

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg relugolikso, 1 mg estradiolio (hemihidrato) ir 0,5 mg noretisterono acetato.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra maždaug 80 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Šviesiai geltonos ar geltonos spalvos plėvele dengta, apvali 8 mm skersmens tabletė, kurios vienoje pusėje yra žyma „415“, o kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ryeqo skirtas suaugusioms vaisingoms moterims:

- vidutiniams ir sunkiems gimdos fibroidų simptomams gydyti,
- simptominei endometriozei gydyti moterims, kurioms anksčiau taikytas medikamentinis arba chirurginis endometrioze gydymas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Ryeqo turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gimdos fibroidų ir (arba) endometrioze diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Vieną Ryeqo tabletę reikia išgerti vieną kartą per parą maždaug tuo pačiu metu – su maistu ar nevalgius. Tabletės gali būti užsigeriamos vandeniu, jei reikia (žr. 5.2 skyrių).

KMT mažėjimas ir osteoporozė

Po vienerių gydymo metų rekomenduojama atlikti dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcionometriją (DEXA) Pacientams, kuriems yra osteoporozės ar kaulų praradimo rizikos veiksnių, prieš pradėdant gydymą Ryeqo rekomenduojama atlikti DEXA tyrimą (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo pradžia

Prieš pradėdant gydymą Ryeqo turi būti atmesta nėštumo galimybė.

Pradedant gydymą, pirmąją tabletę reikia išgerti per 5 dienas nuo menstruacinio kraujavimo pradžios. Jei gydymas pradedamas kitą mėnesinių ciklo dieną, iš pradžių gali pasireikšti neregulius ir (arba) gausus kraujavimas.

Ryeqo galima vartoti be pertraukų. Pacientei prasidėjus menopauzei, reikėtų apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą, nes žinoma, kad prasidėjus menopauzei ir gimdos fibroidų, ir endometriozių simptomai regresuoja.

Kontraceptinės Ryeqo savybės

Prieš pradedant gydymą turi būti nutraukta bet kokia hormoninė kontracepcija, nes kartu vartoti hormoninių kontraceptikų negalima (žr. 4.3 skyrių).

Nehormoniniai kontracepcijos metodai turi būti naudojami mažiausiai **1 mėnesį nuo gydymo Ryeqo pradžios**.

Po mažiausiai vieno mėnesio Ryeqo vartojimo, vartojamas rekomenduojamomis dozėmis Ryeqo slopina ovuliaciją ir suteikia tinkamą kontraceptinę apsaugą.

Vaisingas moteris reikia įspėti, kad ovuliacija atsinaujins greitai po gydymo nutraukimo. Todėl tinkami kontracepcijos metodai su paciente turi būti aptarti prieš nutraukiant gydymą, o nutraukus gydymą būtina nedelsiant taikyti alternatyvias kontracepcijos priemones (žr. 4.4 skyrių).

Praleistos tabletės

Praleidus tabletę, ją reikia išgerti kaip įmanoma greičiau, o kitą dieną gydymas tęsiamas išgeriant tabletę įprastu metu.

Jei praleidžiamos dvi ar daugiau tablečių iš eilės, kontraceptinis poveikis gali susilpnėti. Kitas 7 gydymo dienas turi būti taikomas nehormoninis kontracepcijos metodas (žr. 4.6 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Nėra atitinkamų Ryeqo vartojimo indikacijų vyresniame amžiuje.

Sutrikusi inkstų funkcija

Lengvu, vidutiniu ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu sergančioms pacientėms Ryeqo dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Lengvu ar vidutiniu kepenų funkcijos sutrikimu sergančioms pacientėms Ryeqo dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Ryeqo negalima vartoti moterims, sergančioms sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, jei kepenų funkcijos rodikliai negrįžo į normos ribas (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Ryeqo nėra skirtas vartoti vaikams iki 18 metų, nes jis skirtas gimdos fibroidų simptomams gydyti. Ryeqo saugumas ir veiksmingumas jaunesnių nei 18 metų vaikų endometriozių gydymui nenustatyti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Ryeqo gali būti vartojamas kartu su maistu ar nevalgius. Tabletes galima užsigerti vandeniu, jei reikia.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai (-iosioms) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Venų tromboembolinė liga, buvusi ar esama (pvz., giliųjų venų trombozė, plaučių embolija).
- Arterinė tromboembolinė širdies ir kraujagyslių liga, buvusi ar esama (pvz., miokardo infarktas, cerebrovaskulinis įvykis, išeminė širdies liga).
- Nustatyti trombofiliniai sutrikimai (pvz., proteino C, proteino S ar antitrombino trūkumas arba aktyvuoto proteino C (APC) rezistentiškumas, įskaitant Leideno faktorių (žr. 4.4 skyrių)).
- Nustatyta osteoporozė.
- Galvos skausmas su židinine neurologine simptomatika arba migreniniai galvos skausmai su aura (žr. 4.4 skyrių).
- Nustatyti arba įtariami nuo lytinių steroidų priklausomi piktybiniai navikai (pvz., lytinių organų arba krūtų).
- Esami ar buvę kepenų navikai (gerybiniai arba piktybiniai) (žr. 4.4 skyrių).
- Esama ar buvusi sunki kepenų liga, jei kepenų funkcijos rodikliai negrįžo į normos ribas.
- Nėštumas ar įtariamas nėštumas arba žindymas (žr. 4.6 skyrių).
- Nežinomos kilmės kraujavimas iš genitalijų.
- Naudojami hormoniniai kontraceptikai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ryeqo galima skirti tik atidžiai nustačius diagnozę.

Medicininis ištyrimas / konsultacija

Prieš pradėdant ar atnaujinant gydymą Ryeqo, reikia surinkti medicininę anamnezę (įskaitant šeiminei anamnezę). Turi būti pamatuotas kraujo spaudimas bei atlikta apžiūra remiantis vartojimo kontraindikacijomis (žr. 4.3 skyrių) bei įspėjimais (žr. 4.4 skyrių). Gydymo metu reikia atlikti periodinius patikrinimus pagal standartinę klinikinę praktiką.

Bet kokia hormoninė kontracepcija turi būti nutraukta prieš pradėdant gydymą Ryeqo (žr. 4.3 skyrių). Nehormoniniai kontracepcijos metodai turi būti naudojami mažiausiai 1 mėnesį nuo gydymo pradžios. Prieš pradėdant ar atnaujinant gydymą Ryeqo turi būti atmesta nėštumo galimybė.

Tromboembolinių sutrikimų rizika

Pacientėms, vartojančioms vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra estrogeno ir progestogeno, padidėja arterijų ar venų tromboembolijos (ATE arba VTE) rizika, palyginti su pacientėmis, kurios šių vaistinių preparatų nevartoja.

ATE / VTE rizika vartojant Ryeqo nėra nustatyta. Ryeqo sudėtyje yra estrogeno ir progestogeno – jų dozės mažesnės nei sudėtiniuose hormoniniuose kontraceptikuose, ir relugolikso, gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) antagonisto, kuris slopina estrogeno ir progesterono gamybą kiaušidėse. Estradiolio koncentracija vartojant Ryeqo yra tokia, kokia būna ankstyvojoje folikulinėje menstruacijų ciklo fazėje (žr. 5.1 skyrių).

Jei pasireiškia ATE / VTE, gydymas turi būti nedelsiant nutrauktas. Ryeqo draudžiama vartoti moterims, kurios serga ar sirgo venų ar arterijų tromboemboline liga (žr. 4.3 skyrių).

Venų tromboembolijos rizikos veiksniai (VTE)

Venų tromboembolijos komplikacijų rizika vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra estrogeno ir progestogeno, gali labai padidėti jeigu moteriai, yra papildomų rizikos veiksnių, o ypač jeigu yra keli rizikos veiksniai (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. VTE rizikos veiksniai

Rizikos veiksnys	Pastaba
Nutukimas (kūno masės indeksas viršija 30 kg/m ²)	Didėjant KMI, labai padidėja rizika.
Ilgalaikė imobilizacija, didelė chirurginė operacija ar didelė trauma	Tokiomis aplinkybėmis patartina nutraukti vaistinio preparato vartojimą (planinės chirurginės operacijos atveju likus ne mažiau kaip keturioms savaitėms) ir atnaujinti vartojimą tik praėjus dviem savaitėms po to, kai mobilumas visiškai atsistato.
Teigiama šeimos anamnezė (kada nors broliui, seseriai, motinai ar tėvui buvusi venų tromboembolija, ypač santykinai ankstyvame amžiuje, pvz., iki 50 metų).	Jeigu įtariamas paveldimas polinkis, prieš sprendžiant dėl vaistinio preparato vartojimo, moterį reikia nusiųsti pas specialistą konsultacijai.
Kitos medicininės būklės, susijusios su VTE	Vėžys, sisteminė raudonoji vilkligė, hemolizinis ureminis sindromas, lėtinė uždegiminė žarnyno liga (Krono liga arba opinis kolitas) ir pjautuvo pavidalo ląstelių anemija.
Vyresnis amžius	Ypač virš 35 metų.

Reikia atsižvelgti į padidėjusią tromboembolijos riziką nėštumo metu, ypač 6 savaites po gimdymo (žr. informaciją apie nėštumą ir žindymą 4.6 skyriuje).

VTE (giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos) simptomai

Moterims reikia patarti, kad, pasireiškus simptomams, nedelsdamos kreiptųsi medicininės pagalbos ir informuotų gydytoją kad vartoja Ryeqo.

Giliųjų venų trombozės (GVT) simptomai gali būti:

- vienos kojos ir (arba) pėdos patinimas arba patinimas išilgai kojos venos;
- kojos skausmas arba jautrumas, kuris gali būti juntamas tik stovint arba vaikščiojant;
- padidėjusi paveiktos kojos temperatūra; kojos odos paraudimas arba odos spalvos pokytis.

Plaučių embolijos (PE) simptomai gali būti:

- staiga pasireiškęs nepaaiškinamas dusulys arba kvėpavimo padažnėjimas;
- staigus kosulys, kuris gali būti susijęs su kraujingų skreplių atkosėjimu;
- aštrus krūtinės skausmas;
- sunkus galvos svaigimas ar svaigulys;
- dažnas arba neritmiškas širdies plakimas.

Kai kurie šių simptomų (pvz., dusulys, kosulys) nėra specifiniai ir gali būti neteisingai interpretuojami kaip dažnesni arba ne tokie sunkūs reiškiniai (pvz., kvėpavimo takų infekcijos).

Arterijų tromboembolijos (ATE) rizikos veiksniai

Remiantis epidemiologiniais tyrimais, estrogeno / progestogeno vaistinių preparatų vartojimas yra susijęs su padidėjusia arterijų tromboembolijos (miokardo infarkto) arba cerebrovaskulinio priepuolio (pvz., trumpalaikio išemijos priepuolio, insulto) rizika. Arterijų tromboembolijos reiškiniai gali baigtis mirtimi.

Arterijų tromboembolijos komplikacijų rizika vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra estrogeno ir progestogeno, gali labai padidėti jeigu moteriai, yra papildomų rizikos veiksnių, o ypač jeigu yra keli rizikos veiksniai (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. ATE rizikos veiksniai

Rizikos veiksnys	Pastaba
Vyresnis amžius	Ypač virš 35 metų.
Rūkymas	Moterims, norinčioms vartoti vaistinį preparatą, reikia patarti nerūkyti.
Padidėjęs kraujospūdis	
Nutukimas (kūno masės indeksas viršija 30 kg/m ²)	Didėjant KMI, labai padidėja rizika.
Teigiama šeimos anamnezė (kada nors broliui, seseriai, motinai ar tėvui buvusi arterijų tromboembolija, ypač santykinai ankstyvame amžiuje, pvz., iki 50 metų).	Jeigu įtariamas paveldimas polinkis, prieš sprendžiant dėl vaistinio preparato vartojimo moterį reikia nusiųsti pas specialistą konsultacijai.
Migrena	Padažnėjusi arba pasunkėjusi migrena vartojant vaistinį preparatą (tai gali būti cerebrovaskulinio priepuolio prodrominė būklė) gali būti priežastis nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą
Kitos medicininės būklės, susijusios su nepageidaujamais kraujagyslių reiškiniais	Cukrinis diabetas, hiperhomocisteinemia, širdies vožtuvų liga ir prieširdžių virpėjimas, dislipoproteinemia ir sisteminė raudonoji vilkligė.

ATE simptomai

Moterims reikia patarti, kad, pasireiškus simptomams, nedelsdamos kreiptųsi medicininės pagalbos ir informuotų gydytoją, kad vartoja Ryeqo.

Cerebrovaskulinio priepuolio simptomai gali būti:

- staigus veido, rankos ar kojos tirpulis ar silpnumas, ypač vienoje kūno pusėje;
- staigus vaikščiojimo sutrikimas, svaigulys, pusiausvyros ar koordinacijos sutrikimas;
- staigus sumišimas, kalbėjimo ar supratimo sutrikimas;
- staigus matymo viena ar abiem akimis sutrikimas;
- staigus, sunkus ar ilgalaikis galvos skausmas be žinomos priežasties;
- sąmonės netekimas arba apalpinimas su traukuliais ar be jų.

Trumpalaikiai simptomai rodo, kad šis reiškinys yra praeinantis smegenų išemijos priepuolis.

Miokardo infarkto simptomai gali būti:

- skausmas, diskomfortas, spaudimas, sunkumas, veržimo arba pilnumo jausmas krūtinėje, rankoje ar po krūtinkauliu;
- diskomfortas, plintantis į nugarą, žandikaulį, gerklę, ranką, skrandį;
- pilnumo, nevirškinimo ar užspringimo pojūtis;
- prakaitavimas, pykinimas, vėmimas, svaigulys;
- labai didelis silpnumas, nerimas ar dusulys;
- dažnas arba neritmiškas širdies plakimas.

Kaulų masės sumažėjimo rizika

Po pradinio kliniškai nereikšmingo KMT sumažėjimo gydymo pradžioje, po 12 – 24 gydymo savaičių šis rodiklis tapo stabilus ir toks išliko (nustatinėjant iki 2 metų laikotarpiu). Pirmųjų gydymo Ryeqo metų laikotarpiu kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimo vidurkis buvo 0,69 %. Vis dėlto 21 % pacienčių KMT sumažėjo >3 %.

Todėl po pirmųjų 52 gydymo savaičių, o esant reikalui, ir vėliau, rekomenduojama atlikti DEXA tyrimą. Priklausomai nuo KMT pokyčio laipsnio, gali tekti apsvarstyti Ryeqo naudą ir riziką.

Prieš pradėdant gydymą Ryeqo reikia apsvarstyti naudą ir riziką pacientėms, kurios anksčiau yra patyrusios nedidelę lūžio traumą ar kurioms buvo nustatyta kitų osteoporozės ar kaulų masės mažėjimo rizikos veiksnių, įskaitant tas, kurios vartoja vaistus, galinčius turėti įtakos KMT. Šioms pacientėms, prieš pradėdant gydymą Ryeqo, rekomenduojama atlikti DEXA tyrimą. Jei su KMT mažėjimu susijusi rizika viršija galimą gydymo naudą, negalima pradėti gydymo Ryeqo.

Kepenų navikai arba kepenų liga

Ryeqo negalima vartoti moterims, kurioms yra gerybinių ar piktybinių kepenų navikų, taip pat toms, kurioms nustatyta kepenų liga, kol kepenų funkcijos rodikliai negrįžo į normos ribas (žr. 4.3 skyrių). Jei išsivysto gelta, gydymą reikia nutraukti.

Klinikinių tyrimų metu besimptomis laikinas alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas bent 3 kartus viršijantis viršutinę referencinio intervalo ribą pasireiškė < 1 % tiriamųjų, gydytų Ryeqo. Dėl ūminių kepenų tyrimų rezultatų nukrypimų gali tekti nutraukti Ryeqo vartojimą, kol kepenų tyrimų rezultatai normalizuosis.

Sutrikusi inkstų funkcija

Relugolikso ekspozicija padidėja pacientėms, kurioms nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių), nors dozės keisti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Nėra žinoma, koks relugolikso kiekis pašalinamas atliekant hemodializę.

Menstruacinio kraujavimo pobūdžio pokyčiai

Pacientės turi būti informuotos, kad gydymas Ryeqo paprastai sukelia menstruacinio kraujavimo sumažėjimą arba amenorėją pirmuosius 2 gydymo mėnesius.

Moterims, vartojančioms Ryeqo gimdos fibroidams gydyti, 24 savaitės vertinimo metu pasireiškė amenorėja (51,6 %) arba ciklinis kraujavimas (15,4 %), o likusioms (31,9 %) kraujavimas buvo nereguliarus. Be to, 52 savaitės ir 104 savaitės vertinimų metu atitinkamai 70,6 % ir 58,3 % moterų, vartojančių Ryeqo, pasireiškė amenorėja.

Daugumai endometrioze sergančių pacienčių (65,2 %) amenorėja pasireiškė 24 savaitės vertinimo metu, o vėliau, 52 savaitės ir 104 savaitės vertinimų metu amenorėja pasireiškė atitinkamai 76,6 % ir 82,3 % šių pacienčių.

Jei tęsiasi gausus kraujavimas, pacientė privalo kreiptis į gydytoją.

Kontraceptinės Ryeqo savybės

Ryeqo užtikrina tinkamą kontracepciją, jei naudojamas mažiausiai 1 mėnesį (žr. 4.2 skyrių). Tačiau vaisingas moteris reikia įspėti, kad ovuliacija atsinaujins greitai po gydymo nutraukimo. Todėl nutraukus gydymą būtina nedelsiant taikyti alternatyvius kontracepcijos metodus.

Sumažėjęs gebėjimas atpažinti nėštumą

Ryeqo vartojančioms moterims paprastai pasireiškia amenorėja arba menstruacinio kraujavimo kiekio, intensyvumo ar trukmės sumažėjimas.

Šie menstruacinio kraujavimo pobūdžio pokyčiai gali sumažinti gebėjimą laiku atpažinti nėštumą. Atlikite nėštumo testą, jei įtariate, kad esate nėščia, ir nutraukite gydymą, jei patvirtinamas nėštumas.

Gimdos fibroido dalinis arba visiškas iškritimas

Submukoziniai gimdos fibroidai yra dažni (nuo 15 % iki 20 % moterų, kurioms nustatyta gimdos fibroidų), kai kurie jų gali iš dalies ar visiškai iškristi pro gimdos kaklelį, kartais dėl to trumpam sustiprėja kraujavimas iš gimdos. Ryeqo vartojančios moterys, kurioms nustatyta ar įtariama submukozinių gimdos fibroidų, turi būti informuotos apie gimdos fibroido dalinio arba visiško iškritimo galimybę ir apie tai, kad jos turi kreiptis į gydytoją, jeigu gydymo metu simptomams palengvėjus vėl atsinaujina stiprus kraujavimas.

Depresija

Atidžiai stebėkite moterį, kuri yra sirgusi depresija, ir nutraukite gydymą Ryeqo, jei atsinaujina sunkios formos depresija. Turima nedaug duomenų apie Ryeqo ar kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra estradiolio ir progestinų, ryši su depresijos pradžia arba esamos depresijos paūmėjimu. Pacientei reikia patarti kreiptis į gydytoją, jei pasireikštų nuotaikos pokyčių ir depresijos simptomų, net jei jie pasireiškia vos pradėjus gydymą.

Hipertenzija

Nors buvo pranešta apie nedidelį kraujo spaudimo padidėjimą Ryeqo vartojančioms moterims, jis retai būna kliniškai reikšmingas. Tačiau, jei vartojant Ryeqo išsivysto ilgalaikė kliniškai reikšminga hipertenzija, ji turi būti gydoma, taip pat reikia įvertinti gydymo tęsimo nauda. Nutraukus gydymą Ryeqo, jis gali būti atnaujintas, jei taikomas antihipertenzinis gydymas padeda pasiekti normalų kraujo spaudimą.

Tulžies pūslės liga

Vartojant estrogeną ir progestogeną, įskaitant Ryeqo, buvo nustatytos tokios ligos kaip tulžies pūslės liga, cholelitiazė ir cholecistitas arba jos pasunkėjo, tačiau jų ryšio su Ryeqo vartojimu įrodymai nėra galutiniai.

Laboratoriniai tyrimai

Estrogeno ir progestogeno vartojimas gali turėti įtakos tam tikriems laboratoriniams tyrimams, įskaitant biocheminius kepenų, skydliaukės, antinksčių ir inkstų funkcijos rodiklius, plazmos (nešiklių) baltymų koncentraciją, pvz., kortikosteroidus surišančio globulino ir lipidų / lipoproteinų frakcijas, angliavandenių metabolizmo parametrus, krešėjimo ir fibrinolizės parametrus. Pokyčiai paprastai neviršija normalių rodmenų ribų.

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientėms, kurioms nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Rekomendacijos dėl sąveikos su Ryeqo yra pagrįstos atskirų sudėtinių dalių sąveikos vertinimais.

Galima kitų vaistinių preparatų įtaka Ryeqo sudėtinėms dalims

Relugoliksas

Geriamieji P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriai

Ryeqo vartoti kartu su geriamaisiais P-gp inhibitoriais nerekomenduojama. Relugoliksas yra P-gp substratas (žr. 5.2 skyrių). Atliekant sąveikos tyrimą su eritromicinu, P-gp ir vidutinio stiprumo citochromo P450 (CYP) 3A4 inhibitoriumi, plotas po kreive (AUC) ir didžiausia relugolikso koncentracija (C_{max}) padidėjo atitinkamai 4,1 ir 3,8 karto. Kartu vartojant P-gp inhibitorius, įskaitant tam tikrus priešinfekcinius vaistus (pvz., eritromiciną, klaritromiciną, gentamiciną, tetracikliną), priešgrybelinius vaistus (ketokonazolą, itraconazolą), antihipertenzinius vaistinius preparatus (pvz., karvedilolį, verapamilį), antiaritminius vaistinius preparatus (pvz., amjodaroną, dronedaroną, propafenoną, chinidiną), antiangininius vaistinius preparatus (pvz., ranolaziną), ciklosporiną, žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) arba hepatito C viruso (HCV) proteazės inhibitorius (pvz., ritonavirą, telaprevirą), gali padidėti relugolikso ekspozicija. Jei vartojimo kartu su geriamaisiais P-gp inhibitoriais (pvz., azitromicinu) vieną ar du kartus per parą išvengti negalima, pirmiausia turi būti vartojamas Ryeqo, o P-gp inhibitoriaus dozė galima vartoti praėjus mažiausiai 6 valandoms, ir pacientės būtina dažniau stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų.

Stiprūs citochromo P450 3A4 (CYP3A4) ir (arba) P-gp induktoriai

Ryeqo vartoti kartu su stipriais CYP3A4 ir (arba) P-gp induktoriais nerekomenduojama. Klinikinės sąveikos su stipriu CYP3A4 ir P-gp induktoriumi rifampicinu tyrimo metu reguliškai C_{max} bei AUC sumažėjo atitinkamai 23 % ir 55 %. Vaistiniai preparatai, sukeliantys stiprią CYP3A4 ir (arba) P-gp indukciją, tokie kaip prieštraukuliniai vaistai (pvz., karbamazepinas, topiramatas, fenitoinas, fenobarbitalis, primidonas, okskarbazepinas, felbamatas), priešinfekciniai vaistai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, grizeofulvinas); jonažolės (*Hypericum perforatum*); bozentano ir ŽIV ar HCV proteazės inhibitoriai (pvz., ritonaviras, bocepreviras, telapreviras) ir nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (pvz., efavirenzas) gali sumažinti relugolikso koncentraciją plazmoje ir dėl to gali sumažėti gydymasis poveikis.

CYP3A4 inhibitoriai

Relugolikso vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, neslopinančiais P-gp (vorikonazoliu), kliniškai reikšmingai nepadidino relugolikso ekspozicijos. Be to, klinikinės sąveikos tyrimo metu vartojimas kartu su silpnu CYP3A4 fermento inhibitoriumi atorvastatinu kliniškai reikšmingai relugolikso ekspozicijos nepaveikė.

Kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis relugolikso ekspozicijai, pasireiškęs klinikinių tyrimų metu, ir rekomendacijos yra pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis relugolikso ekspozicijai ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} ; mažėjančia tvarka) pasireiškęs klinikinių tyrimų metu, ir rekomendacijos

Sąveikaujančio vaistinio preparato dozavimas	Relugolix dozavimas	Relugolix $AUC_{0-\infty}$ pokytis	Relugolix C_{max} pokytis	Rekomendacija
eritromicinas 500 mg KKP, kartotinės dozės	40 mg vienkartinė dozė	4.1 - karto ↑	3.8 - karto ↑	Nerekomenduojama vartoti Ryeqo kartu su eritromicinu ir kitais geriamaisiais P-gp inhibitoriais
azitromicinas 500 mg vienkartinė dozė	120 mg vienkartinė dozė**	1.5 - karto ↑	1.6 - karto ↑	Jeigu negalima išvengti skyrimo kartu su geriamaisiais P-gp inhibitoriais (pvz., azitromocinu) vieną arba du kartus per parą, pirma reikia išgerti Ryeqo, o vėliau, mažiausiai po 6 valandų reikia gerti P-gp inhibitorių ir dažniau stebėti pacientus, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų
azitromicinas 500 mg vienkartinė dozė po 6 valandų po relugolikso pavartojimo		1.4 - karto ↑	1.3 - karto ↑	
vorikonazolas 200 mg DKP, kartotinės dozės	40 mg vienkartinė dozė	51 % ↑	21 % ↑	Nėra dozės keitimo rekomendacijų skiriant relugolikso kartu su CYP3A4 inhibitoriais be P-gp slopinimo
flukonazolas 200 mg KP, kartotinės dozės	40 mg vienkartinė dozė	19 % ↑	44 % ↑	
atorvastatinas 80 mg KP, kartotinės dozės	40 mg vienkartinė dozė	5 % ↓	22 % ↓	
rifampicinas 600 mg KP, kartotinės dozės	40 mg vienkartinė dozė	55 % ↓	23 % ↓	Ryeqo nerekomenduojama skirti kartu su rifampicinu ir kitais kombinuotais P-gp ir stipriais CYP3A4 induktoriais, nes gali sumažėti Ryeqo veikliosios

				medžiagos relugolikso veiksmingumas.
--	--	--	--	--------------------------------------

*duomenys, pateikti kaip “x-karto pokytis” išreiškia rodmenų, gautų vartojant vaistinių preparatų derinio ir vartojant vien relugolikso santykį. Duomenys pateikti kaip “% pokytis” išreiškia santykinį skirtumą vartojant vien relugolikso.

**Daugiau informacijos žr. Orgovyx PCS, 40 mg dozės veiksmingumas netirtas, tačiau tikėtina, jog jis būtų didesnis.

Padidėjimas žymimas “↑”, sumažėjimas “↓”.

AUC = plotas po kreive; C_{max} = maksimali koncentracija; KP = kartą per parą; DKP = du kartus per parą; TKP = tris kartus per parą; KKP = keturis kartus per parą.

Estradiolis ir noretisterono acetatas

CYP3A4 inhibitoriai

Vaistiniai preparatai, slopinantys vaistinius preparatus metabolizuojančių kepenų fermentų aktyvumą, pvz., ketokonazolas, gali padidinti Ryeqo sudėtinių dalių estrogeno ir noretisterono cirkuliuojančią koncentraciją kraujyje.

CYP fermentų induktoriai

Estrogenų ir progesteronų metabolizmas gali suintensyvėti kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie indukuoja fermentus, metabolizuojančius vaistinius preparatus, ypač citochromo P450 fermentus.

Prie tokių vaistinių preparatų priskiriami prieštraukuliniai vaistiniai preparatai (pvz., fenobarbitalis, fenitoinas, karbamazepinas) ir priešinfekciniai vaistiniai preparatai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, nevirapinas, efavirenas).

Nors ritonaviras, telapreviras ir nelfinaviras yra žinomi kaip stipriai veikiantys inhibitoriai, jie taip pat yra induktoriai ir gali sumažinti estrogenų ir progesteronų ekspoziciją.

Augaliniai preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*), gali pagreitinti estrogenų ir progesteronų metabolizmą. Kliniškai suintensyvėjus estrogenų metabolizmui, gali sumažėti kaulų masės mažėjimą stabdantis poveikis. Todėl kepenų fermentų induktorių ilgai vartoti kartu su Ryeqo nerekomenduojama.

Galima Ryeqo sudėtinių dalių įtaka kitiems vaistiniams preparatams

Relugoliksas

Relugoliksas yra silpnas CYP3A4 induktorius. Vartojant kartu su 40 mg relugolikso paros dozėmis, jautraus CYP3A4 substrato midazolamo AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 18 % ir 26 %. Tačiau remiantis klinikinio midazolamo tyrimo duomenimis, nėra tikėtina, kad relugoliksas turės kliniškai reikšmingą poveikį kitiems CYP3A4 substratams.

Relugoliksas yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistant protein*, BCRP) inhibitorius *in vitro*, todėl buvo atliktas sąveikos tyrimas su BCRP ir organinius anijonus pernešančio polipeptido 1B1 (OATP1B1) substratu rozuvastatinu. Vartojant kartu su 40 mg relugolikso paros dozėmis, rozuvastatino AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 13 % ir 23 %. Šis poveikis nelaikomas kliniškai reikšmingu, todėl vartojant kartu rozuvastatinu dozės keisti nereikia. Klinikinis Ryeqo poveikis kitiems BCRP substratams įvertintas nebuvo ir poveikio reikšmė kitiems BCRP substratams nežinoma.

Vartojant 40 mg dozę, Relugolix gali sukelti žarnyno P-gp prisotinimą, nes relugolikso farmakokinetika 10–120 mg dozių intervale yra proporcinga dozei, o tai gali padidinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs P-gp substratai, absorbciją. Klinikinių sąveikos tyrimų su P-gp substratais, tokiais kaip dabigatrano eteksilatas ar feksofenadinas, neatlikta. Todėl nerekomenduojama vartoti kartu su jautriais P-gp substratais. Dabigatrano eteksilato (P – gp substrato) vartojant kartu su reguloliksiu kliniškai reikšmingų dabigatrano eteksilato (P – gp substrato) farmakokinetikos skirtumų nenustatyta, nėra tikėtina, kad reguloliksas darytų kliniškai reikšmingą poveikį kitiems kartu vartojamiems P – gp substratams.

Estradiolis ir noretisterono acetatas

Estrogeniniai ir progestogeniniai vaistiniai preparatai gali turėti įtakos tam tikrų kitų veikliųjų medžiagų metabolizmui. Atitinkamai vartojant Ryeqo koncentracija plazmoje gali arba padidėti (pvz., ciklosporino atveju), arba sumažėti (pvz., lamotrigino atveju). Gali tekti koreguoti šių vaistinių preparatų dozes.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vartojamas rekomenduojamomis dozėmis Ryeqo slopina ovuliaciją ir suteikia tinkamą kontraceptinę apsaugą. Nehormoninį kontracepcijos metodą rekomenduojama taikyti 1 mėnesį nuo gydymo pradžios ir 7 dienas po 2 ar daugiau iš eilės praleistų dozių. Kartu naudoti hormoninių kontraceptikų negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingas moteris reikia įspėti, kad ovuliacija atsinaujins greitai nutraukus gydymą Ryeqo. Todėl tinkami kontracepcijos metodai su paciente turi būti aptarti prieš nutraukiant gydymą ir būtina nedelsiant taikyti alternatyvius kontracepcijos metodus nutraukus gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie relugolikso vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad relugolikas ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu gali padidinti ankstyvo persileidimo riziką (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į farmakologinį poveikį, negalima atmesti neigiamo poveikio nėštumui.

Ryeqo negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Pastojus gydymas turi būti nutrauktas.

Yra nedidelė žalingo poveikio rizika vaikams arba padidėjusios rizikos nėra, jei ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu moteris netyčia vartojo estrogenus ir progestogenus kaip geriamąją kontraceptinę priemonę. Reikia atkreipti dėmesį į padidėjusią VTE riziką po gimdymo, jei vėl pradedama vartoti Ryeqo (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Ikiklinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad relugolikas patenka į žindančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Neturima duomenų apie relugolikso ar jo metabolitų patekimą į žmogaus pieną arba jų poveikį žindomam kūdikiui. Aptinkami estrogeno ir progestogenų kiekiai buvo nustatyti moterų, kurios vartojo estrogeną su progestogenu, piene. Negalima atmesti poveikio žindomam naujagimiui / kūdikiui.

Vartojant Ryeqo ir 2 savaites po vartojimo nutraukimo žindyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Ryeqo slopina ovuliaciją ir dažnai sukelia amenorėją. Ovuliacija ir menstruacinis kraujavimas atsinaujins greitai po gydymo nutraukimo (žr. 5.1 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ryeqo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios vaistinio preparato nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientėms, gydytoms nuo gimdos fibroidų ir endometriozių, buvo galvos skausmas (13,2 %), karščio pylimas (8,3 %) ir kraujavimas iš gimdos (5,8 %).

Nepageidaujamos vaistinio preparato reakcijos 3 lentelėje suskirstytos pagal dažnį bei organų sistemas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pradedant nuo sunkiausios. Dažnis apibūdinamas kaip labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

4 lentelė. Nepageidaujamos vaistinio preparato reakcijos, pasireiškusios pacientėms, gydytoms nuo gimdos fibroidų ir endometriozių

Psichikos sutrikimai	
Dažnas	Dirglumas Libido sumažėjimas*
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Galvos skausmas
Dažnas	Svaigulys
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnas	Karščio pylimas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnas	Pykinimas
Nedažnas	Dispepsija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnas	Nuplikimas Padidėjęs prakaitavimas Naktinis prakaitavimas
Nedažnas	Angioneurozinė edema Dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnas	Artralgija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Dažnas	Kraujavimas iš gimdos** Vulvovaginalinis sausumas
Nedažnas	Krūtų cistos Gimdos miomos iškritimas

* Įskaitant libido sumažėjimą, libido praradimą ir libido sutrikimą.

** Įskaitant pataloginį ciklinį kraujavimą (menoragiją) ir aciklinį kraujavimą (metroragiją), kraujavimą iš makšties, kraujavimą iš gimdos, polimenorėją ir nereguliarias menstruacijas..

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti

apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės 360 mg relugolikso dozės (9 rekomenduojamos klinikinės 40 mg dozės) buvo skirtos sveikiems vyrams ir moterims ir buvo gerai toleruojamos.

Relugolikso derinio su estradioliu ir noretisterono acetatu klinikinio tyrimo metu, prieš vaistiniam preparatui patenkant į rinką, pranešta apie dvigubai didesnės už rekomenduojamą dozės suvartojimo atvejį, tačiau apie nepageidaujamus reiškinius pranešta nebuvo.

Įvykus perdozavimui rekomenduojama palaikomoji priežiūra. Nėra žinoma, koks kiekis relugolikso, estradiolio ar noretisterono pašalinama atliekant hemodializę.

Nebuvo pranešta apie sunkų poveikį mažų vaikų sveikatai nurijus didelę dozę estrogeno turinčių vaistinių preparatų. Estradiolio ir noretisterono acetato perdozavimas gali sukelti pykinimą ir vėmimą, o moterims gali pasireikšti menstruacinio pobūdžio kraujavimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – hipofizės ir pagumburio hormonai ir analogai, antigonadotropiną atpalaiduojantys hormonai, ATC kodas – H01CC54

Veikimo mechanizmas

Relugoliksas yra nebaltyminis GnRH receptorių antagonistas, kuris prisijungia ir slopina GnRH receptorių priekinėje hipofizės dalyje. Žmonėms GnRH receptorių slopinimas sukelia nuo dozės priklausantį liuteinizuojančio hormono (LH) ir folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) atsipalaidavimo sumažėjimą priekinėje hipofizės dalyje. Dėl šios priežasties sumažėja cirkuliuojančio LH ir FSH koncentracijos. FSH koncentracijos sumažėjimas apsaugo nuo folikulo augimo bei vystymosi ir taip sumažėja estrogeno gamyba. Nuslopinus LH koncentracijos padidėjimą, slopinama ovuliacija ir geltonkūnio vystymasis, dėl to sutrinkdoma progesterono gamyba. Dėl šios priežasties Ryeqo užtikrina tinkamą kontracepciją, kai yra vartojamas ne mažiau kaip 1 mėnesį (žr. 4.2 skyrių).

Estradiolis yra tapatus endogeniškai gaminamam hormonui ir jis yra stiprus branduolinių estrogeno receptorių (ER) subtipų agonistas. Egzogeniškai skiriamas estradiolis palengvina simptomus, susijusius su hipoestrogenine būkle, tokia kaip vazomotoriniai simptomai ir mineralinio kaulų tankio mažėjimas.

Noretisterono acetatas yra sintetinis progestogenas. Kadangi estrogenai skatina endometriumo augimą, jie didina endometriumo hiperplazijos ir vėžio riziką. Pridėjus progestogeno sumažėja estrogenų sukeltos endometriumo hiperplazijos rizika moterims, kurioms gimda nėra pašalinta.

Farmakodinaminis poveikis

Poveikis hipofizės ir kiaušidžių hormonams

Vartojant relugoliksą, nustatytas greitas nuo dozės priklausomas cirkuliuojančių LH, FSH ir estradiolio koncentracijų mažėjimas. Beveik maksimalus estradiolio koncentracijos sumažėjimas nustatytas skiriant 40 mg dozę ir yra pomenopauzinėse ribose. Klinikinių tyrimų metu vartojant Ryeqo vidutinės estradiolio koncentracijos buvo bent 10 pg/ml aukštesnės nei vartojant vien relugoliksą. III fazės Ryeqo klinikinių tyrimų metu pacientėms, kurioms aptikta gimdos fibroidų, estradiolio koncentracijos mediana prieš dozės vartojimą po 24 savaičių buvo maždaug 33 pg/ml, o endometrioze sergančioms pacientėms – maždaug 38 pg/ml, tai atitiko estradiolio koncentraciją ankstyvosios

menstruacinio ciklo folikulinės fazės metu. Vartojant Ryeqo progesterono koncentracija abiejose populiacijose išliko < 3,0 ng/ml.

Poveikis ovuliacijai

Vienos kohortos tyrimo metu sveikoms premenopauzinio amžiaus moterims Ryeqo buvo skiriamas kartą per parą 84 dienas. Folikulų augimas buvo gerokai slopinamas visą 84 dienų tyrimo laikotarpį (vidutinis dominuojančio folikulo dydis buvo maždaug 6 mm) ir ovuliacija buvo užslopinta 100 % moterų (vertinta pagal Hooglando-Skoubio balą). Nutraukus gydymą, visoms tiriamoms moterims (66 iš 67) ovuliacija atsinaujino per 43 dienas (vidutiniškai 23,5 dienos).

Gimdos fibroidai

Veiksmingumas ir saugumas 24 savaičių laikotarpiu

Ryeqo veiksmingumas ir saugumas vartojant vieną kartą per parą buvo vertinamas dviejuose kartotiniuose 24 savaičių trukmės daigianacionaliniuose atsitiktinių imčių dvigubai koduotuose ir placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 18–50 metų pacientės, kenčiančios nuo gimdos fibroidų ir su jais susijusio gausaus menstruacinio kraujavimo (L1 ir L2 tyrimai). Pacientėms gimdos fibroidų diagnozė turėjo būti patvirtinta naudojant ultragarsą ir apskaičiuojant per menstruacijas netenkamo kraujo kiekio (angl. *menstrual blood loss*, MBL) tūrį, kuris turi būti ≥ 80 ml, kaip nustatyta šarminio hematino metodu.

Abiejuose tyrimuose buvo 3 gydymo grupės: moterims atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti 40 mg relugolikso + 1 mg estradiolio ir 0,5 mg noretisterono acetato (E2/NETA) (Ryeqo) dozę 24 savaites, arba placebo 24 savaites, arba 40 mg relugolikso dozę 12 savaičių ir paskui 40 mg relugolikso kartu su E2/NETA dozę 12 savaičių. Moterų amžiaus mediana buvo 42 metai, o vidutinis kūno masės indeksas buvo 31,7 kg/m². Maždaug 49,4 % moterų buvo juodaodės, 44,7 % baltaodės ir 5,9 % kitų rasių.

Sunkaus menstruacinio kraujavimo sumažėjimas

Abiejų tyrimų metu statistiškai reikšmingai didesnė atsaką pasiekusių pacienčių, kurių MBL tūris buvo < 80 ml ir mažiausiai 50 % sumažėjo nuo pradinio įvertinimo, procentinė dalis buvo nustatyta tarp Ryeqo gydomų moterų, palyginti su placebo vartojančiomis pacientėmis (5 lentelė). MBL tūrio sumažėjimas buvo nustatytas jau atliekant pirmąjį vertinimą (4 savaitę). Kitų su kraujavimu susijusių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai pateikti 5 lentelėje. Visos pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo alfa kontroliuojamos.

5 lentelė. L1 ir L2 tyrimo pirminių ir pasirinktų antrinių veiksmingumo vertinimų rezultatai (gimdos fibroidai)

	L1 tyrimas		L2 tyrimas	
	Ryeqo (N = 128)	Placebas (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebas (N = 129)
Atsaką pasiekusių pacienčių skaičius (%) ^{a, b}	94 (73,4 %)	24 (18,9 %)	89 (71,2 %)	19 (14,7 %)
Pacienčių, kurių MBL < 80 ml, skaičius (%)	97 (75,8 %)	34 (26,8 %)	97 (73,6 %)	25 (19,4 %)
Pacienčių, kurių MBL sumažėjo ≥ 50 %, skaičius (%)	101 (78,9 %)	28 (22,1 %)	96 (76,8 %)	28 (21,7 %)
Pacienčių, kurioms pasireiškė amenorėja, skaičius (%) ^{b, c}	67 (52,3 %)	7 (5,5 %)	63 (50,4 %)	4 (3,1 %)
Pacienčių, kurių hemoglobino koncentracija pagerėjo > 2 g/dl, skaičius (%) ^d	15 (50,0 %)	5 (21,7 %)	19 (61,3 %)	2 (5,4 %)
Pacienčių, kurios pasiekė ≤ 1 SVS, skaičius (%) ^{b, e}	25 (43,1 %)	7 (10,1 %)	32 (47,1 %)	14 (17,1 %)
Procentinis pirminio gimdos fibroido tūrio pokytis	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Procentinis gimdos tūrio pokytis	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a Atsaką pasiekusi pacientė apibrėžiama kaip moteris, kurios per paskutines 35 gydymo dienas MBL tūris pasiekė < 80 ml ir mažiausiai 50 % sumažėjo nuo pradinio įvertinimo.

^b p vertė < 0,0001 yra palyginimas tarp Ryeqo ir placebo, stratifikuotas pagal MBL tūrį pradinio įvertinimo metu (< 225 ml, ≥ 225 ml) ir geografinį regioną (Šiaurės Amerika, likęs pasaulis).

^c Amenorėja apibrėžiama kaip nustatyta amenorėja, tepimas ar nereikšmingas kraujavimas (MBL < 5 ml), atitinkantis informaciją el. dienyne 2 iš eilės vizitų metu.

^d Pacientėms, kurių pradinė hemoglobino koncentracija ≤ 10,5 g/dl.

^e Pacientėms, kurioms pradinio įvertinimo metu buvo vidutinio stiprumo ar stiprus skausmas.

Santrumpos: MBL – per menstruacijas netenkamo kraujo kiekis, SVS – skaitinė vertinimo skalė, UFSQoL = gimdos fibroidų simptomai ir gyvenimo kokybės skalė.

Endometrioze

Veiksmingumas ir saugumas 24 savaičių laikotarpiu

Ryeqo veiksmingumas ir saugumas vartojant vieną kartą per parą buvo vertinamas dviejuose kartotiniuose 24 savaičių trukmės daigianacionaliniuose atsitiktinių imčių dvigubai koduotuose ir placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 18–50 metų endometrioze sergančios pacientės, kenčiančios nuo vidutinio stiprumo ir stiprių skausmų, susijusių su endometrioze (S1 ir S2 tyrimai). Pacientėms endometriozei diagnozė turėjo būti patvirtinta tiesiogine vizualizacija operacijos metu ir (arba) histologiškai, ir pacientės varginantis vidutinio stiprumo ir stiprus skausmas pagal skaitmeninę vertinimo skalę (*angl. Numerical Rating Scale, NRS*) turėjo būti įvertintas 11 balų.

Abiejuose tyrimuose buvo 3 gydymo grupės: moterims atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti 40 mg relugolikso + 1 mg estradiolio ir 0,5 mg noretisterono acetato (E2/NETA) (Ryeqo) dozę 24 savaites, arba placebo 24 savaites, arba 40 mg relugolikso dozę 12 savaičių ir paskui 40 mg relugolikso kartu su E2/NETA dozę 12 savaičių. Tyrimė dalyvavo ir tos moterys, kurioms vidutinio stiprumo arba stiprus skausmas pasireiškė prieš atrankos periodą ir tęsėsi po įtraukimo periodo (t.y., mažiausiai du ciklus). Dauguma S1 ir S2 tyrimuose dalyvavusių pacienčių (83,2 %) jau buvo operuotos ar kitomis procedūromis gydytos nuo endometriozei. Tik labai nedaug (8 %) tyrimė dalyvavusių moterų nepateikė informacijos apie chirurginį ar medikamentinį gydymą, taikytą iki įtraukiant jas į tyrimą. Tyrimo pradžioje didžioji dauguma pacienčių (92,6 %) vartojo analgetikų dubens skausmui malšinti, įskaitant 29,1 % dalyvavusių S1 tyrimė ir 48,2 % dalyvavusių S2 tyrimė pacienčių, kurios vartojo opioidų. Endometriozei gydyti dažniausiai skirti ir kitų vaistinių preparatų: dienogesto (19,4 %), estrogenų ir progestinų turinčių geriamųjų kontraceptikų (15,2 %) ir GnRH agonistų (7,6 %) Moterų amžiaus mediana buvo 34 metai, o vidutinis kūno masės indeksas -26 kg/m². Maždaug 91 % moterų buvo baltaodės, 6 % juodaodės ir 3 % kitų rasių.

Dismenorėjos ir su menstruacijomis nesusijusio dubens skausmo sumažėjimas

S1 ir S2 tyrimuose atlikta dviejų pirminių vertinamųjų baigčių, dviejų atsaką pasiekusių pacienčių grupių dviejų pirminių vertinamųjų baigčių analizė. Abiejuose tyrimuose nustatyta, kad per paskutiniąsias 35 dienas gydymo dienas, nedidinant analgetikų (ibuprofeno arba opioidų) vartojimo, statistiškai reikšmingai procentinei daliai pacienčių dismenorėja susilpnėjo ne mažiau kaip 2,8 balo, palyginti su pradiniu įverčiu, ir su menstruacijomis nesusijęs dubens skausmas per paskutiniąsias 35 dienas gydymo dienas, nedidinant analgetikų (ibuprofeno arba opioidų) vartojimo, susilpnėjo ne mažiau kaip 2,1 balo, palyginti su pradiniu įverčiu (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. S1 ir S2 tyrimo pirminių veiksmingumo įverčių rezultatai (endometrioze)

Vertinamosios baigtys	S1 tyrimas		S2 tyrimas	
	Ryeqo (N =212)	Placebas (N =212)	Ryeqo (N =205)	Placebas (N =204)
Atsaką pasiekusių pacienčių skaičius (%) (dismenorėja ^{a, c})	158(74,5 %)	57(26,9 %)	155(75,2 %)	62(30,4 %)
Atsaką pasiekusių pacienčių skaičius (%) (su menstruacijomis nesusijęs dubens skausmas SMNS) ^{b, c}	124(58,5 %)	84 (39,6 %)	136(66,0 %)	87(42,6 %)

^a Atsaką pasiekusios pacientės, kurių dismenorėja 24 savaitę (gydymo pabaigoje) pagal NRS sumažėjo ≥ kaip 2,8 balo, palyginti su pradiniu įverčiu, ir pacientėms nereikėjo didinti tyrimo metu

vartotų analgetikų dubens skausmui slopinti 24 savaitę (gydymo pabaigoje) palyginti su pradiniu įvertiu.

^b Atsaką pasiekusios pacientės, kurių su menstruacijomis nesusijęs dubens skausmas 24 savaitę (gydymo pabaigoje) pagal NRS sumažėjo $\geq$ kaip 2,1 balo, palyginti su pradiniu įvertiu, ir pacientėms nereikėjo didinti tyrimo metu vartotų analgetikų dubens skausmui slopinti 24 savaitę (gydymo pabaigoje) palyginti su pradiniu įvertiu.

^c p vertė $<0,0001$ yra Ryeqo palyginimas su placebo, pakoregavus pagal pradinį skausmo įvertį, laiką iki chirurginės endometrioizės diagnozės ir geografinį regioną.

Santraupos: N – pacienčių skaičius; SMNS - su menstruacijomis nesusijęs skausmas; NRS – skaitmeninė vertinimo skalė (angl. Numerical Rating Scale) (0 = skausmo nėra, 10 = stipriausias (nepakeliamas) skausmas)

Pagrindinių antrinių veiksmingumo įverčių rezultatai pateikti 7 lentelėje. Visi pagrindiniai antriniai įverčiai patikrinti alfa kontrolės būdu.

7 lentelė. S1 ir S2 tyrimų antrinių atrinktų veiksmingumo įverčių rezultatai (endometrioizė)

Vertinamosios baigtys	S1 tyrimas		S2 tyrimas	
	Ryeqo (N = 212)	Placebas (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebas (N = 204)
<i>EHP-30 [angl. Endometriosis Health Profile Questionnaire (EHP-30)] skausmo domeno balų pokytis, MK vidurkis (SP)^{a,b}</i>	-33.8 (1.83)	-18.7 (1.83)	-32.2 (1.68)	-19.9 (1.69)
Dismenorėjos vidurkio pokytis pagal NRS balus, MK vidurkis (SP) ^{a,b}	-5.1 (0.19)	-1.8 (0.19)	-5.1 (0.19)	-2.0 (0.19)
NMPP vidurkio pokytis pagal NRS balus, MK vidurkis (SP) ^{a,b}	-2.9 (0.18)	-2.0 (0.18)	-2.7 (0.17)	-2.0 (0.17)
Dispareunijos vidurkio pokytis pagal NRS balus, MK vidurkis (SP) ^{a,b}	-2.4 (0.21)	-1.7 (0.22)	-2.4 (0.19)	-1.9 (0.19)
Pacienčių, nevartojančių į tyrimo protokolą įtrauktų opioidų endometrioizės sukeltam skausmui malšinti skaičius n (%) ^c	182 (85.8%)	162 (76.4%)	169 (82.0%)	135 (66.2%)

^a MK vidurkis paremtas įvairių veiksnių modeliu, įskaitant gydymą, pradinį įvertį, vizitą, geografinį regioną (Šiaurės Amerika, kitos pasaulio šalys), laikas iki endometrioizės pirminės chirurginės diagnozės (< 5 metai, > 5 metai) ir gydymo pagal vizitus sąveiką, įskaitant nustatytus poveikius; taip pat modelyje vizitas fiksuotas kaip atsitiktinis poveikis kiekvienam pacientui, ir taikyta nestruktūruota kovariacinė matrica.

^b Pokytis nuo pradinio lygmens iki 24-tosios savaitės/gydymo pabaigos

^c 24 –toji savaitė/gydymo pabaiga

Santrumpos: MK – mažiausias kvadratas, N – pacienčių skaičius; SMNS - su menstruacijomis nesusijęs skausmas; NRS – skaitmeninė vertinimo skalė (angl. Numerical Rating Scale), SP-standartinė paklaida.

Kaulų mineralinio tankio (KMT) matavimai per 104 savaites

Ryeqo poveikis KMT buvo vertinamas atliekant DEXA tyrimą 12 - tą, 24 - tą, 36 - tą 52 - tą ir 104 – tą savaitę. Iš viso 477 moterys, kurioms aptikta gimdos fibroidų, baigusios 24 savaičių pagrindinius tyrimus (L1 ir L2 tyrimai), buvo įtrauktos į 28 savaičių trukmės atvirą vienos grupės tęstinį tyrimą

(L3 tyrimas), kuriame visos moterys vartojo Ryeqo. Iš viso 228 moterys, kurios užbaigė tęstinį tyrimą, buvo įtrauktos į papildomą 52 savaičių tyrimą (atsitiktinių imčių pasitraukimo tyrimas), kur jos pakartotinai atsitiktinių imčių būdu suskirtos vartoti arba Ryeqo, arba placebo.
Iš viso 802 moterys, kurioms nustatyta endometriozė, baigė 28 savaičių trukmės pagrindinius tyrimus (S1 ir S2), buvo įtrauktos į tęstinį tyrimą (S3), kuriame visos pacientės vartojo Ryeqo.

Pacienčių, kurioms aptikta gimdos fibroidų arba nustatyta endometriozė, KMT rodmenys per 104 savaites pateikti 8 lentelėje

8 lentelė. Pacienčių, kurioms aptikta gimdos fibroidų arba nustatyta endometriozė, kaulų mineralinio tankio (KMT) matavimai per 104 savaites

	<u><i>Ryeqo</i></u> <u><i>(N=672)</i></u>	<u><i>Placebas</i></u> <u><i>(N=672)</i></u>
Juosmeninė stuburo dalis (L1–L4)		
<i>L1 ir L2, S1 ir S2 tyrimai</i>		
<i>12 savaitė</i>		
N	553	545
MK vidurkių % pokytis ^a	-0,56	0,15
(95 % PI)	(-0,77; 0,36)	(-0,005; 0,36)
<i>24 savaitė</i>		
N	528	516
MK vidurkių % pokytis ^a	-0,59	0,13
(95 % PI)	(-0,82; 0,37)	(-0,09; 0,36)
L3 ir S3 tyrimai	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebas</i></u> → <u><i>Ryeqo</i></u>
<i>36 savaitė</i>		
N	387	379
MK vidurkių % pokytis ^a	-0,66	-0,00
(95 % PI)	(-0,93; -0,40)	(-0,27; 0,26)
<i>52 savaitė</i>		
N	365	351
MK vidurkių % pokytis ^a	-0,69	-0,30
(95 % PI)	(-1,00; -0,38)	(0,61; 0,01)
Atsitiktinių imčių nutraukimo tyrimas ir S3 tyrimas	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebas</i></u> ^b
<i>104 savaitė</i>		
N	221	229
MK vidurkių % pokytis ^a	-0,40	-0,18
(95 % PI)	(-0,82; 0,02)	(-0,60; 0,23)

Santrumpos: MK vidurkis – mažiausių kvadratų vidurkis, PI – pasikliautinis intervalas, N – pacienčių skaičius;

^a % pokytis nuo pradinio įvertinimo. Dauguma pacienčių, atsitiktinių imčių nutraukimo tyrime patekusių į placebo grupę, buvo gydymos Ryeqo maždaug 2 ciklus po naujo KMT įvertinimo.

Ryeqo grupėje MK vidurkio procentinis pokytis KMT atžvilgiu nuo pradinio įvertinimo iki 52 ir 104 savaitės juosmeninėje stuburo dalyje buvo atitinkamai -0,69 % ir -0,40 %.

Endometriozė sirgusioms pacientėms, atitikusioms KMT mažėjimo kriterijus, per 12 mėnesių po gydymo Ryeqo nutraukimo, 100 % moterų KMT juosmeninėje stuburo dalyje atsistatė arba priartėjo prie pradinio įvertinimo.

Moterų, kurioms buvo aptikta gimdos fibroidų ar nustatyta endometrioze, ir gydytų tik relugoliksiu, KMT matavimai per 12 savaičių

Moterims, 12 savaičių gydytoms tik relugoliksiu, L1 ir L2, S1 ir S2 tyrimuose KMT juosmeninėje stuburo dalyje sumažėjo –1,86 %, palyginti su pradiniu įvertinimu. KMT procentinio pokyčio skirtumas tarp moterų, gydytų tik Ryeqo ir relugoliksiu, 12 savaitę buvo statistiškai reikšmingas. Tai parodo relugolikso vartojimo kartu su E2/NETA (Ryeqo) veiksmingumą siekiant sumažinti kaulų praradimą.

Siekiant gauti daugiau duomenų apie Ryeqo poveikį KMT procentiniam pokyčiui per 52 gydymo savaites, buvo atliktas negydytų moterų, kurioms aptikta gimdos fibroidų arba nustatyta endometrioze, stebėjimo tyrimas, kad būtų galima premenopauzinio amžiaus moterims (18 – 50 metų) nustatyti išilginį KMT (natūralios eigos tyrimas). Per 52 stebėjimo savaites vartojusioms Ryeqo moterims nustatytas minimalus KMT pokytis palyginti su nustatytuoju šios amžiaus grupės premenopauzinio amžiaus moterims, kurioms aptikta gimdos fibroidų arba nustatyta endometrioze

Poveikis endometriumui

Klinikinių tyrimų metu moterims, ne ilgiau kaip 52 savaites vartojusioms Ryeqo, buvo atlikta endometriumo biopsija ir endometriumo hiperplazijos ar endometriumo karcinomos atvejų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Ryeqo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant gimdos lejomiomą ar endometriozę (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetiniai relugolikso, estradiolio (E2), bendro estrono (E1) ir noretisterono (NET) parametrai po vienkartinės geriamosios Ryeqo tabletės skyrimo sveikoms pomenopauzinio amžiaus moterims nevalgius pateikti 9 lentelėje.

9. lentelė. Farmakokinetiniai vienkartinės relugolikso, estradiolio, bendro estrono ir noretisterono dozės parametrai pomenopauzinio amžiaus moterims

	Relugoliksas	Estradiolis (E2)	Nekonjuguotas Estronas (E1)	Noretisteronas (NET)
AUC _{0-∞} (ng*val./ml arba pg*val./ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4 126 (1 650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng*val./ml arba pg*val./ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T _{max} (val.)	2,00 (0,25, 5,00)	7,00 (0,25, 24,00)	6,00 (2,00, 12,00)	1,01 (0,50, 4,00)
Terminalinis t _{1/2} (val.)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Santrumpos: AUC_{0-∞} – plotas po koncentracijos ir laiko kreive nuo nulio iki begalybės, C_{max} – maksimali nustatyta koncentracija, E1 – estronas, E2 – estradiolis, NET – noretisteronas, T_{max} – laikas iki maksimalios koncentracijos, t_{1/2} – pusperiodis.

Pastaba. Šioje lentelėje pateikti pagal bazinį lygį koreguoti farmakokinetiniai estradiolio ir nekonjuguoto E1 parametrai. Pateikti aritmetiniai vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai, išskyrus t_{max}, kuriam pateikta mediana ir diapazonas (mažiausias, didžiausias). AUC_{0-∞} relugolikso ir NET išreikštas ng*val./ml ir pg*val./ml nekonjuguotam E2 ir nekonjuguotam E1. C_{max} relugolikso ir NET išreikštas ng/ml ir pg/ml nekonjuguotam E2 ir nekonjuguotam E1.

Farmakokinetiniai relugolikso, estradiolio (E2), bendro estrono (E1) ir noretisterono (NET) parametrai nuolat vartojant po vieną Ryeqo tabletę per parą 6 savaites sveikoms ikimenopauzinio amžiaus moterims pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė. Farmakokinetiniai kelių relugolikso, estradiolio, bendro estrono ir noretisterono dozių parametrai ikimenopauzinio amžiaus moterims

	Relugolikas	Estradiolis (E2)	Nekonjuguotas Estronas (E1)	Noretisteronas (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*val./ml arba pg*val./ml)	157 (94,7)	784 (262)	4 450 (1 980)	25,5 (11,4)
C _{max} (ng*val./ml arba pg*val./ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T _{max} (val.)	3 (0,5, 6)	3 (0,50, 12,00)	4 (1, 8,08)	1 (1, 2)
Efektvus t _{1/2} (val.)	~ 25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Santrumpos: AUC₀₋₂₄ – plotas po koncentracijos ir laiko kreivė dozavimo intervalo laikotarpiu (24), C_{max} – maksimali nustatyta koncentracija, E1 – estronas, E2 – estradiolis, NET – noretisteronas, t_{max} – laikas iki maksimalios koncentracijos.

Pastaba: pateikti aritmetiniai vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai, išskyrus t_{max}, kuriam pateikta mediana ir diapazonas (mažiausias, didžiausias). AUC₀₋₂₄ relugolikso ir NET išreikštas ng*val./ml ir pg*val./ml nekonjuguotam E2 ir nekonjuguotam E1. C_{max} relugolikso ir NET išreikštas ng/ml ir pg/ml nekonjuguotam E2 ir nekonjuguotam E1. Efektvus relugolikso pusperiodis vertinamas pagal kaupimosi rodiklį remiantis AUC reikšmėmis po kelių 40 mg relugolikso dozių skyrimo.

Absorbcija

Relugolikso absorbcijoje po vartojimo per burną pirmiausia dalyvauja P-gp efliukso nešiklis, kuriam relugolikas yra substratas. Suvartojus per burną vaistinį preparatą, relugolikas greitai absorbuojamas, pradinis pikas pasiekiamas po 0,25 valandos po dozės suvartojimo. Vėliau būna dar vienas ar keletas absorbcijos pikų per 12 valandų po dozės suvartojimo. Absoliutusias relugolikso bioprieinamumas yra 11,6 %. Suvartojus Ryeqo kartu su riebiu, kaloringu maistu, relugolikso AUC_{0-∞} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 38 % ir 55 %, palyginti su rodikliais nevalgius.

Suvartojus per burną vieną Ryeqo dozę nevalgius, nekonjuguoto estradiolio koncentracija lėtai didėja, vidutinė koncentracija pasiekia maksimalią praėjus 8 valandoms po dozės suvartojimo. Suvartojus per burną Ryeqo po riebaus, kaloringo maisto, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo maisto poveikio estradiolio ar estrogeno metabolitų ekspozicijai.

Suvartojus per burną vaistinį preparatą, noretisterono acetatas greitai biotransformuojamas plonojoje žarnoje ir kepenyse į noretisteroną (NET). Suvartojus per burną vienkartinę Ryeqo dozę nevalgius, NET koncentracija iš pradžių kiekybiškai buvo įvertinta po 0,5 val. po dozės suvartojimo, paskui greitai didėjo, tad vidutinė koncentracija maksimalią pasiekė per 1 valandą.

Maisto poveikis

Vartojimas kartu su maistu sumažino relugolikso AUC ir C_{max} atitinkamai 38 % ir 55 %, palyginti su rodikliais nevalgius, tačiau laikoma, kad relugolikso poveikio sumažėjimas nėra kliniškai reikšmingas. Nenustatyta kliniškai reikšmingo maisto poveikio estradiolio, estrogenų metabolitų ar noretisterono ekspozicijai.

Pasiskirstymas

Nuo 68 % iki 71 % relugolikso prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų, vidutinis viso kraujo ir plazmos santykis yra 0,78. Kraujyje cirkuliuojantis estradiolis ir noretisteronas panašiu mastu jungiasi prie lytinius hormonus sujungiančio globulino (SHBG) (nuo 36 % iki 37 %) ir prie albumino (61 %), tik maždaug 1–2 % lieka neprijungta. 19 x 10³ l tariamo pasiskirstymo tūrio (V_z) vertė, gauta atlikus absoliutų biologinio prieinamumo tyrimą suleidus vaistinį preparatą į veną, rodo, kad relugolikas pasiskirsto plačiai audiniuose. Egzogeninio ir endogeninio estradiolio pasiskirstymas yra panašus. Estrogenai plačiai paskirstomi po organizmą ir didesnėmis koncentracijomis paprastai randami organuose, kurie yra lytinių hormonų taikiniai.

Biotransformacija

In vitro tyrimai rodo, kad pirminiai CYP fermentai, dalyvaujantys relugolikso oksidacinio metabolizmo procesuose kepenyse, buvo CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) su oksidaciniais metabolitais, metabolitu-A ir metabolitu-B, sudariusiais dalyvaujant atitinkamai CYP3A4/5 ir CYP2C8.

Egzogeninio ir endogeninio estradiolio metabolizmas yra panašus. Estradiolio metabolizmas iš esmės vyksta kepenyse ir žarnyne, bet tai pat ir organuose. Susidaro mažiau aktyvūs ar neaktyvūs metabolitai, įskaitant estroną, katecholestrogenus bei keletą estrogeno sulfatų ir gliukuronidų. Estrogenai išskiriami su tulžimi, hidrolizuojami ir reabsorbuojami (enterohepatinė cirkuliacija), daugiausia pašalinami su šlapimu biologiškai neaktyvia forma. Estrono ir estradiolio oksidacija vyksta dalyvaujant citochromo P450 fermentams, daugiausia CYP1A2, CYP1A2 (ne kepenų), CYP3A4, CYP3A5 ir CYP1B1 bei CYP2C9.

Svarbiausi noretisterono metabolitai yra 5alfa-dihidro-noretisterono ir tetrahidro-noretisterono izomerai, išskiriami su šlapimu sulfatų ar gliukuronidų konjugatų forma.

Eliminacija

Maždaug 20 % absorbuoto relugolikso išskiriama su šlapimu nepakitusios veikliosios medžiagos forma, o 80 % išskiriama metabolizmo metu veikiant daugybei smulkių medžiagų apykaitos mechanizmų ir (arba) išskiriama nepakitusios veikliosios medžiagos forma su tulžimi. Maždaug 38 % suvartotos dozės išskiriama su išmatomis ir šlapimu metabolitų forma (kita nei C metabolitų). Metabolitas C, kurį suformuoja žarnyno mikroflora, yra pagrindinis išmatose randamas metabolitas (51 %), atspindintis neabsorbuotąją veikliąją medžiagą.

Vidutinis galutinės relugolikso, estradiolio ir noretisterono pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) suvartojus vieną Ryeqo tabletės dozę yra atitinkamai 61,5 val., 16,6 val. ir 10,9 val. Vartojant kartą per parą pusiausvyrinė relugolikso apykaita pasiekama po 12–13 parų. Vartojant kartą per parą relugoliksas kaupiasi ir jo koncentracija padidėja 2 kartus, tai rodo veiksmingą maždaug 25 val. pusinės eliminacijos laiką ir pagrindžia relugolikso vartojimą kartą per parą.

Vartojant kartą per parą E2 ir NET kaupimasis siekia 33–47 %, tačiau vartojant kartu su relugoliku, kuris yra silpnas CYP3A sukeliama metabolizmo žarnyne (iki sisteminio) induktorius, tikimasi, kad E2 kaupimasis bus panašus arba truputį mažesnis.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Relugoliksas yra susijęs su didesniu nei proporcingu ekspozicijos padidėjimu dozės atžvilgiu, kai dozės svyruoja nuo 1 iki 80 mg. Šis padidėjimas geriausiai matomas vartojant didesnes nei 20 mg dozes, manoma, kad tai susiję su žarnyno P-gp prisotinimu, dėl kurio padidėja biologinis prieinamumas vartojant per burną.

Vieną kartą per parą vartojamo 40 mg relugolikso farmakokinetika nepriklauso nuo laiko.

Ypatingos populiacijos

Vienos dozės farmakokinetikos parametrai japonų kilmės ir baltaodžiams sveikiems asmenims nesiskyrė. Tai rodo, kad relugolikso farmakokinetikai etninė kilmė didelės įtakos neturi. Populiacijos farmakokinetikos analizė leidžia teigti, kad amžius, rasė, etninė kilmė, svoris ar KMI relugolikso poveikiui klinikiškai požiūriu reikšmingos įtakos neturi. Kadangi estradiolis ir noretisterono acetatas yra gerai žinomos sudėtinųjų hormoninių vaistinių preparatų medžiagos, specialių populiacijų tyrimų neatlikta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Sunkių inkstų funkcijos sutrikimu sergančioms pacientėms suvartojus vieną 40 mg relugolikso dozę, ekspozicija $AUC_{0-\infty}$ ir C_{max} atitinkamai padidėjo 1,5 ir 1,1 karto, palyginti su sveikais kontroliniais tiriamaisiais asmenimis, kurių inkstų funkcija buvo normali. Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu sergančioms pacientėms suvartojus vieną 40 mg relugolikso dozę, ekspozicija $AUC_{0-\infty}$ ir C_{max} padidėjo 1,5 karto, palyginti su sveikais kontroliniais tiriamaisiais asmenimis, kurių inkstų funkcija buvo normali. Populiacijos farmakokinetikos modelyje nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas nebuvo reikšminga relugolikso farmakokinetikos parametrų kovariantė. Nors gydant vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų funkcijos nepakankamumą patiriančias pacientes reikia būti atsargiems (žr. 4.4 skyrių), nesunkiu, vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu sergančioms pacientėms Ryeqo dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Galutinės stadijos inkstų ligos, gydamos ar negydamos taikant hemodializę, įtaka Ryeqo komponentų – estradiolio, noretisterono ir relugolikso – farmakokinetikai premenopauzinio amžiaus moterims netirta. Nėra žinoma, koks kiekis relugolikso, estradiolio ar noretisterono pašalinamas atliekant hemodializę.

Sutrikusi kepenų funkcija

Ryeqo negalima vartoti sunkių kepenų funkcijos nepakankamumu sergančioms pacientėms (žr. 4.3 skyrių). Nesunkiu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu sergančioms pacientėms Ryeqo dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Nesunkiu kepenų funkcijos sutrikimu sergančioms pacientėms suvartojus vieną 40 mg relugolikso dozę, ekspozicija $AUC_{0-\infty}$ ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 31 % ir 24 %, palyginti su sveikais kontroliniais tiriamaisiais asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo normali. Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergančioms pacientėms suvartojus vieną 40 mg relugolikso dozę, ekspozicija $AUC_{0-\infty}$ ir C_{max} atitinkamai sumažėjo 5 % ir padidėjo 1,2 karto, palyginti su sveikais kontroliniais tiriamaisiais asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo normali.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Relugolikso ir estradiolio bei noretisterono acetato derinio ikiklinikinių tyrimų neatlikta. Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Vaikingas triušių pateles organogenezės etapu reguliariai šeriant relugolikso dozėmis, sukeliančiomis (AUC) poveikio lygmenį, kuris pasiekiamas žmonėms vartojant rekomenduojamą 40 mg per parą dozę, buvo užregistruota savaiminių abortų ir visos vados praradimas. Žiurkėms poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi neužregistruota, tačiau relugolikso ir šių rūšių GnRH receptorių reikšmingos sąveikos nenustatyta.

Eksperimentiniams gyvūnams net santykinai mažos estradiolio ar estradiolio valerato dozės sukėlė mirtiną poveikį embrionui, šlapimo ir lytinės sistemos apsigimimus bei vyriškosios lyties vaisių feminizaciją.

Noretisteronas, panašiai kaip kiti progestogenai, žiurkėms ir beždžionėms sukėlė moteriškosios lyties vaisių virilizaciją. Didelės noretisterono dozės sukėlė embrionų žūtį.

Laktacija

Laktacijos laikotarpiu žiurkėms po vados atsivedimo 14 parą skiriant vieną geriamojo radioaktyviuoju žymeniu žymėto relugolikso 30 mg/kg dozę, praėjus 2 paroms po dozės suvartojimo relugolikso ir (arba) jo metabolitų koncentracija piene buvo 10 kartų didesnė nei plazmoje ir sumažėjo iki žemo lygmens per 48 valandas po dozės suvartojimo. Didžiausias relugolikso lemiamas radioaktyvumas piene atitiko nepakitusio relugolikso kiekį.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Pavojaus aplinkai vertinimo tyrimai parodė, kad šis vaistinis gali kelti riziką vandens ekosistemoms (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas
Manitolis (E421)
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Magnio stearatas (E572)
Hipromeliozė (2910 tipo) (E464)
Titano dioksidas (E171)
Triacetinas (E1518)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su drėgmę sugeriančia medžiaga, užsandarinti indukcinio kaitinimo būdu ir yra su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno dangteliu. Kiekviename buteliuke yra 28 plėvele dengtos tabletės. Kiekvienoje pakuotėje yra 28 arba 84 plėvele dengtos tabletės.

PVC/Al lizdinės plokštelės su drėgmę sugeriančia medžiaga, supakuota į PET/Al/PE trigubos folijos maišelį. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 28 arba 84 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šis vaistinis preparatas gali kelti riziką aplinkai (žr. 5.3 skyrių). Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1565/001

EU/1/21/1565/002

EU/1/21/1565/003

EU/1/21/1565/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. liepos 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg plėvele dengtos tabletės
relugoliksas / estradiolis / noretisterono acetatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg relugolikso, 1 mg estradiolio (hemihidrato forma) ir 0,5 mg noretisterono acetato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

28 plėvele dengtos tabletės
3×28 plėvele dengtos tabletės
28 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite drėgmę sugeriančios medžiagos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1565/001	28
EU/1/21/1565/002	84 (3 pakuotės po 28)
EU/1/21/1565/003	28
EU/1/21/1565/004	84

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ryeqo

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg plėvele dengtos tabletės
relugoliksas / estradiolis / noretisterono acetatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg relugolikso, 1 mg estradiolio (hemihidrato forma) ir 0,5 mg noretisterono acetato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

14 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite drėgmę sugeriančios medžiagos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg plėvele dengtos tabletės
relugoliksas / estradiolis / noretisterono acetatas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Gedeon Richter Plc.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS <, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Lot

5. KITA

P.→A.→T.→K.→Pn.→Š.→S.→...→S.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Ryego 40 mg/1 mg/0,5 mg plėvele dengtos tabletės
relugoliksas / estradiolis / noretisterono acetatas

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

28 tabletės

6. KITA

Sudėtyje taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

Nenurykite drėgmę sugeriančios medžiagos.

Gedeon Richter Plc.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg plėvele dengtos tabletės relugolikas/estradiolis/noretisterono acetatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdamos vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ryeqo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ryeqo
3. Kaip vartoti Ryeqo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ryeqo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ryeqo ir kam jis vartojamas

Ryeqo sudėtyje yra veikliųjų medžiagų relugolikso, estradiolio ir noretisterono acetato.

- Jis vartojamas gydant: vidutinius ir stiprius gimdos fibromos (žinomos kaip miomos), nevėžinių gimdos navikų, simptomus;
- su endometrioze susijusius simptomus moterims, kurioms anksčiau taikytas medikamentinis arba chirurginis endometrioze gydymas (endometrioze yra dažnai skausmingas sutrikimas, kurios metu į gimdos gleivinę panašus audinys atsiranda bei išveša už gimdos ribų).

Ryeqo skiriamas suaugusioms moterims (vyresnėms kaip 18 metų) iki menopauzės.

Kai kurioms moterims gimdos fibroidai gali sukelti stiprų menstruacinį kraujavimą ir skausmą dubenyje (skausmą žemiau bambos). Ryeqo skiriamas gydyti nuo fibroidų, sustabdyti ar palengvinti kraujavimą ir palengvinti su gimdos fibroidais susijusį dubens skausmą ar diskomfortą.

Endometrioze sergančioms moterims gali pasireikšti dubens ar apatinės pilvo dalies skausmas, skausmingos mėnesinės ir skausmas lytinių santykių metu. Ryeqo skiriamas endometriozei gydyti bei simptomams, kylantiems gimdos gleivinės audiniui atsiradus už gimdos ribų, palengvinti.

Šiame vaiste yra relugolikso, kuris blokuoja tam tikrus receptorių smegenyse ir taip sumažina išsiskyrimą hormonų, stimuliuojančių estradiolio ir progesterono gamybą kiaušidėse. Juos blokavus organizme sumažėja cirkuliuojančio estrogeno ir progesterono kiekis. Šio vaisto sudėtyje taip pat yra dviejų tipų moteriškų hormonų – estradiolio, kuris priklauso vaistų, dar vadinamų estrogenais, grupei, ir noretisterono, kuris priklauso vaistų, vadinamų progestogenais, grupei. Šie hormonai Ryeqo padeda palaikyti hormoninę būseną, panašią į menstruacijų ciklo pradžią, ir palengvina Jūsų simptomus bei padeda apsaugoti kaulų tvirtumą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ryeqo

Ryego vartoti draudžiama

Ryego vartoti draudžiama, jei Jums diagnozuota bet kuri iš toliau išvardytų būklių.

Jei Jums diagnozuota bet kuri iš toliau išvardytų būklių, apie tai privalote pasakyti gydytojui:

- Jeigu yra **alergija** relugoliksui, estradioliui, noretisterono acetatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jei Jums yra ar praeityje buvo nustatytas **kraujo krešulys kraujagyslėje** kojose (giliųjų venų trombozė), plaučiuose (plaučių embolija), širdyje (širdies priepuolis), smegenyse (insultas) ar bet kurioje kitoje kūno vietoje.
- Jeigu praeityje sirgote liga, kurią sukelia kraujo krešulys arterijose, pavyzdžiui, **širdies priepuolis, insultas** ar **krūtinės angina**.
- Jeigu Jums pasireiškė **kraujo krešėjimo sutrikimas** (pvz., baltymo C stoka, baltymo S trūkumas, antitrombino III trūkumas, *Leideno V faktorius*).
- Jeigu sergate **osteoporoze**.
- Jeigu Jus vargina **galvos skausmas**, lydimas židinių neurologinių simptomų, pavyzdžiui, paralyžius ar galūnių silpnumas arba tirpimas, **migrena**, lydimas regos sutrikimų.
- Jeigu sergate bet kokio tipo **vėžiu**, kuris dėl lytinių hormonų poveikio gali pasunkėti, pavyzdžiui, **krūties ar lytinių organų vėžiu**.
- Jei Jums kada nors buvo diagnozuota **kepenų navikų**.
- Jeigu sergate ar praeityje sirgote **kepenų liga** ir Jūsų **kepenų funkcijos tyrimų** rezultatai netapo normalūs.
- Jeigu esate **nėščia** arba manote, kad **galite būti nėščia**, arba **žindote kūdikį**.
- Jeigu Jums pasireiškė nežinomos kilmės **kraujavimas iš lyties organų**.
- Jeigu vartojate **hormonines apsaugos nuo nėštumo priemones** (pavyzdžiui, kontraceptines tabletes) ir jų vartojimo nutraukti nenorite.

Jeigu vartojant Ryego kuri nors iš minėtų būklių pasireiškia pirmą kartą, iškart nutraukite jo vartojimą ir nedelsdamos kreipkitės į gydytoją.

Jeigu nesate tikros dėl kurio nors iš išvardytų punktų, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdamos vartoti Ryego.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdamos vartoti Ryego.

Turėtumėte žinoti, kad vaisto vartojimo laikotarpiu ir dar kelias savaites po jo daugumai moterų suretėjo ar visiškai išnyko menstruacinis kraujavimas.

Gydytojas su Jumis aptars Jūsų medicininę ir šeimos istoriją. Gydytojui taip pat reikės patikrinti Jūsų kraujospūdį ir įsitikinti, kad nesate nėščia. Jums gali prireikti fizinio tyrimo ir papildomų patikrų, pavyzdžiui, krūtų tyrimo ir tyrimo, skirto nustatyti Jūsų kaulų stiprumą, kurie bus atliekami atsižvelgiant į Jūsų poreikius ir (arba) problemas.

Nutraukite Ryego vartojimą ir skubiai kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėjote:

- bet kokią būklę, nurodytą skyriuje „Ryego vartoti negalima“;
- jei pastebėjote **kepenų ligos** požymių:
 - odos ar akių baltymų pageltimą (gelta);
 - pykinimą ar vėmimą, karščiavimą, sunkų nuovargį;
 - tamsų šlapimą, niežėjimą, viršutinės pilvo dalies skausmą;
- stipriai padidėjusį **kraujospūdį** (simptomai gali būti galvos skausmas, nuovargis, svaigulys);
- pirmą kartą pasireiškiančią **migreną** arba neįprastai stiprų **galvos skausmą**, atsirandantį dažniau nei anksčiau;
- galimus **kraujo krešulio** simptomus, kurie gali reikšti, kad Jums susiformavo kraujo krešulys kojoje (t. y. giliųjų venų trombozė) arba plaučiuose (t. y. plaučių arterijos embolija), gresia širdies priepuolis arba insultas; šių sunkių būklių simptomai aprašyti skyriuje „Ryego ir kraujo krešulių rizika“;
- jeigu tapote **nėščia**.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuri iš toliau nurodytų būklių, apie tai pasakykite gydytojui:

- Jeigu Jums nustatytas vienas ar daugiau toliau nurodytų **kraujo krešulių susidarymo rizikos veiksnių**.
- Jei Jus vargina aukštas **kraujospūdis**.
- Jeigu sergate **osteoporoze**.
- Jei Jus vargina **migrena**.
- Jei manote, kad galite būti **nėščia**. Gydydamas Ryeqo dažnai lemia reikšmingą menstruacinio kraujavimo sumažėjimą ar net jo (mėnesinių) išnykimą, todėl gali būti sudėtinga pastebėti nėštumą.
- Jei sergate ar anksčiau sirgote **depresija**.
- Jeigu sergate **inkstų liga**.

Ryeqo ir kraujo krešulių rizika

Vartojant kitus vaistus, kurių sudėtyje yra estrogeno ir progestogeno, padidėja kraujo krešulių rizika. Su Ryeqo susijusi kraujo krešulių rizika nenustatyta. Ryeqo sumažina estrogenų kiekį iki lygmens, kuris būna normalaus menstruacijų ciklo pradžioje.

Veiksniai, galintys padidinti kraujo krešulių riziką venoje ir (arba) arterijoje:

- **vyresnis amžius** (ypač daugiau kaip 35 metų);
- antsvoris (kūno masės indeksas $> 30 \text{ kg/m}^2$);
- jeigu Jums atlikta **didelė chirurginė operacija** arba **ilgesnį laiką nevaikščiojote** (pvz., koja buvo sugipsuota);
- jeigu neseniai **pagimdėte**;
- jeigu kuriam nors iš Jūsų kraujo giminių **jauname amžiuje** (pvz., iki 50 metų) nustatytas **kraujo krešulys kojoje, plaučiuose ar kitame organe** arba jie patyrė **širdies priepuolį ar insultą**;
- jeigu **rūkote**;
- jeigu Jums yra širdies sutrikimų (**vožtuvo sutrikimai**, ritmo sutrikimas, vadinamas **prieširdžių virpėjimu**);
- jei sergate **diabetu**;
- jeigu sergate tam tikromis ligomis, tokiomis kaip **sisteminė raudonoji vilkligė** (SRV – liga, veikianti Jūsų natūralią organizmo gynybos sistemą), **pjautuvinių ląstelių liga** (paveldima raudonųjų kraujo kūnelių liga), **Krono liga** ar **opinis kolitas** (lėtinės uždegiminės žarnyno ligos) arba **vėžys**.

Didėjant rizikos veiksnių skaičiui kraujo krešulių rizika didėja.

Kraujo krešulio simptomai priklauso nuo kraujo krešulio buvimo vietos.

Kraujo krešulio kojoje simptomai (giliųjų venų trombozė, DVT)

Kraujo krešulio kojoje, vadinamosios giliųjų venų trombozės (DVT), simptomai gali būti:

- vienos kojos, pėdos patinimas išilgai kojos venos;
- kojos skausmas arba jautrumas, sustiprėjantis atsistojant arba vaikštant;
- padidėjusi paveiktos kojos temperatūra arba pakitusi, pvz., išbalusi ar paraudusi odos spalva.

Kraujo krešulio plaučiuose simptomai (plaučių embolija, PE)

Kraujo krešulio plaučiuose, vadinamosios plaučių embolijos (PE), simptomai gali būti:

- staigus nepaaiškinamas dusulys arba kvėpavimo padažnėjimas;
- staigus kosulys, kuris gali būti susijęs su aštriu skausmu krūtinėje;
- kosulys krauju;
- sunkus svaigulys ar galvos sukimasis;
- dažnas arba neritmiškas širdies plakimas.

Širdies priepuolio(miokardo infarkto) simptomai

Širdies priepuolio, dar vadinamo miokardo infarktu, simptomai gali būti praeinantys, tarp jų minėtini:

- skausmas, diskomfortas, spaudimas, sunkumas, veržimo ar pilnumo pojūtis krūtinėje, rankoje arba po krūtinkauliu;
- diskomforto, plintančio į nugarą, žandikaulį, gerklę, ranką ar skrandį, pojūtis;
- pilnumo, nevirškinimo ar užspringimo pojūtis;
- prakaitavimas, pykinimas, vėmimas ar svaigulys;
- labai didelis silpnumas, nerimas arba dusulys;
- dažnas arba neritmiškas širdies plakimas.

Insulto simptomai

Insulto simptomai gali būti:

- staigus veido, rankos ar kojos silpnumas ar tirpulis, ypač vienoje kūno pusėje;
- staigus vaikščiojimo sutrikimas, svaigulys, pusiausvyros ar koordinacijos sutrikimas;
- staigus sumišimas, kalbėjimo ar supratimo sutrikimas;
- staigus matymo viena ar abiem akimis sutrikimas;
- staigus, sunkus ar ilgalaikis galvos skausmas be žinomos priežasties;
- sąmonės netekimas ar alpimas su traukuliais ar be jų.

Chirurginė intervencija

Jeigu Jums planuojama chirurginė operacija, pasakykite chirurgui, kad vartojate Ryeqo.

Kepenų navikai arba kepenų liga

Estrogenus ar progestogenus vartojančioms moterims retai buvo diagnozuota kepenų navikų arba kepenų liga. Jeigu pasireikštų geltos simptomų, pagalbos kreipkitės į gydytoją.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Jeigu pastebite šlapimo kiekio sumažėjimą arba skysčių kaupimąsi, sukeltą kojų, kulkšnių ar pėdų patinimą, pagalbos kreipkitės į gydytoją.

Menstruacinio kraujavimo (mėnesinių) pokyčiai

Gydymas Ryeqo per 30 dienų nuo gydymo pradžios dažnai lemia reikšmingą menstruacinio kraujavimo sumažėjimą ar net jo išnykimą. Tačiau, jei ir toliau patiriate gausų kraujavimą, kreipkitės į gydytoją.

Depresija

Jei pasireikštų nuotaikų kaita ar depresijos simptomų, pagalbos kreipkitės į gydytoją.

Aukštas kraujospūdis

Retais atvejais gydymas Ryeqo sukėlė nedidelį kraujospūdžio padidėjimą. Pajutę kraujospūdžio padidėjimo simptomų, pagalbos kreipkitės į gydytoją.

Gimdos fibroido dalinis arba visiškas iškritimas

Gimdos fibroidai gali susiformuoti bet kurioje gimdos raumenų sienelės vietoje, įskaitant pogleivinį audinį – ploną gimdos audinių sluoksnį. Kai kurioms moterims gimdos fibroidas gali išlįsti arba išslysti pro gimdos kaklelį į makštį, dėl to gali labai sustiprėti kraujavimas iš makšties arba skausmas. Jeigu vartojant Ryeqo po simptomų palengvėjimo vėl pasireikštų stiprus kraujavimas iš gimdos, kreipkitės į gydytoją.

Tulžies pūslės sutrikimai

Kai kurioms estrogeno ir progestogeno hormoninius preparatus, taip pat ir Ryeqo, vartojančioms moterims pasireiškė tulžies pūslės sutrikimų (tulžies pūslės akmenys arba uždegimas). Jeigu pajusite neįprastai stiprų skausmą po dešiniuuoju šonkauliu lanku arba viršutinėje pilvo dalyje, kreipkitės į gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

Ryeqo negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes Ryeqo saugumas ir veiksmingumas šioje amžiaus grupėje neištirti.

Kiti vaistai ir Ryeqo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų, nes šie vaistai gali paveikti Ryeqo arba juos gali paveikti Ryeqo:

- tam tikri vaistai, vartojami **epilepsijai** gydyti (pvz., karbamazepinas, topiramatas, fenitoinas, fenobarbitalis, primidonas, okskarbazepinas, felbamatas);
- tam tikri vaistai, vartojami žmogaus imunodeficito viruso infekcijai / įgytam imunodeficito sindromui (**ŽIV / AIDS**) gydyti (pvz., ritonaviras, efavirezas);
- tam tikri vaistai, vartojami **hepatito C virusui (HCV)** gydyti (pvz., bocepreviras, sofosbuviras, velpatasviras, voksilapreviras, telapreviras, glecapreviras);
- tam tikri vaistai, vartojami **grybelinėms infekcijoms** gydyti (pvz., ketokonazolas, itrakonazolas, flukonazolas, grizeofulvinas);
- tam tikri vaistai, vartojami **bakterinėms infekcijoms** gydyti (pvz., rifampicinas, rifabutinas, klaritromicinas, eritromicinas, gentamicinas, tetraciklinas, grizeofulvinas);
- tam tikri vaistai, vartojami **padidėjusiam plaučių arterijų kraujospūdžiui** gydyti (pvz., bozentanas);
- tam tikri vaistai, vartojami **padidėjusiam kraujospūdžiui** gydyti (pvz., diltiazemas, karvedilolis, verapamilis);
- tam tikri vaistai, vartojami **nereguliariam širdies ritmui** gydyti (pvz., amjodaronas, dronedaronas, propafenonas, chinidinas, verapamilis);
- tam tikri vaistai, vartojami **krūtinės anginai** gydyti (pvz., ranolazinas, karvedilolis, verapamilis);
- tam tikri vaistai, skirti išvengti organų atmetimo **po transplantacijos** (pvz., ciklosporinas);
- augaliniai preparatai, kurių sudėtyje yra **jonažolių** (*Hypericum perforatum*).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, Ryeqo nevartokite. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jei pastotumėte, Ryeqo vartojimą nutraukite ir kreipkitės į gydytoją.

Ryeqo sustabdo ovuliaciją, todėl, jei Ryeqo vartojate, kaip rekomenduojama, pastoti neturėtumėte. Ovuliacija ir menstruacinis kraujavimas atsinaujins greitai po Ryeqo vartojimo nutraukimo ir būtina nedelsiant taikyti alternatyvias kontracepcijos priemones nutraukus Ryeqo vartojimą.

Priklausomai nuo to, kurią ciklo dieną pradėjote vartoti Ryeqo, gali prireikti laiko, kol Ryeqo visiškai nuslopins ovuliaciją, todėl pradėjus vartoti Ryeqo pirmą mėnesį reikia naudoti nehormonines apsaugos nuo nėštumo priemones (pvz., prezervatyvus).

Jeigu praleidote dvi ar daugiau tablečių iš eilės, per kitas 7 gydymo paras reikia naudoti nehormonines apsaugos nuo nėštumo priemones (pvz., prezervatyvus).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ryeqo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Laboratoriniai tyrimai

Jei Jums reikia atlikti kraujo ar šlapimo tyrimą, gydytojui ar laboratorijos darbuotojams pasakykite, kad vartojate Ryeqo, nes šis vaistas gali turėti įtakos kai kurių tyrimų rezultatams.

Ryeqo sudėtyje yra laktozės

Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Ryeqo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena tabletė per parą.

Tabletę reikia vartoti per burną kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu – su maistu arba be jo, užgeriant nedideliu kiekiu vandens.

Ryeqo vartoti rekomenduojama pradėti per pirmąsias 5 dienas nuo menstruacinio kraujavimo pradžios. Pradėjus vartoti kitą menstruacinio ciklo dieną gali pasireikšti nereguliarus arba gausesnis kraujavimas.

Ką daryti pavartojus per didelę Ryeqo dozę

Apie sunkų kenksmingą poveikį, pasireiškusį iš karto suvartojus kelias šio vaisto dozes, nepranešama. Didelės estrogeno dozės gali sukelti pykinimą ir vėmimą bei kraujavimą iš makšties. Jeigu suvartojote per daug Ryeqo tablečių, kreipkitės patarimo į gydytoją ar vaistininką.

Pamiršus pavartoti Ryeqo

Praleidusios vieną tabletę, suvartokite ją iš karto, kai prisiminsite, ir tada vaistą vartokite kitą dieną kaip įprastai. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Jeigu praleidote dvi ar daugiau tablečių iš eilės, pasitarkite su gydytoju ir per kitas 7 gydymo paras naudokite nehormonines apsaugos nuo nėštumo priemones (pvz., prezervatyvus).

Nustojus vartoti Ryeqo

Jei norite nutraukti Ryeqo vartojimą, pirmiausia pasitarkite su gydytoju. Gydytojas paaiškins gydymo nutraukimo poveikį ir su Jumis aptars kitas galimybes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Skubiai kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu pasireiškia bet kuris alerginės reakcijos požymis ar simptomai:

- lūpų, veido ar gerklės tinimas.

Vartojant Ryeqo pasireiškiantis šalutinis poveikis nurodytas toliau, atsižvelgiant į jo pasireiškimo dažnį.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- karščio pylimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- dirglumas;
- susilpnėjęs lytinis potraukis;
- svaigulys;
- pykinimas;
- plaukų slinkimas;
- pagausėjęs prakaitavimas;
- naktinis prakaitavimas;
- sąnarių skausmas;
- gausus, nereguliarus ar ilgiau trunkantis kraujavimas iš gimdos (gimdos kraujavimas);

- sausumas lyties organų srityje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- nevirškinimas;
- dilgėlinė (urtikarija);
- angioneurozinė edema (staigus gleivinių arba odos tinimas veido, burnos, liežuvio, pilvo, rankų arba kojų srityje);
- krūties audinio gumbas (krūties cista);
- gimdos miomos išskritimas (fibroidas visiškai arba dalinai iškrinta pro makštį, dažnai pasireiškia gausesnis kraujavimas iš makšties).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamasi **V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdamos apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ryeqo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės kartono dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ryeqo sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra relugoliksas, estradiolis ir noretisterono acetatas. Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg relugolikso, 1 mg estradiolio ir 0,5 mg noretisterono acetato.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, manitolis (E421), karboksietilkrakmolo natrio druska, hidroksipropilceliuliozė (E463), magnio stearatas (E572), hipromeliozė, 2910 tipo (E464), titano dioksidas (E171), triacetinas (E1518), geltonasis geležies oksidas (E172).

Ryeqo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ryeqo yra šviesiai geltonos ar geltonos spalvos apvali, plėvele dengta 8 mm skersmens tabletė, kurios vienoje pusėje yra „415“, o kita pusė lygi. Tabletės tiekiamos didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukais su drėgmę sugeriančia medžiaga, užsandarintais indukcinio kaitinimo būdu ir su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno dangteliu arba PVC/Al lizdinėmis plokštelėmis su drėgmę sugeriančia medžiaga, supakuotomis į PET/Al/PE trigubos folijos maišelius. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas arba trys buteliukai arba dvi arba šešios lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra 14 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas (serijų išleidimo vietos)

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Vengrija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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