

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg relugoliksa, 1 mg estradiola (u obliku hemihidrata) i 0,5 mg noretisteronacetata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži približno 80 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetložuta do žuta, okrugla filmom obložena tableta od 8 mm s oznakom „415” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ryeqo je indiciran u odraslih žena reproduktivne dobi:

- za liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice
- za simptomatsko liječenje endometrioze u žena kod kojih je endometrioza prethodno liječena farmakološki ili kirurški (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Ryeqo treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju fibroida maternice i/ili endometrioze.

Doziranje

Potrebno je uzeti jednu tabletu lijeka Ryeqo jedanput na dan, u približno isto vrijeme, sa ili bez hrane. Tablete treba uzeti s malo tekućine prema potrebi (vidjeti dio 5.2).

Smanjenje mineralne gustoće kosti (BMD) i osteoporoza

Nakon godinu dana liječenja preporučuje se snimanje dvoenergetskom apsorpcijom X-zraka (engl. *dual X-ray absorptiometry*, DXA). U bolesnica s čimbenicima rizika za osteoporozu ili gubitak koštane mase preporučuje se snimanje DXA-om prije početka liječenja lijekom Ryeqo (vidjeti dio 4.4).

Početak liječenja

Prije početka liječenja lijekom Ryeqo mora se isključiti trudnoća.

Na početku liječenja potrebno je uzeti prvu tabletu u roku od 5 dana od početka menstruacijskog krvarenja. Ako liječenje započinje na koji drugi dan menstruacijskog ciklusa, na početku može doći do neredovitog i/ili obilnog krvarenja.

Ryeqo se može uzimati bez prekida. Prekid liječenja potrebno je razmotriti kada bolesnica uđe u menopauzu jer s početkom menopauze može doći do regresije simptoma i fibroida maternice i endometrioze.

Kontraceptivna svojstva lijeka Ryeqo

Prije početka liječenja treba prekinuti svaku hormonsku kontracepciju jer je istodobna primjena hormonskih kontraceptiva kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Nehormonske metode kontracepcije moraju se primjenjivati tijekom najmanje jednog mjeseca od početka liječenja lijekom Ryeqo.

Nakon najmanje mjesec dana primjene lijeka Ryeqo, Ryeqo inhibira ovulaciju u žena koje uzimaju preporučenu dozu i pruža odgovarajuću kontracepciju.

Žene reproduktivne dobi mora se obavijestiti da će se ovulacija vratiti ubrzo nakon prekida liječenja. Zbog toga se prije prekida liječenja mora s bolesnicom razgovarati o odgovarajućim metodama kontracepcije i neposredno nakon prekida liječenja započeti s primjenom alternativnih metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.4).

Propuštene tablete

U slučaju propuštanja jedne tablete, potrebno je uzeti propuštenu tabletu što je prije moguće i potom nastaviti idućeg dana uzimanjem tablete u uobičajeno vrijeme.

Ako se propuste dvije ili više tableta tijekom nekoliko uzastopnih dana, može doći do smanjenja kontracepcijske zaštite. Potrebno je primijeniti nehormonsku metodu kontracepcije tijekom sljedećih 7 dana liječenja (vidjeti dio 4.6).

Posebne populacije

Starije osobe

Nema relevantne primjene lijeka Ryeqo u starijih osoba za ove indikacije.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Ryeqo u bolesnica s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Ryeqo u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Ryeqo je kontraindiciran u žena s teškom bolesti jetre ako se vrijednosti jetrene funkcije nisu vratile na normalnu razinu (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Ryeqo u djece mlađe od 18 godina za indikaciju liječenja simptoma fibroida maternice.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ryeqo u djece mlađe od 18 godina za liječenje endometrioze nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Ryego se može uzimati s hranom ili bez nje. Tablete treba uzeti s malo tekućine prema potrebi.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Venski tromboembolijski događaj, prethodni ili postojeći (npr. duboka venska tromboza, plućna embolija).
- Arterijska tromboembolijska kardiovaskularna bolest, prethodna ili postojeća (npr. infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, ishemijska bolest srca).
- Potvrđeni trombofilni poremećaji (npr. nedostatak proteina C, nedostatak proteina S ili nedostatak antitrombina ili rezistencija na aktivirani protein C (APC), uključujući faktor V Leiden (vidjeti dio 4.4)).
- Potvrđena osteoporoza.
- Glavobolje sa žarišnim neurološkim simptomima ili migrene s aurom (vidjeti dio 4.4).
- Potvrđene ili sumnja na zloćudne bolesti osjetljive na spolne steroide (npr. spolnih organa ili dojki).
- Prisutnost ili povijest tumora jetre (benignih ili malignih) (vidjeti dio 4.4).
- Prisutnost ili povijest teške bolesti jetre sve dok se vrijednosti jetrene funkcije ne vrate na normalnu razinu.
- Trudnoća ili sumnja na trudnoću i dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Genitalno krvarenje nepoznate etiologije.
- Istodobna primjena hormonskih kontraceptiva.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ryego se smije propisati samo nakon pažljivo utvrđene dijagnoze.

Medicinski pregled/savjetovanje

Prije prvog ili ponovnog uvođenja lijeka Ryego mora se uzeti u obzir cjelokupna povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu). Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima pri uporabi (vidjeti dio 4.4). Tijekom liječenja obvezno je provođenje redovitih pregleda prema standardima kliničke prakse.

Prije početka primjene lijeka Ryego treba prekinuti svaku hormonsku kontracepciju (vidjeti dio 4.3). Nehormonske metode kontracepcije moraju se primjenjivati tijekom najmanje jednog mjeseca od početka liječenja. Prije prve primjene ili ponovnog uvođenja lijeka Ryego mora se isključiti trudnoća.

Rizik za nastanak tromboembolijskih događaja

Primjena lijekova koji sadrže estrogen i progestagen povećava rizik od arterijske ili venske tromboembolije (ATE ili VTE) u odnosu na rizik kada se ne primjenjuju.

Rizik od ATE/VTE s lijekom Ryego nije ustanovljen. Ryego sadrži niže doze estrogena i progestagena od doza korištenih u kombiniranim hormonskim kontraceptivima koji se daju u kombinaciji s relugolksom, antagonistom receptora gonadotropin-oslobađajućeg hormona (engl. gonadotropin-releasing hormone, GnRH) koji suprimira produkciju estrogena i progesterona u jajnicima. Razine estradiola uz Ryego su u granicama zapaženim tijekom rane folikularne faze menstrualnog ciklusa (vidjeti dio 5.1).

Ako se pojavi ATE/VTE, liječenje se odmah mora prekinuti. Ryego je kontraindiciran u žena s prethodnom ili postojećom venskom ili arterijskom tromboembolijskom bolešću (vidjeti dio 4.3).

Čimbenici rizika za vensku tromboemboliju (VTE)

Rizik za venske tromboembolijske komplikacije u žena koje koriste lijek s estrogenom i progestagenom može se znatno povećati ako kod žene postoje dodatni čimbenici rizika, posebice ako postoji više njih (vidjeti tablicu 1. u nastavku).

Tablica 1. Čimbenici rizika za VTE

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase [ITM] veći od 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat ili velika trauma	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu lijeka (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje četiri tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu dva tjedna od potpune remobilizacije.
Pozitivna obiteljska anamneza (VTE) u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine života.	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu se mora uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni lijeka.
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE-om	Rak, sistemski eritemski lupus, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica.
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života.

Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, osobito u razdoblju babinja od 6 tjedana (za informacije o „Trudnoći i dojenju” vidjeti dio 4.6).

Simptomi VTE-a (duboke venske tromboze i plućne embolije)

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju Ryeqo.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi,
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju,
- povećanu toplinu zahvaćene noge; crvenilo ili promjenu boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja,
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom,
- oštru bol u prsištu,
- jaku ošamućenost ili omaglicu,
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca.

Neki od ovih simptoma (npr. „nedostatak zraka”, „kašalj”) nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih putova).

Čimbenici rizika za arterijsku tromboemboliju (ATE)

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu lijekova koji sadrže estrogen/progestagen s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog inzulta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

Rizik za arterijske tromboembolijske komplikacije u žena koje koriste lijek s estrogenom i progestagenom može se znatno povećati ako kod žene postoje dodatni čimbenici rizika, posebice ako postoji više njih (vidjeti tablicu 2. u nastavku).

Tablica 2. Čimbenici rizika za ATE

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života.
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti ovaj lijek.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase [ITM] veći od 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase.
Pozitivna obiteljska anamneza (ATE) u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine života.	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu se mora uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni lijeka.
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene lijeka (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlog trenutnog prekida primjene.
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atrijsa, dislipoproteinemija i sistemski eritemski lupus.

Simptomi ATE-a

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da hitno potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju Ryeqo.

Simptomi cerebrovaskularnog infarkta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela,
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglicu, gubitak ravnoteže ili koordinacije,
- iznenadnu smetenost, poteškoće s govorom ili razumijevanjem,
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka,
- iznenadnu, jaku ili dugotrajnu glavobolju bez poznatog uzroka,
- gubitak svijesti ili nesvjesticu sa ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, osjećaj težine, stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili iza prsne kosti,
- nelagodu koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, trbuh,
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje,
- znojenje, mučninu, povraćanje ili omaglicu,
- izrazitu slabost, anksioznost ili nedostatak zraka,
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca.

Rizik od gubitka koštane mase

Nakon početnog smanjenja mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) koje nije bilo klinički relevantno, gustoća kostiju se stabilizirala nakon 12-24 tjedna liječenja i nakon toga ostala stabilna (mjereno do 2 godine). Srednja vrijednost smanjenja BMD-a tijekom prve godine liječenja lijekom Ryeqo bila je 0,69%.

Međutim, smanjenja od >3% zabilježena su u 21% bolesnika. Stoga se preporučuje snimanje DXA-om nakon prvih 52 tjedna liječenja i nakon toga kada se smatra prikladnim. Ovisno o stupnju promjene BMD-a, možda će biti potrebno preispitati korist i rizike nastavka liječenja lijekom Ryeqo.

Prije započinjanja liječenja potrebno je razmotriti koristi i rizike od lijeka Ryeqo u bolesnika koje u anamnezi imaju prijelom uz minimalnu traumu ili druge čimbenike rizika za osteoporozu ili gubitak kosti, uključujući one koje uzimaju lijekove koji mogu utjecati na BMD. U tih bolesnika preporučuje se snimanje DXA-om prije započinjanja liječenja lijekom Ryeqo. Liječenje lijekom Ryeqo ne smije se započinjati ako rizik povezan s gubitkom BMD-a nadmašuje moguću korist od liječenja.

Tumori jetre ili bolest jetre

Ryeqo je kontraindiciran u žena s tumorom jetre (dobroćudnim ili zloćudnim) ili s bolesti jetre dokle god se vrijednosti jetrene funkcije ne vrate na normalnu razinu (vidjeti dio 4.3). Liječenje se mora prekinuti ako se razvije žutica.

U kliničkim ispitivanjima u < 1% ispitanica liječenih lijekom Ryeqo primijećene su asimptomatske prolazne povišene vrijednosti alanin aminotransferaze u serumu (ALT) čija je vrijednost barem 3 puta veća od gornje granične vrijednosti referentnog raspona. U slučaju akutnih abnormalnosti u jetrenim probama možda će biti potrebno prekinuti primjenu lijeka Ryeqo dok se rezultati jetrenih proba ne vrate u normalno stanje.

Oštećenje bubrežne funkcije

Izloženost relugolixu povećana je u bolesnica s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2), iako nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2). Nije poznato koja se količina relugoliksa uklanja hemodijalizom.

Promjene obrasca menstruacijskog krvarenja

Bolesnice je potrebno informirati da Ryeqo obično uzrokuje smanjenje gubitka krvi menstruacijom ili amenoreju u roku od prva 2 mjeseca liječenja.

U većine žena koje su dobivale Ryeqo za liječenje fibroida maternice zabilježena je amenoreja (51,6%) ili cikličko krvarenje (15,4%), a ostale (31,9%) su imale nepravilan obrazac krvarenja prilikom procjene u 24. tjednu. Nadalje, amenoreja je prilikom procjene u 52. tjednu i 104. tjednu zabilježena u 70,6% odnosno 58,3% žena koje su dobivale Ryeqo.

U većine bolesnica s endometrioza (65,2%), amenoreja je zabilježena prilikom procjene u 24. tjednu, a u njih 76,6% odnosno 82,3% zabilježena je prilikom procjene u 52. odnosno 104. tjednu.

U slučaju prekomjernog krvarenja koje ne prestaje, bolesnice moraju obavijestiti svojeg liječnika.

Kontraceptivna svojstva lijeka Ryeqo

Ryeqo pruža odgovarajuću kontracepciju kada se primjenjuje najmanje 1 mjesec (vidjeti dio 4.2). Međutim, žene reproduktivne dobi mora se obavijestiti da se ovulacija obično brzo vrati nakon prekida liječenja. Stoga je potrebno započeti s alternativnom metodom kontracepcije odmah nakon prekida liječenja.

Smanjena mogućnost prepoznavanja trudnoće

Žene koje uzimaju lijek Ryeqo često iskuse amenoreju ili smanjenje količine, intenziteta ili trajanja menstruacijskog krvarenja.

Ova promjena obrasca menstruacijskog krvarenja može smanjiti mogućnost pravovremenog prepoznavanja trudnoće. U slučaju sumnje na trudnoću obavite test na trudnoću i prekinite liječenje ako trudnoća bude potvrđena.

Prolaps ili ekspanzija fibroida maternice

Submukozni fibroidi maternice su česti (15% do 20% žena s fibroidima maternice), a u nekih žena može doći do prolapsa fibroida kroz vrat maternice ili ekspanzije, ponekad uz privremeno pogoršanje krvarenja iz maternice. Žene s potvrđenim submukoznim fibroidima maternice ili sumnjom na submukozne fibroide maternice moraju biti obaviještene o mogućnosti prolapsa ili ekspanzije fibroida maternice tijekom primjene lijeka Ryeqo i trebaju kontaktirati svog liječnika ako se jako krvarenje ponovno pojavi nakon što su se simptomi krvarenja popravili tijekom primjene lijeka Ryeqo.

Depresija

Pažljivo motrite žene s anamnezom depresije i prekinite primjenu lijeka Ryeqo ako se depresija počne javljati u ozbiljnoj mjeri. Podaci o povezanosti lijeka Ryeqo ili drugih lijekova koji sadrže estradiol i progestine s nastupom depresije ili pogoršanjem postojeće depresije su ograničeni. Ženama se mora savjetovati da se obrate svom liječniku u slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresivnosti, uključujući i razdoblje ubrzo nakon početka liječenja.

Hipertenzija

Premda su zabilježena blaga povišenja krvnog tlaka u žena koje su uzimale lijek Ryeqo, klinički značajna povišenja su rijetka. Međutim, ako dođe do razvoja klinički značajne hipertenzije za vrijeme uzimanja lijeka Ryeqo, potrebno je liječiti hipertenziju i procijeniti korist od nastavka liječenja. U slučaju prekida primjene lijeka Ryeqo, primjena se može nastaviti ako se antihipertenzivima mogu postići normalne vrijednosti krvnog tlaka.

Bolest žučnog mjehura

Zabilježeno je da se stanja kao što su bolest žučnog mjehura, kolelitijaza i kolecistitis javljaju ili pogoršavaju s primjenom estrogena i progestagena, uključujući Ryeqo, ali dokazi o povezanosti s lijekom Ryeqo nisu uvjerljivi.

Laboratorijske pretrage

Primjena estrogena i progestagena može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske parametre jetrene, tiroidne, adrenalne i bubrežne funkcije, razine proteina (nosača) u plazmi, primjerice globulina koji veže kortikosteroide i lipid/lipoproteinske frakcije, parametre metabolizma ugljikohidrata te vrijednosti koagulacije i fibrinolize. Promjene uglavnom ostaju u granicama normalnih laboratorijskih nalaza.

Laktoza

Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Preporuke u pogledu interakcija s lijekom Ryeqo temelje se na procjenama interakcija pojedinačnih komponenti.

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na komponente lijeka Ryeqo

Relugoliks

Oralni inhibitori P-glikoproteina (P-gp):

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Ryeqo s oralnim inhibitorima P-glikoproteina. Relugoliks je supstrat P-glikoproteina (vidjeti dio 5.2) i u ispitivanju interakcija s eritromicinom, koji je inhibitor P-glikoproteina i srednje jak inhibitor citokroma P450 (CYP) 3A4, površina pod krivuljom (AUC) i maksimalna koncentracija (C_{max}) relugoliksa povećale su se 4,1 odnosno 3,8 puta. Istodobna primjena inhibitora P-glikoproteina može povećati izloženost relugoliksu, što uključuje neke antiinfektivne lijekove (npr. eritromicin, klaritromicin, gentamicin, tetraciklin), antimikotike (ketokonazol, itrakonazol), antihipertenzive (npr. karvedilol, verapamil), antiaritmike (npr. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin), antianginalne lijekove (npr. ranolazin), ciklosporin, inhibitore proteaze za virus humane imunodeficijencije (HIV) ili inhibitore proteaze za virus hepatitisa C (HCV) (npr. ritonavir, telaprevir). Ako je neizbježna istodobna primjena s oralnim inhibitorima P-glikoproteina koji se uzimaju jedanput ili dvaput na dan (npr. azitromicin), najprije primijenite Ryeqo i osigurajte

vremenski razmak do doziranja inhibitora P-glikoproteina od najmanje 6 sati te češće pratite bolesnice zbog mogućih nuspojava.

Jaki induktori citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i/ili P-glikoproteina:

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Ryeqo s jakim induktorima citokroma CYP3A4 i/ili P-glikoproteina. U kliničkom ispitivanju interakcija s rifampicinom, jakim induktorom citokroma CYP3A4 i P-glikoproteina, vrijednosti C_{max} i AUC relugoliksa smanjile su se za 23% odnosno 55%. Lijekovi koji uzrokuju jaku indukciju citokroma CYP3A4 i/ili P-glikoproteina, kao što su antikonvulzivi (npr. karbamazepin, topiramat, fenitoin, fenobarbital, primidon, okskarbazepin, felbamat), antiinfektivni lijekovi (npr. rifampicin, rifabutin, grizeofulvin); gospina trava (*Hypericum perforatum*); bosentan te inhibitori proteaza HIV-a ili HCV-a (npr. ritonavir, boceprevir, telaprevir) i nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (npr. efavirenz), mogu smanjiti koncentracije relugoliksa u plazmi i kao posljedicu imati smanjeni terapijski učinak.

Inhibitori citokroma CYP3A4

Istodobna primjena relugoliksa s jakim inhibitorima citokroma CYP3A4 bez inhibicije P-glikoproteina (vorikonazol) nije povećala izloženost relugoliksu na klinički značajan način. Nadalje, u kliničkom ispitivanju interakcije, istodobna primjena s atorvastatinom, slabim inhibitorom enzima CYP3A4, nije promijenila izloženost relugoliksu na klinički značajan način.

Učinci istodobno primjenjivanih lijekova na izloženost relugoliksu, zabilježeni u kliničkim ispitivanjima, te vezane preporuke sažeto su prikazani u tablici 3.

Tablica 3. Učinci istodobno primjenjivanih lijekova na izloženost relugoliksu ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} ; u padajućem nizu prema veličini učinka), zabilježeni u kliničkim ispitivanjima, te vezane preporuke

Režim primjene lijeka u interakciji	Režim primjene relugoliksa	Promjena vrijednosti $AUC_{0-\infty}$ relugoliksa	Promjena vrijednosti C_{max} relugoliksa	Preporuka
eritromicin 500 mg četiri puta na dan, višekratne doze	40 mg, jednokratna doza	4,1 put ↑	3,8 puta ↑	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Ryeqo s eritromicinom i drugim oralnim inhibitorima P-glikoproteina. Ako se istodobna primjena s oralnim inhibitorima P-glikoproteina koji se uzimaju jedanput ili dvaput na dan (npr. azitromicin) ne može izbjeći, najprije treba primijeniti Ryeqo, a zatim inhibitor P-glikoproteina najmanje 6 sati kasnije te češće pratiti bolesnice zbog mogućih nuspojava.
azitromicin 500 mg, jednokratna doza	120 mg, jednokratna doza**	1,5 puta ↑	1,6 puta ↑	
azitromicin 500 mg, jednokratna doza, 6 sati nakon primjene relugoliksa		1,4 puta ↑	1,3 puta ↑	
vorikonazol 200 mg dvaput na dan, višekratne doze	40 mg, jednokratna doza	51% ↑	21% ↑	Ne preporučuje se prilagodba doze kod istodobne primjene relugoliksa i inhibitora

flukonazol 200 mg jedanput na dan, višekratne doze	40 mg, jednokratna doza	19%↑	44% ↑	enzima CYP3A4 koji ne inhibiraju P-glikoprotein.
atorvastatin 80 mg jedanput na dan, višekratne doze	40 mg, jednokratna doza	5%↓	22%↓	
rifampicin 600 mg jedanput na dan, višekratne doze	40 mg, jednokratna doza	55%↓	23%↓	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Ryeqo s rifampicinom i drugim lijekovima koji su ujedno induktori P-glikoproteina i jaki induktori enzima CYP3A4 jer bi se mogla smanjiti djelotvornost relugoliksa u lijeku Ryeqo.

*Podaci izraženi kao faktor promjene (x puta) predstavljaju omjer vrijednosti zabilježene kod istodobne primjene i one zabilježene kod primjene samo relugoliksa. Podaci izraženi kao postotna promjena (x%) odnose se na postotnu razliku u odnosu na vrijednost zabilježenu kod primjene samo relugoliksa.

**Za dodatne pojedinosti provjerite sažetak opisa svojstava lijeka za Orgovyx, učinak za dozu od 40 mg nije ispitan, ali se očekuje da će biti veći.

Povećanje je označeno kao „↑“, a smanjenje kao „↓“.

AUC=površina ispod krivulje; C_{max}= maksimalna koncentracija

Estradiol i noretisteronacetat

Inhibitori citokroma CYP3A4:

Lijekovi koji inhibiraju aktivnost jetrenih enzima koji metaboliziraju lijekove, npr. ketokonazol, mogu povećati cirkulirajuće koncentracije estrogena i noretisterona koji su komponente lijeka Ryeqo.

Induktori CYP enzima:

Metabolizam estrogena i progestagena može povećati istodobna primjena tvari za koje je poznato da induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove, specifično enzime citokroma P450, kao što su antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karamazepin) i antiinfektivi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir i nelfinavir, premda poznati kao jaki inhibitori, također su induktori te mogu smanjiti izloženost estrogenu i progestagenu.

Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) mogu inducirati metabolizam estrogena i progestagena. Klinički je utvrđeno da povećanje metabolizma estrogena može dovesti do smanjene učinkovitosti u pogledu zaštite od gubitka kosti. Stoga se ne preporučuje dugotrajna istodobna primjena induktora jetrenih enzima s lijekom Ryeqo.

Mogućnost utjecaja komponenata lijeka Ryeqo na druge lijekove

Relugoliks:

Relugoliks je slab induktor citokroma CYP3A4. Nakon istodobne primjene s dnevnim dozama relugoliksa od 40 mg, vrijednosti AUC i C_{max} midazolama, osjetljivog supstrata CYP3A4, smanjile su se za 18% odnosno 26%. Međutim, na temelju kliničkog ispitivanja s midazolamom, ne očekuju se klinički značajni učinci relugoliksa na druge supstrate CYP3A4.

Relugoliks je inhibitor proteina rezistencije raka dojke (BCRP) *in vitro* pa je stoga provedeno ispitivanje interakcije s rosuvastatinom, koji je supstrat BCRP-a i organskog anionskog transportnog polipeptida 1B1 (OATP1B1). Nakon istodobne primjene s dnevnim dozama relugoliksa od 40 mg, vrijednosti AUC i C_{max} rosuvastatina smanjile su se za 13% odnosno 23%. Učinci se ne smatraju klinički značajnima pa se ne preporučuju prilagodbe doza rosuvastatina nakon istodobne primjene.

Klinički učinci lijeka Ryeqo na druge supstrate BCRP-a nisu procijenjeni i nije poznata važnost za druge supstrate BCRP-a.

Relugoliks može uzrokovati saturaciju crijevnog P-glikoproteina u dozi od 40 mg jer je farmakokinetika relugoliksa više nego proporcionalna dozi unutar raspona doza od 10 do 120 mg, što bi moglo rezultirati povećanom apsorpcijom istodobno primijenjenih lijekova koji su osjetljivi supstrati P-glikoproteina. Nakon istodobne primjene s relugoliksom nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici dabigatraneteksilata (supstrata P-glikoproteina); ne očekuju se klinički značajni učinci relugoliksa na druge supstrate P-glikoproteina.

Estradiol i noretisteronacetat:

Lijekovi koji sadrže estrogen i progestagen mogu utjecati na metabolizam nekih drugih djelatnih tvari. U skladu s time, koncentracije u plazmi mogu se povišiti (npr. ciklosporin) ili sniziti (npr. lamotrigin) s primjenom lijeka Ryeqo. Za te lijekove može biti potrebna prilagodba doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Ryeqo inhibira ovulaciju u žena koje uzimaju preporučenu dozu i pruža odgovarajuću kontracepciju. Preporučuje se primjena nehormonske metode kontracepcije tijekom jednog mjeseca od početka liječenja i 7 dana nakon propuštene 2 uzastopne doze ili više njih. Istodobna primjena hormonskih kontraceptiva je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Žene u reproduktivnoj dobi mora se obavijestiti da će se ovulacija vratiti ubrzo nakon prestanka primjene lijeka Ryeqo. Zbog toga se prije prekida liječenja mora s bolesnicom razgovarati o odgovarajućim metodama kontracepcije i neposredno nakon prekida liječenja započeti s primjenom alternativnih metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Podaci o primjeni relugoliksa u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su da izlaganje relugoliksu u ranoj trudnoći može povećati rizik od ranog gubitka trudnoće (vidjeti dio 5.3). Na temelju farmakoloških učinaka nije moguće isključiti štetan učinak na trudnoću.

Ryeqo je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Prekinite primjenu lijeka ako dođe do trudnoće.

Zabilježen je malo ili nimalo povećan rizik od štetnih učinaka u djece koju su rodile žene koje su nehotice uzimale estrogene i progestagene kao oralnu kontracepciju za vrijeme rane trudnoće. Povećani rizik od VTE-a u postporođajnom razdoblju mora se uzeti u obzir pri ponovnom uvođenju lijeka Ryeqo (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Rezultati nekliničkih ispitivanja ukazuju na to da se relugoliks izlučuje u mlijeko ženki štakora za vrijeme laktacije (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o prisutnosti relugoliksa ili njegovih metabolita u ljudskom mlijeku ili njegovom utjecaju na dojenje djeteta. Mjerljive razine estrogena i progestagena zabilježene su u majčinom mlijeku žena koje primaju terapiju estrogenom i progestagenom. Nije moguće isključiti utjecaj na dojenje novorođenčad/djeteta.

Dojenje je kontraindicirano za vrijeme primjene lijeka Ryeqo (vidjeti dio 4.3) i tijekom 2 tjedna nakon prekida primjene lijeka Ryeqo.

Plodnost

Ryeqo inhibira ovulaciju i često uzrokuje amenoreju. Ovulacija i menstruacijsko krvarenje vratit će se ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 5.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ryeqo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave lijeka u bolesnica liječenih zbog fibroida maternice ili endometrioze bile su glavobolja (13,2%), navale vrućine (10,3%) i krvarenje iz maternice (5,8%).

Nuspojave navedene u tablici 4. klasificirane su prema učestalosti i organskim sustavima. U pojedinačnim grupama nuspojava prema učestalosti nuspojave su prikazane od najozbiljnijih do manje ozbiljnih. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablični popis nuspojava

Tablica 4. Nuspojave u bolesnica s fibroidima maternice i endometriozaom

Psihijatrijski poremećaji	
Često	Razdražljivost Smanjen libido*
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja
Često	Omaglica
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Navale vrućine
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Mučnina
Manje često	Dispepsija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Alopecija Hiperhidroza Noćno znojenje
Manje često	Angioedem Urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Artralgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često	Krvarenje iz maternice** Vulvovaginalna suhoća
Manje često	Cista u dojci Ekspulzija mioma maternice

* uključuje smanjen libido, gubitak libida i poremećaj libida.

** uključuje menoragiju (obilno menstruacijsko krvarenje), metroragiju (krvarenje između menstruacija), vaginalno krvarenje, krvarenje iz maternice, polimenoreju i neredovitu menstruaciju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Pojedinačne doze relugoliksa do 360 mg (9 puta veće od preporučene kliničke doze od 40 mg) primijenjene su u zdravih muškaraca i žena i općenito su se dobro podnosile.

Predoziranja dozama do 2 puta većim od preporučene doze zabilježena su tijekom kliničkog razvoja relugoliksa u kombinaciji s estradiolom i noretisteronacetatom bez prijavljenih nuspojava. Preporučuje se potporna njega u slučaju predoziranja. Nije poznato koja se količina relugoliksa, estradiola ili noretisterona uklanja hemodijalizom.

Nisu prijavljeni ozbiljni štetni učinci u male djece u slučajevima akutnog uzimanja velikih doza lijeka koji sadrži estrogen. Predoziranje estradiolom i noretisteronacetatom može uzrokovati mučninu i povraćanje, a kod žena može doći do prijelomnog krvarenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Hipofizni i hipotalamički hormoni i analozi, inhibitori oslobađanja gonadotropina, ATK oznaka: H01CC54

Mehanizam djelovanja

Relugoliks je nepeptidni antagonist receptora za GnRH koji se veže za receptore za GnRH u prednjem režnju hipofize i inhibira ih. U ljudi inhibicija receptora za GnRH dovodi do, o dozi ovisnog, smanjenja otpuštanja luteinizacijskog hormona (LH) i folikulostimulacijskog hormona (FSH) iz prednjeg režnja hipofize. Slijedom toga smanjuju se cirkulirajuće koncentracije LH-a i FSH-a. Smanjenje koncentracija FSH-a sprječava folikularni rast i razvoj, čime se smanjuje stvaranje estrogena. Izostanak porasta lučenja LH-a sprječava ovulaciju i razvoj žutog tijela (corpus luteum), što sprječava proizvodnju progesterona. Stoga Ryeqo pruža odgovarajuću kontracepciju kada se uzima najmanje 1 mjesec (vidjeti dio 4.2).

Estradiol je identičan endogeno proizvedenom hormonu te je snažan agonist podtipova nuklearnog receptora estrogena (engl. estrogen receptor, ER). Egzogeno primijenjeni estradiol ublažava simptome povezane s hipoestrogenim stanjem, poput vazomotornih simptoma i smanjenja mineralne gustoće kosti.

Noretisteronacetat je sintetički progestagen. Kako estrogeni potiču rast endometrija, neoponirani estrogen povećava rizik od hiperplazije endometrija i raka. Dodavanje progestagena smanjuje estrogenom induciran rizik od hiperplazije endometrija u žena koje nisu bile podvrgnute histerektomiji.

Farmakodinamički učinci

Učinci na hormone hipofize i jajnika

Nakon primjene relugoliksa zapažaju se brza, o dozi ovisna smanjenja cirkulirajućih koncentracija LH-a, FSH-a i estradiola. Gotovo maksimalno smanjenje koncentracija estradiola zabilježeno je pri dozi od 40 mg do vrijednosti koje odgovaraju postmenopauzi. U više kliničkih ispitivanja prosječne koncentracije estradiola bile su dosljedno održane višima za barem 10 pg/ml pri uzimanju lijeka

Ryeqo u odnosu na uzimanje samog relugoliksa. U kliničkim ispitivanjima faze III lijeka Ryeqo medijan koncentracije estradiola prije doziranja nakon 24 tjedna iznosio je otprilike 33 pg/ml u bolesnica s fibroidima maternice, dok je u bolesnica s endometriozom iznosio otprilike 38 pg/ml, što odgovara koncentracijama estradiola povezanim s ranom folikularnom fazom menstruacijskog ciklusa. Razine progesterona u obje populacije održane su na < 3,0 ng/ml pri uzimanju lijeka Ryeqo.

Učinci na ovulaciju

U ispitivanju na jednoj skupini zdravih predmenopauzalnih žena primjena lijeka Ryeqo jedanput na dan tijekom 84 dana znatno je suprimirala folikularni rast tijekom razdoblja liječenja od 84 dana (srednja veličina dominantnog folikula od približno 6 mm), a ovulacija je inhibirana u 100% žena, mjereno metodom Hooglanda i Skoubyja. Nakon prekida liječenja u svih procijenjenih žena (66 od 67) ovulacija se vratila u roku od 43 dana (srednja vrijednost: 23,5 dana).

Fibroidi maternice

Djelotvornost i sigurnost tijekom 24 tjedna

Djelotvornost i sigurnost lijeka Ryeqo primijenjenog jedanput na dan u bolesnica s fibroidima maternice procijenjene su u dva replicirana, multinacionalna, randomizirana, dvostruko slijeпа, placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju od 24 tjedna u bolesnica u dobi od 18 – 50 godina s obilnim menstruacijskim krvarenjem povezanim s fibroidima maternice (ispitivanja L1 i L2). Bolesnice su morale imati ultrazvukom potvrđene fibroide maternice i volumen gubitka krvi menstruacijom (engl. *menstrual blood loss*, MBL) $\geq$ 80 ml, utvrđeno metodom alkalnog hematina.

Oba ispitivanja imala su 3 liječene skupine: žene su bile randomizirane u skupine koje su dobivale relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg i noretisteronacetat 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) tijekom 24 tjedna ili placebo tijekom 24 tjedna ili relugoliks 40 mg tijekom 12 tjedana, a potom relugoliks 40 mg primijenjen istodobno s lijekom E2/NETA tijekom 12 tjedana. Medijan dobi žena bio je 42 godine, a srednji indeks tjelesne mase bio je 31,7 kg/m². Otprilike 49,4% žena bilo je crne, a 44,7% bijele rase, dok je 5,9% pripadalo drugim rasama.

Smanjenje obilnog menstruacijskog krvarenja

U oba ispitivanja statistički značajno viši postotak ispitanica s odgovorom, definiranim kao volumen MBL-a < 80 ml i smanjenje od početne vrijednosti volumena MBL-a za najmanje 50%, opažen je u žena liječenih lijekom Ryeqo u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo (tablica 5). Smanjenja volumena MBL-a zapažena su već prilikom prve procjene (4. tjedan). Rezultati ostalih mjera sekundarnih ishoda povezanih s krvarenjem prikazani su u tablici 5. Sve ključne mjere sekundarnih ishoda bile su kontrolirane za pogrešku tipa I.

Tablica 5. Rezultati primarnih i izabranih sekundarnih procjena djelotvornosti u ispitivanjima L1 i L2 (fibroidi maternice)

	Ispitivanje L1		Ispitivanje L2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Broj (%) ispitanica s odgovorom ^{a, b}	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Broj (%) bolesnica s MBL-om < 80 ml	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Broj (%) bolesnica sa smanjenjem volumena MBL-a $\geq$ 50%	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Broj (%) bolesnica s amenorejom ^{b, c}	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Broj (%) bolesnica s poboljšanjem u razinama hemoglobina > 2 g/dl ^d	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)

Broj (%) bolesnica koje su postigle NRS ≤ 1 ^{b, c}	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Postotak promjene u volumenu primarnog fibroida maternice	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Postotak promjene volumena maternice	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a Ispitanica s odgovorom se definira kao žena koja je postigla i volumen MBL-a < 80 ml i smanjenje volumena MBL-a za barem 50% u odnosu na početnu vrijednost tijekom posljednjih 35 dana liječenja.

^b p-vrijednost < 0,0001 je usporedba lijeka Ryeqo s placebom stratificirana prema početnoj vrijednosti volumena MBL-a (< 225 ml, $\geq$ 225 ml) i geografskom području (Sjeverna Amerika, ostatak svijeta).

^c Amenoreja se definira kao prijavljena amenoreja, točkasto ili zanemarivo krvarenje (MBL < 5 ml) uz sukladnost e-dnevnika i 2 uzastopne posjete.

^d U bolesnica s početnom vrijednosti razine hemoglobina $\leq$ 10,5 g/dl

^e U bolesnica s umjerenom ili jakim boli na početku

Kratice: MBL = gubitak krvi menstruacijom; NRS = numerička ljestvica boli (engl. *numerical rating scale*, NRS); UFSQoL = upitnik za procjenu simptoma fibroida maternice i kvalitete života

Endometrioza

Djelotvornost i sigurnost tijekom 24 tjedna

Djelotvornost i sigurnost lijeka Ryeqo primijenjenog jedanput na dan procijenjene su u dva replicirana, 24-tjedna, multinacionalna, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnica u dobi od 18 – 50 godina s umjerenom do jakim boli povezanom s endometrioza (ispitivanja S1 i S2). Bolesnice su morale imati endometrioza potvrđenu izravnim vizualnim pregledom tijekom kirurškog zahvata i/ili histološkom analizom te su morale imati umjerenu do jaku bol prema rezultatu na NRS ljestvici od 11 bodova.

Oba su ispitivanja imala 3 liječene skupine: žene su bile randomizirane u skupine koje su primale relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg i noretisteronacetat 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) tijekom 24 tjedna ili placebo tijekom 24 tjedna ili relugoliks 40 mg tijekom 12 tjedana, a potom relugoliks 40 mg primijenjen istodobno s lijekom E2/NETA tijekom 12 tjedana. Bolesnice su bile pogodne za uključivanje u ispitivanje ako su imale umjerenu do jaku bol prije razdoblja probira i nakon uvodnog razdoblja (tj. najmanje dva ciklusa). Kod velikog udjela (83,2%) ispitivane populacije u ispitivanjima S1 i S2 prethodno su provedeni kirurški zahvati/postupci za liječenje endometrioze. Nizak postotak (8%) ispitivane populacije nije prijavio prethodno kirurško ili farmakološko liječenje prije uključivanja u ispitivanja. Na početku ispitivanja većina je bolesnica (92,6%) uzimala analgetike za bol u zdjelici, uključujući 29,1% bolesnica u ispitivanju S1 odnosno njih 48,4% u ispitivanju S2 koje su uzimale opioide. Druge najčešće prijavljene farmakoterapije za endometrioza uključivale su dienogest (19,4%), oralne kontraceptive koji sadrže estrogen i progestin (15,2%) i agoniste GnRH-a (7,6%). Medijan dobi žena iznosio je 34 godine, a srednji indeks tjelesne mase 26 kg/m². Približno 91% žena bile su bjelkinje, 6% crkinje, a 3% pripadnice drugih rasa.

Smanjenje dismenoreje i boli u zdjelici koja nije povezana s menstruacijom

Ispitivanja S1 i S2 imala su dvije koprimerne mjere ishoda, koje su se sastojale od 2 analize ispitanica s odgovorom. U oba je ispitivanja opažen statistički značajno veći postotak ispitanica s odgovorom, koji se definirao kao smanjenje dismenoreje za najmanje 2,8 bodova tijekom posljednjih 35 dana liječenja u odnosu na početak ispitivanja, bez povećanja primjene analgetika (ibuprofena ili opioida), odnosno kao smanjenje boli u zdjelici koja nije povezana s menstruacijom za najmanje 2,1 bod tijekom posljednjih 35 dana liječenja u odnosu na početak ispitivanja, bez povećanja primjene analgetika (ibuprofena ili opioida) (tablica 6).

Tablica 6. Rezultati koprimarnih procjena djelotvornosti u ispitivanjima S1 i S2 (endometrioza)

Definicija mjere ishoda	Ispitivanje S1		Ispitivanje S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Broj (%) ispitanica s odgovorom za dismenoreju ^{a,c}	158 (74,5%)	57 (26,9%)	155 (75,2%)	62 (30,4%)
Broj (%) ispitanica s odgovorom za bol u zdjelici koja nije povezana s menstruacijom ^{b,c}	124 (58,5%)	84 (39,6%)	136 (66,0%)	87 (42,6%)

^a Ispitanice s odgovorom bile su bolesnice kojima se do 24. tjedna / završetka liječenja rezultat na NRS ljestvici za dismenoreju smanjio za $\geq 2,8$ bodova i kojima se planom ispitivanja predviđena primjena analgetika za bol u zdjelici u 24. tjednu / na završetku liječenja nije povećala u odnosu na početak ispitivanja.

^b Ispitanice s odgovorom bile su bolesnice kojima se do 24. tjedna / završetka liječenja rezultat na NRS ljestvici za bol u zdjelici koja nije povezana s menstruacijom smanjio za $\geq 2,1$ bod i kojima se planom ispitivanja predviđena primjena analgetika za bol u zdjelici u 24. tjednu / na završetku liječenja nije povećala u odnosu na početak ispitivanja

^c p-vrijednost $< 0,0001$ odnosi se na usporedbu lijeka Ryeqo i placeba prilagođenu za početni rezultat za bol, vrijeme od prve kirurške dijagnoze endometrioze i geografsku regiju.

Kratice: N = broj bolesnica; NRS = numerička ljestvica boli (0=bez boli, 10=najgora zamisliva bol).

Rezultati za ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost prikazani su u tablici 7. Sve ključne sekundarne mjere ishoda bile su kontrolirane za pogrešku tipa I.

Tablica 7. Rezultati odabranih sekundarnih procjena djelotvornosti u ispitivanjima S1 i S2 (endometrioza)

Definicija mjere ishoda	Ispitivanje S1		Ispitivanje S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Promjena EHP-30 rezultata za domenu boli, LS srednja vrijednost (SE) ^{a, b}	-33,8 (1,83)	-18,7 (1,83)	-32,2 (1,68)	-19,9 (1,69)
Promjena srednje vrijednosti NRS rezultata za dismenoreju, LS srednja vrijednost (SE) ^{a, b}	-5,1 (0,19)	-1,8 (0,19)	-5,1 (0,19)	-2,0 (0,19)
Promjena srednje vrijednosti NRS rezultata za bol u zdjelici koja nije povezana s menstruacijom, LS srednja vrijednost (SE) ^{a, b}	-2,9 (0,18)	-2,0 (0,18)	-2,7 (0,17)	-2,0 (0,17)
Promjena NRS rezultata za dispareuniju, LS srednja vrijednost (SE) ^{a, b}	-2,4 (0,21)	-1,7 (0,22)	-2,4 (0,19)	-1,9 (0,19)
Udio bolesnica koje ne primjenjuju planom ispitivanja predviđene opioide za bol povezanu s endometriozom, n (%) ^c	182 (85,8%)	162 (76,4%)	169 (82,0%)	135 (66,2%)

^a LS srednje vrijednosti temeljile su se na modelu miješanih učinaka u kojem su liječenje, početna vrijednost, posjet, geografska regija (Sjeverna Amerika, ostatak svijeta), vrijeme od prve kirurške dijagnoze endometrioze (< 5 godina, ≥ 5 godina) i interakcija liječenja i posjeta bili fiksni učinci; posjet je također bio uključen u model kao intraindividualni nasumični učinak, a pretpostavljena je nestrukturirana matrica kovarijance.

^b Promjena od početne vrijednosti do vrijednosti u 24. tjednu / EOT

^c vrijednost u 24. tjednu / EOT

Kratice: EOT (engl. *end of treatment*) = kraj liječenja; LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata; N = broj bolesnica; NETA = noretisteronacetat; NRS = numerička ljestvica boli, SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška.

Mjerenje mineralne gustoće kosti (BMD) tijekom 104 tjedna

Učinak lijeka Ryeqo na BMD procijenjen je s pomoću DXA-e u 12., 24., 36., 52. i 104. tjednu.

Ukupno 477 žena s fibroidima maternice koje su završile pivotalna ispitivanja u trajanju od 24 tjedna (ispitivanja L1 i L2) uključeno je u otvoreni nastavak ispitivanja (ispitivanje L3) s jednom skupinom u kojoj su sve žene dobivale Ryeqo, u trajanju od 28 tjedana. Ukupno 228 žena koje su završile nastavak ispitivanja uključeno je u dodatno ispitivanje u trajanju od 52 tjedna (ispitivanje s randomiziranim povlačenjem) u kojem su ponovno randomizirane u skupinu koja je dobivala Ryeqo i u skupinu koja je dobivala placebo. Ukupno 802 žene s endometriozom koje su završile pivotalna ispitivanja u trajanju od 24 tjedna (ispitivanja S1 i S2) uključene su u nastavak ispitivanja (ispitivanje S3), u kojemu su sve bolesnice primale Ryeqo.

Rezultati mjerenja BMD-a tijekom 104 tjedna u bolesnica s fibroidima maternice i endometriozom sažeto su prikazani u tablici 8.

Tablica 8. Rezultati mjerenja mineralne gustoće kosti (BMD) tijekom 104 tjedna u bolesnica s fibroidima maternice i endometrioza

	<u><i>Ryeqo</i></u> (N = 672)	<u><i>Placebo</i></u> (N = 672)
Lumbalna kralježnica (L1 – L4)		
<i>Ispitivanja L1 i L2, S1 i S2</i>		
<i>12. tjedan</i>		
N	553	545
LS srednja vrijednost postotne promjene ^a	-0,56	0,15
(95% CI)	(-0,77; -0,36)	(-0,05; 0,36)
<i>24. tjedan</i>		
N	528	516
LS srednja vrijednost postotne promjene ^a	-0,59	0,13
(95% CI)	(-0,82; -0,37)	(-0,09; 0,36)
<i>Ispitivanja L3 i S3</i>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> → <u><i>Ryeqo</i></u>
<i>36. tjedan</i>		
N	387	379
LS srednja vrijednost postotne promjene ^a	-0,66	-0,00
(95% CI)	(-0,93; -0,40)	(-0,27; 0,26)
<i>52. tjedan</i>		
N	365	351
LS srednja vrijednost postotne promjene ^a	-0,69	-0,30
(95% CI)	(-1,00; -0,38)	(-0,61; 0,01)
<i>Ispitivanje s randomiziranim povlačenjem i ispitivanje S3</i>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> ^b
<i>104. tjedan</i>		
N	221	229
LS srednja vrijednost postotne promjene ^a	-0,40	-0,18
(95% CI)	(-0,82; 0,02)	(-0,60; 0,23)

Kratice: LS (engl. *least squares*)= metoda najmanjih kvadrata; CI (engl. *confidence interval*)= interval pouzdanosti; N = broj bolesnica

^a% promjene u odnosu na početnu vrijednost;

^b Većina bolesnica randomiziranih za primanje placeba u sklopu ispitivanja s randomiziranim povlačenjem bila je liječena lijekom Ryeqo unutar približno 2 ciklusa nakon ponovnog nastupa obilnog menstrualnog krvarenja.

U skupini koja je primala Ryeqo, srednja vrijednost postotne promjene početne vrijednosti BMD-a lumbalne kralježnice dobivena metodom najmanjih kvadrata iznosila je -0,69% u 52. tjednu odnosno -0,40% u 104. tjednu..

Tijekom razdoblja od 12 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Ryeqo, u bolesnica s endometrioza koje su zadovoljile kriterije gubitka BMD-a, dokaz oporavka ili trenda oporavka uočen je u 100% žena, na temelju mjerenja BMD-a lumbalne kralježnice.

Mjerenja BMD-a tijekom 12 tjedana u žena s fibroidima maternice i endometrioza koje su dobivale relugoliks kao monoterapiju

U žena koje su dobivale relugoliks kao jedini lijek (monoterapija) tijekom 12 tjedana u ispitivanjima L1 i L2 te S1 i S2, BMD na lumbalnoj kralježnici smanjio se za -1,86% u odnosu na početnu vrijednost. Razlika u postotku promjene BMD-a između žena koje su dobivale Ryeqo i onih koje su primale samo relugoliks bila je u 12. tjednu statistički značajna, što dokazuje učinkovitost primjene relugoliksa u kombinaciji s lijekom E2/NETA (Ryeqo) za ublažavanje gubitka kosti.

Radi pružanja konteksta za učinke lijeka Ryeqo na postotak promjene BMD-a tijekom 52 tjedna liječenja provedeno je opservacijsko ispitivanje neličenih žena s fibroidima maternice i endometrioza (odgovarajućih po dobi) kako bi se okarakterizirao longitudinalni BMD predmenopauzalnih žena u dobi 18 – 50 godina (istraživanje prirodnog tijeka bolesti). Tijekom 52 tjedna praćenja zabilježena je minimalna promjena BMD-a tijekom liječenja lijekom Ryeqo u odnosu na vrijednosti zabilježene u kohorti predmenopauzalnih žena iste dobi s fibroidima maternice i endometrioza.

Učinci na endometriju

U kliničkim ispitivanjima nije opažen nijedan biopsijom utvrđen slučaj hiperplazije endometrija ni karcinoma endometrija u žena liječenih lijekom Ryeqo tijekom razdoblja trajanja do 52 tjedna.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ryeqo u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje fibroida maternice ili endometrioze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri relugoliksa, estradiola (E2), ukupnog estrona (E1) i noretisterona (NET) nakon peroralne primjene jedne tablete lijeka Ryeqo u zdravih postmenopauzalnih žena u uvjetima natašte sažeti su u tablici 9.

Tablica 9. Farmakokinetički parametri za relugoliks, estradiol, ukupni estron i noretisteron u postmenopauzalnih žena nakon primjene jedne doze

	Relugoliks	Estradiol (E2)	Nekonjugirani Estron (E1)	Noretisteron (NET)
AUC _{0-∞} (ng*h/ml ili pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4126 (1650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/ml ili pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T _{max} (h)	2,00 (0,25, 5,00)	7,00 (0,25, 24,00)	6,00 (2,00, 12,00)	1,01 (0,50, 4,00)
Terminalno t _{1/2} (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Kratice: AUC_{0-∞} = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme od vremena 0 ekstrapolirana do beskonačnosti; C_{max} = maksimalna opažena koncentracija; E1 = estron; E2 = estradiol; NET = noretisteron; T_{max} = vrijeme do maksimalne opažene koncentracije; t_{1/2} = poluvrijeme eliminacije

Napomena: farmakokinetički parametri prilagođeni za početnu vrijednost za estradiol i nekonjugirani E1 prikazani su u ovoj tablici. Prikazana je aritmetička sredina i standardna devijacija osim za t_{max}, za koji je prikazan medijan i raspon (minimum, maksimum). AUC_{0-∞} je izražen u ng*h/ml za relugoliks i NET te u pg*h/ml za nekonjugirani E2 i nekonjugirani E1. C_{max} je izražen u ng/ml za relugoliks i NET te u pg/ml za nekonjugirani E2 i nekonjugirani E1.

Farmakokinetički parametri relugoliksa, estradiola (E2), ukupnog estrona (E1) i noretisterona (NET) u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene lijeka Ryeqo jedanput na dan tijekom 6 tjedana u zdravih predmenopauzalnih žena sažeti su u tablici 10.

Tablica 10. Farmakokinetički parametri za relugoliks, estradiol, ukupni estron i noretisteron u predmenopauzalnih žena nakon primjene više doza

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

Kratice: AUC₀₋₂₄ = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme tijekom intervala doziranja (24);

C_{max} = maksimalna opažena koncentracija; E1 = estron; E2 = estradiol; NET = noretisteron; t_{max} = vrijeme do maksimalne opažene koncentracije.

Napomena: prikazana je aritmetička sredina i standardna devijacija osim za t_{max}, za koji je prikazan medijan i raspon (minimum, maksimum). AUC₀₋₂₄ je izražen u ng*h/ml za relugoliks i NET te u pg*h/ml za nekonjugirani E2 i nekonjugirani E1. C_{max} je izražen u ng/ml za relugoliks i NET te u pg/ml za nekonjugirani E2 i nekonjugirani E1. Efektivno poluvrijeme eliminacije za relugoliks procjenjuje se iz akumulacijskih omjera na temelju vrijednosti AUC nakon višekratne primjene relugoliksa u dozi od 40 mg.

Apsorpcija

Apsorpciju relugoliksa nakon peroralne primjene prvenstveno regulira P-gp transporter efluksa za koji je relugoliks supstrat. Nakon peroralne primjene relugoliks se brzo apsorbira i doseže početni vrhunac u roku od 0,25 sati nakon primjene doze, nakon čega slijedi jedan ili više naknadnih vrhunaca apsorpcije tijekom razdoblja od 12 sati nakon primjene doze. Apsolutna bioraspoloživost relugoliksa je 11,6%. Nakon primjene lijeka Ryeqo uz visokokaloričan obrok s visokim udjelom masti AUC_{0-∞} i C_{max} relugoliksa smanjili su se za 38% odnosno 55% u odnosu na stanje natašte.

Nakon peroralne primjene jedne doze lijeka Ryeqo natašte koncentracija nekonjugiranog estradiola polako se povećala te je srednja vrijednost koncentracije dosegla vršnu razinu 8 sati nakon primjene doze. Nakon primjene lijeka Ryeqo nakon konzumiranja visokokaloričnog obroka s visokim udjelom masti nisu zabilježeni klinički značajni učinci hrane na izloženost metabolitima estradiola ili estrogena.

Nakon peroralne primjene noretisteronacetat prolazi brzu biotransformaciju u noretisteron (NET) u crijevima i jetri. Nakon peroralne primjene jedne doze lijeka Ryeqo natašte, koncentracije NET-a mogle su se početno izmjeriti 0,5 sata poslije primjene doze, poslije toga su se brzo povećavale, a srednja vrijednost koncentracije dosegla je vršnu razinu u roku od 1 sata.

Učinci hrane

Primjena s hranom smanjila je AUC i C_{max} relugoliksa za 38% odnosno 55%, u odnosu na uzimanje natašte; međutim, smanjenje izloženosti relugoliksu ne smatra se klinički značajnim. Nisu zabilježeni klinički značajni učinci hrane na izloženost estradiolu, metabolitima estrogena ili noretisteronu.

Distribucija

Relugoliks je 68% do 71% vezan na proteine u ljudskoj plazmi, uz srednju vrijednost omjera koncentracija u punoj krvi i plazmi od 0,78. Estradiol i noretisteron koji cirkuliraju u krvi vežu se u sličnoj mjeri na globulin koji veže spolne hormone (*engl. sex hormone-binding globulin, SHBG*) (36% do 37%) i na albumin (61%), a samo je otprilike 1 – 2% nevezano. Vrijednost prividnog volumena distribucije (V_z) od 19 x 10³ L, dobivena iz studije apsolutne bioraspoloživosti nakon intravenske primjene upućuje na to da se relugoliks široko distribuira u tkivima. Distribucija egzogenog i endogenog estradiola je slična. Estrogeni se široko raspodjeljuju u tijelu te se općenito mogu naći u višim koncentracijama u ciljnim organima djelovanja spolnih hormona.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja ukazuju na to da su primarni CYP enzimi koji pridonose ukupnom hepatičkom oksidacijskom metabolizmu relugoliksa bili CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%)

s oksidacijskim metabolitima, metabolitom-A i metabolitom-B, koje tvore CYP3A4/5 odnosno CYP2C8.

Metabolizam egzogenog i endogenog estradiola je sličan. Do metabolizma estradiola dolazi uglavnom u jetri i crijevima, ali i u ciljnim organima te uključuje stvaranje manje aktivnih ili neaktivnih metabolita, uključujući estron, kateholestrogene te nekoliko sulfata i glukuronida estrogena. Estrogeni se izlučuju putem žuči, hidrolizirani i reapsorbirani (enterohepatička cirkulacija) te se primarno eliminiraju putem urina u biološki neaktivnom obliku. Oksidacija estrona i estradiola uključuje enzime citokroma P450, uglavnom CYP1A2, CYP1A2 (ekstrahepatički), CYP3A4, CYP3A5, te CYP1B1 i CYP2C9.

Najvažniji metaboliti noretisterona su izomeri 5-alfa-dihidro-noretisterona i tetrahidro-noretisterona, koji se izlučuju uglavnom putem urina kao konjugati sulfata ili glukuronida.

Eliminacija

Nakon apsorpcije približno 20% relugoliksa se eliminira kao nepromijenjena djelatna tvar putem urina, a 80% se eliminira različitim manjim metaboličkim putovima i/ili sekrecijom nepromijenjene djelatne tvari putem žuči. Približno 38% primijenjene doze izlučuje se u obliku metabolita (koji nisu metabolit C) putem fecesa i urina. Metabolit C, koji formira crijevna mikroflora, primarni je metabolit u fecesu (51%) i dalje odražava neapsorbiranu djelatnu tvar.

Srednje terminalno poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) relugoliksa, estradiola i noretisterona nakon primjene jedne doze tablete lijeka Ryeqo je 61,5 sati odnosno 16,6 sati odnosno 10,9 sati. Stanje dinamičke ravnoteže relugoliksa postiže se nakon 12 do 13 dana primjene jedanput na dan. Akumulacija relugoliksa nakon primjene jedanput na dan približno je dvostruka, što odražava efektivno poluvrijeme od približno 25 sati i podupire primjenu relugoliksa jedanput na dan.

Utvrđeno je da je akumulacija za E2 i NET nakon primjene jedanput na dan 33% do 47%, iako je očekivana akumulacija za E2 slična ili malo niža kada se primjenjuje istodobno s relugoliksom, slabim induktorom intestinalnog (presistenskog) metabolizma posredovanog CYP3A-om.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost relugoliksu povećava se više nego proporcionalno s dozom, u rasponu doza od 1 do 80 mg, što je najizraženije pri dozama višim od 20 mg; i smatra se da je povezano sa saturacijom intestinalnog P-glikoproteina, što dovodi do povećanja oralne bioraspodjelivosti.

Farmakokinetika relugoliksa nakon primjene relugoliksa 40 mg jedanput na dan neovisna je o vremenu.

Posebne populacije

Farmakokinetički parametri nakon jedne doze nisu se razlikovali između zdravih ispitanika japanskog podrijetla i bijele rase, što ukazuje na to da etničko podrijetlo ne utječe na farmakokinetiku relugoliksa. Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da ne postoje klinički značajne razlike u izloženosti relugoliksu na temelju dobi, rase, etničke pripadnosti, težine ili ITM-a. Budući da su i estradiol i noretisteronacetat dobro poznate komponente kombiniranih hormonskih lijekova, nisu provedena ispitivanja u posebnim populacijama.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nakon primjene jedne doze od 40 mg relugoliksa u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, vrijednosti izloženosti $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} relugoliksu bile su povećane 1,5 odnosno 1,1 puta u odnosu na zdrave kontrolne ispitanice s normalnom bubrežnom funkcijom. Nakon primjene jedne doze od 40 mg relugoliksa u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, vrijednosti izloženosti relugoliksu $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} bile su povećane 1,5 puta u odnosu na zdrave kontrolne ispitanice s normalnom bubrežnom funkcijom. Blago oštećenje bubrežne funkcije nije bilo značajna kovarijata za bilo koji od farmakokinetičkih parametara relugoliksa u populacijskom farmakokinetičkom modelu. Iako je

potreban oprez pri liječenju bolesnica s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4), nije potrebna prilagodba doza lijeka Ryeqo u bolesnica s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Nije ispitan učinak završnog stadija bubrežne bolesti sa ili bez hemodijalize na farmakokinetiku estradiola, noretisterona i relugoliksa, sastojke lijeka Ryeqo, u predmenopauzalnih žena. Nije poznato koja se količina relugoliksa, estradiola ili noretisterona uklanja hemodijalizom.

Oštećenje jetrene funkcije

Ryeqo se ne smije primjenjivati u bolesnica s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3). Nije potrebna prilagodba doza lijeka Ryeqo u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2). Nakon primjene jedne doze od 40 mg relugoliksa u bolesnica s blagim oštećenjem jetrene funkcije vrijednosti $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} relugoliksa smanjile su se za 31% odnosno 24% u odnosu na zdrave kontrolne ispitanice s normalnom jetrenom funkcijom. Nakon primjene jedne doze od 40 mg relugoliksa u bolesnica s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije vrijednosti $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} relugoliksa smanjile su se za 5% odnosno povećale 1,2 puta u odnosu na zdrave kontrolne ispitanice s normalnom jetrenom funkcijom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedene nekliničke studije s relugoliksom u kombinaciji s estradiolom i noretisteronacetatom. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

U skotnih ženki kunića u kojih je peroralno primijenjena doza relugoliksa za vrijeme razdoblja organogeneze zabilježeni su slučajevi spontanog pobačaja i potpunog gubitka legla pri razinama izloženosti (AUC) usporedivima s onima koje se postižu pri preporučenoj dozi u ljudi od 40 mg na dan. Nisu zabilježeni nikakvi učinci na embriofetalni razvoj u ženki štakora; međutim, relugoliks nema značajnu interakciju s receptorima za GnRH u te vrste.

U pokusnih životinja zabilježen je smrtonosni učinak estradiola ili estradiol valerata na embrij već pri relativno niskim dozama, zabilježene su malformacije urogenitalnog trakta i feminizacija muških fetusa.

Noretisteron, kao i drugi progestageni, izazvao je virilizaciju fetusa ženki u štakora i majmuna. Zabilježeni su smrtonosni učinci na embrije kod visokih doza noretisterona.

Laktacija

U ženki štakora u laktaciji u kojih je primijenjena jedna oralna doza od 30 mg/kg radioobilježenog relugoliksa 14. dan nakon okota, relugoliks i/ili njegovi metaboliti bili su prisutni u mlijeku u koncentracijama do 10 puta višim nego u plazmi 2 sata nakon primjene doze, a koji se za 48 sati nakon primjene doze smanjuju na niske razine. Većina radioaktivnosti u mlijeku potjecala je iz nepromijenjenog relugoliksa.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da ovaj lijek može predstavljati rizik za vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat

Manitol (E421)
Natrijev škroboglikolat
Hidroksipropilceluloza (E463)
Magnezijev stearat (E572)
Hipromeloza tip 2910 (E464)
Titanijev dioksid (E171)
Triacetin (E1518)
Žuti željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sredstvom za sušenje i zatvorene polipropilenskim čepom sigurnim za djecu koji sadrži zalijepljenu zaštitnu foliju sadrži 28 filmom obloženih tableta. Svako pakiranje sadrži ili 28 ili 84 filmom obloženih tableta.

PVC/Al blister sa sredstvom za sušenje pakiran u vrećicu od PET/Al/PE triplex folije koja sadrži 14 filmom obloženih tableta. Svako pakiranje sadrži 28 ili 84 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1565/001
EU/1/21/1565/002
EU/1/21/1565/003
EU/1/21/1565/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. srpnja 2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU-a (popis EURD) predviđenom člankom 107. c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti u roku od 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 40 mg relugoliksa, 1 mg estradiola (u obliku hemihidrata) i 0,5 mg noretisteronacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu hidrat.
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta
3x28 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1565/001	28
EU/1/21/1565/002	84 (3 pakiranja od 28)
EU/1/21/1565/003	28
EU/1/21/1565/004	84

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ryeqo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 40 mg relugoliksa, 1 mg estradiola (u obliku hemihidrata) i 0,5 mg noretisteronacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu hidrat.
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1565/003	28
EU/1/21/1565/004	84

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

5. DRUGO

Pon→Uto→Sri→Čet→Pet→Sub→Ned→...→Ned

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOCA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

28 tableta

6. DRUGO

Sadrži i laktozu hidrat. Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

Gedeon Richter Plc.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ryeqo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ryeqo
3. Kako uzimati Ryeqo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ryeqo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ryeqo i za što se koristi

Ryeqo sadrži djelatne tvari relugoliks, estradiol i noretisteronacetat.

Koristi se za liječenje

- umjerenih do teških simptoma fibroida maternice (poznatih pod nazivom miomi), koji su nekancerozni tumori uterusa (maternice).
- simptoma povezanih s endometriozaom u žena koje su endometrioza prethodno liječile lijekovima ili kirurškim zahvatom (endometrioza je često bolan poremećaj kod kojeg tkivo slično sluznici koja prirodno oblaže unutrašnjost maternice (endometrija) raste i izvan maternice).

Ryeqo se primjenjuje u odraslih žena (starijih od 18 godina) prije nego što uđu u menopauzu.

U nekih žena fibroidi maternice mogu izazvati obilno menstruacijsko krvarenje („mjesečnicu”) i bolove u zdjelici (bol ispod pupka). Ryeqo se koristi za liječenje fibroida kako bi se zaustavilo ili smanjilo krvarenje te smanjila bol i nelagoda u zdjelici povezane s fibroidima maternice.

Žene s endometriozaom mogu osjećati bol u zdjelici ili donjem dijelu trbuha, imati bolne mjesečnice i osjećati bol tijekom spolnog odnosa. Ryeqo se koristi za liječenje endometrioze kako bi se ublažili simptomi uzrokovani rastom tkiva sluznice maternice izvan maternice.

Ovaj lijek sadrži relugoliks, koji blokira određene receptore u mozgu i time smanjuje proizvodnju hormona koji dalje stimuliraju jajnike da proizvode estradiol i progesteron. Nakon blokiranja receptora smanjuje se razina estrogena i progesterona koji cirkuliraju tijelom. Lijek također sadrži dvije vrste ženskih hormona – estradiol, koji pripada skupini lijekova koji se nazivaju estrogeni i noretisteron, koji pripada skupini lijekova koji se nazivaju progestageni. Prisutnost ovih hormona u lijeku Ryeqo

održava razinu hormona sličnoj onom na početku Vašeg menstrualnog ciklusa te tako olakšava Vaše simptome i istodobno pridonosi očuvanju čvrstoće Vaših kostiju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ryeqo

Nemojte uzimati Ryeqo

Nemojte uzimati Ryeqo ako imate neko od stanja navedenih u nastavku.

Ako imate neko stanje navedenih u nastavku, morate o tome obavijestiti svog liječnika:

- ako ste **alergični** na relugoliks, estradiol, noretisteronacetat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako imate ili ste ikada imali **krvni ugrušak u krvnoj žili** nogu (duboka venska tromboza), plućima (plućna embolija), srcu (srčani udar), mozgu (moždani udar) ili drugim dijelovima tijela,
- ako imate ili ste prethodno imali bolest uzrokovanu krvnim ugrušcima u arteriji, kao što je **srčani udar, moždani udar** ili **angina** (bol ili nelagoda u prsištu do koje dolazi kad srce ne dobiva dovoljno kisika),
- ako imate **poremećaj zgrušavanja krvi** (kao što je nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, nedostatak antitrombina III ili faktor V Leiden),
- ako imate **osteoporozu**,
- ako patite od **glavobolja** sa žarišnim neurološkim simptomima kao što su paraliza ili gubitak mišićne kontrole ili **migrena** sa smetnjom vida,
- ako imate bilo koji oblik **raka** koji se može pogoršati izlaganjem ženskim spolnim hormonima, poput **raka dojke ili spolnih organa**,
- ako imate ili ste ikada imali **tumor jetre**,
- ako imate ili ste ikad imali **bolest jetre**, a **rezultati testova jetrene funkcije** se još nisu vratili na normalnu razinu,
- ako ste **trudni** ili mislite da **biste mogli biti trudni ili dojite**,
- ako imate **genitalno krvarenje** nepoznatog uzroka,
- ako uzimate **hormonsku kontracepciju** (primjerice pilule za kontrolu začeca) i ne želite je prestati koristiti.

Ako se bilo koje od prethodno navedenih stanja pojavi prvi put dok uzimate Ryeqo, prestanite ga istog trena uzimati i odmah se posavjetujte s liječnikom.

Ako imate nedoumice o bilo kojoj od prethodno navedenih točaka, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego počnete uzimati Ryeqo.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ryeqo.

Trebate znati da većina žena ima smanjeno menstrualno krvarenje ili ga uopće nema tijekom liječenja ovim lijekom te nekoliko tjedana nakon toga.

Vaš će liječnik razgovarati s Vama o Vašoj povijesti bolesti i obiteljskoj anamnezi. Vaš liječnik također treba provjeriti Vaš krvni tlak i utvrditi da niste trudni. Također će možda biti potrebno napraviti fizikalni pregled i dodatne pretrage, poput pregleda dojki te snimanja kojim će se izmjeriti koliko su vam jake kosti, koji će biti specifični s obzirom na Vaše medicinske potrebe i/ili probleme.

Prestanite uzimati Ryeqo i potražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite:

- bilo koje stanje navedeno u dijelu „Nemojte uzimati Ryeqo”;
- ako uočite znakove **bolesti jetre**, kao što su:
 - žutilo kože ili bjeloočnica (žutica),
 - mučnina ili povraćanje, vrućica, veliki umor,
 - tamna mokraća, svrbež ili bol u gornjem dijelu trbuha;
- veliki porast **krvnog tlaka** (simptomi mogu biti glavobolja, umor, omaglica);

- **migrene** koje se javljaju prvi put ili neuobičajeno snažne **glavobolje** koje se javljaju češće nego prije;
- ako uočite moguće znakove **krvnog ugruška**, to može značiti da patite od ugruška u nozi (tj. duboke venske tromboze), ili u plućima (tj. plućne embolije), srčanog ili moždanog udara. Opis simptoma ovih ozbiljnih stanja potražite pod naslovom „Ryego i rizik od krvnih ugrušaka”;
- ako **zatrudnite**.

Recite svojem liječniku ako se bilo koje od navedenih stanja odnosi na Vas:

- ako imate jedan ili više **čimbenika rizika za razvoj krvnog ugruška** navedenih u nastavku,
- ako imate **visok krvni tlak**,
- ako imate **osteoporozu**,
- ako patite od **migrena**,
- ako mislite da ste **trudni**. Primjena lijeka Ryego obično dovodi do značajnog smanjenja ili čak prestanka menstruacijskog krvarenja, što otežava prepoznavanje trudnoće;
- ako imate ili ste ikada patili od **depresije**,
- ako imate **bolest bubrega**.

Ryego i rizik od krvnih ugrušaka

Primjena drugih lijekova koji sadrže estrogen i progestagen povećava rizik od stvaranja krvnih ugrušaka. Rizik od krvnih ugrušaka nije ustanovljen s lijekom Ryego. Ryego snižava estrogen na razine slične onima na početku Vašeg normalnog menstruacijskog ciklusa.

Čimbenici koji mogu povećati rizik od krvnog ugruška u Vašim venama i/ili arterijama:

- **dob** (naročito nakon 35. godine života),
- ako imate prekomjernu tjelesnu težinu (indeks tjelesne mase $> 30 \text{ kg/m}^2$),
- ako ste imali **veći kirurški zahvat** ili **dulje razdoblje nepokretnosti** (npr. noga Vam je bila u gipsu),
- ako ste **nedavno rodili**,
- ako je član Vaše uže obitelji imao **krvni ugrušak u nozi, plućima ili drugom organu, srčani ili moždani udar u mlađoj dobi** (npr. prije 50. godine),
- ako **pušite**,
- ako imate srčanih problema (**poremećaj zalistaka**, poremećaj srčanog ritma koji se zove **fibrilacija atrijsa**),
- ako imate **šećernu bolest**,
- ako imate neko od zdravstvenih stanja kao što su **sistemska eritematozna bolest** (SLE – bolest koja zahvaća prirodni obrambeni sustav Vašeg tijela), **anemija srpastih stanica** (nasljedna bolest crvenih krvnih stanica), **Crohnova bolest** ili **ulcerozni kolitis** (kronična upalna bolest crijeva) ili **rak**.

Rizik od razvoja krvnog ugruška povećava se s brojem čimbenika koje imate.

Simptomi krvnog ugruška ovise o tome gdje se krvni ugrušak pojavio.

*Simptomi krvnog ugruška u nozi (**duboka venska tromboza; DVT**)*

Simptomi krvnog ugruška u nozi poznatog kao duboka venska tromboza (DVT) mogu uključivati:

- oticanje u nozi i/ili stopalu ili oticanje duž vene na nozi,
- bol ili osjetljivost u nozi koja se pogoršava kad stojite ili hodate,
- povećanu toplinu zahvaćene noge i crvenilo ili promjene boje na koži.

*Simptomi krvnog ugruška u plućima (**plućna embolija; PE**)*

Simptomi krvnog ugruška u plućima poznatog kao plućna embolija (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja,
- naglo kašljanje koje može biti povezano s oštrom boli u prsištu,
- iskašljavanje krvi,
- jaku omaglicu ili osjećaj ošamućenosti,
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca.

Simptomi srčanog udara

Simptomi srčanog udara, koji se još zove i infarkt miokarda, mogu biti privremeni i uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, osjećaj težine, stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti,
- nelagodu koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, trbuh,
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje,
- znojenje, mučninu, povraćanje ili omaglicu,
- izrazitu slabost, anksioznost ili nedostatak zraka,
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca.

Simptomi moždanog udara

Simptomi moždanog udara mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela,
- iznenadne poteškoće s hodaњem, omaglicu, gubitak ravnoteže ili koordinacije,
- iznenadnu smetenost, poteškoće s govorom ili razumijevanjem drugih,
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka,
- iznenadnu, jaku ili dugotrajnu glavobolju bez poznatog uzroka,
- gubitak svijesti ili nesvjesticu sa ili bez napadaja.

Kirurški zahvat

Ako morate na operaciju, recite svom kirurgu da uzimate Ryeqo.

Tumori jetre ili bolest jetre

U rijetkim su slučajevima prijavljeni tumori jetre ili bolest jetre kod žena koje uzimaju estrogene i progestagene. Ako imate bilo koje simptome žutice, posavjetujte se s liječnikom.

Oštećenje bubrežne funkcije

Ako imate smanjeno stvaranje mokraće ili primijetite zadržavanje tekućine koje uzrokuje oticanje nogu, gležnjeva ili stopala, posavjetujte se s liječnikom.

Promjene obrasca menstruacijskog krvarenja („mjesečnice”)

Primjena lijeka Ryeqo obično dovodi do značajnog smanjenja ili čak prestanka menstruacijskog krvarenja u roku prvih 30 dana liječenja. Međutim, trebate obavijestiti svog liječnika ako je krvarenje i dalje prekomjerno.

Depresija

Ako imate promjene raspoloženja ili bilo kakve simptome depresije, posavjetujte se s liječnikom.

Povišen krvni tlak

U rijetkim slučajevima primjena lijeka Ryeqo može malo povišiti krvni tlak. Ako iskusite bilo kakve simptome povećanja krvnog tlaka, posavjetujte se s liječnikom.

Prolaps i ekspulzija fibroida maternice

Fibroidi maternice mogu se razviti bilo gdje unutar mišićne stijenke maternice, što uključuje submukozu, tanki sloj tkiva maternice. Kod nekih žena može doći do protruzije ili isklizavanja fibroida maternice kroz vrat maternice u vaginu, što može dovesti do značajnog pogoršanja krvarenja maternice ili boli. Ako Vam se ponovno pojavi jako krvarenje iz maternice nakon što su se simptomi popravili tijekom primjene lijeka Ryeqo, posavjetujte se s liječnikom.

Poremećaji žučnog mjehura

U nekih su žena koje uzimaju hormone estrogen i progestagen, uključujući Ryeqo, zabilježeni poremećaji žučnog mjehura (žučni kamenci ili upala žučnog mjehura). Ako osjetite neobično jaku bol ispod prsnog koša ili u gornjem dijelu trbuha, posavjetujte se s liječnikom.

Djeca i adolescenti

Djeca mlađa od 18 godina ne smiju uzimati Ryeqo s obzirom na to da sigurnost i djelotvornost lijeka Ryeqo nisu ustanovljene za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Ryeqo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku jer ti lijekovi mogu utjecati na Ryeqo ili Ryeqo može utjecati na njih:

- pojedini lijekovi koji se primjenjuju za liječenje **epilepsije** (npr. karbamazepin, topiramat, fenitoin, fenobarbital, primidon, okskarbazepin, felbamat),
- pojedini lijekovi koji se primjenjuju za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije/sindroma stečene imunodeficijencije (**HIV/AIDS**) (npr. ritonavir, efavirenz),
- pojedini lijekovi koji se primjenjuju za liječenje infekcije **virusom hepatitisa C (HCV)** (npr. boceprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir, telaprevir, glekaprevir),
- pojedini lijekovi koji se primjenjuju za liječenje **gljivičnih infekcija** (npr. ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, grizeofulvin),
- pojedini lijekovi koji se primjenjuju za liječenje **bakterijskih infekcija** (npr. rifampicin, rifabutin, klaritromicin, eritromicin, gentamicin, tetraciklin, grizeofulvin),
- pojedini lijekovi koji se primjenjuju za **liječenje visokog krvnog tlaka u plućnim arterijama** (npr. bosentan),
- pojedini lijekovi koji se primjenjuju za liječenje **visokog krvnog tlaka** (npr. diltiazem, karvedilol, verapamil),
- pojedini lijekovi koji se primjenjuju za liječenje **nepravilnih otkucaja srca** (npr. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin, verapamil),
- pojedini lijekovi koji se primjenjuju za liječenje **angine** tj. boli ili nelagode u prsištu do koje dolazi kad srce ne dobiva dovoljno kisika (npr. ranolazine, karvedilol, verapamil),
- pojedini lijekovi koji se primjenjuju za sprječavanje odbacivanja organa **nakon transplantacije** (npr. ciklosporin),
- biljni pripravci koji sadrže **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*).

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Ryeqo ako ste trudni ili ako dojite. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ako zatrudnite, prestanite uzimati Ryeqo i obratite se svom liječniku.

Ryeqo zaustavlja ovulaciju i stoga nije vjerojatno da ćete zatrudnjeti dok uzimate Ryeqo ako ga koristite u skladu s preporukama. Ovulacija i menstrualno krvarenje vratit će se ubrzo nakon prestanka primjene lijeka Ryeqo te je neposredno nakon prekida liječenja potrebno započeti s primjenom zamjenskih metoda kontracepcije.

Ovisno o tome u kojem trenutku ciklusa počnete uzimati Ryeqo, može potrajati dok Ryeqo u potpunosti ne spriječi ovulaciju, stoga je tijekom prvog mjeseca uzimanja lijeka Ryeqo potrebno primjenjivati nehormonske metode kontrole začeca (npr. prezervative).

Ako propustite dvije ili više uzastopnih tableta, morate primjenjivati nehormonske metode kontrole začeca (npr. prezervative) tijekom sljedećih 7 dana liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije zabilježen utjecaj lijeka Ryeqo na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Laboratorijske pretrage

Ako trebate napraviti pretragu krvi ili urina, recite svojem liječniku ili djelatnicima u laboratoriju da uzimate Ryeqo budući da ovaj lijek može utjecati na rezultate pretrage.

Ryeqo sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, potražite savjet svog liječnika prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Ryeqo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta na dan.

Tabletu morate uzeti kroz usta svaki dan, približno u isto vrijeme uz hranu ili bez nje, s malo tekućine.

Preporučuje se da počnete uzimati Ryeqo u roku od prvih 5 dana od početka menstruacijskog krvarenja. Ako započnete u nekom drugim dijelu Vašeg menstruacijskog ciklusa, možda ćete na početku iskusiti neredovito ili obilnije krvarenje.

Ako uzmete više lijeka Ryeqo nego što ste trebali

Nisu prijavljeni ozbiljni štetni učinci prilikom uzimanja više doza lijeka odjednom. Velike doze estrogena mogu izazvati mučninu i povraćanje te vaginalno krvarenje. Ako ste uzeli previše tableta Ryeqo pitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet.

Ako ste zaboravili uzeti Ryeqo

Ako propustite jednu tabletu, uzmite je čim se sjetite i potom nastavite uzimati tablete idući dan kao i obično. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako propustite dvije ili više uzastopnih tableta, razgovarajte sa svojim liječnikom i koristite nehormonske kontraceptive (npr. prezervative) tijekom sljedećih 7 dana liječenja.

Ako prestanete uzimati Ryeqo

Ako želite prestati uzimati Ryeqo, prvo razgovarajte sa svojim liječnikom. Vaš će Vam liječnik objasniti učinke prestanka liječenja i razgovarati s Vama o drugim mogućnostima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Potražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova i simptoma alergijske reakcije:

- oticanje usana, lica ili grla.

Sljedeće su nuspojave zabilježene s lijekom Ryeqo te su navedene prema učestalosti njihovog javljanja.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja,
- navale vrućine.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- razdražljivost,
- smanjeno zanimanje za spolni odnos,
- omaglica,
- mučnina,
- gubitak kose,
- pojačano znojenje,
- noćno znojenje,
- bol u zglobovima,
- prekomjerno, nepravilno ili dugotrajno krvarenje iz maternice,

- suhoća genitalnog područja.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- probavne smetnje,
- koprivnjača (urtikarija),
- angioedem (brzo oticanje sluznica ili kože koje može zahvatiti lice, usta, jezik, trbuh ili ruke i noge),
- kvržica u tkivu dojke (cista u dojci),
- ekspanzija mioma maternice (fibroid izađe potpuno ili djelomično kroz vaginu, obično uz pojačano krvarenje iz vagine).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ryeqo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskoj kutiji i boci iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ryeqo sadrži

- Djelatne tvari su relugoliks, estradiol i noretisteronacetat. Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg relugoliksa, 1 mg estradiola i 0,5 mg noretisteronacetata.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, manitol (E421), natrijev škroboglikolat, hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E572), hipromeloza tip 2910 (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin (E1518), željezov oksid, žuti (E172).

Kako Ryeqo izgleda i sadržaj pakiranja

Ryeqo je svijetložuta do žuta, okrugla, filmom obložena tableta od 8 mm s oznakom „415” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dostupna je u bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sredstvom za sušenje koje su zatvorene polipropilenskim čepom sigurnim za djecu ili u PVC/Al blisteru sa sredstvom za sušenje koji je pakiran u vrećicu od PET/Al/PE triplex folije. Svako pakiranje sadrži jednu ili tri bočice sa 28 tableta, ili 2 ili 6 blistera sa 14 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač (mjesto za puštanje serije lijeka u promet)

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.