

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg relugoliksa (*relugolixum*), 1 mg estradiola (*estradiolum*) (kā hemihidrātu) un 0,5 mg noretisterona acetāta (*norethisteroni acetat*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur aptuveni 80 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši dzeltena līdz dzeltena, apaļa 8 mm apvalkotā tablete ar uzrakstu “415” vienā pusē un ar plakanu virsmu otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ryeqo ir paredzēts pieaugušām sievietēm reproduktīvā vecumā:

- vidēji smagu līdz smagu dzemdes fibroīdu simptomu ārstēšanai,
- endometriozes simptomātiskai ārstēšanai sievietēm, kurām anamnēzē bijusi medikamentoza vai ķirurģiska endometriozes ārstēšana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Ryeqo jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze dzemdes fibroīdu un/vai endometriozes diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Viena Ryeqo tablete ir jālieto vienu reizi dienā apmēram vienā un tajā pašā laikā kopā ar ēdienu vai bez tā. Tabletes ir jānorij, pēc vajadzības uzdzerot nelielu šķidruma (skatīt 5.2. apakšpunktu).

KMB zudums un osteoporoze

Pēc 1 gada ārstēšanas ieteicams veikt duālās enerģijas rentgena absorbcimetriju (*dual X ray absorptiometry*, DXA). Pacientēm ar osteoporozes vai kaulu masas zuduma riska faktoriem DXA skenēšanu ieteicams veikt pirms ārstēšanas ar Ryeqo sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas uzsākšana

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Ryeqo ir jāizslēdz grūtniecība.

Uzsākot ārstēšanu, pirmā tablete ir jālieto 5 dienu laikā pēc menstruālās asiņošanas sākuma. Ja ārstēšanu uzsāk citā menstruālā cikla dienā, sākotnēji var rasties neregulāra un/vai spēcīga asiņošana.

Ryeqo var lietot bez pārtraukuma. Lietošanas pārtraukšana jāapsver, kad pacientei iestājas menopauze, jo ir zināms, ka, sākoties menopauzei, dzemdes fibroīdu un endometriozes simptomi regresē.

Ryeqo kontraceptīvās īpašības

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāpārtrauc jebkuras hormonālās kontracepcijas lietošana, jo hormonālo kontracepcijas līdzekļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nehormonālās kontracepcijas metodes ir jālieto **vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanās ar Ryeqo uzsākšanas**.

Pēc vismaz vienu mēnesi ilgas Ryeqo lietošanas, Ryeqo nomāc ovulāciju sievietēm, kuras lieto ieteikto devu, un nodrošina atbilstošu kontracepciju.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jāpaskaidro, ka pēc ārstēšanas pārtraukšanas ovulācija ātri atjaunosies. Tāpēc sarunai ar pacientu par atbilstošajām kontracepcijas metodēm ir jānotiek pirms ārstēšanas pārtraukšanas un uzreiz pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir jāuzsāk alternatīvas kontracepcijas lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izlaistas tabletes

Ja viena tablete ir izlaista, izlaistā tablete ir jālieto pēc iespējas ātrāk un tad jāturpina tabletes lietošana nākamajā dienā parastajā laikā.

Ja ir izlaistas divas vai vairāk tablešu vairākas dienas pēc kārtas, kontraceptīvā aizsardzība var būt samazināta. Nehormonālā kontracepcijas metode ir jālieto nākamās 7 ārstēšanās dienas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Saskaņā ar indikācijām Ryeqo nav piemērots lietošanai gados vecākiem cilvēkiem.

Nieru darbības traucējumi

Ryeqo devas pielāgošana pacientēm ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ryeqo devas pielāgošana pacientēm ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ryeqo ir kontrindicēts sievietēm ar smagu aknu slimību, ja aknu darbības rādītāji nav normalizējušies (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ryeqo nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem saistībā ar dzemdes fibroīdu simptomu simptomātisku ārstēšanu.

Ryeqo drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadiem endometriozes ārstēšanai nav noteikta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Ryeqo var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Tabletes ir jānorij, pēc vajadzības uzdzerot nelielu šķidrumu.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Iepriekšējie vai esošie venozi trombemboliskie traucējumi (piemēram, dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija).
- Iepriekš bijusi vai esoša arteriāla trombemboliska sirds un asinsvadu slimība (piemēram, miokarda infarkts, cerebrovaskulārs notikums, sirds išēmiskā slimība).
- Zināmi trombofiliski traucējumi (piemēram, C proteīna, S proteīna vai antitrombīna deficīts vai aktivētā C proteīna (APC) rezistence, ieskaitot Leidenes V faktoru (skatīt 4.4. apakšpunktu)).
- Zināma osteoporoze.
- Galvassāpes ar fokāliem neiroloģiskiem simptomiem vai migrēnas galvassāpes ar auru (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Zināmi steroīdo dzimumhormonu ietekmēti ļaundabīgie audzēji (piemēram, dzimumorgānu vai krūšu) vai aizdomas par tiem.
- Aknu audzēji, esoši vai anamnēzē (labdabīgi vai ļaundabīgi) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smaga aknu slimība, esoša vai anamnēzē, kamēr aknu darbības rādītāji nav normalizējušies.
- Grūtniecība vai aizdomas par grūtniecību un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Nezināmas etioloģijas dzimumorgānu asiņošana.
- Hormonālo kontracepcijas līdzekļu vienlaicīga lietošana.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ryeqo ir jāparaksta tikai pēc rūpīgas diagnozes noteikšanas.

Medicīniskā izmeklēšana/konsultācija

Pirms Ryeqo lietošanas uzsākšanas vai atsākšanas ir jāiegūst pilna pacienta medicīniskā anamnēze (ieskaitot ģimenes anamnēzi). Ir jāizmēra asinsspiediens un jāveic fiziska izmeklēšana, vadoties pēc kontrindikācijām (skatīt 4.3. apakšpunktu) un brīdinājumiem attiecībā uz lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšanās laikā ir jāveic periodiskas pārbaudes saskaņā ar standarta klīnisko praksi.

Pirms Ryeqo lietošanas uzsākšanas ir jāpārtrauc jebkuras hormonālās kontracepcijas lietošana (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nehormonālās kontracepcijas metodes ir jālieto vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas. Grūtniecība ir jāizslēdz pirms Ryeqo lietošanas vai atkārtotas ārstēšanas uzsākšanas.

Trombembolisko traucējumu risks

Estrogēnu un progestogēnu saturošu zāļu lietošana paaugstina arteriālās vai venozās trombembolijas (ATE vai VTE) risku salīdzinājumā ar šo zāļu nelietošanu.

ATE/VTE risks ar Ryeqo nav noteikts. Ryeqo satur estrogēna un progestogēna devas, kas ir mazākas par devām, kuras tiek izmantotas kombinētajos hormonālajos kontraceptīvajos līdzekļos, un ir nodrošinātas kombinācijā ar relugolīksu, gonadotropīnus atbrīvojošā hormona (GnRH) receptora antagonistu, kas nomāc estrogēna un progesterona sintēzi olnīcās. Estradiola līmenis, lietojot Ryeqo, ir robežās, kas ir novērojamas menstruālā cikla agrīnajā folikulārajā fāzē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja rodas ATE/VTE, ārstēšana ir nekavējoties jāpārtrauc. Ryeqo ir kontrindicēts sievietēm, kurām ir bijusi vai pašlaik ir venoza vai arteriāla trombemboliskā slimība (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Venozās trombembolijas (VTE) riska faktori

Venozo trombembolisko komplikāciju risks sievietēm, kuras lieto zāles ar estrogēnu un progestogēnu, var būtiski paaugstināties, ja sievietei ir papildu riska faktori, īpaši, ja ir vairāki riska faktori (skatīt zemāk 1. tabulu).

1. tabula. VTE riska faktori

Riska faktors	Komentārs
Aptaukošanās (ķermeņa masas indekss [KMI] virs 30 kg/m ²)	Palielinoties KMI, risks būtiski paaugstinās.
Ilgstoša imobilizācija, plaša operācija vai smaga trauma	Šajos gadījumos ieteicams pārtraukt zāļu lietošanu (plānveida operācijas gadījumā vismaz četras nedēļas iepriekš) un neatsākt lietošanu laika periodā līdz divām nedēļām pēc imobilizācijas pilnīgas pārtraukšanas.
Pozitīva ģimenes anamnēze (VTE) brālim vai mātai, vai kādam no vecākiem, īpaši relatīvi nelielā vecumā, piemēram, pirms 50 gadu vecuma	Ja pastāv aizdomas par iedzimtu predispozīciju, pirms zāļu lietošanas sieviete jānosūta konsultācijai pie speciālista.
Citi medicīniski stāvokļi, kas saistīti ar VTE	Vēzis, sistēmiska sarkanā vilkēde, hemolītiski-urēmiskais sindroms, hroniska iekaisīga zarnu slimība (Krona slimība vai čūlainais kolīts) un sirpjveida šūnu slimība.
Vecuma palielināšanās	Īpaši virs 35 gadiem.

Jāņem vērā trombembolijas paaugstinātais risks grūtniecības laikā un īpaši 6 nedēļas ilgajā pēcdzemdību periodā (informāciju par “Grūtniecību un barošanu ar krūti” skatīt 4.6. apakšpunktā).

VTE (dziļo vēnu trombozes un plaušu embolijas) simptomi

Simptomu gadījumā sievietei ieteicams nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un informēt ārstu par Ryeqo lietošanu.

Dziļo vēnu trombozei (DVT) var būt šādi simptomi:

- unilaterāls kājas un/vai pēdas pietūkums vai pietūkums pa kājas vēnas gaitu;
- sāpes vai jutīgums kājā, ko var just tikai pieceļoties vai staigājot;
- palielināts skartās kājas siltums; sarkana vai izmainīta kājas ādas krāsa.

Plaušu embolijai (PE) var būt šādi simptomi:

- neizskaidrojams pēkšņs elpas trūkums vai ātra elpošana;
- pēkšņs klepus, kas var būt saistīts ar asiņu atklepošanu;
- asas sāpes krūškurvī;
- izteikta apreibuma sajūta vai reibonis;
- ātra vai neregulāra sirdsdarbība.

Daži no šiem simptomiem (piemēram, elpas trūkums, klepus) ir nespecifiski un var tikt nepareizi interpretēti kā biežāki vai mazāk smagi notikumi (piemēram, elpceļu infekcijas).

Arteriālās trombembolijas (ATE) riska faktori

Epidemioloģiskajos pētījumos estrogēnu/progestogēnu saturošo zāļu lietošana ir saistīta ar arteriālo trombemboliju (miokarda infarkts) vai cerebrovaskulāro notikumu (piemēram, pārejoša išēmiska lēkme, insults) paaugstinātu risku. Arteriālās trombembolijas notikumi var būt letāli.

Estrogēnu vai progestogēnu saturošas zāles lietojošām sievietēm ar papildu riska faktoriem var ievērojami paaugstināt arteriālo trombembolisko komplikāciju risku, īpaši, ja pastāv vairāki riska faktori (skatīt zemāk 2. tabulu).

2. tabula. ATE riska faktori

Riska faktors	Piezīmes
Vecuma palielināšanās	Īpaši virs 35 gadiem.
Smēķēšana	Ja sieviete vēlas lietot zāles, jāiesaka atmest smēķēšanu.
Hipertensija	
Aptaukošanās (ķermeņa masas indekss [KMI] pārsniedz 30 kg/m ²)	Palielinoties KMI, risks būtiski paaugstinās.
Pozitīva ģimenes anamnēze (ATE) brālim vai mātai, vai kādam no vecākiem, īpaši relatīvi nelielā vecumā, piemēram, pirms 50 gadu vecuma).	Ja pastāv aizdomas par iedzimtu predispozīciju, pirms zāļu lietošanas sieviete jānosūta konsultācijai pie speciālista.
Migrēna	Migrēnas biežuma vai smaguma palielināšanās zāļu lietošanas laikā (kas var būt cerebrovaskulāra notikuma priekšstadija) var būt tūlītējas lietošanas pārtraukšanas iemesls.
Citi medicīniski stāvokļi, kas saistīti ar nevēlamiem vaskulāriem notikumiem	Cukura diabēts, hiperhomocisteīnēmija, sirds vārstuļu slimība un priekškambaru mirdzēšana, dislipoproteīnēmija un sistēmiska sarkanā vilkēde.

ATE simptomi

Simptomu gadījumā sievietei ieteicams nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un informēt ārstu par Ryeqo lietošanu.

Cerebrovaskulāra notikuma simptomi var būt:

- pēkšņs sejas, rokas vai kājas nejutīgums vai vājums, īpaši vienā ķermeņa pusē;
- pēkšņa apgrūtināta iešana, reibonis, līdzsvara vai koordinācijas zudums;
- pēkšņs apjukums, runāšanas vai saprašanas grūtības;
- pēkšņi redzes traucējumi vienā vai abās acīs;
- pēkšņas stipras vai ilgstošas nezināmas etioloģijas galvassāpes;
- samaņas zudums vai ģībonis ar vai bez krampjiem.

Īslaicīgi simptomi liecina, ka notikums ir pārejoša išēmiska lēkme.

Miokarda infarkta simptomi var būt:

- sāpes, diskomforts, spiediens, smagums, žņaugšanas vai pilnuma sajūta krūškurvī, rokā vai aiz krūškaula;
- diskomforta sajūtas izstarpēšana uz muguru, žokli, rīkli, roku vai vēderu;
- pilnuma sajūta, gremošanas traucējumu vai aizrīšanās sajūta;
- svīšana, slikta dūša, vemšana vai reibonis;
- izteikts vājums, trauksme vai elpas trūkums;
- ātra vai neregulāra sirdsdarbība.

Kaulu masas zuduma risks

Pēc sākotnējās klīniski nenoīmīgas kaulu minerālā blīvuma (KMB) samazināšanās, tas stabilizējās pēc 12-24 ārstēšanas nedēļām un pēc tam saglabājās stabils (mērot līdz 2 gadiem). Vidējais KMB samazinājums pirmajā ārstēšanas gadā ar Ryeqo bija 0,69%.

Tomēr samazinājums par > 3% tika novērots 21% pacientu.

Tāpēc DXA skenēšana ir ieteicama pēc pirmajām 52 ārstēšanas nedēļām un vēlāk, kad tas tiek uzskatīts par piemērotu. Atkarībā no KMB izmaiņu pakāpes, iespējams, būs jāpārskata Ryeqo ieguvumi un riski.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāizvērtē Ryeqo ieguvumi un riski tām pacientēm, kurām anamnēzē ir kaula lūzums pēc nelielas traumas vai citi osteoporozes vai kaulu masas zuduma riska faktori, ieskaitot

tādas pacientes, kuras lieto zāles, kas var ietekmēt KMB. Šīm pacientēm pirms ārstēšanas ar Ryeqo uzsākšanas ieteicams veikt DXA skenēšanu. Ryeqo lietošanu nedrīkst uzsākt, ja ar KMB zudumu saistītais risks pārsniedz iespējamo ārstēšanas ieguvumu.

Aknu audzēji vai aknu slimība

Ryeqo ir kontrindicēts sievietēm ar labdabīgiem vai ļaundabīgiem aknu audzējiem vai aknu slimību, kamēr aknu darbības rādītāji nav normalizējušies (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ārstēšana ir jāpārtrauc, ja attīstās dzelte.

Klīniskajos pētījumos asimptomātiska, pārejoša alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās, kas vismaz 3 reizes pārsniedza atsaucē diapazona augšējo robežu, radās < 1% dalībnieču, kuras tika ārstētas ar Ryeqo. Akūtu aknu darbības testu rezultātu noviržu dēļ var būt nepieciešama Ryeqo lietošanas pārtraukšana, līdz aknu darbības testu rezultāti atgriežas normas robežās.

Nieru darbības traucējumi

Relugolīksa iedarbība ir palielināta pacientēm ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), kaut gan devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ar hemodialīzi izvadītais relugolīksa daudzums nav zināms.

Menstruālās asiņošanas cikla izmaiņas

Pacientes ir jāinformē, ka pirmajos 2 ārstēšanas mēnešos ārstēšana ar Ryeqo parasti izraisa menstruālo asiņu zaudējuma samazinājumu vai amenoreju.

Sievietēm, kuras lietoja Ryeqo dzemdes fibroīdu ārstēšanai, 24. nedēļas izvērtējumā bieži konstatēja amenoreju (51,6%) vai ciklisku asiņošanu (15,4%), bet pārējām (31,9%) bija neregulāra asiņošana. Turklāt 52. un 104. nedēļas izvērtējumā 70,6% un 58,3% sieviešu, kuras attiecīgi lietoja Ryeqo, visticamāk konstatēja amenoreju.

Lielākajai daļai pacientu ar endometriozi (65,2%) 24. nedēļas izvērtējumā visticamāk bija amenoreja, kam sekoja 76,6% 52. nedēļas izvērtējumā un 82,3% 104. nedēļas izvērtējumā.

Nepārejošas pārmērīgas asiņošanas gadījumā pacientēm ir jāinformē savs ārsts.

Ryeqo kontraceptīvās īpašības

Ryeqo nodrošina pietiekamu kontracepciju, lietojot vismaz 1 mēnesi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tomēr sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jāpaskaidro, ka ovulācija ātri atjaunosies pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tāpēc uzreiz pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir jāuzsāk alternatīvas kontracepcijas lietošana.

Samazināta spēja atpazīt grūtniecību

Sievietēm, kuras lieto Ryeqo, parasti ir amenoreja vai menstruālās asiņošanas apjoma, intensitātes vai ilguma samazināšanās.

Šīs menstruālās asiņošanas cikla izmaiņas var samazināt spēju laikus atpazīt grūtniecības iestāšanos. Veiciet grūtniecības testu, ja ir aizdomas par grūtniecību, un pārtrauciet ārstēšanu, ja ir apstiprināta grūtniecība.

Dzemdes fibroīdu prolaps vai ekspulsija

Submukozi dzemdes fibroīdi ir bieži sastopami (no 15 līdz 20% sieviešu ar dzemdes fibroīdiem), un daži var noslīdēt caur dzemdes kaklu vai tikt izgrūsti — dažkārt ar pārejošu dzemdes asiņošanas pasliktināšanos. Sievietes ar zināmiem submukoziem dzemdes fibroīdiem vai sievietes, attiecībā uz

kurām pastāv aizdomas, ka viņām ir submukozi dzemdes fibroīdi, ir jāinformē par dzemdes fibroīda prolapsa vai izgrūšanas iespējamību, ārstējoties ar Ryeqo, un viņām ir jāsaazinās ar savu ārstu, ja atkārtoti notiek smaga asiņošana pēc asiņošanas simptomu uzlabošanās, kamēr tiek veikta ārstēšana ar Ryeqo.

Depresija

Rūpīgi jānovēro sievietes ar depresiju anamnēzē un jāpārtrauc Ryeqo lietošana, ja depresija atkārtojas nopietnā pakāpē. Dati par Ryeqo vai citu estradiolu un progestīnus saturošu zāļu saistību ar depresijas iestāšanos vai esošās depresijas paasinājumu ir ierobežoti. Sievietēm jāiesaka konsultēties ar savu ārstu garastāvokļa izmaiņu un depresīvu simptomu gadījumā, tostarp drīz pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Hipertensija

Lai gan ir ziņots par nelielu asinsspiediena paaugstināšanos sievietēm, kuras lieto Ryeqo, klīniski nozīmīgi paaugstināšanās gadījumi ir reti. Tomēr, ja Ryeqo lietošanas laikā attīstās noturīga, klīniski nozīmīga hipertensija, tā ir jāārstē un jāizvērtē terapijas turpināšanas ieguvums. Ja ārstēšana ar Ryeqo ir pārtraukta, lietošanu var atsākt, ja ar antihipertensīvu terapiju var tikt sasniegtas normāla asinsspiediena vērtības.

Žultspūšļa slimība

Lietojot estrogēnus un progestogēnus, tostarp Ryeqo, ziņots par tādu stāvokļu kā žultspūšļa slimība, holelitiāze un holecistīts attīstību vai pasliktināšanos, bet pierādījumi par saistību ar Ryeqo lietošanu ir nepārliecinoši.

Laboratoriskie testi

Estrogēnu un progestogēnu lietošana var ietekmēt noteiktu laboratorisko testu rezultātus, tostarp aknu bioķīmiskos parametrus, vairogdziedzera, virsnieru un nieru funkciju, olbaltumvielu (transportieru) plazmas līmeņus, piemēram, kortikosteroīdu saistošo globulīnu un lipīdu/lipoproteīnu frakcijas, ogļhidrātu vielmaiņas parametrus un koagulācijas un fibrinolīzes parametrus. Izmaiņas parasti paliek normālu laboratorisko rādītāju robežās.

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ieteikumi par mijiedarbību ar Ryeqo ir balstīti uz atsevišķo sastāvdaļu mijiedarbības novērtējumu.

Citu zāļu spēja ietekmēt Ryeqo sastāvdaļas

Relugolikss

Perorālie P-glikoproteīna (P-gp) inhibitori

Ryeqo vienlaicīga lietošana ar perorāliem P-gp inhibitoriem nav ieteicama. Relugolikss ir P-gp substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu), un mijiedarbības pētījumā ar eritromicīnu, P-gp un vidēji spēcīgu citohroma P450 (CYP) 3A4 inhibitoru, relugolika zemlīknes laukums (AUC) un maksimālā koncentrācija (C_{max}) palielinājās attiecīgi 4,1 un 3,8 reizes. Vienlaicīga P-gp inhibitoru lietošana var palielināt relugolika iedarbību, tostarp atsevišķu pretinfekcijas līdzekļu (piemēram, eritromicīna, klaritromicīna, gentamicīna, tetraciklīna), pretsēnīšu līdzekļu (ketokonazola, itraconazola), antihipertensīvo līdzekļu (piemēram, karvedilola, verapamila), antiaritmisko līdzekļu (piemēram, amiodarona, dronedarona, propafenona, hinidīna), antianginālo līdzekļu (piemēram, ranolazīna), ciklosporīna, cilvēka imūndeficīta vīrusa (*human immunodeficiency virus*, HIV) vai C hepatīta vīrusa

(hepatitis C virus, HCV) proteāzes inhibitoru (piemēram, ritonavīra, telaprevīra) lietošana. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar vienu vai divas reizes dienā lietojamiem perorāliem P-gp inhibitoriem (piemēram, azitromicīnu), vispirms lietojiet Ryeqo un P-gp inhibitoru lietojiet vismaz 6 stundas vēlāk, kā arī biežāk pārbaudiet pacientus, vai viņām nerodas nevēlamas blakusparādības.

Spēcīgi citohroma P450 3A4 (CYP3A4) un/vai P-gp induktori

Ryeqo vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 un/vai P-gp induktoriem nav ieteicama. Klīniskās mijiedarbības pētījumā ar rifampicīnu, spēcīgu CYP3A4 un P-gp induktoru, relugoliksa C_{max} un AUC samazinājās attiecīgi par 23% un 55%. Zāles, kas izraisa spēcīgu CYP3A4 un/vai P-gp indukciju, tādas kā pretepilepsijas līdzekļi (piemēram, karbamazepīns, topiramāts, fenitoīns, fenobarbitāls, primidons, okskarbazepīns, felbamāts), pretinfekcijas līdzekļi (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, grizeofulvīns), divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), bosentāns un HIV vai HCV proteāzes inhibitori (piem., ritonavīrs, boceprevīrs, telaprevīrs) un nenuklozīdie reversās transkriptāzes inhibitori (piemēram, efavirenzs) var samazināt relugoliksa koncentrāciju plazmā un var izraisīt terapeitiskās iedarbības samazināšanos.

CYP3A4 inhibitori

Relugoliksa vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, kuri neinhibē P-gp (vorikonazols), klīniski nozīmīgi nepalielināja relugoliksa iedarbību. Turklāt, klīniskās mijiedarbības pētījumā vienlaicīga lietošana ar atorvastatīnu, vāju CYP3A4 enzīmu inhibitoru, klīniski nozīmīgi neietekmēja relugoliksa iedarbību.

Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz relugoliksa iedarbību no klīniskajiem pētījumiem un ieteikumi apkopoti 3. tabulā.

3. tabula. Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz relugoliksa iedarbību ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} ; dilstošā secībā) no klīniskajiem pētījumiem un ieteikumi

Mijiedarbojošos zāļu devu shēma	Relugoliksa devu shēma	Relugoliksa $AUC_{0-\infty}$ izmaiņas	Relugoliksa C_{max} izmaiņas	Ieteikums
eritromicīns 500 mg QID, vairākas devas	40 mg viena deva	4,1 reizi ↑	3,8 reizes ↑	Ryeqo lietošana vienlaikus ar eritromicīnu un citiem perorāliem P-gp inhibitoriem nav ieteicama.
azitromicīns 500 mg viena deva	120 mg viena deva**	1,5 reizes ↑	1,6 reizes ↑	Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas perorālo P-gp inhibitoru (piemēram, azitromicīna) lietošanas vienu vai divas reizes dienā, vispirms jālieto Ryeqo, tad P-gp inhibitors vismaz pēc 6 stundām un biežāk jānovēro, vai pacientēm nerodas nevēlamas blakusparādības.
azitromicīns 500 mg viena deva 6 stundas pēc relugoliksa lietošanas		1,4 reizes ↑	1,3 reizes ↑	
vorikonazols 200 mg BID, vairākas devas	40 mg viena deva	51% ↑	21% ↑	Relugoliksa un CYP3A4 inhibitoru vienlaicīgai lietošanai bez P-gp inhibīcijas devas pielāgošana nav ieteicama.
flukonazols 200 mg QD, vairākas devas	40 mg viena deva	19% ↑	44% ↑	
atorvastatīns	40 mg viena deva	5% ↓	22% ↓	

80 mg QD, vairākas devas				
rifampicīns 600 mg QD, vairākas devas	40 mg viena deva	55%↓	23%↓	Ryeqo, rifampicīna un citu kombinēto P-gp un spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo Ryeqo komponenta relugoliksa efektivitāte var samazināties.

*Dati, kas sniegti kā izmaiņas x-reizes, norāda attiecību starp vienlaicīgu lietošanu un tikai relugoliksa lietošanu. Dati, kas izteikti kā izmaiņas procentos, norāda % atšķirību salīdzinājumā ar tikai relugoliksa lietošanu.

** Lai iegūtu sīkāku informāciju, skatiet Orgovyx zāļu aprakstu, kurā norādīts, ka 40 mg devas iedarbība nav pētīta, taču paredzams, ka tā būs lielāka.

Palielinājums ir norādīts kā "↑", samazinājums kā "↓".

AUC = laukums zem līknes; C_{max} = maksimālā koncentrācija; QD = vienu reizi dienā; BID = divas reizes dienā; TID = trīs reizes dienā; QID = četras reizes dienā.

Estradiols un noretisterona acetāts

CYP3A4 inhibitori

Zāles, kas inhibē zāļu metabolismā iesaistīto aknu enzīmu aktivitāti, piemēram, ketokonazols, var palielināt Ryeqo sastāvā esošā estrogēna un noretisterona koncentrāciju asinīs.

CYP enzīmu induktori

Estrogēnu un progestogēnu metabolismu var palielināt tādu vielu vienlaicīga lietošana, par kurām zināms, ka tās inducē zāles metabolizējošus enzīmus, īpaši citohroma P450 enzīmus, tādus kā pretkrampju līdzekļi (piemēram, fenobarbitāls, fenitoīns, karbamazepīns) un pretinfekcijas līdzekļi (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, nevirapīns, efavirenzs).

Lai gan ritonavīrs, telaprevīrs un nelfinavīrs ir zināmi kā spēcīgi inhibitori, tie ir arī induktori un var samazināt estrogēnu un progestogēnu iedarbību.

Augu izcelsmes preparāti, kas satur divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), var inducēt estrogēnu un progestogēnu metabolismu. Estrogēnu metabolisma palielināšanās klīniski var izraisīt efektivitātes samazināšanos attiecībā uz aizsardzību pret kaulu masas zudumu. Tāpēc ilgstoša vienlaicīga aknu enzīmu induktoru kopā ar Ryeqo lietošana nav ieteicama.

Ryeqo sastāvdaļu iespējamā ietekme uz citām zālēm

Relugolikss

Relugolikss ir vājš CYP3A4 induktors. Pēc vienlaicīgas lietošanas ar ikdienas 40 mg relugoliksa devu, midazolāma, jutīga CYP3A4 substrāta, AUC un C_{max} samazinājās attiecīgi par 18% un 26%. Tomēr, pamatojoties uz klīnisko pētījumu ar midazolāmu, klīniski nozīmīga relugoliksa ietekme uz citiem CYP3A4 substrātiem nav sagaidāma.

Relugolikss ir krūts vēža rezistentā proteīna (*breast cancer resistant protein*, BCRP) inhibitors *in vitro*, tāpēc tika veikts mijiedarbības pētījums ar rosuvastatīnu, BCRP un organisko anjonu transporta polipeptīdu 1B1 (*organic-anion-transporting polypeptide* 1B1, OATP1B1) substrātu. Pēc vienlaicīgas lietošanas ar ikdienas 40 mg relugoliksa devu rosuvastatīna AUC un C_{max} samazinājās par attiecīgi 13% un 23%. Ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un tāpēc vienlaicīgas lietošanas gadījumā rosuvastatīna devas pielāgošana nav ieteicama. Ryeqo klīniskā ietekme uz citiem BCRP substrātiem nav novērtēta, un tās nozīme citiem BCRP substrātiem nav zināma.

Relugolikss var izraisīt zarnu P-gp piesātinājumu, lietojot 40 mg devu, jo relugolikss uzrāda vairāk nekā devai proporcionālu farmakokinētiku diapazonā no 10 līdz 120 mg, kas var izraisīt lielāku vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir jutīgi P-gp substrāti, uzsūkšanos. Lietojot vienlaicīgi ar relugoliksi, netika novērotas klīniski nozīmīgas dabigatrāna eteksilāta (P-gp substrāta) farmakokinētikas atšķirības, klīniski nozīmīga relugoliksa ietekme uz citiem P-gp substrātiem nav sagaidāma.

Estradiols un noretisterona acetāts

Estrogēnu un progestogēnu saturošas zāles var ietekmēt noteiktu citu aktīvo vielu metabolismu. Attiecīgi, lietojot Ryeqo, koncentrācija plazmā var vai nu palielināties (piemēram, ciklosporīnam), vai samazināties (piemēram, lamotrigīnam). Var būt nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Ryeqo nomāc ovulāciju sievietēm, kuras lieto ieteikto devu, un nodrošina atbilstošu kontracepciju. Nehormonālu kontracepcijas metodi ieteicams izmantot 1 mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas un 7 dienas pēc 2 vai vairāk izlaistām secīgām devām. Hormonālo kontraceptīvo līdzekļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jāpaskaidro, ka ovulācija ātri atjaunosies pēc Ryeqo lietošanas pārtraukšanas. Tāpēc sarunai ar pacientu par atbilstošām kontracepcijas metodēm ir jānotiek pirms ārstēšanas pārtraukšanas un uzreiz pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir jāuzsāk alternatīvas kontracepcijas lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par relugoliksa lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka relugoliksa iedarbība grūtniecības sākumā var paaugstināt agrīna spontānā aborta risku (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz farmakoloģisko iedarbību, nevar izslēgt nelabvēlīgu ietekmi uz grūtniecību.

Ryeqo lietošana ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pārtrauciet zāļu lietošanu, ja ir iestājusies grūtniecība.

Ņemiet vērā, ka kaitīgās iedarbības risks ir zems vai nav paaugstināts bērniem, kas ir dzimuši sievietēm, kuras agrīnajā grūtniecības periodā ir netīši lietojušas estrogēnus un progestogēnus kā perorālos kontracepcijas līdzekļus. Ir jāņem vērā paaugstināts VTE risks pēcdzemdību periodā, atsākot Ryeqo lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Neklīnisko pētījumu rezultāti norāda, ka relugolikss izdalās žurku pienā laktācijas periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav pieejamu datu par relugoliksa vai tā metabolītu klātbūtni cilvēka pienā vai tā ietekmi uz zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti. Nosakāms estrogēna un progestogēnu daudzums ir identificēts krūtīs pienā sievietēm, kuras saņēma estrogēna plus progestogēna terapiju. Nevar izslēgt ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri tiek baroti ar krūti.

Barošana ar krūti ir kontrindicēta Ryeqo lietošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu) un 2 nedēļas pēc Ryeqo lietošanas pārtraukšanas.

Fertilitāte

Ryeqo inhibē ovulāciju un bieži izraisa amenoreju. Ovulācija un menstruālā asiņošana ātri atjaunosies pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ryeqo neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības pacientēm, kurām tika ārstēti dzemdes fibroīdi vai endometrioze, bija galvassāpes (13,2%), karstuma viļņi (10,3%) un dzemdes asiņošana (5,8%).

4. tabulā uzskaitītās nevēlamās zāļu blakusparādības ir klasificētas atbilstoši biežumam un orgānu sistēmu klasei. Katrā biežuma grupā nevēlamās zāļu blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Nevēlamo zāļu blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientēm ar dzemdes fibroīdiem un endometriozi

Psihiskie traucējumi	
Bieži	Aizkaitināmība Samazināta dzimumtieksme*
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Bieži	Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Karstuma viļņi
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Slikta dūša
Retāk	Dispepsija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Alopēcija Pārmērīga svīšana Svīšana naktī
Retāk	Angioedēma Nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Artralģija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Bieži	Dzemdes asiņošana** Vulvovagināls sausums
Retāk	Krūts cista Dzemdes miomas ekspulsija

* ietver samazinātu dzimumtieksmi, dzimumtieksmes zudumu un dzimumtieksmes traucējumus.

** ietver menorāģiju (stipru menstruālo asiņošanu), metrorāģiju (starpmenstruālo asiņošanu), asiņošanu no maksts, dzemdes asiņošanu, polimenoreju un neregulāras menstruācijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vienreizējas relugoliksa devas līdz 360 mg (9 reizes lielākas par ieteicamo 40 mg klīnisko devu) tika lietotas veseliem vīriešiem un sievietēm un kopumā ar labu panesamību.

Par pārdozēšanu līdz 2 reizēm virs ieteicamās devas ir ziņots relugolksam kombinācijā ar estradiolu un noretisterona acetātu klīniskās izstrādes laikā, un netika ziņots par nevēlamām blakusparādībām. Ja notiek pārdozēšana, ir ieteicama atbalstoša aprūpe. Ar hemodialīzi izvadītais relugoliksa, estradiola vai noretisterona daudzums nav zināms.

Par nopietnu kaitīgu iedarbību maziem bērniem pēc estrogēnu saturošu zāļu lielu devu akūtas norīšanas nav ziņots. Estradiola un noretisterona acetāta pārdozēšana var izraisīt sliktu dūšu un vemšanu, un sievietēm var būt zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisīta asiņošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Hipofīzes un hipotalāma hormoni un to analogi, anti-gonadotropīnu atbrīvojošie hormoni, ATĶ kods: H01CC54

Darbības mehānisms

Relugoliks ir nepeptīdu GnRH receptoru antagonists, kas saistās ar GnRH receptoriem priekšējā hipofīzes daivā un inhibē tos. Cilvēkiem GnRH receptora inhibēšanas rezultāts ir no devas atkarīgs luteinizējošā hormona (LH) un folikulus stimulējošā hormona (FSH) izdalīšanās samazinājums no hipofīzes priekšējās daivas. Rezultātā samazinās cirkulējošās LH un FSH koncentrācijas. FSH koncentrācijas samazinājums novērš folikulu augšanu un attīstību, līdz ar to samazinot estrogēna veidošanos. LH pieplūduma novēršana kavē ovulāciju un dzeltenā ķermeņa attīstību, kas novērš progesterona veidošanos. Tāpēc Ryeqo nodrošina pietiekamu kontracepciju, lietojot vismaz 1 mēnesi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Estradiols ir tāds pats kā endogēni izstrādātais hormons un ir spēcīgs nukleārā estrogēna receptora (ER) apakštipu agonists. Ārēji lietotais estradiols atvieglo ar hipoestrogēnisko stāvokli saistītos simptomus, tādus kā vazomotoros simptomus un kaulu minerālā blīvuma zudumu.

Noretisterona acetāts ir sintētiskais progestogēns. Tā kā estrogēni veicina endometrija augšanu, brīvais estrogēns paaugstina endometrija hiperplāzijas un vēža risku. Progestogēna pievienošana pazemina estrogēna izraisītās endometrija hiperplāzijas risku sievietēm, kurām nav veikta histerektomija.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ietekme uz hipofīzes un olnīcu hormoniem

Pēc relugoliksa lietošanas novērota ātra no devas atkarīga cirkulējošo LH, FSH un estradiola koncentrāciju samazināšanās. Lietojot 40 mg devu, novērota estradiola koncentrāciju samazināšanās, kas ir tuva maksimālajai un ir pēcmenopauzes diapazonā. Klīniskajos pētījumos vidējās estradiola koncentrācijas ar Ryeqo tika konsekventi uzturētas vismaz par 10 pg/ml augstākā līmenī, salīdzinot ar vienu pašu relugoliksu. 3. fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar dzemdes fibroīdiem Ryeqo estradiola koncentrācijas mediāna pirms devas lietošanas pēc 24 nedēļām bija aptuveni 33 pg/ml, bet pacientiem ar endometriozi aptuveni 38 pg/ml, kas atbilda estradiola koncentrācijai menstruālā cikla agrīnā folikulārā fāzē. Lietojot Ryeqo, progesterona koncentrācija abās populācijās tika uzturēta < 3,0 ng/ml līmenī.

Ietekme uz ovulācijas funkciju

Vienas kohortas pētījumā ar veselām sievietēm pirmsmenopauzes periodā Ryeqo lietošana vienu reizi dienā 84 dienas būtiski nomāca folikulu augšanu visā 84 dienu ārstēšanas periodā (vidējais dominējošais

folikula lielums apmēram 6 mm) un ovulācija tika kavēta 100% sievietēm, vērtējot pēc Hūglānda-Skūbijas skalas (*Hoogland-Skouby scores*). Pēc ārstēšanas pārtraukšanas visām izvērtētajām sievietēm (66 no 67) ovulācija atgriezās 43 dienu laikā (vidēji 23,5 dienās).

Dzemes fibroīdi

Efektivitāte un drošums 24 nedēļu laikā

Ryeqo efektivitāte un drošums, lietojot vienu reizi dienā pacientēm ar dzemes fibroīdiem, tika izvērtēts divos replikāta 24 nedēļu, daudz NACIONĀLOS, randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos pacientēm 18-50 gadu vecumā ar dzemes fibroīdu izraisītu spēcīgu menstruālo asiņošanu (L1 un L2 pētījums). Pacientēm vajadzēja būt ultrasonogrāfijā apstiprinātiem dzemes fibroīdiem un menstruālajam asins zuduma (MAZ) tilpumam ≥ 80 ml, kas noteikts ar sārmānā hematīna metodi.

Abos pētījumos bija 3 ārstēšanas grupas: sievietes randomizēja, lai 24 nedēļas saņemtu 40 mg relugoliksa + 1 mg estradiola un 0,5 mg noretisterona acetāta (E2/NETA) (Ryeqo) vai 24 nedēļas placebo, vai 12 nedēļas 40 mg relugoliksa un pēc tam 12 nedēļas 40 mg relugoliksa vienlaicīgi ar E2/NETA. Sieviešu vecuma mediāna bija 42 gadi, un vidējais ķermeņa masas indekss bija 31,7 kg/m². Aptuveni 49,4% sieviešu piederēja melnādaino rasei, 44,7% — baltādaino rasei un 5,9% — citai rasei.

Smagas menstruālās asiņošanas samazināšanās

Abos pētījumos grupā, kurā sievietes saņēma Ryeqo, salīdzinājumā ar placebo tika novērots statistiski nozīmīgi lielāks pacienšu ar atbildes reakciju, ko definēja kā MAZ tilpumu < 80 ml un MAZ tilpuma samazinājumu par vismaz 50% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, procentuālais daudzums (5. tabula). MAZ tilpuma samazinājumu konstatēja jau pirmajā izvērtējumā (4. nedēļa). Citu ar asiņošanu saistītu sekundāro mērķa kritēriju rezultāti ir norādīti 5. tabulā. Visiem galvenajiem sekundāriem mērķa kritērijiem tika veikta alfa vērtības kontrole.

5. tabula. Primāro un izvēlētu sekundāro efektivitātes izvērtējumu rezultāti L1 pētījumā un L2 pētījumā (dzemes fibroīdi)

	L1 pētījums		L2 pētījums	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Pacienšu ar atbildes reakciju skaits (%) ^{a,b}	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Pacienšu, kurām MAZ < 80 ml, skaits (%)	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Pacienšu, kurām MAZ tilpuma samazinājums ir $\geq 50\%$, skaits (%)	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Pacienšu ar amenoreju skaits (%) ^{b,c}	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Pacienšu, kurām hemoglobīna koncentrācija uzlabojās par > 2 g/dl, skaits (%) ^d	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Pacienšu, kuras sasniedza NRS ≤ 1 , skaits (%) ^{b,e}	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Primārā dzemes fibroīda tilpuma procentuālās izmaiņas	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Dzemes tilpuma procentuālās izmaiņas	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a Paciente ar atbildes reakciju ir definēta kā sieviete, kurai ārstēšanas pēdējo 35 dienu laikā MAZ tilpums ir < 80 ml un MAZ tilpums ir samazinājies par vismaz 50% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

^b p vērtība $< 0,0001$ ir Ryeqo un placebo salīdzinājums, kas stratificēts pēc MAZ tilpuma sākuma stāvokli (< 225 ml, ≥ 225 ml) un ģeogrāfiskā reģiona (Ziemeļamerika, pārējā pasaule).

^c Amenoreja ir definēta kā ziņota amenoreja, smērēšanās vai niecīga asiņošana (MBL < 5 ml), ko apstiprina e-dienasgrāmatas dati 2 secīgās vizītēs.

^d Pacientēm ar sākotnējo hemoglobīna līmeni ≤ 10,5 g/dl.

^e Pacientēm ar vidēji stiprām vai stiprām sāpēm sākuma stāvoklī.

Saīsinājumi: MAZ = menstruālais asins zudums; NRS = skaitliskā vērtējuma skala (*numerical rating scale*); UFSQoL= dzemdes fibroīdu simptomi un dzīves kvalitāte (*uterine fibroid symptom and quality of life*).

Endometrioze

Efektivitāte un drošums 24 nedēļu laikā

Ryeqo efektivitāte un drošums, lietojot vienu reizi dienā pacientēm ar endometriozi, tika izvērtēts divos atkārtotos 24 nedēļu, daudz NACIONĀLOS, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientēm 18-50 gadu vecumā ar vidēji stiprām līdz stiprām sāpēm, kas saistītas ar endometriozi (S1 un S2 pētījums). Pacientēm bija jābūt endometriozei, kas diagnosticēta ķirurģiskas operācijas laikā, izmantojot tiešu vizualizāciju, un/vai histoloģiski, un bija jābūt vidēji stiprām vai stiprām sāpēm, kas novērtētas, pamatojoties uz 11 punktu skaitliskā vērtējuma skalu (NRS).

Abos pētījumos bija trīs ārstēšanas grupas: sievietes randomizēja, lai 24 nedēļas saņemtu 40 mg relugoliksa + 1 mg estradiola un 0,5 mg noretisterona acetāta (E2/NETA) (Ryeqo) vai 24 nedēļas placebo, vai 12 nedēļas 40 mg relugoliksa un pēc tam 12 nedēļas 40 mg relugoliksa vienlaicīgi ar E2/NETA. Pacientes bija piemērotas iekļaušanai pētījumos, ja tām bija vidēji stipras līdz stipras sāpes pirms skrīninga perioda līdz pēc-iekļaušanas periodam (t.i., vismaz divi cikli). Liela procentuālā daļa (83,2%) no S1 un S2 pētījuma populācijas ziņoja par iepriekš veiktām endometriozes ārstēšanas ķirurģiskām operācijām/procedūrām. Neliels procents (8%) pētījuma populācijas neziņoja par iepriekšēju ķirurģisku vai medicīnisku ārstēšanu pirms iekļaušanas pētījumos. Sākotnēji lielākā daļa pacientu (92,6%) lietoja pretsāpju līdzekļus iegurņa sāpju ārstēšanai, ieskaitot 29,1% pacientu S1 pētījuma grupā un 48,4% pacientu S2 pētījuma grupā, kuras lietoja opioīdus. Visbiežāk ziņotās citas endometriozes farmakoterapijas ietvēra dienogestu (19,4%), estrogēna progestīna perorālos kontracepcijas līdzekļus (15,2%) un GnRH agonistus (7,6%). Sieviešu vecuma mediāna bija 34 gadi, un vidējais ķermeņa masas indekss bija 26 kg/m². Aptuveni 91% sieviešu piederēja baltādaino rasei, 6% — melnādaino rasei un 3% — citai rasei.

Dismenorejas un ne-menstruālo iegurņa sāpju mazināšana

S1 un S2 pētījumā bija divi *co*-primārie mērķa kritēriji, kas sastāvēja no 2 atbildes reakciju analīzēm. Abos pētījumos tika novērots statistiski nozīmīgi lielāks pacientu procentuālais daudzums, kurām bija atbildes reakcija, kas definēta kā dismenorejas samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, par vismaz 2,8 punktiem pēdējo 35 ārstēšanas dienu laikā, nepalielinot pretsāpju līdzekļu (ibuprofēna vai opioīdu) lietošanu, definēta kā ne-menstruālu iegurņa sāpju rādītāja samazinājums par vismaz 2,1 punktu pēdējo 35 ārstēšanas dienu laikā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, nepalielinot pretsāpju līdzekļu (ibuprofēna vai opioīdu) lietošanu (6. tabula).

6. tabula. *Co*-primāro efektivitātes izvērtējumu rezultāti S1 un S2 pētījumā (endometrioze)

Mērķa kritērija definīcija	S1 pētījums		S2 pētījums	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Pacienšu ar atbildes reakciju skaits (%) dismenorejas gadījumā ^{a,b}	158 (74,5%)	57 (26,9%)	155 (75,2%)	62 (30,4%)
Pacienšu ar atbildes reakciju skaits (%) ne-menstruālu iegurņa sāpju (NMPP) gadījumā ^{b,c}	124 (58,5%)	84 (39,6%)	136 (66,0%)	87 (42,6%)

^a Pacientes ar atbildes reakciju bija pacientes, kurām dismenorejas NRS punktu skaits samazinājās no sākuma stāvokļa līdz 24. nedēļai/EOT par ≥ 2,8 punktiem, un 24. nedēļā/EOT pacientei nebija palielināta pētījumā noteikto pretsāpju līdzekļu lietošana iegurņa sāpju ārstēšanai, salīdzinot ar sākuma stāvokli.

^b Pacientes ar atbildes reakciju bija pacientes, kuru NRS punktu skaits NMPP grupā no sākuma stāvokļa līdz 24. nedēļai/EOT samazinājās par ≥ 2,1 punktu, un 24. nedēļā/EOT pacientei nebija palielināta pētījumā noteikto pretsāpju līdzekļu lietošana iegurņa sāpju ārstēšanai, salīdzinot ar sākuma stāvokli..

^c p-vērtība < 0,0001 ir Ryeqo un placebo salīdzinājums, kas pielāgots sākotnējam sāpju vērtējumam, laikam kopš endometriozes sākotnējās ķirurģiskās diagnozes un ģeogrāfiskā reģiona.

Saīsinājumi: N = pacienšu skaits; NMPP = ne-menstruālās iegurņa sāpes; NRS = skaitliskās vērtējuma skalas rādītāji (0=nav sāpju, 10=visstiprākās sāpes, tik stipras, cik vien var iedomāties).

Galveno sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti ir norādīti 7. tabulā. Visi galvenie sekundārie mērķa kritēriji tika alfa-kontrolēti.

7. tabula. Izvēlētu sekundāro efektivitātes izvērtējumu rezultāti S1 un S2 pētījumā (endometrioze)

Mērķa kritērija definīcija	S1 pētījums		S2 pētījums	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
EHP-30 sāpju domēna rādītāja izmaiņas, LS vidējais (SE) ^{a,b}	-33,8 (1,83)	-18,7 (1,83)	-32,2 (1,68)	-19,9 (1,69)
Izmaiņas vidējā dismenorejas NRS punktu skalā, LS vidējais (SE) ^{a,b}	-5,1 (0,19)	-1,8 (0,19)	-5,1 (0,19)	-2,0 (0,19)
Izmaiņas vidējā NMPP NRS rādītājā, LS vidējais (SE) ^{a,b}	-2,9 (0,18)	-2,0 (0,18)	-2,7 (0,17)	-2,0 (0,17)
Izmaiņas vidējā dispareūnijas NRS rādītājā, LS vidējais (SE) ^{a,b}	-2,4 (0,21)	-1,7 (0,22)	-2,4 (0,19)	-1,9 (0,19)
Pacienšu īpatsvars, kuras nelieto protokolā noteiktos opioīdus ar endometriozi saistītu sāpju ārstēšanai, n (%) ^c	182 (85,8%)	162 (76,4%)	169 (82,0%)	135 (66,2%)

^a LS vidējais balstījās uz jauktas iedarbības modeli ar ārstēšanu, sākotnējo vērtību, apmeklējumu, ģeogrāfisko reģionu (Ziemeļamerika, pārējā pasaule), laiku kopš endometriozes sākotnējās ķirurģiskās diagnozes (< 5 gadi, ≥ 5 gadi) un mijiedarbība ar ārstēšanu pēc apmeklējuma, kas iekļauta kā fiksēta ietekme; vizīte tika iekļauta arī modelī kā nejaušs efekts katrai pacientei, un tika pieņemta nestrukturēta kovariācijas matrica.

^b Izmaiņa no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai/EOT

^c 24. nedēļā/EOT

Saīsinājumi: EOT = ārstēšanas beigas; LS = mazākais kvadrāts; N = pacienšu skaits; NETA = noretisterona acetāts; NMPP = ne-menstruālās iegurņa sāpes; NRS = skaitliskā vērtējuma skala, SE = standarta novirze.

Kaulu minerālā blīvuma (KMB) mērījumi 104 nedēļu laikā

Ryeqo ietekmi uz KMB novērtēja ar DXA metodi 12., 24., 36., 52. un 104. nedēļā. Kopumā 477 sievietes, kas pabeidza 24 nedēļu pivotālos pētījumus (L1 un L2 pētījums), tika iekļautas 28 nedēļu ilgā, atklātā, vienas grupas pagarinājuma pētījumā (L3 pētījums), kurā visas sievietes saņēma Ryeqo. Kopumā 228 sievietes, kas pabeidza pagarinājuma pētījumu, tika iekļautas papildu 52 nedēļu pētījumā (randomizēts atcelšanas pētījums), kurā viņas tika atkārtoti randomizētas, lai saņemtu vai nu Ryeqo, vai placebo. Kopumā 802 sievietes ar endometriozi, kuras pabeidza 24 nedēļu pivotālos pētījumus (S1 un S2 pētījums), tika iekļautas pagarinājuma pētījumā (pētījums S3), kur visas patientes saņēma Ryeqo.

KMB mērījumi 104 nedēļu laikā pacientēm ar dzemdes fibroīdiem un endometriozi apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. Kaulu minerālā blīvuma (KMB) mērījumi 104 nedēļu laikā pacientēm ar dzemdes fibroīdiem un endometriozi

	<u><i>Ryeqo</i></u> (<i>N = 672</i>)	<u><i>Placebo</i></u> (<i>N = 672</i>)
Mugurkaula jostas daļa (L1 – L4)		
<i>L1 un L2, S1 un S2 pētījums</i>		
<i>12. nedēļa</i>		
N	533	545
LS vidējās % izmaiņas ^a	-0,56	0,15
(95% TI)	(-0,77; -0,36)	(-0,05; 0,36)
<i>24. nedēļa</i>		
N	528	516
LS vidējās % izmaiņas ^a	-0,59	0,13
(95% TI)	(-0,82; -0,37)	(-0,09; 0,36)
L3 un S3 pētījums	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> → <u><i>Ryeqo</i></u>
<i>36. nedēļa</i>		
N	387	379
LS vidējās % izmaiņas ^a	-0,66	-0,00
(95% TI)	(-0,93; -0,40)	(-0,27; 0,26)
<i>52. nedēļa</i>		
N	365	351
LS vidējās % izmaiņas ^a	-0,69	-0,30
(95% TI)	(-1,00; -0,38)	(-0,61; 0,01)
Randomizēts atcelšanas pētījums un S3 pētījums	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> ^b
<i>104. nedēļa</i>		
N	221	229
LS vidējās % izmaiņas ^a	-0,40	-0,18
(95% TI)	(-0,82; 0,02)	(-0,60; 0,23)

Saīsinājumi: LS vidējais = mazākā kvadrāta vidējais; TI = ticamības intervāls; N = pacienšu skaits.

^a % izmaiņas no sākuma stāvokļa; ^b Lielākā daļa pacientu, kas randomizēti tika iekļautas placebo grupā atcelšanas pētījumā, tika ārstētas ar Ryeqo apmēram 2 ciklus pēc HMB atkārtotas lietošanas.

Ryeqo grupā LS vidējās KMB procentuālās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 52. nedēļai un 104. nedēļai mugurkaula jostas daļā bija attiecīgi -0,69% un -0,40%.

12 mēnešu laikā pēc Ryeqo lietošanas pārtraukšanas tām endometriozes pacientēm, kuras atbilda KMB zuduma kritērijiem, 100% sieviešu mugurkaula jostas daļā tika novēroti atveseļošanās pierādījumi vai atveseļošanās tendence.

KMB mērījumi 12 nedēļu laikā sievietēm ar dzemdes fibroīdiem un endometriozi, kas ārstētas ar relugoliksa monoterapiju

Sievietēm, kuras 12 nedēļas tika ārstētas ar relugoliksa monoterapiju, L1 un L2, S1 un S2 pētījumos, KMB mugurkaula jostas daļā samazinājās par -1,86% no sākuma stāvokļa. Atšķirība KMB procentuālajās izmaiņās sievietēm, kuras tika ārstētas ar Ryeqo un relugoliksa monoterapiju, 12. nedēļā bija statistiski nozīmīga, norādot uz relugoliksa lietošanas efektivitāti kombinācijā ar E2/NETA (Ryeqo) kaulu zuduma mazināšanai.

Lai nodrošinātu kontekstu Ryeqo ietekmei uz KMB procentuālajām izmaiņām 52 nedēļu ārstēšanas laikā, tika veikts novērojuma pētījums neārstētām sievietēm līdzvērtīgā vecumā ar dzemdes fibroīdiem

un endometriozi, lai raksturotu longitudinālo KMB sievietēm premenopauzē vecumā no 18-50 gadiem (slimības dabiskās gaitas pētījums). KMB izmaiņas 52 nedēļu novērošanas laikā ar Ryeqo bija minimālas, salīdzinot ar sievietēm šajā vecuma grupā pirmsmenopauzes periodā ar dzemdes fibroīdiem un endometriozi.

Ietekme uz endometriju

Klīniskajos pētījumos sievietēm, kuras ārstētas ar Ryeqo līdz 52 nedēļām ilgi, nenovēroja endometrija hiperplāzijas vai endometrija karcinomas gadījumus, kas izvērtēti ar biopsiju.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Ryeqo visās pediatriskās populācijas apakšgrupās par dzemdes leiomiomas vai endometriozes ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Relugoliksa, estradiola (E2), kopējā estrona (E1) un noretisterona (NET) farmakokinētiskie parametri pēc vienas Ryeqo tabletes perorālas lietošanas veselām sievietēm pēcmenopauzes periodā tukšā dūšā ir apkopoti 9. tabulā.

9. tabula. Relugoliksa, estradiola, kopējā estrona un noretisterona vienas devas farmakokinētiskie parametri sievietēm pēc menopauzes

	Relugolikss	Estradiols (E2)	Nekonjugēts Estrons (E1)	Noretisterons (NET)
AUC _{0-∞} (ng*h/ml vai pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4126 (1650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/ml vai 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)
Terminālais t _{1/2} (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Saīsinājumi: AUC_{0-∞} = laukums zem koncentrācijas-laika līknes no laika 0, kas ekstrapolēts uz bezgalību; C_{max} = maksimālā novērotā koncentrācija; E1 = estrons; E2 = estradiols; NET = noretisterons; T_{max} = laiks līdz maksimālajai novērotajai koncentrācijai; t_{1/2} = eliminācijas pusperiods.

Piezīme. Sākmstāvokļa koriģētie farmakokinētiskie parametri estradiolam un nekonjugētajam E1 ir norādīti šajā tabulā. Ir norādītas aritmētiskās vidējās vērtības un standartnovirzes, izņemot t_{max}, kur ir norādīta mediāna un diapazons (minimālais, maksimālais). AUC_{0-∞} ir izteikts ng*h/ml relugoliksam un NET un pg*h/ml nekonjugētajam E2 un nekonjugētajam E1. C_{max} ir izteikts ng/ml relugoliksam un NET un pg/ml nekonjugētajam E2 un nekonjugētajam E1.

Relugoliksa, estradiola (E2), kopējā estrona (E1) un noretisterona (NET) farmakokinētiskie parametri līdzsvara stāvoklī pēc Ryeqo lietošanas vienu reizi dienā 6 nedēļu laikā veselām sievietēm pirmsmenopauzes periodā ir apkopoti 10. tabulā.

10. tabula. Relugoliksa, estradiola, kopējā estrona un noretisterona vairāku devu farmakokinētiskie parametri sievietēm pirms menopauzes

	Relugolikss	Estradiols (E2)	Nekonjugēts Estrons (E1)	Noretisterons (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml vai pg*h/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4450 (1980)	25,5 (11,4)
C _{max} (ng/ml vai 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)
Efektīvais t _{1/2} (h)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Saīsinājumi: AUC₀₋₂₄ = laukums zem koncentrācijas-laika līknes devu lietošanas intervālā (24);

$C_{\max}$ = maksimālā novērotā koncentrācija; E1 = estrons; E2 = estradiols; NET = noretisterons; $T_{\max}$ = laiks līdz maksimālajai novērotajai koncentrācijai.

Piezīme. Ir norādītas aritmētiskās vidējās vērtības un standartnovirzes, izņemot $t_{\max}$, kur ir norādīta mediāna un diapazons (minimālais, maksimālais). AUC_{0-24} ir izteikts ng*h/ml relugoliksam un NET un pg*h/ml nekonjugētajam E2 un nekonjugētajam E1. $C_{\max}$ ir norādīts ng/ml relugoliksam un NET un pg/ml nekonjugētajam E2 un konjugētajam E1. Efektīvais pusperiods relugoliksam ir aprēķināts no uzkrāšanas koeficientiem, pamatojoties uz AUC vērtībām pēc vairāku relugoliksa 40 mg devu lietošanas.

Uzsūkšanās

Relugoliksa uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas galvenokārt notiek ar P-gp izvadīšanas transportiera palīdzību, kam relugolikss ir substrāts. Pēc perorālas lietošanas relugolikss ātri uzsūcas, sasniedzot sākotnējo maksimālo vērtību 0,25 stundas pēc devas, kam seko viens vai vairāki secīgas uzsūkšanās maksimumi līdz 12 stundām pēc devas lietošanas. Relugoliksa absolūtā biopieejamība ir 11,6%. Pēc Ryeqo lietošanas kopā ar kalorijām bagātu maltīti ar augstu tauku saturu relugoliksa $AUC_{0-\infty}$ un $C_{\max}$ samazinājās attiecīgi par 38% un 55%, salīdzinot ar stāvokli tukšā dūšā.

Pēc vienas Ryeqo devas perorālas lietošanas tukšā dūšā nekonjugētā estradiola koncentrācijas lēni palielinājās, vidējām koncentrācijām sasniedzot maksimālās koncentrācijas vērtības 8 stundas pēc devas lietošanas. Pēc Ryeqo lietošanas pēc kalorijām bagātas maltītes ar augstu tauku saturu netika novērota nekāda klīniski nozīmīga ēdiena ietekme uz estradiola vai estrogēnu metabolītu iedarbību.

Pēc perorālas lietošanas noretisterona acetāts zarnās un aknās ātri biotransformējas noretisteronā (NET). Pēc vienas Ryeqo devas perorālas lietošanas tukšā dūšā NET koncentrācijas sākotnēji bija kvantitatīvi nosakāmas 0,5 stundas pēc devas lietošanas, pēc tam ātri palielinoties, vidējās koncentrācijas sasniedza maksimālās koncentrācijas 1 stundas laikā.

Uztura ietekme

Lietošana kopā ar ēdienu samazināja relugoliksa AUC un $C_{\max}$ attiecīgi par 38% un 55%, salīdzinot ar tukšā dūšā; tomēr relugoliksa iedarbības samazināšanās tiek uzskatīta par klīniski nenozīmīgu. Netika novērota klīniski nozīmīga pārtikas ietekme uz estradiola, estrogēna metabolītu vai noretisterona iedarbību.

Izkliede

Relugolikss no 68% līdz 71% saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ar vidējo kopējo asiņu un plazmas attiecību 0,78. Estradiols un noretisterons, cirkulējot asinīs, līdzīgā apmērā saistās ar dzimumhormonus saistošo globulīnu (SHBG; no 36% līdz 37%) un albumīnu (61%), kamēr tikai aptuveni 1–2% ir nesaistīti. Šķietamā izklijes tilpuma (V_z) vērtība 19×10^3 l, kas iegūta absolūtās biopieejamības pētījumā pēc intravenozas lietošanas, norāda, ka relugolikss plaši izplatās audos. Eksogēnā un endogēnā estradiola izklyde ir līdzīga. Estrogēni plaši izklydējas organismā un parasti lielākās koncentrācijās ir atrodami dzimumhormonu mērķa orgānos.

Biotransformācija

In vitro pētījumi norāda, ka primārie CYP enzīmi, kas veicina vispārējo oksidatīvo relugoliksa metabolismu aknās, bija CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) ar oksidatīvajiem metabolītiem, metabolītu A un metabolītu B, ko attiecīgi veidoja CYP3A4/5 un CYP2C8.

Eksogēnā un endogēnā estradiola metabolisms ir līdzīgs. Estradiola metabolisms notiek pārsvarā aknās un zarnās, kā arī mērķa orgānos un ietver mazāk aktīvu vai neaktīvu metabolītu, ieskaitot estronu, kateholestrogēnus un vairākus estrogēna sulfātus un glikuronīdus, veidošanos. Estrogēni tiek izvadīti ar žulti, hidrolizēti un reabsorbēti (enterohepatiskā cirkulācija) un pārsvarā izvadīti ar urīnu bioloģiski neaktīvā veidā. Estrona un estradiola oksidācijā iesaistās citohroma P450 enzīmi, galvenokārt CYP1A2, CYP1A2 (ārpus aknām), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 un CYP2C9.

Vissvarīgākie noretisterona metabolīti ir 5-alfa dihidro-noretisterona un tetrahidro-noretisterona izomēri, kas tiek izvadīti pārsvarā urīnā kā sulfātu vai glikuronīdu konjugāti.

Eliminācija

Pēc absorbcijas aptuveni 20% relugoliksa tiek izvadīti kā neizmainīta aktīvā viela urīnā un 80% tiek izvadīti metabolisma ceļā pa vairākiem nelieliem metabolisma ceļiem un/vai ar neizmainītas aktīvās vielas žults sekrēciju. Aptuveni 38% no lietotās devas tiek izdalīti kā metabolīti (izņemot metabolītu C) izkārnījumos un urīnā. Metabolīts C, ko veido zarnu mikroflora, ir galvenais metabolīts izkārnījumos (51%) un papildus norāda uz neabsorbēto aktīvo vielu.

Relugoliksa, estradiola un noretisterona eliminācijas pusperioda vidējā terminālā fāzē ($t_{1/2}$) pēc vienas Ryeqo tabletes devas lietošanas ir attiecīgi 61,5 stundas, 16,6 stundas un 10,9 stundas. Relugoliksa līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc 12 līdz 13 dienu lietošanas vienu reizi dienā. Relugoliksa uzkrāšanās pakāpe pēc lietošanas vienu reizi dienā, ir aptuveni divkārtīga, norādot uz 25 stundu efektīvo eliminācijas pusperiodu un atbalstot relugoliksa lietošanu vienu reizi dienā.

Ziņots, ka E2 un NET uzkrāšanās pēc lietošanas vienu reizi dienā notiek no 33% līdz 47% gadījumu, lai gan, lietojot kopā ar relugoliksi, vāju CYP3A mediēta zarnu (persistēmiska) metabolisma induktoru, ir sagaidāms, ka E2 uzkrāšanās būs līdzīga vai mazliet mazāka.

Linearitāte/nelinearitāte

Relugoliks ir saistīts ar iedarbības pieaugumu vairāk nekā proporcionāls devai devu diapazonā no 1 līdz 80 mg, kas ir visizteiktākais devām, kas lielākas par 20 mg, un uzskata, ka tas ir saistīts ar zarnu P-gp piesātinājumu, kā rezultātā palielinās perorālā biopieejamība. Relugoliksa farmakokinētika, lietojot 40 mg relugoliksa vienu reizi dienā, nav atkarīga no laika.

Īpašas pacientu grupas

Vienas devas farmakokinētiskie parametri veseliem japāņiem un baltās rases pētāmajām personām neatšķīrās, kas liecina, ka etniskā izcelsme neietekmē relugoliksa farmakokinētiku. Populācijas FK analīze liecina, ka nav klīniski nozīmīgu atšķirību relugoliksa iedarbībā, pamatojoties uz vecumu, rasi vai etnisko piederību, ķermeņa masu vai KMI. Tā kā estradiols un noretisterona acetāts ir labi zināmas hormonālo kombinēto zāļu sastāvdaļas, pētījumi īpašās pacientu grupās netika veikti.

Nieru darbības traucējumi

Pēc vienas relugoliksa 40 mg devas lietošanas pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem relugoliksa iedarbības $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} palielinājās attiecīgi 1,5 un 1,1 reizi, salīdzinot ar veselajām kontroles grupas pētāmajām personām ar normālu nieru darbību. Pēc vienas relugoliksa 40 mg devas lietošanas pacientēm ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem relugoliksa iedarbības $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} palielinājās 1,5 reizes, salīdzinot ar veselajām kontroles grupas pētāmajām personām ar normālu nieru darbību. Viegli nieru darbības traucējumi nebija nozīmīgs kovariāts nevienam relugoliksa farmakokinētiskajam parametram populācijas farmakokinētikas modelī. Lai gan, ārstējot pacientes ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu), ir jāievēro piesardzība, Ryeqo devu pielāgošana pacientēm ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru slimības beigu stadijā ar vai bez hemodialīzes ietekme uz Ryeqo sastāvdaļu estradiola, noretisterona un relugoliksa farmakokinētiku sievietēm pirms menopauzes nav vērtēta. Ar hemodialīzi izvadītais relugoliks, estradiola vai noretisterona daudzums nav zināms.

Aknu darbības traucējumi

Ryeqo nedrīkst lietot pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ryeqo devas pielāgošana pacientēm ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc vienas relugoliksa 40 mg devas lietošanas pacientēm ar viegliem aknu darbības traucējumiem relugoliksa $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} samazinājās attiecīgi par 31% un 24%, salīdzinot ar veselajām kontroles grupas pētāmajām personām ar normālu aknu darbību. Pēc vienas relugoliksa 40 mg devas lietošanas pacientēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem

relugoliksa $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} attiecīgi samazinājās par 5% un palielinājās 1,2 reizes, salīdzinot ar veselajām kontroles grupas pētāmajām personām ar normālu aknu darbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie pētījumi ar relugoliksu kombinācijā ar estradiolu un noretisterona acetātu nav veikti. Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvā toksicitāte un attīstība

Grūsnām trušu mātītēm, kam organoģenēzes laikā perorāli tika ievadīts relugolikss, spontālais aborts un pilnīgs metiena zudums tika novērots pie iedarbības līmeņiem (AUC), kas ir salīdzināmi ar to, kas tika sasniegts, lietojot cilvēkiem ieteicamo devu 40 mg/dienā. Ietekme uz embriofetālo attīstību žurkām netika novērota; tomēr relugolikss būtiski nemijiedarbojas ar GnRH receptoriem šīs sugas dzīvniekiem.

Pētījumos izmantotajiem dzīvniekiem estradiols vai estradiola valerāts uzrādīja embrijam letālu ietekmi jau relatīvi mazās devās; tika novērotas uroģenitālā trakta malformācijas un vīriešu dzimuma augļu feminizācija.

Noretisterons, līdzīgi citiem progestogēniem, izraisīja sieviešu dzimuma augļu virilizāciju žurkām un pērtiķiem. Pēc lielām noretisterona devām novēroja letālu iedarbību uz embrijiem.

Zīdīšanas periods

Žurkām laktācijas laikā 14. dienā pēc atnešanās vienreizējas perorālas 30 mg/kg devas veidā lietojot radioaktīvi iezīmētu relugoliksu, relugolikss un/vai tā metabolīti 2 h pēc zāļu lietošanas pienā bija tādā koncentrācijā, kas līdz 10 reizēm pārsniedza koncentrāciju plazmā, kas 48 stundas pēc zāļu lietošanas samazinājās līdz zēlam līmenim. Lielāko daļu no radioaktivitātes, kas iegūta no relugoliksa pienā, nodrošināja neizmainīts relugolikss.

Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējuma pētījumi liecina, ka šīs zāles var radīt risku ūdens videi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mannīts (E421)
Nātrija cietes glikolāts
Hidroksipropilceluloze (E463)
Magnija stearāts (E572)
Hipromeloze, tips 2910 (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns (E1518)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar mitruma absorbentu, kas noslēgtas ar indukcijas hermētiķi, bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, kas satur 28 apvalkotās tabletes. Katrs iepakojums satur 28 vai 84 apvalkotās tabletes.

PVH/Al blisteris ar mitruma absorbentu, iepakots PET/Al/PE trīskāršā folijas paciņā, kas satur 14 apvalkotās tabletes. Katrs iepakojums satur 28 vai 84 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šīs zāles var radīt risku videi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 16. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21,
1103 Budapest
Ungārija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg apvalkotās tabletes
relugolixum/estradiolum/norethisteroni acetat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg relugoliksa, 1 mg estradiola (kā hemihidrātu) un 0,5 mg noretisterona acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozes monohidrātu.
Sīkāku informāciju skatīt zāļu lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes
3×28 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt mitruma absorbentu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1565/001	28
EU/1/21/1565/002	84 (3 iepakojumi pa 28)
EU/1/21/1565/003	28
EU/1/21/1565/004	84

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ryeqo

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PACIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg apvalkotās tabletes
relugolixum/estradiolum/norethisteroni acetat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg relugoliksa, 1 mg estradiola (kā hemihidrātu) un 0,5 mg noretisterona acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozes monohidrātu.
Sīkāku informāciju skatīt zāļu lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt mitruma absorbentu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg apvalkotās tabletes
relugolixum/estradiolum/norethisteroni acetat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Gedeon Richter Plc.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. CITA

P.→O.→T.→C.→Pk.→S.→Sv.→...→Sv.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg apvalkotās tabletes
relugolixum/estradiolum/norethisteroni acetat

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

28 tabletes

6. CITA

Satur arī laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt zāļu lietošanas instrukcijā.

Nenorīt mitruma absorbentu.

Gedeon Richter Plc.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg apvalkotās tabletes *relugolixum/estradiolum/norethisteroni acetat*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ryeqo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ryeqo lietošanas
3. Kā lietot Ryeqo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ryeqo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ryeqo un kādam nolūkam to lieto

Ryeqo satur aktīvās vielas relugolixu, estradiolu un noretisterona acetātu.

To lieto, lai ārstētu:

- vidēji smagus līdz smagus dzemdes fibroīdu (parasti zināmi kā miomas) simptomus, kas nav ļaundabīgi dzemdes audzēji;
- simptomus, kas saistīti ar endometriozi sievietēm, kurām anamnēzē veikta medicīniska vai ķirurģiska endometriozes ārstēšana (endometrioze bieži ir sāpīgs traucējums, kura gadījumā ārpus dzemdes aug audi, kas līdzinās audi, kuri parasti izklāj dzemdes iekšpusi – endometriju).

Ryeqo lieto pieaugušām sievietēm (vecākām par 18 gadiem) pirms menopauzes sasniegšanas.

Dažām sievietēm dzemdes fibroīdi var izraisīt stipru menstruālo asiņošanu (mēnešreizes) un sāpes iegurnī (sāpes zem nabas). Ryeqo lieto Jūsu fibroīdu ārstēšanai, lai apturētu vai mazinātu asiņošanu un mazinātu sāpes un diskomfortu iegurnī, kas saistīts ar dzemdes fibroīdiem.

Sievietēm ar endometriozi var būt sāpes iegurnī vai vēdera lejasdaļā, sāpes menstruāciju laikā un sāpes dzimumakta laikā. Ryeqo lieto endometriozes ārstēšanai, lai mazinātu simptomus, ko izraisa dzemdes gļotādas pārvietojušies audi.

Šīs zāles satur relugolixu, kas bloķē noteiktus receptorus smadzenēs, un tas samazina hormonu veidošanos, kuri savukārt stimulē estradiola un progesterona veidošanos olnīcās. Kad tie ir bloķēti, pazeminās organismā cirkulējošā estrogēna un progesterona līmenis. Šīs zāles satur arī divu veidu sievišķos hormonus, estradiolu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par estrogēniem, un noretisteronu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par progestogēniem. Šo hormonu iekļaušana Ryeqo sastāvā palīdz uzturēt tādu hormonālo stāvokli, kas līdzīgs menstruālā cikla sākumam, un tādējādi atvieglo simptomus, vienlaikus palīdzot aizsargāt kaulu stiprumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Ryeqo lietošanas

Nelietojiet Ryeqo šādos gadījumos:

Nelietojiet Ryeqo, ja Jums ir jebkurš no zemāk minētajiem stāvokļiem.

Ja Jums ir jebkurš no zemāk minētajiem stāvokļiem, Jums par to jāpastāsta savam ārstam:

- ja Jums ir **alerģija** pret relugoliksi, estradiolu, noretisterona acetātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai agrāk ir bijis **asins receklis kāju asinsvados** (dziļo vēnu tromboze), plaušās (plaušu embolija), sirdī (sirdslēkme), smadzenēs (insults) vai citās ķermeņa daļās;
- ja Jums ir vai agrāk ir bijusi asins recekļu izraisīta slimība artērijās, tāda kā **sirdslēkme, insults** vai **stenokardija**;
- ja Jums ir **asinsreces traucējumi** (tādi kā C proteīna deficīts, S proteīna deficīts, antitrombīna III deficīts vai Leidenes V faktors);
- ja Jums ir **osteoporoze**;
- ja Jums ir **galvassāpes** ar fokāliem neiroloģiskajiem simptomiem, tādiem kā paralīze vai muskuļu kontroles zudums, vai **migrēna** ar redzes traucējumiem;
- ja Jums ir jebkura veida **vēzis**, ko varētu pasliktināt sievišķo dzimumhormonu iedarbība, piemēram, **krūts vai dzimumorgānu vēzis**;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijuši **aknu audzēji**;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi **aknu slimība** un Jūsu **aknu darbības rādītāji** nav normalizējušies;
- ja Jūs esat **grūtniece** vai domājat, ka Jums **varētu būt iestājusies grūtniecība**, vai ja **barojat bērnu ar krūti**;
- ja Jums ir jebkāda nezināmas izcelsmes **dzimumorgānu asiņošana**;
- ja Jūs lietojat **hormonālās kontracepcijas līdzekļus** (piemēram, pretapaugļošanās tabletes) un nevēlaties pārtraukt to lietošanu.

Ja kāds no iepriekš minētajiem stāvokļiem Ryeqo lietošanas laikā rodas pirmo reizi, nekavējoties pārtrauciet tā lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums nav skaidrs kāds no iepriekš minētajiem punktiem, pirms Ryeqo lietošanas konsultēsieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ryeqo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums jāzina, ka lielākajai daļai sieviešu ārstēšanas laikā un dažas nedēļas pēc tam ir samazināta menstruālā asiņošana (mēnešreizes) vai tās vispār nav.

Ārsts apspriedīs ar Jums Jūsu medicīnisko un ģimenes anamnēzi. Jūsu ārstam būs jāpārbauda arī Jūsu asinsspiediens un jāpārliedz, ka Jums nav iestājusies grūtniecība. Iespējams, Jums varbūt vajadzēs veikt arī fizisko izmeklēšanu un papildu pārbaudes, tādas kā krūšu izmeklēšanu un skenēšanu, lai izmērītu, cik stipri ir Jūsu kauli, kas būs specifiska Jūsu medicīniskajām vajadzībām un/vai bažām.

Pārtrauciet lietot Ryeqo un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja pamanāt:

- jebkuru no stāvokļiem, kas minēti sadaļā “Nelietojiet Ryeqo šādos gadījumos”;
- ja pamanāt **aknu slimības pazīmes**:
 - ādas vai acu baltumu dzeltēšanu (dzelti);
 - slikto dūšu vai vemšanu, drudzi, izteiktu nogurumu;
 - tumšu urīnu, niezi vai sāpes vēdera augšdaļā;
- lielu **asinsspiediena paaugstināšanos** (simptomi var būt galvassāpes, nogurums, reibonis);
- pirmo reizi **migrēnu** vai neparasti smagas **galvassāpes**, kas rodas biežāk nekā agrāk;
- ja pamanāt iespējamās **asins recekļa** pazīmes, kas var nozīmēt, ka Jums ir trombs kājā (tas ir, dziļo vēnu tromboze), vai plaušās (tas ir, plaušu embolija), sirdslēkme vai insults. Šo nopietno stāvokļu simptomu aprakstu, lūdzu, skatiet sadaļā ‘Ryeqo un asins recekļu veidošanās risks’;
- ja Jums iestājas **grūtniecība**.

Pastāstiet ārstam, ja kāds šiem stāvokļiem attiecas uz Jums:

- ja Jums ir viens vai vairāki **asins recekļa attīstības riska faktori**, kas uzskaitīti zemāk;
- ja Jums ir **augsts asinsspiediens**;
- ja Jums ir **osteoporoze**;
- ja Jums ir **migrēna**;
- ja domājat, ka Jums varētu būt **iestājusies grūtniecība**. Ārstēšana ar Ryeqo parasti izraisa būtisku menstruālās asiņošanas (mēnešreižu) samazināšanos vai var pat to pārtraukt, apgrūtinot grūtniecības atpazīšanu;
- ja Jums ir vai iepriekš ir bijusi **depresija**;
- ja Jums ir **nieru slimība**.

Ryeqo un asins recekļu veidošanās risks

Citu estrogēnu un progestogēnu saturošu zāļu lietošana paaugstina asins recekļu veidošanās risku. Asins recekļu veidošanās risks, lietojot Ryeqo, nav noteikts. Ryeqo samazina estrogēnu līdz līmenim, kas līdzinās tam, kāds ir normāla menstruālā cikla sākumā.

Faktori, kas var palielināt Jūsu asins tromba veidošanās risku Jūsu vēnā un/vai artērijā:

- Jums kļūstot vecākam (īpaši pēc 35 gadu vecuma);
- ja Jums ir liekais svars (ķermeņa masas indekss $> 30 \text{ kg/m}^2$);
- ja Jums ir bijusi **liela apjoma ķirurģiska operācija** vai **Jūs ilgāku laiku neesat bijusi vertikālā stāvoklī** (piemēram, Jums ir iegipsēta kāja);
- ja Jūs esat **nesen dzemdējusi**;
- ja kādam no Jūsu tuviem radniekiem ir bijis **asins receklis kājā, plaušā vai citā orgānā, sirdslēkme** vai **insults agrīnā vecumā** (piemēram, vecumā līdz 50 gadiem);
- ja Jūs **smēķējat**;
- ja Jums ir problēmas ar sirdi (**vārstuļu defekti**, sirds ritma traucējumi, ko sauc par **priekškambaru fibrilāciju**);
- ja Jums ir **diabēts**;
- ja Jums ir noteikti medicīniski stāvokļi, piemēram, **sistēmiska sarkanā vilkēde (SSV — slimība, kas ietekmē organisma dabisko aizsargsistēmu)**, **sirpjveida šūnu anēmija** (iedzimta sarkano asins šūnu slimība), **Krona slimība** vai **čūlainais kolīts** (hroniskas iekaisīgas zarnu slimības) vai **vēzis**.

Jo vairāk faktoru Jums ir, jo augstāks ir asins recekļa veidošanās risks.

Asins recekļa simptomi būs atkarīgi no tā, kur ir radies asins receklis.

Asins recekļa kājā (dziļo vēnu trombozes; DVT) simptomi

Asins recekļa kājā, ko sauc par dziļo vēnu trombozi (DVT), simptomi var ietvert:

- kājas un/vai pēdas tūsku vai tūsku pa kājas vēnas gaitu;
- sāpes vai jutīgumu kājas, kas pastiprinās, piecēloties vai staigājot;
- skartās kājas paaugstinātu temperatūru ar sarkanu vai izmainītu kājas ādas krāsu.

Asins recekļa plaušās (plaušu embolijas; PE) simptomi

Asins recekļa plaušās simptomi, ko sauc par plaušu emboliju (PE), simptomi var ietvert:

- pēkšņu neizskaidrojamu elpas trūkumu vai ātru elpošanu;
- pēkšņu klepu, kas var būt saistīta ar asām sāpēm krūškurvī;
- asins atklepošanu;
- smagu reiboni vai viegluma sajūtu galvā;
- ātru vai neregulāru sirdsdarbību.

Sirdslēkmes simptomi

Sirdslēkmes, ko sauc arī par miokarda infarktu, simptomi var būt pārejoši un var ietvert:

- sāpes, diskomfortu, spiediena, smaguma, žņaugšanas vai pilnuma sajūtu krūškurvī, rokā vai zem krūškaula;
- diskomfortu, kas izstāro uz muguru, žokli, rīkli, roku, vēderu;

- pilnuma sajūtu, gremošanas traucējumus vai smakšanas sajūtu;
- svīšanu, sliktu dūšu, vemšanu vai reiboni;
- ārkārtēju vājumu, trauksmi vai elpas trūkumu;
- ātru vai neregulāru sirdsdarbību.

Insulta simptomi

Insulta simptomi var ietvert:

- pēkšņu sejas, rokas vai kājas nejutīgumu vai vājumu, īpaši vienā ķermeņa pusē;
- pēkšņas grūtības staigāt, reiboni, līdzsvara vai koordinācijas zudumu;
- pēkšņu apjukumu, grūtības runāt vai saprast citus;
- pēkšņus redzes traucējumus vienā vai abās acīs;
- pēkšņas spēcīgas vai ilgstošas nezināma iemesla galvassāpes;
- samaņas zudumu vai ģīboni ar vai bez krampjiem.

Ķirurģiska operācija

Ja Jums ir iepļānota operācija, pastāstiet ķirurgam, ka lietojat Ryeqo.

Aknu audzēji vai aknu slimība

Retos gadījumos ir ziņots par aknu audzējiem vai aknu slimību sievietēm, kuras lieto estrogēnus un progestogēnus. Ja Jums ir jebkādi dzeltes simptomi, sazinieties ar savu ārstu, lai saņemtu papildu medicīnisko konsultāciju.

Nieru darbības traucējumi

Ja Jums samazinās urīna veidošanās vai Jūs pamanāt šķidruma aizturi, kas izraisa kāju, potīšu vai pēdu pietūkumu, lūdzu, sazinieties ar ārstu, lai saņemtu papildu medicīnisko konsultāciju.

Menstruālās asiņošanas (mēnešreižu) izmaiņas

Pirmajās 30 dienās ārstēšana ar Ryeqo parasti izraisa būtisku menstruālās asiņošanas (mēnešreižu) samazināšanos vai var pat to pārtraukt. Tomēr, ja Jums turpinās pārmērīga asiņošana, pastāstiet par to savam ārstam.

Depresija

Ja Jums ir garastāvokļa izmaiņas vai jebkādi depresīvi simptomi, sazinieties ar savu ārstu, lai saņemtu papildu medicīnisko konsultāciju.

Paaugstināts asinsspiediens

Retos gadījumos ārstēšana ar Ryeqo var izraisīt nelielu paaugstinātu asinsspiedienu. Ja Jums ir jebkādi paaugstināta asinsspiediena simptomi, sazinieties ar savu ārstu, lai saņemtu papildu medicīnisko konsultāciju.

Dzemdes fibroīdu prolaps un ekspulsija

Dzemdes fibroīdi var attīstīties jebkurā vietā dzemdes muskuļu sienā, ieskaitot zem gļotādas — plānā dzemdes audu slānī. Dažām sievietēm dzemdes fibroīds var izspiesties vai izslīdēt caur dzemdes kaklu makstī un izraisīt ievērojamu dzemdes asiņošanas vai sāpju pastiprināšanos. Ja ārstēšanas laikā ar Ryeqo Jums atkal ir smaga dzemdes asiņošana pēc tam, kad simptomi bija uzlabojušies, sazinieties ar savu ārstu, lai saņemtu papildu medicīnisko konsultāciju.

Žultspūšļa darbības traucējumi

Dažas sievietes, kuras lietoja estrogēna un progestogēna hormonus, ieskaitot Ryeqo, ir ziņojušas par žultspūšļa darbības traucējumiem (žultsakmeņiem vai žultspūšļa iekaisumu). Ja Jums ir neparasti smagas sāpes zem ribām vai vēdera augšdaļā, sazinieties ar savu ārstu, lai saņemtu medicīnisko konsultāciju.

Bērni un pusaudži

Ryeqo nedrīkst lietot bērni vecumā līdz 18 gadu vecumam, jo šajā vecuma grupā Ryeqo drošums un efektivitāte nav pierādīta.

Citas zāles un Ryeqo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Konsultējieties ar ārstu, ja lietojat kādas no zemāk minētajām zālēm, jo šīs zāles var ietekmēt Ryeqo iedarbību vai arī Ryeqo var ietekmēt šo zāļu iedarbību:

- noteiktas zāles, ko lieto **epilepsijas** ārstēšanai (piemēram, karbamazepīns, topiramāts, fenitoīns, fenobarbitāls, primidons, okskarbazepīns, felbamāts);
- noteiktas zāles, ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas/iegūtā imūndeficīta sindroma (**HIV/AIDS**) ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs, efavirenz);
- noteiktas zāles, ko lieto **C vīrusa hepatīta (HCV)** ārstēšanai (piemēram, boceprevīrs, sofosbuvīrs, velpatasvīrs, voksilaprevīrs, telaprevīrs, glekaprevīrs);
- noteiktas zāles, ko lieto **sēnīšu infekciju** ārstēšanai (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, flukonazols, grizeofulvīns);
- noteiktas zāles, ko lieto **bakteriālu infekciju** ārstēšanai (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, klaritromicīns, eritromicīns, gentamicīns, tetraciklīns, grizeofulvīns);
- noteiktas zāles, ko lieto **augsta asinsspiediena plaušu artērijās ārstēšanai** (piemēram, bosentāns);
- noteiktas zāles, ko lieto **augsta asinsspiediena** ārstēšanai (piemēram, diltiazems, karvedilols, verapamils);
- noteiktas zāles, ko lieto **neregulāras sirdsdarbības** ārstēšanai (piemēram, amiodarons, dronedarons, propafenons, hinidīns, verapamils);
- noteiktas zāles, ko lieto **stenokardijas** ārstēšanai (piemēram, ranolazīns, karvedilols, verapamils);
- noteiktas zāles orgānu atgrūšanas novēršanai **pēc transplantācijas** (piemēram, ciklosporīns);
- augu izcelsmes preparāti, kas satur **divšķautņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Ryeqo, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ja Jums iestājas grūtniecība, pārtrauciet lietot Ryeqo un sazinieties ar savu ārstu.

Ryeqo aptur ovulāciju, un tāpēc ir maz ticams, ka Jums iestāsies grūtniecība Ryeqo lietošanas laikā, ja tas lietots, kā ieteikts. Ovulācija un menstruālā asiņošana ātri atjaunosies pēc Ryeqo lietošanas pārtraukšanas, un uzreiz pēc Ryeqo lietošanas pārtraukšanas ir jāuzsāk alternatīvas kontracepcijas lietošana.

Atkarībā no tā, kad sava menstruālā cikla laikā sākat lietot Ryeqo, var paiet laiks, kamēr ar Ryeqo tiek iegūta pilnīga ovulācijas kavēšana; tāpēc pirmajā mēnesī pēc Ryeqo lietošanas uzsākšanas ir jāizmanto nehormonālās pretapaugļošanās metodes (piemēram, prezervatīvi).

Ja Jūs esat izlaidusi divas vai vairākas tabletes pēc kārtas, nākamajās 7 ārstēšanas dienās ir jāizmanto nehormonālās pretapaugļošanās metodes (piemēram, prezervatīvi).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ryeqo nav zināmas ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Laboratoriskie testi

Ja Jums jāveic asins vai urīna analīze, pastāstiet savam ārstam vai laboratorijas personālam, ka Jūs lietojat Ryeqo, jo šīs zāles var ietekmēt dažu analīžu rezultātus.

Ryeqo satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Ryeqo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā.

Tablete ir jālieto iekšķīgi katru dienu apmēram vienā un tajā pašā laikā kopā ar ēdienu vai bez tā, uzdzerot nelielu šķidrumu.

Menstruācijas dēļ Ryeqo lietošanu ieteicams sākt pirmo 5 dienu laikā pēc menstruālās asiņošanas sākuma. Ja uzsākat lietošanu citā sava menstruālā cikla dienā, Jums sākumā var būt neregulāra vai stiprāka asiņošana.

Ja esat lietojusi Ryeqo vairāk nekā noteikts

Par nopietnu kaitīgu ietekmi vairāku šo zāļu devu lietošanas dēļ vienā reizē nav ziņojumu. Lielas estrogēna devas var izraisīt slikto dūšu, vemšanu un asiņošanu no maksts. Ja Jūs lietojāt pārāk daudz Ryeqo tablešu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsusi lietot Ryeqo

Ja ir izlaista viena tablete, lietojiet to, tiklīdz atceraties, un tad atsāciet lietot tableti nākamajā dienā, kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja esat izlaidusi divas vai vairākas tabletes pēc kārtas, konsultējieties ar ārstu un nākamās 7 ārstēšanas dienas lietojiet nehormonālu kontracepcijas līdzekli (piemēram, prezervatīvus).

Ja pārtraucat lietot Ryeqo

Ja vēlaties pārtraukt Ryeqo lietošanu, vispirms konsultējieties ar ārstu. Ārsts izskaidros ārstēšanas apturēšanas sekas un apspriedīs ar Jums citas iespējas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas kāda no šīm alerģiskas reakcijas pazīmēm un simptomiem:

- lūpu, sejas vai rīkles pietūkums.

Lietojot Ryeqo, ir ziņots par šādām blakusparādībām, un tās ir uzskaitītas zemāk atbilstoši to rašanās biežumam.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes,
- karstuma viļņi.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- aizkaitināmība,
- samazināta interese par dzimumattiecībām,
- reibonis,
- slikta dūša,
- matu izkrišana,
- pastiprināta svīšana,
- svīšana naktīs,
- locītavu sāpes,
- pārmērīga, neregulāra vai ilgstoša asiņošana no dzemdes (dzemdes asiņošana),

- dzimumorgānu zonas sausums.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- gremošanas traucējumi,
- nātrene,
- angioedēma (straujš gļotādu vai ādas pietūkums, kas var rasties sejā, mutē, mēlē, vēderā vai rokās un kājās).
- krūts audu sacietējums (krūts cista),
- dzemdes miomas ekspulsija (fibroīds pilnīgi vai daļēji iznāk ārā no maksts, parasti ar pastiprinātu asiņošanu no maksts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ryeqo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un pudeles pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ryeqo satur

- Aktīvās vielas ir relugolikss, estradiols un noretisterona acetāts. Viena apvalkotā tablete satur 40 mg relugoliksa, 1 mg estradiola un 0,5 mg noretisterona acetāta.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mannīts (E421), nātrija cietes glikolāts, hidroksipropilceluloze (E463), magnija stearāts (E572), hipromeloze, tips 2910 (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns (E1518), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Ryeqo ārējais izskats un iepakojums

Ryeqo ir gaiši dzeltena līdz dzeltena, apaļa, 8 mm apvalkotā tablete ar uzrakstu “415” vienā pusē un 8 plakanu virsmu otrā pusē. Tās ir pieejamas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelītēs ar mitruma absorbentu, kas noslēgts ar indukcijas hermētiķi un bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu vai PVH/Al blisterī ar mitruma absorbentu, kas iepakots PET/Al/PE trīskāršā folijas paciņā. Katrā kastītē ir viena vai trīs pudeles ar 28 tabletēm; vai divi vai seši blisteri ar 14 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs (sērijas ražošanas vieta)

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest
Ungārija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.