predmenopavzi, starih od 18 do 50 let (študija naravnega poteka bolezni). Odstotne spremembe MKG pri do 52-tedenskem zdravljenju z zdravilom Ryeqo so skladne s tistimi, ki so jih opazili pri tej kohorti žensk v predmenopavzi enake starosti z materničnimi leiomiomi. Povprečne odstotne spremembe MKG v 52 tednih so pokazale rahlo zmanjšanje MKG v starostnih skupinah 35 let in več, ki je bilo pri ženskah, ki so prejemale zdravilo Ryeqo, le nekoliko manjše kot pri ženskah iz te starostne skupine v študiji naravnega poteka bolezni.

Učinki na endometriji

Pri podskupini žensk so ob izhodišču ter v 24. in 52. tednu opravili biopsijo endometrija. Ugotovili niso nobenega primera hiperplazije endometrija.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ryeqo za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju leiomioma maternice (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični parametri relugoliksa, estradiola (E2), celokupnega estrona (E1) in noretisterona (NET) po peroralnem dajanju ene tablete zdravila Ryeqo zdravim ženskam v pomenopavzi na tešče so povzeti v preglednici 6.

Preglednica 6. Farmakokinetični parametri relugoliksa, estradiola, celokupnega estrona in noretisterona po enkratnem odmerku pri ženskah v pomenopavzi

	Relugoliks	Estradiol (E2)	Nekonjugirani estron (E1)	Noretisteron (NET)
AUC _{0-∞} (ng*h/ml oz. pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4.126 (1.650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/ml oz. pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T _{max} (ure)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
Končni t _{1/2} (ure)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Okrajšave: AUC_{0-∞} = površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (Area Under the Concentration-Time Curve) od časa 0, ekstrapolirana do neskončnosti; C_{max} = največja opažena koncentracija; E1 = estron; E2 = estradiol; NET = noretisteron; T_{max} = čas do največje opažene koncentracije; t_{1/2} = razpolovni čas

Opomba: V tej preglednici so predstavljeni farmakokinetični parametri za estradiol in nekonjugirani E1, prilagojeni glede na izhodišče. Prikazane so aritmetične sredine in standardni odkloni, razen za t_{max}, pri katerem sta prikazana mediana in razpon (najmanjša in največja vrednost). Vrednost AUC_{0-∞} je predstavljena v ng*h/ml za relugoliks in NET ter v pg*h/ml za nekonjugirani E2 in nekonjugirani E1. Vrednost C_{max} je predstavljena v ng/ml za relugoliks in NET ter v pg/ml za nekonjugirani E2 in nekonjugirani E1.

Farmakokinetični parametri relugoliksa, estradiola (E2), celokupnega estrona (E1) in noretisterona (NET) v stanju dinamičnega ravnovesja po dajanju zdravila Ryeqo enkrat na dan v obdobju 6 tednov zdravim ženskam v predmenopavzi so povzeti v preglednici 7.

Preglednica 7. Farmakokinetični parametri relugoliksa, estradiola, celokupnega estrona in noretisterona po večkratnem odmerjanju pri ženskah v predmenopavzi

	Relugoliks	Estradiol (E2)	Nekonjugirani estron (E1)	Noretisteron (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml oz. pg*h/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4450 (1980)	25,5 (11,4)
C _{max} (ng/ml oz. pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T _{max} (ure)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
Efektivni t _{1/2} (ure)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Okrajšave: AUC₀₋₂₄ = površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (Area Under the Concentration-Time Curve) med odmernim intervalom (24); C_{max} = največja opažena koncentracija; E1 = estron; E2 = estradiol; NET = noretisteron; t_{max} = čas do največje opažene koncentracije.

Opomba: Prikazane so aritmetične sredine in standardni odkloni, razen za t_{max}, pri katerem sta prikazana mediana in razpon (najmanjša in največja vrednost). Vrednost AUC₀₋₂₄ je predstavljena v ng*h/ml za relugoliks in NET ter v pg*h/ml za nekonjugirani E2 in nekonjugirani E1. Vrednost C_{max} je predstavljena v ng/ml za relugoliks in NET ter v pg/ml za nekonjugirani E2 in nekonjugirani E1. Efektivni razpolovni čas za relugoliks je ocenjen iz stopenj kopičenja na podlagi vrednosti AUC po večkratnem odmerjanju 40 mg relugoliksa.

Absorpcija

Absorpcija relugoliksa po peroralni uporabi v glavnem poteka prek izločevalnega prenašalca P-gp, za katerega je relugoliks substrat. Po peroralni uporabi se relugoliks hitro absorbira, prvi vrh pa doseže 0,25 ure po odmerku, čemur sledita še eden ali dva poznejša absorpcijska vrha v obdobju do 12 ur po odmerku. Absolutna biološka uporabnost relugoliksa je 11,6 %. Po uporabi zdravila Ryeqo skupaj z visokokaloričnim obrokom z visoko vsebnostjo maščob se je AUC_{0-∞} relugoliksa zmanjšala za 38 %, C_{max} pa za 55 % v primerjavi z uporabo na tešče.

Po peroralni uporabi enkratnega odmerka zdravila Ryeqo na tešče so se koncentracije nekonjugiranega estradiola počasi povečevale, tako da so povprečne koncentracije dosegle maksimalne koncentracije 8 ur po odmerku. Po uporabi zdravila Ryeqo po zaužitju visokokaloričnega obroka z visoko

vsebnostjo maščob niso opazili klinično pomembnih učinkov hrane na izpostavljenost estradiolu ali estrogenskim presnovkom.

Po peroralni uporabi v črevesju in jetrih pride do hitre biotransformacije noretisteronacetata v noretisteron (NET). Po peroralni uporabi enkratnega odmerka zdravila Ryeqo na tešče so bile koncentracije NET najprej izmerljive 0,5 ure po odmerku, nato pa so hitro naraščale, tako da so povprečne koncentracije dosegle maksimalne koncentracije v 1 uri.

Učinki hrane

Uporaba s hrano je zmanjšala AUC relugoliksa za 38 %, C_{max} pa za 55 % v primerjavi z uporabo na tešče; vendar pa se zmanjšanje izpostavljenosti relugoliksi ne šteje za klinično pomembno. Klinično pomembnih učinkov hrane na izpostavljenost estradiolu, estrogenskim presnovkom ali noretisteronu niso opazili.

Porazdelitev

Od 68 % do 71 % relugoliksa se veže na človeške plazemske proteine, pri čemer je povprečno razmerje koncentracij v polni krvi in plazmi 0,78. Estradiol in noretisteron v krvnem obtoku se v podobnem obsegu vežeta na vezavni globulin za spolne hormone (SHBG – Sex Hormone-Binding Globulin; od 36 % do 37 %) in na albumin (61 %), le približno 1–2 % pa se ne vežeta. Vrednost navideznega volumna porazdelitve (V_z) 19×10^3 l iz študije absolutne biološke uporabnosti po intravenski uporabi kaže, da se relugoliks obsežno porazdeli po tkivih. Porazdelitev eksogenega in endogenega estradiola je podobna. Estrogeni se obsežno porazdelijo po telesu in so običajno v večjih koncentracijah prisotni v tarčnih organih spolnih hormonov.

Biotransformacija

In vitro študije kažejo, da so bili primarni encimi CYP, ki so prispevali k celokupni oksidativni presnovi relugoliksa v jetrih, CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %), oksidativna presnovka pa presnovek A, ki ga je tvoril CYP3A4/5, in presnovek B, ki ga je tvoril CYP2C8.

Presnova eksogenega in endogenega estradiola je podobna. Presnova estradiola poteka zlasti v jetrih in črevesju, pa tudi v tarčnih organih, in vključuje tvorbo manj aktivnih ali neaktivnih presnovkov, vključno z estronom, kateholestrogei ter več estrogen sulfati in glukuronidi. Estrogeni se izločijo z žolčem, hidrolizirajo in reabsorbirajo (enterohepatična cirkulacija) ter se v glavnem izločijo z urinom v biološko neaktivni obliki. Pri oksidaciji estrona in estradiola sodelujejo encimi iz skupine citokromov P450, zlasti CYP1A2, CYP1A2 (zunajjetrni), CYP3A4, CYP3A5 in CYP1B1 ter CYP2C9.

Najpomembnejši presnovki noretisterona so izomeri 5-alfa-dihidro-noretisterona in tetrahidro-noretisterona, ki se v glavnem izločajo z urinom v obliki sulfatnih ali glukuronidnih konjugatov.

Izločanje

Po absorpciji se približno 20 % relugoliksa izloči z urinom v obliki nespremenjene učinkovine, 80 % pa s presnovo po različnih manjših presnovnih poteh in/ali z žolčem v obliki nespremenjene učinkovine. Približno 38 % uporabljenega odmerka se izloči v obliki presnovkov (razen presnovka C) v blatu in urinu. Presnovek C, ki ga tvorijo črevesni mikroorganizmi, je primarni presnovek v blatu (51 %) in dodatno odraža neabsorbirano učinkovino.

Povprečni končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) relugoliksa, estradiola in noretisterona po uporabi enkratnega odmerka tablet zdravila Ryeqo je 61,5 ure, 16,6 ure oziroma 10,9 ure. Relugoliks doseže stanje dinamičnega ravnovesja po 12 do 13 dneh uporabe enkrat na dan. Stopnja kopičenja relugoliksa pri uporabi enkrat na dan je približno 2-kratna, kar odraža efektivni razpolovni čas približno 25 ur in podpira uporabo relugoliksa enkrat na dan.

Za E2 in NET so pri uporabi enkrat na dan poročali o stopnji kopičenja od 33 % do 47 %, vendar pa je pričakovati, da bo ob sočasni uporabi relugoliksa, ki je šibek induktor črevesne (predsystemske) presnove prek CYP3A, kopičenje E2 podobno ali nekoliko manjše.

Linearnost/nelinearnost

Relugoliks je pri uporabi odmerkov v razponu od 1 do 80 mg povezan s povečevanjem izpostavljenosti, ki je več kot sorazmerno z odmerkom, kar je najbolj izrazito pri odmerkih, večjih od 20 mg, in je verjetno povezan z nasičenjem P-gp v črevesju, kar povzroči povečanje biološke uporabnosti po peroralni uporabi.

Farmakokinetika relugoliksa po uporabi relugoliksa v odmerku 40 mg enkrat na dan je neodvisna od časa.

Posebne populacije

Pri farmakokinetičnih parametrih po enkratnem odmerku ni bilo razlik med zdravimi preskušankami, ki so bile Japonke ali belke, kar kaže na to, da farmakokinetika relugoliksa ni občutljiva na etnično pripadnost. Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da ni klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti relugolixu glede na starost, raso ali etnično pripadnost, telesno maso ali ITM. Ker sta tako estradiol kot noretisteronacetat dobro znani učinkovini kombiniranih hormonskih zdravil, študij pri posebnih populacijah bolnic niso izvedli.

Okvara ledvic

Po dajanju enkratnega 40-mg odmerka relugoliksa bolnicam s hudo okvaro ledvic se je izpostavljenost relugolixu na podlagi $AUC_{0-\infty}$ povečala za 1,5-krat, njegova C_{max} pa za 1,1-krat v primerjavi z zdravimi kontrolnimi preskušankami z normalnim delovanjem ledvic. Po dajanju enkratnega 40-mg odmerka relugoliksa bolnicam z zmerno okvaro ledvic sta se tako izpostavljenost relugolixu na podlagi $AUC_{0-\infty}$ kot njegova C_{max} povečali za 1,5-krat v primerjavi z zdravimi kontrolnimi preskušankami z normalnim delovanjem ledvic. Blaga okvara ledvic ni bila pomembna sopsremljivka pri nobenem farmakokinetičnem parametru relugoliksa v populacijskem farmakokinetičnem modelu. Čeprav je pri zdravljenju bolnic z zmerno ali hudo okvaro ledvic potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4), prilagajanje odmerka zdravila Ryeqo pri bolnicah z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Vpliva končne ledvične odpovedi s hemodializo ali brez nje na farmakokinetiko učinkovin zdravila Ryeqo, estradiola, noretisterona in relugoliksa, pri ženskah v predmenopavzi niso ocenjevali. Količina relugoliksa, estradiola ali noretisterona, ki jo odstrani hemodializa, ni znana.

Okvara jeter

Zdravilo Ryeqo se ne sme uporabljati pri bolnicah s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Prilagajanje odmerka zdravila Ryeqo pri bolnicah z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebno (glejte poglavje 4.2). Po dajanju enkratnega 40-mg odmerka relugoliksa bolnicam z blago okvaro jeter se je $AUC_{0-\infty}$ relugoliksa zmanjšala za 31 %, njegova C_{max} pa za 24 % v primerjavi z zdravimi kontrolnimi preskušankami z normalnim delovanjem jeter. Po dajanju enkratnega 40-mg odmerka relugoliksa bolnicam z zmerno okvaro jeter se je $AUC_{0-\infty}$ relugoliksa zmanjšala za 5 %, njegova C_{max} pa povečala za 1,2-krat v primerjavi z zdravimi kontrolnimi preskušankami z normalnim delovanjem jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih študij z relugolixom v kombinaciji z estradiolom in noretisteronacetatom niso izvedli. Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Pri brejih kuncih, ki so prejeli peroralne odmerke relugoliksa med obdobjem organogeneze, so opazili spontani splav in izgubo celotnega legla pri stopnjah izpostavljenosti (AUC), primerljivih s

tistimi pri priporočenem odmerku za človeka 40 mg/dan. Pri podganah niso opazili nobenih učinkov na razvoj zarodka in ploda; vendar pa pri tej živalski vrsti ne prihaja do pomembnega medsebojnega delovanja relugoliksa in receptorjev za GnRH.

Pri poskusnih živalih je estradiol oziroma estradiolvalerat imel smrtnosni učinek na zarodek že pri relativno majhnih odmerkih; opazili so malformacije sečil in feminizacijo moških plodov. Noretisteron je tako kot drugi progestogeni povzročil virilizacijo ženskih plodov pri podganah in opicah. Po velikih odmerkih noretisterona so opazili smrtnosne učinke na zarodek.

Dojenje

Pri doječih podganah, ki so jim 14. dan po kotitvi dali enkratni odmerek 30 mg/kg radioaktivno označenega relugoliksa, so bili relugoliks in/ali njegovi presnovki prisotni v mleku v koncentracijah, ki so bile 2 uri po odmerku do 10-krat večje kot v plazmi in so se zmanjšale na nizko raven v 48 urah po odmerku. Večino radioaktivnosti zaradi relugoliksa v mleku je prispeval relugoliks v nespremenjeni obliki.

Ocena tveganja za okolje

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da lahko relugoliks predstavlja tveganje za vodni ekosistem (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
manitol (E421)
natrijev karboksimetilškrob
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E572)
hipromeloza tipa 2910 (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete zdravila Ryeqo so pakirane v plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki vsebujejo sušilo in so zaprte z indukcijsko zatesnjeno, za otroke varno zaporko iz polipropilena. Ena plastenka vsebuje 28 tablet.

Velikosti pakiranja:
ena plastenka (28 tablet),

tri platenke (84 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3). Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. julij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Madžarska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmsko obložene tablete
relugoliks/estradiol/noretisteronacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg relugoliksa, 1 mg estradiola (v obliki hemihidrata) in 0,5 mg noretisteronacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet
3 × 28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA
IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Sušila ne smete zaužiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Madžarska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ryeqo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

PLASTENKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmsko obložene tablete
relugoliks/estradiol/noretisteronacetat

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

28 tablet

6. DRUGI PODATKI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

Sušila ne smete zaužiti.

Gedeon Richter Plc.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmsko obložene tablete relugoliks/estradiol/noretisteronacetat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ryeqo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ryeqo
3. Kako jemati zdravilo Ryeqo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ryeqo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ryeqo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ryeqo vsebuje učinkovine relugoliks, estradiol in noretisteronacetat. Uporabljamo ga za zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov (pogosto imenovanih miomi), ki so nerakavi tumorji maternice. Zdravilo Ryeqo uporabljamo pri odraslih ženskah (starejših od 18 let), preden nastopi menopavza.

Pri nekaterih ženskah lahko maternični leiomiomi povzročajo močno menstruacijsko krvavitev (»menstruacijo«) in bolečino v medenici (bolečino pod popkom). Zdravilo uporabljamo za zdravljenje leiomiomov, da bi zaustavili ali zmanjšali krvavitev ter zmanjšali bolečino in nelagodje v medenici, ki sta povezana z materničnimi leiomiomi.

To zdravilo vsebuje relugoliks, ki zavira določene receptorje v možganih, kar zmanjša tvorbo hormonov, ki spodbujajo jajčnike k tvorjenju estradiola in progesterona. Ko je delovanje teh receptorjev onemogočeno, se ravni estrogena in progesterona v krvnem obtoku telesa zmanjšajo. To zdravilo vsebuje tudi dve vrsti ženskih hormonov, in sicer estradiol, ki spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo estrogeni, in noretisteron, ki spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo progestogeni. Ta dva hormona v zdravilu Ryeqo pomagata vzdrževati hormonsko stanje, ki je podobno tistemu na začetku vašega menstruacijskega ciklusa, kar zmanjša vaše simptome in hkrati pomaga ohraniti trdnost vaših kosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ryeqo

Ne jemljite zdravila Ryeqo

Ne jemljite zdravila Ryeqo, če imate katero koli stanje, navedeno spodaj.
Če imate katero koli od spodaj navedenih stanj, morate obvestiti zdravnika:

- če ste **alergični** na relugoliks, estradiol, noretisteronacetat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate ali ste v preteklosti imeli **krvni strdek v krvni žili** v nogah (globoka venska tromboza), pljučih (pljučna embolija), srcu (srčni infarkt), možganih (možganska kap) ali katerem koli drugem delu telesa;
- če imate ali ste v preteklosti imeli bolezen, ki jo povzročajo krvni strdki v arterijah, kot je **srčni infarkt, možganska kap ali angina pectoris**;
- če imate **motnjo strjevanja krvi** (na primer pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, pomanjkanje antitrombina III ali faktor V Leiden);
- če imate **osteoporozo**;
- če imate **glavobole** s fokalnimi nevrološkimi simptomi, kot sta paraliza ali izguba nadzora nad mišicami, ali **migrene** z motnjami vida;
- če imate katero koli vrsto **raka**, ki ga lahko poslabša izpostavljenost ženskim spolnim hormonom, na primer **raka dojk ali spolnih organov**;
- če imate ali ste kdaj imeli **tumorje jeter**;
- če imate ali ste kdaj imeli **bolezen jeter** in se **vrednosti preiskav delovanja jeter** niso povrnile na normalno raven;
- če ste **noseči** ali menite, da **bi lahko bili noseči**, ali če **dojite**;
- če imate kakršno koli **krvavitev iz spolovil** neznanega izvora;
- če jemljete **hormonsko kontracepcijo** (na primer kontracepcijske tabletko) in njene uporabe ne želite prekiniti.

Če se katero koli zgoraj navedeno stanje prvič pojavi med jemanjem zdravila Ryeqo, takoj prenehajte jemati zdravilo in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Če ste negotovi glede česar koli, navedenega zgoraj, se pred začetkom jemanja zdravila Ryeqo posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ryeqo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vedeti morate, da ima večina žensk med zdravljenjem in še nekaj tednov po njem šibkejšo menstruacijsko krvavitev (menstruacijo) ali je sploh nima.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o vaši osebni in družinski anamnezi. Zdravnik bo moral tudi preveriti vaš krvni tlak in se prepričati, da niste noseči. Morda boste morali opraviti tudi klinični pregled in dodatne preglede, ki bodo potrebni zaradi vaših specifičnih zdravstvenih potreb in/ali težav, na primer pregled dojk in slikanje, s katerim bodo izmerili, kako močne so vaše kosti.

Prenehajte jemati zdravilo Ryeqo in poiščite nujno medicinsko pomoč, če opazite:

- katero koli stanje, navedeno v poglavju »Ne jemljite zdravila Ryeqo«;
- znake **bolezni jeter**:
 - rumeno obarvanje kože ali beločnic (zlatenica);
 - slabost ali bruhanje, vročino, hudo utrujenost;
 - temen urin, srbenje ali bolečino v zgornjem delu trebuha;
- veliko zvišanje **krvnega tlaka** (simptomi so lahko glavobol, utrujenost, omotica);
- **migreno**, ki se je pojavila prvič, ali neobičajno močne **glavobole**, ki so pogostejši kot prej;
- morebitne znake **krvnega strdka**, ki lahko pomenijo, da imate strdek v nogi (tj. globoka venska tromboza) ali v pljučih (tj. pljučna embolija), srčni infarkt ali možgansko kap. Za opis simptomov teh resnih stanj glejte poglavje »Zdravilo Ryeqo in tveganje za krvne strdke«;
- da ste **zanosili**.

Obvestite zdravnika, če za vas velja kar koli od naslednjega:

- če imate enega ali več **dejavnikov tveganja za nastanek krvnega strdka**, ki so navedeni spodaj;
- če imate **visok krvni tlak**;
- če imate **osteoporozo**;

- če imate **migrene**;
- če menite, da bi lahko bili **noseči**. Zdravljenje z zdravilom Ryeqo običajno povzroči znatno zmanjšanje menstruacijske krvavitve (»menstruacije«) ali jo celo prepreči, zato je težje prepoznati nosečnost.
- če imate ali ste v preteklosti imeli **depresijo**;
- če imate **bolezen ledvic**.

Zdravilo Ryeqo in tveganje za krvne strdke

Uporaba drugih zdravil, ki vsebujejo estrogen in progestogen, poveča tveganje za krvne strdke. Tveganje za krvne strdke pri uporabi zdravila Ryeqo ni bilo dokazano. Zdravilo Ryeqo zniža vrednosti estrogena do ravni, ki so podobne tistim na začetku običajnega menstruacijskega ciklusa.

Dejavniki, ki lahko pri vas povečajo tveganje za krvni strdek v veni in/ali arteriji:

- **višja starost** (zlasti nad približno 35 let);
- če imate prekomerno telesno maso (indeks telesne mase > **30 kg/m²**);
- če ste imeli **večji kirurški poseg** ali **ste morali dlje časa mirovati** (npr. zaradi noge v mavcu);
- če ste **pred kratkim rodili**;
- če je kdor koli v vaši ožji družini imel **krvni strdek v nogi, pljučih ali drugem organu, srčni infarkt** ali **možgansko kap v zgodnji starosti** (npr. pred 50. letom);
- če **kadite**;
- če imate težave s srcem (**bolezen srčnih zaklopk**, motnjo srčnega ritma, imenovano **atrijska fibrilacija**);
- če imate **sladkorno bolezen**;
- če imate nekatere bolezni, kot so **sistemski eritematozni lupus** (SLE – Systemic Lupus Erythematosus, bolezen, ki vpliva na naravni obrambni sistem telesa), **bolezen srpastih celic** (dedna bolezen rdečih krvnih celic), **Crohnova bolezen** ali **ulcerozni kolitis** (kronični vnetni črevesni bolezni) ali **rak**.

Tveganje za nastanek krvnega strdka narašča s številom dejavnikov, ki so prisotni.

Simptomi krvnega strdka so odvisni od tega, kje se krvni strdek pojavi.

Simptomi krvnega strdka v nogi (globoka venska tromboza (GVT))

Simptomi krvnega strdka v nogi, ki ga imenujemo globoka venska tromboza (GVT), lahko vključujejo:

- otekanje noge in/ali stopala ali otekanje vzdolž vene v nogi;
- bolečino ali občutljivost v nogi, ki je hujša med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi z rdečo ali spremenjeno barvo kože.

Simptomi krvnega strdka v pljučih (pljučna embolija (PE))

Simptomi krvnega strdka v pljučih, ki ga imenujemo pljučna embolija (PE), lahko vključujejo:

- nenaden pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja;
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano z ostro bolečino v prsnem košu;
- izkašljevanje krvi;
- hudo omotičnost ali občutek prazne glave;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Simptomi srčnega infarkta

Simptomi srčnega infarkta, ki ga imenujemo tudi miokardni infarkt, so lahko kratkotrajni in lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, rokah ali pod prsnico;
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko, trebuh;
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje;
- znojenje, slabost, bruhanje ali omotico;
- izjemno šibkost, tesnoba ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Simptomi možganske kapi

Simptomi možganske kapi lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, zlasti na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, otežen govor ali težave z razumevanjem drugih;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega vzroka;
- izgubo zavesti ali omedlevico z epileptičnim napadom ali brez njega.

Kirurški poseg

Če boste imeli kirurški poseg, obvestite kirurga, da jemljete zdravilo Ryeqo.

Tumorji jeter ali bolezen jeter

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale estrogene in progestogene, poročali o tumorjih jeter ali bolezni jeter. Če se pri vas pojavijo kateri koli simptomi zlatenice, se posvetujte z zdravnikom.

Okvara ledvic

Če se pojavi kakršno koli zmanjšanje količine urina ali če opazite kakršno koli zastajanje tekočine, ki povzroča otekanje nog, gležnjevi ali stopal, se posvetujte z zdravnikom.

Sprememba menstruacijskega ciklusa (vaše »menstruacije«)

Zdravljenje z zdravilom Ryeqo v prvih 30 dneh običajno povzroči znatno zmanjšanje menstruacijske krvavitve (vaše »menstruacije«) ali pa jo lahko celo prepreči. Če pa se pri vas še naprej pojavlja čezmerna krvavitev, obvestite zdravnika.

Depresija

Če se pri vas pojavijo spremembe razpoloženja ali kateri koli simptomi depresije, se posvetujte z zdravnikom.

Povišan krvni tlak

V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Ryeqo povzroči rahlo povišanje krvnega tlaka. Če se pri vas pojavijo kateri koli simptomi povišanega krvnega tlaka, se posvetujte z zdravnikom.

Zdrs in iztis materničnega leiomioma

Maternični leiomiomi lahko nastanejo kjer koli v mišični steni maternice, vključno s podsluznico, ki je tanka plast tkiva v maternici. Pri nekaterih ženskah lahko maternični leiomiom izstopi ali zdrsne skozi maternični vrat v nožnico, kar lahko znatno poslabša krvavitev iz maternice ali bolečino. Če se ponovno pojavi huda krvavitev iz maternice, potem ko so se vaši simptomi med zdravljenjem z zdravilom Ryeqo že izboljšali, se posvetujte z zdravnikom.

Bolezni žolčnika

Nekatere ženske, ki so jemale hormona estrogen in progestogen, vključno z zdravilom Ryeqo, so poročale o boleznih žolčnika (žolčnih kamnih ali vnetju žolčnika). Če se pojavi neobičajno huda bolečina pod prsnim košem ali v zgornjem delu trebuha, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravila Ryeqo ne smejo jemati otroci, mlajši od 18 let, ker varnost in učinkovitost zdravila Ryeqo pri tej starostni skupini nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Ryeqo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Posvetujte se z zdravnikom, če jemljete katero koli od spodaj navedenih zdravil, saj ta zdravila lahko vplivajo na zdravilo Ryeqo oziroma zdravilo Ryeqo lahko vpliva na njih:

- nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje **epilepsije** (npr. karbamazepin, topiramet, fenitoin, fenobarbital, primidon, okskarbazepin, felbamat);
- nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti/sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti (**HIV/AIDS**) (npr. ritonavir, efavirenz);
- nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje **virusa hepatitisa C (HCV – Hepatitis C Virus)** (npr. boceprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir, telaprevir, glekaprevir);
- nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje **glivičnih okužb** (npr. ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, griseofulvin);
- nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje **bakterijskih okužb** (npr. rifampicin, rifabutin, klaritromicin, eritromicin, gentamicin, tetraciklin, griseofulvin);
- nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje **visokega krvnega tlaka v arterijah pljuč** (npr. bosentan);
- nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje **visokega krvnega tlaka** (npr. diltiazem, karvedilol, verapamil);
- nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje **nerednega bitja srca** (npr. amjodaron, dronedaron, propafenon, kinidin, verapamil);
- nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje **angine pectoris** (npr. ranolazin, karvedilol, verapamil);
- nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za preprečevanje zavrnitve organa **po presaditvi** (npr. ciklosporin);
- zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*).

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Ryeqo, če ste noseči ali dojite. Če menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Če zanosite, prenehajte jemati zdravilo Ryeqo in se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Ryeqo prepreči ovulacijo, zato ni verjetno, da bi med uporabo zdravila Ryeqo zanosili, če ga uporabljate v skladu s priporočili. Ovulacija in menstruacijska krvavitev se bosta po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ryeqo hitro ponovno pojavili, zato je takoj po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ryeqo treba začeti uporabljati drugo kontracepcijo.

Morda bo trajalo nekaj časa, preden bo zdravilo Ryeqo popolnoma preprečilo ovulacijo, kar bo odvisno od tega, kateri dan ciklusa boste začeli jemati zdravilo Ryeqo; zato morate prvi mesec po začetku zdravljenja z zdravilom Ryeqo uporabljati nehormonsko kontracepcijo (npr. kondome).

Če izpustite odmerke 2 ali več dni zapored, morate naslednjih 7 dni zdravljenja uporabljati nehormonsko kontracepcijo (npr. kondome).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ryeqo nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Laboratorijske preiskave

Če potrebujete preiskavo krvi ali urina, zdravniku ali osebju laboratorija povejte, da jemljete zdravilo Ryeqo, saj to zdravilo lahko vpliva na izvide nekaterih preiskav.

Zdravilo Ryeqo vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Ryeqo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta na dan.

Tableto je treba pogoltniti vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje in z nekaj tekočine.

Priporočljivo je, da zdravilo Ryeqo začnete jemati v prvih 5 dneh po začetku menstruacijske krvavitve. Če ga začnete jemati kateri koli drug dan menstruacijskega ciklusa, se na začetku lahko pojavi neredna ali močnejša krvavitev.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ryeqo, kot bi smeli

Po zaužitju več odmerkov tega zdravila hkrati niso poročali o resnih škodljivih učinkih. Veliki odmerki estrogena lahko povzročijo občutek slabosti in bruhanje ter krvavitev iz nožnice. Če ste vzeli preveč tablet zdravila Ryeqo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ryeqo

Če ste izpustili odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nato naslednji dan vzemite naslednjo tableto ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Ryeqo

Če želite prenehati jemati zdravilo Ryeqo, se najprej posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo pojasnil, kakšne so posledice prenehanja zdravljenja, in se z vami pogovoril o drugih možnostih.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi zdravila Ryeqo so poročali o spodaj navedenih neželenih učinkih, ki so razvrščeni po pogostosti pojavljanja.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnic):

- vročinski obliv;
- čezmerna, neredna ali dolgotrajna krvavitev iz maternice;
- izguba las in dlak;
- zmanjšano zanimanje za spolnost;
- razdražljivost;
- povečano znojenje;
- zatrdlina v tkivu dojke (cista dojke);
- prebavne motnje;
- nočno znojenje.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnic):

- iztis materničnega mioma (leiomiom popolnoma ali delno izstopi iz nožnice, kar običajno spremlja povečana krvavitev iz nožnice).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ryeqo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji škatli in plastenki poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ryeqo

- Učinkovine so relugoliks, estradiol in noretisteronacetat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg relugoliksa, 1 mg estradiola in 0,5 mg noretisteronacetata.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, manitol (E421), natrijev karboksimetilškrob, hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E572), hipromeloza tipa 2910 (E464), titanov dioksid (E171), triacetin (E1518), rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Ryeqo in vsebina pakiranja

Zdravilo Ryeqo je svetlo rumena do rumena okrogla filmsko obložena tableta premera 8 mm z oznako »415« na eni strani in brez oznake na drugi. Na voljo je v plastenkah, ki vsebujejo 28 filmsko obloženih tablet. Vsaka plastenka vsebuje tudi sušilo in je zaprta z indukcijsko zatesnjeno, za otroke varno zaporko.

Velikosti pakiranja:
ena plastenka (28 tablet),
tri plastenke (84 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Madžarska

Proizvajalec (mesta, odgovorna za sproščanje serij)

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Madžarska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.