

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ryeqo 40 mg/1 mg/0.5 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' relugolix, 1 mg ta' estradiol (bħala hemihydrate) u 0.5 mg ta' norethisterone acetate.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 80 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, tonda, ta' lewn minn isfar ċar għal isfar ta' 8 mm b' "415" fuq naħa waħda u b'wiċċ vojta fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ryeqo huwa indikat f'nisa adulti ta' età riproduttiva għal:

- trattament ta' sintomi minn moderati sa severi ta' fibrojdi fl-utru,
- trattament sintomatiku ta' endometrijozi f'nisa bi storja ta' trattament mediku jew kirurġiku preċedenti għall-endometrijozi tagħhom (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Ryeqo għandu jinbada u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fid-dijanjozi u fit-trattament ta' fibrojdi fl-utru u/jew endometrijozi.

Pożoloġija

Għandha tittiehed pillola waħda ta' Ryeqo darba kuljum, bejn wiehied u iehor fl-istess hin mal-ikel jew mhux mal-ikel. Il-pilloli għandhom jittiehdu ma' xi likwidu kif meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

Osteoporozzi u telf tal-BMD

F'pazjenti b'fattori ta' riskju għall-osteoporozzi jew telf ta' għadam, huwa rrakkomandat scan tad-DXA qabel ma jinbada t-trattament b'Ryeqo (ara sezzjoni 4.4).

Bidu tat-trattament

Qabel jinbada t-trattament b'Ryeqo, għandha tiġi eskluża t-tqala.

Meta jinbeda t-trattament, l-ewwel pillola għandha tittiehed fi żmien 5 ijiem mill-bidu tal-ħruġ ta' demm mestrwali. Jekk it-trattament jinbeda f'jum ieħor tač-čiklu mestrwali, inizjalment jista' jkun hemm ħruġ ta' demm irregolari u/jew qawwi.

Ryeqo jista' jittiehed mingħajr ebda interruzzjoni. It-twaqqif għandu jiġi kkunsidrat meta l-pazjenta tidhol fil-menopawża, peress li s-sintomi kemm tal-fibrojdji tal-utru kif ukoll tal-endometrijoži huma magħrufa li jmorru lura meta tibda l-menopawża.

Karatterističi kontračettivi ta' Ryeqo

Kwalunkwe metodu ta' kontračezzjoni ormonali jeħtieġ li jitwaqqaf qabel il-bidu tat-trattament, peress li l-użu fl-istess ħin tal-kontračettivi ormonali huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Iridu jintużaw metodi ta' kontračezzjoni mhux bl-ormoni **għal mill-inqas xahar wara l-bidu ta' Ryeqo**.

Wara mill-inqas xahar użu ta' Ryeqo, Ryeqo jinibixxi l-ovulazzjoni fin-nisa li jkunu qed jieħdu d-doża rakkomandata u jipprovdi kontračezzjoni adegwata.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jingħataw il-parir li l-ovulazzjoni terġa' lura malajr wara li jitwaqqaf it-trattament. Għalhekk, għandha ssir diskussjoni mal-pazjent, rigward metodi ta' kontračezzjoni xierqa qabel ma jitwaqqaf it-trattament u jeħtieġ li tinbeda kontračezzjoni alternattiva immedjatement wara t-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Pilloli maqbuża

Jekk tinqabeż pillola waħda, il-pillola maqbuża għandha tittiehed kemm jista' jkun malajr u mbagħad l-għada kompli billi tieħu pillola fil-ħin tas-soltu.

Jekk jinqabżu żewġ pilloli jew aktar għal jiem konsekuttivi, il-protezzjoni tal-kontračezzjoni tista' tonqos. Għandu jintuża metodu ta' kontračezzjoni mhux ormonali għas-7 ijiem ta' trattament li jmiss (ara sezzjoni 4.6).

Popolazzjonijiet spečjali

Anzjani

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Ryeqo fil-popolazzjoni anzjana fl-indikazzjonijiet.

Indeboliment renali

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal Ryeqo f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal Ryeqo f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Ryeqo huwa kontraindikati f'nisa b'mard tal-fwied sever sakemm il-valuri tal-funzjoni tal-fwied ma jkunux reġġu lura għan-normal (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Ryeqo fi tfal taħt it-18-il sena għat-trattament ta' sintomi ta' fibrojdi fl-utru.

Is-sigurtà u l-effikačja ta' Ryeqo fi tfal taħt it-18-il sena għat-trattament tal-endometrijoži ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Ryeqo jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel. Il-pilloli għandhom jittiehdu ma' xi likwidu kif meħtieġ.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Disturb tromboemboliku fil-vini, fil-passat jew fil-preżent (eż. trombozi fil-vini profondi, emboliżmu pulmonari).
- Marda kardjovaskulari bi tromboemboliżmu fl-arterji, fil-passat jew fil-preżent (eż. infart mijokardjali, inċident ċerebrovaskulari, mard tal-qalb iskemiku).
- Disturbi trombofiliċi magħrufa (eż. defiċjenza ta' proteina C, ta' proteina S jew ta' antitrombina jew reżistenza għal proteina C attivata ((APC, activated protein C), inkluż il-Fattur V Leiden (ara sezzjoni 4.4)).
- Osteoporozzi magħrufa
- Uġiġħ ta' ras b'sintomi newroloġiċi fokali jew uġiġħ ta' ras tal-emigranja b'awra (ara sezzjoni 4.4).
- Tumuri malinni magħrufa jew suspettati influwenzati minn steroidi tas-sess (eż. tal-organi ġenitali jew tas-sider).
- Il-preżenza jew storja ta' tumuri tal-fwied (beninni jew malinni) (ara s-sezzjoni 4.4).
- Il-preżenza jew storja medika ta' marda sever tal-fwied sakemm il-valuri tal-funzjoni tal-fwied ma jkunux reġġhu lura għan-normal.
- Tqala jew tqala suspettata u treddiġħ (ara sezzjoni 4.6).
- Ħruġ ta' demm ġenitali ta' etjoloġija mhux magħrufa.
- L-użu fl-istess hin ta' kontraċettivi ormonali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Għandha tinkiteb riċetta għal Ryeqo biss wara dijanjożi bir-reqqa.

Eżaminazzjoni/konsultazzjoni medika

Qabel il-bidu jew ir-riistituzzjoni ta' Ryeqo, għandha tittiehed storja medika shiħa (inkluż l-istorja medika tal-familja). Għandha titkejjel il-pessjoni tad-demm u għandu jsir eżami fiżiku ggwidat mill-kontraindikazzjonijiet (ara sezzjoni 4.3) u t-twissijiet għall-użu (ara sezzjoni 4.4). Waqt it-trattament, għandhom isiru check-ups minn żmien għal żmien skont Prattika klinika standard.

Kwalunkwe kontraċezzjoni ormonali jeħtieġ li titwaqqaf qabel il-bidu ta' Ryeqo (ara sezzjoni 4.3). Iridu jintużaw metodi ta' kontraċezzjoni mhux bl-ormoni għal mill-inqas xahar wara l-bidu tat-trattament. Tqala għandha tiġi eskluża qabel jingħata jew jinbeda mill-ġdid trattament b'Ryeqo.

Riskju ta' disturbi tromboemboliċi

L-użu ta' prodotti mediċinali li fihom estrogeni u proġestogeni iżid ir-riskju ta' tromboemboliżmu fl-arterji jew fil-vini (ATE [arterial thromboembolism] jew VTE [venous thromboembolism]) meta mqabbel mal-ebda użu.

Ir-riskju ta' ATE/VTE b'Ryeqo ma ġiex determinat. Ryeqo fih dozi ta' estrogeni u ta' proġestogeni aktar baxxi mid-dozi użati f'kontraċettivi ormonali kkombinati u huma pprovduti flimkien ma' relugolix, antagonista tar-riċettur tal-ormon tar-rilaxx ta' gonadotropin (GnRH, gonadotropin-releasing hormone) li jrażżan il-produzzjoni tal-estrogeni u tal-proġestogeni fl-ovarji. Il-livelli ta' estradiol b'Ryeqo huma fil-medda osservata fil-fażi follikulari bikrija taċ-ċiklu mestrwali (ara sezzjoni 5.1).

Jekk isehh ATE/VTE, it-trattament għandu jitwaqqaf immedjatament. Ryeqo huwa kontra-indikat f'nisa b'marda tromboembolika fil-vini jew fl-arterji fil-passat jew fil-preżent (ara sezzjoni 4.3).

Fatturi ta' riskju ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE)

Ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet tromboemboliċi fil-vini f'nisa li jużaw prodott b'estroġenu u proġestogenu jista' jiżdied b'mod sostanzjali f'mara b'fatturi ta' riskju addizzjonali, b'mod partikolari jekk hemm fatturi ta' riskju multipli (ara t-Tabella 1 hawn taht).

Tabella 1. Fatturi ta' riskju għal VTE

Fattur ta' riskju	Kumment
Hxuna żejda (indici tal-piż tal-gisem [BMI, <i>body mass index</i>] ta' iktar minn 30 kg/m ²)	Ir-riskju jiżdied sostanzjalment hekk kif il-BMI jogħla.
Immobilizzazzjoni fit-tul, operazzjoni maġġuri jew trauma maġġuri	F'dawn is-sitwazzjonijiet hu rakkomandabbli li twaqqaf l-użu tal-prodott mediċinali (f'każ ta' operazzjoni mhux obbligatorja mill-inqas erba' ġimgħat minn qabel) u ma terġax tibda qabel ġimagħtejn wara mobilizzazzjoni kompluta mill-ġdid.
Storja medika pożittiva fil-familja jekk xi darba kien hemm tromboemboliżmu fil-vini (VTE) f'xi hadd mill-aħwa jew ġenituri speċjalment f'età relattivament bikrija, eż., qabel il-50 sena.	Jekk tkun issuspettata predispożizzjoni ereditarja, il-mara għandha tiġi riferuta għand speċjalista għal parir qabel ma jintuża l-prodott mediċinali.
Kondizzjonijiet mediċi oħrajn assoċjati ma' VTE	Kanċer, lupus eritematuż sistemiku, sindrome uremiku emolitiku, mard infjammatorju kroniku tal-imsaren (il-marda ta' Crohn jew kolite ulċerattiva) u marda taċ-ċelluli sickle.
Żieda fl-età	Speċjalment iktar minn 35 sena.

Iż-żieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu fit-tqala, u b'mod partikolari l-perjodu ta' 6 ġimgħat ta' wara l-hlas, għandu jiġi kkunsidrat (għal informazzjoni dwar "Tqala u treddiġh" ara sezzjoni 4.6).

Sintomi ta' VTE (trombozi fil-vini tal-fond u emboliżmu pulmonari)

Fil-każ ta' sintomi, il-mara għandha tingħata parir biex tfittex attenzjoni medika urġenti u biex tinforma lit-tabib li hi qed tiegħu Ryeqo.

Sintomi ta' trombozi fil-vini tal-fond (DVT, *deep vein thrombosis*) jistgħu jinkludu:

- nefha fuq naħa waħda tar-riġel u/jew tas-sieq jew matul vina fir-riġel;
- uġiġh jew sensitività fir-riġel li għandhom mnejn jinħassu biss meta tkun bilwieqfa jew tkun qed timxi;
- żieda fis-shana fir-riġel affettwat; ġilda hamra jew tibdil fil-kulur tal-ġilda fir-riġel.

Sintomi ta' emboliżmu pulmonari (PE, *pulmonary embolism*) jistgħu jinkludu:

- bidu għal għarrieda ta' qtugħ ta' nifs jew nifs mgħaġġel inspjegabbli;
- sogħla għal għarrieda li tista' tkun assoċjata ma' emoptisi;
- uġiġh qawwi fis-sider;
- mejt jew sturdament sever;
- taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari.

Xi whud minn dawn is-sintomi (eż. "qtugħ ta' nifs", "sogħla") mhumix speċifiċi u jistgħu jiġu interpretati hażin bħala avvenimenti aktar komuni jew inqas severi (eż. infezzjonijiet fl-apparat respiratorju).

Fatturi ta' riskju għal tromboemboliżmu fl-arterji (ATE)

Studji epidemjoloġiċi assoċjaw l-użu ta' prodotti li fihom estroġenu/proġestogenu ma' żieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu fl-arterji (infart mijokardijaku) jew ta' inċident ċerebrovaskulari (eż. attakk iskemiku temporanju, puplesija). Avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji jistgħu jkunu fatali.

Ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet tromboemboliċi fl-arterji f'nisa li jużaw prodott b'estroġenu u proġestogenu jista' jiżdied b'mod sostanzjali f'mara b'fatturi ta' riskju addizzjonali, b'mod partikolari jekk hemm fatturi ta' riskju multipli (ara t-Tabella 2 hawn taht).

Tabella 2. Fatturi ta' riskju għal ATE

Fattur ta' riskju	Kumment
Żieda fl-età	Speċjalment iktar minn 35 sena.
Tipjip	In-nisa għandhom jingħataw parir biex ma jpejpux jekk jixtiequ jużaw il-prodott mediċinali.
Pressjoni għolja	
Hxuna żejda (indiċi tal-piż tal-ġisem [BMI, <i>body mass index</i>] ta' iktar minn 30 kg/m ²)	Ir-riskju jiżdied sostanzjalment hekk kif il-BMI jogħla.
Storja medika pożittiva fil-familja jekk xi darba kien hemm tromboemboliżmu fl-arterji (ATE) f'xi hadd mill-aħwa jew ġenituri speċjalment f'età relattivament bikrija eż. taħt il-50 sena.	Jekk tkun issuspettata predispożizzjoni ereditarja, il-mara għandha tiġi riferuta għand speċjalista għal parir qabel ma jintuża l-prodott mediċinali.
Emigranja	Żieda fil-frekwenza jew fis-severità ta' emigranja waqt l-użu tal-prodott mediċinali (li jista' jkun sintomu bikri ta' avveniment ċerebrovaskulari) tista' tkun raġuni għal twaqqif immedjat.
Kondizzjonijiet mediċi oħrajn assoċjati ma' avvenimenti vaskulari avversi	Dijabete mellitus, iperomoċisteinemia, mard tal-valvs tal-qalb u fibrillazzjoni atrijali, dislipoproteinemia u lupus eritamatuż sistemiku.

Sintomi ta' ATE

F'każ ta' sintomi, il-mara għandha tingħata parir biex tfttex attenzjoni medika urgenti u biex tinforma lit-tabib li hi qed jiehdu Ryeqo.

Sintomi ta' inċident ċerebrovaskulari jistgħu jinkludu:

- tneimn jew dgħufija għal għarrieda fil-wieċ, driegħ jew riġel, speċjalment fuq naħa waħda tal-ġisem;
- ikollok problemi f'daqqa biex timxi, sturdament, telf tal-bilanċ jew koordinazzjoni;
- konfużjoni għal għarrieda, problemi biex titkellem jew tifhem;
- problemi f'daqqa biex tara minn għajnejn waħda jew miż-żewġ għajnejn;
- uġiġħ ta' ras sever f'daqqa jew fit-tul mingħajr ebda kawża magħrufa;
- tintilef minn sensik jew iħossok hażin bi jew mingħajr aċċessjoni.

Sintomi temporanji jissuggerixxu li l-avveniment ikun attakk iskemiku temporanju (TIA - *transient ischaemic attack*).

Sintomi ta' infart mijokardijaku (MI - *myocardial infarction*) jistgħu jinkludu:

- uġiġħ, skumdità, pressjoni, toqla, sensazzjoni ta' għafis jew thossok mimli fis-sider, driegħ jew taħt in-nofs tal-kustilji;
- skumdità li tinfirex għad-dahar, xedaq, gerżuma, driegħ, stonku;
- thossok qisek mimli, ikollok indigestjoni jew tifga;
- għaraq, dardir, rimettar jew sturdament;
- dgħufija estrema, ansjetà, jew qtugħ ta' nifs;
- tahbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari.

Riskju ta' telf ta' għadam

Wara tnaqqis inizjali mhux klinikament rilevanti fid-densità minerali tal-għadam (BMD), dan stabbilizza ruħu wara 12-24 ġimgha ta' kura u minn hemm 'il quddiem baqa' stabbli (kif imkejjel sa sentejn). It-tnaqqis medju fil-BMD matul l-ewwel sena ta' kura b'Ryeqo kien ta' 0.69%.

Madankollu, tnaqqis ta' > 3% deher f'21% tal-pazjenti. Għalhekk, huwa rrakkomandat li jsir scan ta' DXA wara l-ewwel 52 ġimgha ta' trattament u kif meġjus xieraq minn hemm 'il quddiem. Jiddependi mill-grad ta' tibdil fil-BMD, jista' jkun hemm bżonn li l-benefiċċji u r-riskji ta' Ryeqo jerġgħu jiġu kkunsidrati.

Il-benefiċċji u r-riskji ta' Ryeqo f'pazjenti bi storja medika ta' ksur bi trawma baxxa jew fatturi ta' riskju oħrajn għall-osteoporozzi jew għat-telf tal-għadam, inklużi dawk li jiehdu mediċini li jistgħu jaffettwaw il-BMD, għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma jinbeda t-trattament. Huwa rrakkomandat li twettaq scan ta' DXA qabel tibda t-trattament b'Ryeqo f'dawn il-pazjenti. Ryeqo m'għandux jinbeda jekk ir-riskju assoċjat mat-telf tal-BMD jaqbeż il-benefiċċju potenzjali tat-trattament.

Tumuri fil-fwied jew mard tal-fwied

Ryeqo huwa kontra-indikat f'nisa b'tumuri tal-fwied, beninni jew malinni; jew mard tal-fwied sakemm il-valuri tal-funzjoni tal-fwied ma jkunux reġgħu lura għan-normal (ara sezzjoni 4.3). It-trattament għandu jitwaqqaf jekk tiżviluppa suffeġra.

Fil-provi kliniċi, kien hemm żidiet temporanji asintomatiċi fl-alanine aminotransferase (ALT) fis-serum ta' mill-inqas 3 darbiet il-limitu massimu tal-medda ta' referenza f' $< 1\%$ tal-partecipanti ttrattati b'Ryeqo. Anormalitajiet akuta fit-test tal-fwied jistgħu jirrikjedu li jitwaqqaf l-użu ta' Ryeqo sakemm it-testijiet tal-fwied jerġgħu lura għan-normal.

Indeboliment renali

L-esponiment għal relugolix jiżdied f'pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2), għalkemm ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.2). L-ammont ta' relugolix imneħħi b'emodjalisi mhuwiex magħruf.

Bidla fit-tendenza tal-ħruġ ta' demm mestrwali

Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati li t-trattament b'Ryeqo normalment iwassal għal tnaqqis fit-telf tad-demm mestrwali jew amenorrea fl-ewwel xahrejn tat-trattament.

Nisa li rċevew Ryeqo, għat-trattament ta' fibrojdi fl-utru, kienu probabbli li jkollhom amenorrea (51.6%) jew ħruġ ta' demm ċikliku (15.4%), bil-bqija (31.9%) ikollhom tendenza ta' ħruġ ta' demm irregolari fil-valutazzjoni ta' Ġimgħa 24. Barra minn hekk, fil-valutazzjonijiet ta' Ġimgħa 52 u Ġimgħa 104, 70.6% u 58.3% rispettivament tan-nisa li rċevew Ryeqo kienu probabbli li jkollhom amenorja. Għal dawk il-pazjenti b'endometrijozi, il-maġġoranza tal-pazjenti (65.2%) kienu probabbli li jkollhom amenorrea fil-valutazzjoni ta' Ġimgħa 24, b'dan sussegwentement ikun 76.6% fl-evalwazzjoni ta' Ġimgħa 52 u 82.3% fl-evalwazzjoni ta' Ġimgħa 104.

F'każ ta' ħruġ ta' demm eċċessiv persistenti, il-pazjenti għandhom jgħarrfu lit-tabib tagħhom.

Karatteristiċi kontraċettivi ta' Ryeqo

Ryeqo jipprovdi kontraċezzjoni adegwata meta jintuża għal mill-inqas xahar (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, nisa li jistgħu joħroġu tqal għandhom jiġu infurmati li l-ovulazzjoni terġa' lura malajr wara li jitwaqqaf it-trattament. Għalhekk, jeħtieġ li tinbeda kontraċezzjoni alternattiva immedjatament wara t-twaqqif tat-trattament.

Tnaqqis fl-abbiltà li tiġi rikonoxxuta tqala

Nisa li jiehdu Ryeqo jesperjenzaw b'mod komuni amenorrea jew tnaqqis fl-ammont, fl-intensità, jew fit-tul tal-ħruġ ta' demm mestrwali.

Din il-bidla fil-mod kif joħroġ id-demm mestrwali tista' tnaqqas il-ħila li tintgħaraf l-okkorrenza ta' tqala f'waqtha. Aghmel test tat-tqala jekk ikun hemm suspett ta' tqala u waqqaf it-trattament jekk it-tqala tiġi kkonfermata.

Prolass jew espulsjoni tal-fibrojd fl-utru

Fibrojd submukużali fl-utru huma komuni (bejn 15% u 20% tan-nisa b'fibrojd fl-utru) u xi wħud jistgħu jesperjenzaw prolass tul l-għonq tal-utru jew jitneħħew, xi kultant b'aggravar temporanju ta' ħruġ ta' demm mill-utru. Nisa magħrufa jew suspettati li għandhom fibrojd submukużali fl-utru jridu jiġu avżati dwar il-possibbiltà ta' prolass tal-fibrojd fl-utru jew ta' espulsjoni meta jiġu ttrattati b'Ryeqo, u għandhom jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom jekk jerga' jseħħ ħruġ ta' demm sever wara li s-sintomi ta' emorraġija jkunu tjiebu waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b'Ryeqo.

Depressjoni

Osserva lin-nisa bi storja ta' depressjoni b'attenzjoni u waqqaf Ryeqo jekk terġa' sseħħ depressjoni ta' grad serju. Id-data dwar l-assoċjazzjoni ta' Ryeqo jew prodotti oħra li fihom estradiol u proġestini mal-feġġa ta' depressjoni jew aggravar ta' depressjoni eżistenti hija limitata. In-nisa għandhom jingħataw il-parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom f'każ ta' bidliet fil-burdata u ta' sintomi ta' depressjoni, inkluż f'qasir żmien mill-bidu tat-trattament.

Pressjoni għolja

Għalkemm ġew irrapportati żidiet żgħar fil-pressjoni tad-demm f'nisa li jkunu qed jieħdu Ryeqo, żidiet klinikament rilevanti huma rari. Madankollu, jekk tiżviluppa pressjoni għolja sostnuta li tkun klinikament sinifikanti waqt l-użu ta' Ryeqo, il-pressjoni għolja għandha tiġi ttrattata, u l-benefiċċju tat-terapija kontinwa għandu jiġi vvalutat. Jekk jitwaqqaf l-użu ta' Ryeqo, l-użu jista' jerga' jibda jekk ikunu jistgħu jinkisbu valuri normotensivi bi trattament kontra l-pressjoni għolja.

Marda tal-marrara

Kundizzjonijiet bħal mard tal-bużżieqa tal-marrara, kolelitaži u koleċistite ġew irrapportati li jseħħu jew li jaggravaw bl-użu ta' estrogeni u proġestogeni, inkluż Ryeqo, iżda l-evidenza ta' assoċjazzjoni ma' Ryeqo mhijiex konkluziva.

Testijiet tal-laboratorju

L-użu ta' estrogeni u proġestogeni jista' jinfluwenza r-riżultati ta' ċerti testijiet tal-laboratorju, li jinkludu l-parametri bijokimiċi tal-funzjoni tal-fwied, tat-tirojde, tal-funzjoni adrenali u tal-kliewi, il-livelli fil-plażma ta' proteini (garrera), eż., globulina li teħel mal-kortikosteroidi u frazzjonijiet ta' lipidi/lipoproteini, il-parametri tal-metaboliżmu tal-karboidrati u l-parametri tal-koagulazzjoni u fibrinolisi. It-tibdil ġeneralment jibqa' fil-medda normali tal-laboratorju.

Lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose ma għandhomx jieħdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ir-rakkomandazzjonijiet dwar l-interazzjonijiet ma' Ryeqo huma bbażati fuq evalwazzjonijiet tal-interazzjonijiet għall-komponenti individwali.

Il-potenzjal li prodotti mediċinali oħra jaffettwaw il-komponenti ta' Ryeqo

Relugolix

Inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) orali:

L-użu fl-istess hin ta' Ryeqo ma' inibituri ta' P-gp orali mhuwiex rakkomandat. Relugolix huwa sottostrat ta' P-gp (ara sezzjoni 5.2) u fi studju ta' interazzjoni ma' erythromycin, inibitur ta' P-gp u inibitur taċ-ċitokromu P450 (CYP) 3A4 moderat, l-erja ta' taħt il-kurva (AUC) u l-konċentrazzjoni

massima (C_{max}) ta' relugolix żdiedu b'4.1 darbjet u 3.8 darbjet, rispettivament. L-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' P-gp jista' jżid l-esponiment ta' relugolix, inkluż ċerti prodotti mediċinali anti-infettivi (eż. erythromycin, clarithromycin, gentamicin, tetracycline), prodotti mediċinali anti-fungali (ketoconazole, itraconazole), prodotti mediċinali anti-ipertensivi (eż. carvedilol, verapamil), prodotti mediċinali antiarritmiċi (eż. amiodarone, dronedarone, propafenone, quinidine), prodotti mediċinali antianginali (eż. ranolazine), cyclosporine, il-virus tal-immunodeficijenza umana, (HIV) jew inibituri tal-proteazi tal-virus tal-epatite C (HCV) (eż. ritonavir, telaprevir). Jekk l-użu fl-istess hin ma' inibituri ta' P-gp orali ta' darba jew ta' darbtejn kuljum ma jkunx jista' jiġi evitat (eż. azithromycin), hu Ryeqo l-ewwel, u ssepara d-dożagġ mal-inibitur ta' P-gp b'mill-inqas 6 sigħat u mmonitorja l-pazjenti b'mod aktar frekwenti għal reazzjonijiet avversi.

Indutturi qawwija taċ-ċitokromu P450 3A4 (CYP3A4) u/jew tal-P-gp:

L-ghoti ta' Ryeqo flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 u/jew P-gp mhuwiex rakkomandat. Fi studju kliniku dwar l-interazzjoni klinika ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4 u P-gp, is- C_{max} u l-AUC ta' relugolix tnaqqsu bi 23% u b'55%, rispettivament. Prodotti mediċinali li jikkawżaw induzzjoni ta' CYP3A4 u/jew ta' P-gp qawwija bħal mediċini kontra l-konvulżjonijiet (eż., carbamazepine, topiramate, phenytoin, phenobarbital, primidone, oxcarbazepine, felbamate), prodotti mediċinali anti-infettivi (eż., rifampicin, rifabutin, griseofulvin); St. John's wort (*Hypericum perforatum*); bosentan u inibituri tal-proteazi tal-HIV jew tal-HCV (eż. ritonavir, boceprevir, telaprevir) u l-inibituri tar-reverse transcriptase mhux nukleosidi (eż. efavirenz), jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' relugolix u jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis fl-effetti terapewtiċi.

Inibituri ta' CYP3A4

L-użu fl-istess hin ta' relugolix ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 mingħajr inibizzjoni ta' P-gp (voriconazole) ma ziedx l-esponiment ta' relugolix b'mod klinikament sinifikanti. Barra minn hekk, fi studju dwar l-interazzjoni klinika, l-ghoti fl-istess hin ma' atorvastatin, inibitur dgħajef tal-enzima CYP3A4, ma biddilx l-esponiment ta' relugolix b'mod klinikament sinifikanti.

L-effett ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien fuq l-esponiment għal relugolix mill-provi kliniċi u r-rakkomandazzjonijiet huma miġbura fil-qosor f'Tabella 3.

Tabella 3. L-effett ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien fuq l-esponiment għal relugolix ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} ; bl-akbar jitniżżlu l-ewwel) mill-provi kliniċi u r-rakkomandazzjonijiet

Kors tad-doża tal-mediċina li tinteragixxi	Kors tad-doża ta' relugolix	Bidla fl- $AUC_{0-\infty}$ ta' relugolix	Bidla fis- C_{max} ta' relugolix	Rakkomandazzjoni
erythromycin 500 mg QID, doži multipli	Doża waħda ta' 40 mg	4.1 darbjet ↑	3.8 darbjet ↑	L-użu ta' Ryeqo fl-istess hin ma' erythromycin u inibituri ta' P-gp orali oħra mhuwiex rakkomandat
azithromycin doża waħda ta' 500 mg	doża waħda ta' 120 mg**	1.5 darbjet ↑	1.6 darbjet ↑	Jekk l-użu fl-istess hin ma' inibituri ta' P-gp orali ta' darba jew ta' darbtejn kuljum ma jkunx jista' jiġi evitat (eż. azithromycin), hu Ryeqo l-ewwel, segwit mill-ghoti tal-inibitur ta' P-gp minn tal-inqas 6 sigħat wara u mmonitorja l-pazjenti b'mod aktar frekwenti għal reazzjonijiet avversi.
azithromycin doża waħda ta' 500 mg 6 sigħat wara l-ghoti ta' relugolix		1.4 darbjet ↑	1.3 darbjet ↑	
voriconazole 200 mg BID, doži multipli	doża waħda ta' 40 mg	51% ↑	21% ↑	L-ebda modifika fid-doża mhi rakkomandata għall-ghoti ta' relugolix flimkien

fluconazole 200 mg QD, doži multipli	doża waħda ta' 40 mg	19% ↑	44% ↑	ma' inibituri ta' CYP3A4 li ma jinibixxux P-gp
atorvastatin 80 mg QD, doži multipli	doża waħda ta' 40 mg	5% ↓	22% ↓	
rifampicin 600 mg QD, doži multipli	doża waħda ta' 40 mg	55% ↓	23% ↓	L-ghoti ta' Ryeqo flimkien ma' rifampicin u indutturi kkombinati ta' P-gp u inibituri qawwiya ta' CYP3A4 mhuwiex rakkomandat peress li l- effikaċja tal-komponent ta' relugolix ta' Ryeqo tista' titnaqqas.

*Data mogħtija bhala bidla ta' x darbiet tirrappreżenta l-proporzjon bejn l-ghoti flimkien ma' mediċini oħra u l-ghoti ta' relugolix waħdu. Data mogħtija bhala bidla % tirrappreżetna d-differenza % b'mod relattiv għal relugolix waħdu.

**Għal aktar dettalji ċekkja l-SmPC ta' Orgovyx, l-effett għad-doża ta' 40 mg ma ġiex investigat, iżda mistenni li jkun akbar.

Żieda hija indikata bhala "↑", tnaqqis bhala "↓".

AUC = erja taħt il-kurva; C_{max} = konċentrazzjoni massima; QD = darba kuljum; BID = darbtejn kuljum; TID = tliet darbiet kuljum; QID = erba' darbiet kuljum

Estradiol u norethisterone acetate

Inibituri ta' CYP3A4:

Prodotti mediċinali li jimpedixxu l-attività ta' enzimi tal-fwied li jimmetabolizzaw il-mediċina, eż., ketoconazole, jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet li jiċċirkolaw tal-komponenti tal-estrogenu u tan-norethisterone f' Ryeqo.

Indutturi tal-enzima tas-CYP:

Il-metaboliżmu tal-estrogenu u tal-progestogenu jista' jiżdied bl-użu fl-istess hin ta' sustanzi magħrufa li jinduċu enzimi metabolizzanti tal-mediċina, b'mod speċifiku enzimi taċ-ċitokromu P450, bħal mediċini kontra l-konvulżjonijiet (eż. phenobarbital, phenytoin, carbamazepine) u mediċini kontra l-infezzjonijiet (eż. rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir u nelfinavir, għalkemm magħrufin bhala inibituri b'saħħithom, huma wkoll indutturi u jistgħu jnaqqsu l-esponiment ta' estrogeni u ta' progestogenu.

Preparazzjonijiet erbali li fihom St John's Wort (*Hypericum perforatum*) jistgħu jinduċu l-metaboliżmu tal-estrogenu u tal-progestogenu. Klinikament, żieda fil-metaboliżmu tal-estrogenu tista' twassal għal tnaqqis fl-effettività fir-rigward tal-protezzjoni kontra telf tal-għadam. Għalhekk, l-użu fl-istess hin fit-tul ta' indutturi tal-enzimi tal-fwied ma' Ryeqo mhuwiex rakkomandat.

Il-potenzjal li l-komponenti ta' Ryeqo jaffettwaw prodotti mediċinali oħrajn

Relugolix:

Relugolix huwa induttur dgħajjed ta' CYP3A4. Wara l-ghoti flimkien ma' doži ta' 40 mg kuljum ta' relugolix, l-AUC u s-C_{max} ta' midazolam, sottostrat sensittiv ta' CYP3A4, tnaqqsu bi 18% u b'26%, rispettivament. Madankollu, fuq il-baži tal-istudju kliniku b'midazolam, effetti klinikament sinifikanti ta' relugolix fuq sottostrati oħra ta' CYP3A4 mhumix mistennija.

Relugolix huwa inibitur tal-proteina reżistenti għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistant protein) *in vitro*, għalhekk, sar studju ta' interazzjoni b'substrat ta' rosuvastatin, BCRP u polypeptide 1B1 li tittrasporta anjoni organiċi (OATP1B1). Wara l-ghoti flimkien ma' doži ta' 40 mg kuljum ta' relugolix, l-AUC u s-C_{max} ta' rosuvastatin tnaqqsu bi 13% u bi 23%, rispettivament. L-effetti mhumix meqjusin bhala klinikament sinifikanti u għalhekk ma huwa rakkomandat l-ebda

aġġustament fid-doża ta' rosuvastatin fl-użu fl-istess hin. L-effetti kliniċi ta' Ryeqo fuq sottostrati oħra ta' BCRP ma ġewx evalwati u r-rilevanza għal sottostrati oħra ta' BCRP mhijiex magħrufa.

Relugolix jista' jikkawża saturazzjoni tal-P-gp fl-intestini bid-doża ta' 40 mg, peress li relugolix juri farmakokinetika oġġla minn dik proporzjonali għad-doża bil-medda tad-doża ta' 10-120 mg, u din tista' tirriżulta f'żieda fl-assorbiment ta' mediċini mogħtija fl-istess hin li huma substrati sensittivi tal-P-gp. Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' dabigatran etexilate (substrat ta' P-gp) bl-għoti fl-istess hin ma' relugolix, u mhumiex mistennija effetti klinikament sinifikanti ta' relugolix fuq substrati oħra tal-P-gp.

Estradiol u norethisterone acetate:

Prodotti mediċinali tal-estrogeni u tal-progestogeni jistgħu jaffettwaw il-metaboliżmu ta' ċerti sustanzi attivi oħrajn. Għaldaqstant, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma jistgħu jew jiżiedu (eż. cyclosporin) jew jonqsu (eż. lamotrigine) bl-użu ta' Ryeqo. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża ta' dawn il-prodotti mediċinali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Ryeqo jinibixxi l-ovulazzjoni fin-nisa li jkun qed jiehdu d-doża rakkomandata u jipprovdi kontraċezzjoni adegwata. Huwa rakkomandat li jintuża metodu kontraċettiv mhux ormonali għal xahar wara l-bidu tat-trattament u għal 7 ijiem wara 2 dożi konsekuttivi maqbużin jew aktar. L-użu fl-istess hin ta' kontraċettivi ormonali huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir li l-ovulazzjoni terġa' lura malajr wara li jitwaqqaf Ryeqo. Għalhekk, għandha ssir diskussjoni mal-pazjent, rigward metodi ta' kontraċezzjoni xierqa qabel ma jitwaqqaf it-trattament u jehtieg li tinbeda kontraċezzjoni alternattiva immedjatament wara t-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' relugolix f'nisa tqal. Studji fl-animali wrew li l-esponiment għal relugolix kmieni fit-tqala jista' jżid ir-riskju ta' korrimment bikri fit-tqala (ara sezzjoni 5.3). Abbażi tal-effetti farmakoloġiċi, effett avvers fuq it-tqala ma jistax jiġi eskluż.

Ryeqo m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Waqqaf l-użu tat-trattament jekk ikun hemm tqala.

Jidher li ftit li xejn hemm żieda fir-riskju jew l-ebda żieda fir-riskju ta' effetti ta' ħsara fi tfal li jitwiellu minn nisa li jkun użaw l-estrogeni u l-progestogeni bħala kontraċettivi orali bi zball kmieni fit-tqala. Ir-riskju miżjud ta' VTE matul il-perjodu ta' wara t-twelid għandu jiġi kkunsidrat meta jerga' jinbeda Ryeqo (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Ir-riżultati minn studji mhux kliniċi jindikaw li relugolix jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkun qed iredgħu (ara sezzjoni 5.3). M'hemm dejta disponibbli dwar il-preżenza ta' relugolix jew tal-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem jew dwar l-effett tiegħu fuq it-tarbiya mreda. Ġew identifikati ammonti li jistgħu jiġu rilevati ta' estrogeni u ta' progestogeni fil-ħalib tas-sider ta' nisa li kienu qed jirċievu terapija ta' estrogeni flimkien ma' progestogeni. Effett fuq it-trabi tat-twelid/trabi mredgħin ma jistax jiġi eskluż.

It-treddigh huwa kontra-indikat waqt l-użu ta' Ryeqo (ara sezzjoni 4.3) u għal ġimagħtejn wara t-twaqqif ta' Ryeqo.

Fertilità

Ryeqo jinibixxi l-ovulazzjoni u spiss jikkawża amenorrea. L-ovulazzjoni u l-ħruġ ta' demm mestrwali jerġghu lura malajr wara li jitwaqqaf it-trattament (ara sezzjoni 5.1).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Ryeqo m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti għall-medicina, f'pazjenti ttrattati għal fibrojdi fl-utru jew għal endometrijozi, kienu wġiħ ta' ras (13.2%), fwawar (10.3%) u ħruġ ta' demm mill-utru (5.8%).

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina mnizzlin f'Tabella 4 huma kklassifikati skont il-frekwenza u s-sistema tal-klassifika tal-organi. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti b'fibrojdi fl-utru u endometrijozi

Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Irritabbiltà Tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Uġiħ ta' ras
Komuni	Sturdament
Disturbi vaskulari	
Komuni ħafna	Fwawar
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Nawsja
Mhux komuni	Dispepsja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni	Alopeċja Iperidrozi Għaraq matul il-lejl
Mhux komuni	Anġjoedema Urtikarja
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Artralġja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni	Ħruġ ta' demm mill-utru** Nixfa vulvovaginali
Mhux komuni	Ĉista fis-sider Espulsjoni tal-mijoma mill-utru

* jinkludi tnaqqis fil-libido, telf tal-libido u disturb tal-libido.

** jinkludi menorraġja (ħruġ ta' demm mestrwali qawwi), metrorraġja (ħruġ ta' demm intermestrwali), emorraġja vaginali, emorraġja mill-utru, polimenorrea, u mestrwazzjoni irregolari

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla fl-[Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Doži singoli ta' relugolix sa 360 mg (9 darbiet id-doża klinika rakkomandata ta' 40 mg) ġew mogħtija lil irġiel u nisa f'saħħithom u ġeneralment kienu ttollerati sew.

Doži eċċessivi sa darbtejn id-doża rakkomandata ġew irrappurtati matul l-iżvilupp kliniku ta' relugolix flimkien ma' estradiol u norethisterone acetate mingħajr rapporti ta' avvenimenti avversi.

Hija rakkomandata kura ta' appoġġ jekk tingħata doża eċċessiva. L-ammont ta' relugolix, estradiol jew norethisterone li jitneħħa bl-emoċijalizi mhuwiex magħruf.

Ma ġewx irrappurtati effetti avversi serji wara ingestjoni akuta ta' doži kbar ta' prodotti mediċinali li fihom l-estrogeni minn tfal żgħar. Doża eċċessiva ta' estradiol u norethisterone acetate tista' tikkawża dardir u rimettar, u jista' jseħh hrug ta' demm fin-nisa hekk kif ma jibqgħux jirċievu l-prodott mediċinali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Ormoni pitwitarji u ipotalamiċi u analogi, ormoni kontra r-rilaxx ta' gonadotropin, Kodiċi ATC: H01CC54

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Relugolix huwa antagonista tar-riċettur tal-GnRH li jehel ma' u li jinibixxi r-riċetturi tal-GnRH fil-glandola pitwitarja anterjuri. Fil-bnedmin, l-inibizzjoni tar-riċettur tal-GnRH tirriżulta fi tnaqqis dipendenti fuq id-doża fir-rilaxx tal-ormon li jillutenizza (LH, luteinizing hormone) u tal-ormon li jistimula l-follikuli (FSH, follicle-stimulating hormone) mill-glandola pitwitarja anterjuri. Bħala riżultat, jitnaqqsu l-koncentrazzjonijiet li jiċċirkolaw ta' LH u ta' FSH. It-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' FSH jipprevjeni t-tkabbir u l-iżvilupp follikulari, biex b'hekk titnaqqas il-produzzjoni tal-estrogeni. Il-prevenzjoni ta' żieda f'daqqa ta' LH tinibixxi l-ovulazzjoni u l-iżvilupp tal-corpus luteum, li tipprekludi l-produzzjoni tal-progesteronu. Għalhekk, Ryeqo jipprovdi kontraċezzjoni adegwata meta jittieħed għal mill-inqas xahar (ara s-sezzjoni 4.2).

Estradiol huwa l-istess bħall-ormon prodott b'mod endoġenu u huwa agonist qawwi tas-sottotipi tar-riċettur tal-estrogeni (ER, estrogen receptor) nukleari. Estradiol mogħti b'mod eżoġenu jtaffi s-sintomi assoċjati ma' stat ipoestrogeniku, bħal sintomi tat-twessigh u t-tidjiq tal-arterji u l-vini tad-demm u telf fid-densità minerali tal-għadam.

Norethisterone acetate hu progesteronu sintetiku. Billi l-estrogeni jippromwovu t-tkabbir tal-endometriju, estrogeni mhux opposti jżidu r-riskju ta' iperplasija endometrijali u kanċer. Iż-żieda ta' progesteronu tnaqqas ir-riskju ta' iperplasija endometrijali indotta mill-estrogeni f'nisa li ma saritilhomx isterektomija.

Effetti farmakodinamici

Effetti fuq l-ormoni pitwitarji u ovarji

Wara l-ghoti ta' relugolix, jiġi osservat tnaqqis rapidu u dipendenti mid-doża fil-konċentrazzjonijiet ta' LH, FSH, u estradiol fiċ-ċirkolazzjoni. Huwa nnotat tnaqqis kważi massimu fil-konċentrazzjonijiet ta' estradiol b'doża ta' 40 mg fi hdn il-medda ta' wara l-menopawsa. Fl-istudji kliniċi kollha, il-konċentrazzjonijiet medji ta' estradiol inżammu konsistentement mill-inqas 10 pg/mL oghla b'Ryeqo meta mqabbla ma' relugolix waħdu. Fl-istudji kliniċi ta' fażi 3 b'Ryeqo, f'pazjenti b'fibrodi fl-utru, il-konċentrazzjonijiet medjani ta' qabel id-doża ta' estradiol wara 24 ġimgħa kienu ta' madwar 33 pg/mL, u f'dawk b'endometrijozi kienu ta' madwar 38 pg/mL u dan jikkorrispondi għall-konċentrazzjonijiet ta' estradiol assoċjati mal-fażi follikolari bikrija taċ-ċiklu mestrwali. Il-livelli ta' progesterone fiż-żewġ popolazzjonijiet inżammu $f < 3.0$ ng/mL b'Ryeqo.

Effetti fuq il-funzjoni tal-ovulazzjoni

Fi studju ta' koorti wieħed f'nisa fi stadju ta' qabel il-menopawża f'saħħithom, l-ghoti ta' Ryeqo darba kuljum għal 84 jum rażżan b'mod sostanzjali t-tkabbir tal-follikoli matul il-perjodu ta' trattament ta' 84 jum (daqs tal-follikoli dominanti medju ta' madwar 6 mm) u l-ovulazzjoni giet inibita f'100% tan-nisa kif ivvalutat mill-punteġġ Hoogland-Skouby. Wara t-twaqqif tat-trattament, in-nisa kollha vvalutati (66 minn 67) irritornaw għal ovulazzjoni fi żmien 43 jum (medja ta' 23.5 jum).

Fibrodi fl-utru

Effikaċja u sigurtà fuq 24 ġimgħa

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Ryeqo darba kuljum f'pazjenti b'fibrodi fl-utru ġew ivvalutati f'żewġ studji replikati, ta' 24 ġimgħa, multinazzjonali, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'pazjenti li għandhom bejn 18 u 50 sena bi hruġ ta' demm mestrwali qawwija assoċjata ma' fibrodi fl-utru (Studji L1 u L2). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom fibrodi fl-utru kkonfermati permezz ta' ultrasound u bil-volum ta' telf ta' demm mestrwali (MBL - menstrual blood loss) ta' ≥ 80 mL, kif ivvalutat mill-metodu ta' hematin alkalini.

Iż-żewġ studji kellhom 3 gruppi ta' trattament: In-nisa ġew magħżula b'mod każwali biex jirċievu relugolix 40 mg + estradiol 1 mg u norethisterone acetate 0.5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) għal 24 ġimgħa, jew placebo għal 24 ġimgħa, jew relugolix 40 mg għal 12-il ġimgħa segwit b'relugolix 40 mg mogħtija flimkien ma' E2/NETA għal 12-il ġimgħa. L-età medjana tan-nisa kienet ta' 42 sena, u l-indiċi medju tal-massa tal-ġisem kien ta' 31.7 kg/m². Madwar 49.4% tan-nisa kienu Suwed, 44.7% kienu bojod, u 5.9% kienu ta' razzez oħra.

Tnaqqis fi hruġ ta' demm mestrwali qawwija

Fiż-żewġ studji, ġie osservat perċentwal oghla statistikament sinifikanti ta' dawk li rrispondew, iddefinit b'hala l-volum ta' MBL ta' < 80 mL u tnaqqis ta' mill-inqas 50% mil-linja bażi fil-volum ta' MBL, favur nisa trattati b'Ryeqo meta mqabbel ma' dawk fuq placebo (Tabella 4). It-tnaqqis fil-volum ta' MBL deher sa mill-ewwel valutazzjoni (Ġimgħa 5). Ir-riżultati għal punti ta' tmiem sekondarji oħra relatati mal-hruġ ta' demm huma kif murija fit-Tabella 5. Il-punti ta' tmiem sekondarji kollha kienu kkontrollati bl-alpha.

Tabella 5. Ir-riżultati tal-valutazzjonijiet tal-effikaċja primarja u sekondarja magħżula fl-istudju L1 u fl-istudju L2 (fibrodi fl-utru)

	Studju L1		Studju L2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Numru (%) ta' individwi li rrispondew ^{a,b}	94 (73.4%)	24 (18.9%)	89 (71.2%)	19 (14.7%)
Numru (%) ta' pazjenti b'MBL < 80 mL	97 (75.8%)	34 (26.8%)	97 (73.6%)	25 (19.4%)
Numru (%) ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-volum MBL	101 (78.9%)	28 (22.1%)	96 (76.8%)	28 (21.7%)
Numru (%) ta' pazjenti b'amenorrea ^{b,c}	67 (52.3%)	7 (5.5%)	63 (50.4%)	4 (3.1%)
Numru (%) ta' pazjenti b'titjib ta' > 2 g/dL fil-livelli tal-emoglobina ^d	15 (50.0%)	5 (21.7%)	19 (61.3%)	2 (5.4%)

Numru (%) ta' pazjenti li kisbu NRS ≤ 1 ^{b,e}	25 (43.1%)	7 (10.1%)	32 (47.1%)	14 (17.1%)
Bidla perċentwali fil-volum tal-fibrojd fl-utru primarju	-12.4 (5.62)	-0.3 (5.40)	-17.4 (5.93)	-7.4 (5.92)
Bidla perċentwali fil-volum tal-utru	-12.9 (3.08)	2.2 (3.01)	-13.8 (3.39)	-1.5 (3.37)

^a Individwu li rrisponda huwa ddefinit bħala mara li kisbet kemm volum ta' MBL ta' < 80 mL kif ukoll tnaqqis ta' mill-inqas 50% mil-linja bażi fil-volum ta' MBL matul l-aħħar 35 jum ta' trattament.

^b Il-valur $p < 0.0001$ huwa tqabbil ta' Ryeqo vs placebo stratifikat skont il-volum ta' MBL fil-linja bażi (< 225 mL, ≥ 225 mL) u r-reġjun ġeografiku (l-Amerika ta' Fuq, il-bqija tad-dinja).

^c Amenorrea hija ddefinita bħala amenorrea, tbajja' rrapportati, jew ħruġ ta' demm negligibbli rrapportat (MBL < 5 mL) b'konformità mal-eDiary ta' sostenn f'żewġ żjarat konsekuttivi.

^d F'pazjenti b'livell ta' Emoglobina fil-linja bażi ta' ≤ 10.5 g/dL

^e F'pazjenti b'uġiħ moderat jew sever fil-linja bażi

Abbrevjazzjonijiet: MBL = telf ta' demm mestrwali; NRS = skala ta' klassifikazzjoni numerika; UFSQoL (uterine fibroid symptom and quality of life) = sintomu ta' fibrojdi fl-utru u kwalità tal-ħajja

Endometrijożi

Effikaċja u sigurtà fuq 24 ġimgha

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Ryeqo darba kuljum f'pazjenti b'endometrijożi ġew ivvalutati f'żewġ studji replikati, ta' 24 ġimgha, multinazzjonali, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'pazjenti li għandhom bejn 18 u 50 sena bi wġiħ minn moderat sa sever assoċjat ma' endometrijożi (Studji S1 u S2). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom l-endometrijożi kkonfermata permezz ta' viżwalizzazzjoni diretta waqt kirurġija u/jew konferma istoloġika u kienu meħtieġa li jkollhom uġiħ moderat sa sever kif ivvalutat abbażi ta' skala ta' klassifikazzjoni numerika ta' 11-il punt (NRS, *numerical rating scale*).

Iż-żewġ studji kellhom tliet gruppi ta' trattament: In-nisa ġew magħżula b'mod każwali biex jirċievu relugolix 40 mg + estradiol 1 mg u norethisterone acetate 0.5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) għal 24 ġimgha, jew placebo għal 24 ġimgha, jew relugolix 40 mg għal 12-il ġimgha segwit b'relugolix 40 mg mogħtija flimkien ma' E2/NETA għal 12-il ġimgha. Il-pazjenti kienu eliġibbli għall-inkluzjoni jekk kellhom uġiħ moderat sa sever qabel il-perjodu ta' screening sa wara l-perjodu ta' run-in (jiġifieri mill-inqas żewġ ċikli). Perċentwal għoli (83.2%) tal-popolazzjoni tal-istudju tal-istudji S1 u S2 irrapportaw li kien kellhom kirurġiji/proċeduri preċedenti għat-trattament tal-endometrijożi. Perċentwal baxx (8%) tal-popolazzjoni tal-istudju ma rrapportatx trattament kirurġiku jew mediku preċedenti qabel l-inkluzjoni fl-istudji. Fil-linja bażi, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (92.6%) kienu jużaw analġeżiċi għall-uġiħ fil-pelvi, inkluzi 29.1% tal-pazjenti fi Studju S1 u 48.4% tal-pazjenti fi Studju S2 li kienu jużaw opjojdi. Il-farmakoterapiji l-oħra rrapportati l-aktar frekwenti għall-endometrijożi kienu jinkludu dienogest (19.4%), kontraċettivi orali ta' estrogen progestin (15.2%) u agonisti ta' GnRH (7.6%). L-età medjana tan-nisa kienet ta' 34 sena, u l-indiċi medju tal-massa tal-ġisem kien ta' 26 kg/m². Madwar 91% tan-nisa kienu Bojod, 6% kienu Suwed, u 3% kienu ta' razzi oħra.

Tnaqqis fid-diżmenorrea u wġiħ fil-pelvi ieħor mhux mestrwali

L-istudji S1 u S2 kellhom żewġ punti ta' tmiem koprimarji, li kienu jikkonsistu minn 2 analiżijiet ta' dawk li rrispondew. Fiż-żewġ studji, kien osservat perċentwal statistikament ogħla b'mod sinifikanti ta' individwi li rrispondew, iddefinit bħala tnaqqis mil-linja bażi fid-diżmenorrea b'mill-inqas 2.8 punti matul l-aħħar 35 jum ta' trattament, mingħajr zieda fl-użu ta' analġeżiċi (ibuprofen jew opjojdi), iddefinita bħala tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġ ta' wġiħ fil-pelvi mhux mestrwali b'mill-inqas 2.1 punti matul l-aħħar 35 jum ta' trattament, mingħajr zieda fl-użu tal-analġeżiċi (ibuprofen jew opjojdi) (Tabella 6).

Tabella 6. Riżultati ta' valutazzjonijiet tal-effikaċja koprimarji fi studju S1 u studju S2 (endometrijożi)

Definizzjoni tal-punt ta' tmiem	Studju S1		Studju S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)

Numru (%) ta' individwi li rrispondew għad-diżmenorrea ^{a,c}	158 (74.5%)	57 (26.9%)	155 (75.2%)	62 (30.4%)
Numru (%) ta' individwi li rrispondew għall-uġiġh fil-pelvi mhux mestrwali (NMPP, <i>non-menstrual pelvic pain</i>) ^{b,c}	124 (58.5%)	84 (39.6%)	136 (66.0%)	87 (42.6%)

^a Dawk li rrispondew kienu pazjenti li l-punteġġ tal-NRS tagħhom għad-diżmenorrea naqas mil-linja bażi sa Ġimgha 24/EOT b' ≥ 2.8 punti, u l-pazjent ma kellux zieda fl-użu ta' analġeżiċi speċifikati mill-istudju għall-uġiġh fil-pelvi f' Ġimgha 24/EOT meta mqabbel mal-linja bażi.

^b Dawk li rrispondew kienu pazjenti li l-punteġġ tal-NRS tagħhom għall-NMPP naqas mil-linja bażi sa Ġimgha 24/EOT b' ≥ 2.1 punti, u l-pazjent ma kellux zieda fl-użu ta' analġeżiċi speċifikati mill-istudju għall-uġiġh fil-pelvi f' Ġimgha 24/EOT meta mqabbel mal-linja bażi.

^c Valur $p < 0.0001$ huwa t-tqabbil ta' Ryeqo mal-placebo aġġustat skont il-punteġġ tal-uġiġh fil-linja bażi, iż-żmien li għadda mid-dijanjożi kirurġika inizjali tal-endometrijozi u r-reġjun ġeografiku. Abbrevjazzjonijiet: N = numru ta' pazjenti; NMPP = uġiġh fil-pelvi mhux mestrwali; NRS = punteġġi tal-Iskala ta' Klassifikazzjoni Numerika (0=l-ebda uġiġh, 10=l-aġħar uġiġh li tista' timmaġina).

Ir-riżultati għall-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin tal-effikaċja huma muriġa f' Tabella 7. Il-punti ta' tmiem sekondarji kollha kienu kkontrollati bl-alpha.

Tabella 7. Riżultati ta' valutazzjonijiet tal-effikaċja sekondarji magħżula fi studju S1 u studju S2 (endometrijozi)

Definizzjoni tal-punt ta' tmiem	Studju S1		Studju S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Bidla fil-punteġġ tad-Dominju tal-Uġiġh EHP-30, Medja ta' LS (SE) ^{a,b}	-33.8 (1.83)	-18.7 (1.83)	-32.2 (1.68)	-19.9 (1.69)
Bidla fil-punteġġ NRS għad-diżmenorrea medju, Medja ta' LS (SE) ^{a,b}	-5.1 (0.19)	-1.8 (0.19)	-5.1 (0.19)	-2.0 (0.19)
Bidla fil-punteġġ NRS għall-NMPP medju, Medja ta' LS (SE) ^{a,b}	-2.9 (0.18)	-2.0 (0.18)	-2.7 (0.17)	-2.0 (0.17)
Bidla fil-medja tad-diżparewnja fil-punteġġ NRS, Medja ta' LS (SE) ^{a,b}	-2.4 (0.21)	-1.7 (0.22)	-2.4 (0.19)	-1.9 (0.19)
Proporzjon ta' pazjenti li ma jużawx opjojdi speċifikati mill-protokoll għal uġiġh assoċjat mal-endometrijozi, n (%) ^c	182 (85.8%)	162 (76.4%)	169 (82.0%)	135 (66.2%)

^a Il-medji LS kienu bbażati fuq mudell ta' effetti mħallta bit-trattament, il-valur fil-linja bażi, iż-żjara, ir-reġjun ġeografiku (l-Amerka ta' Fuq, il-Bqija tad-Dinja), iż-żmien mid-dijanjożi kirurġika inizjali ta' endometrijozi (< 5 snin, ≥ 5 snin), u l-interazzjoni tat-trattament skont iż-żjara inklużi bħala effetti fissi; iż-żjara kienet inkluża wkoll fil-mudell bħala effett każwali f'kull pazjent, u għet preżunta matriċi ta' kovarjanza mhux strutturata.

^b Bidla mil-linja bażi għal Ġimgha 24/EOT

^c F' Ġimgha 24/EOT

Abbrevjazzjonijiet: EOT = tmiem it-trattament; LS = l-inqas kwadri; N = numru ta' pazjenti; NETA = norethisterone acetate; NMPP = uġiġh fil-pelvi mhux mestrwali; NRS = Skala ta' Klassifikazzjoni Numerika, SE = żball standard.

Kejl tad-densità minerali tal-ghadam (BMD) fuq 104 ġimghat

L-effett ta' Ryeqo fuq il-BMD ġie evalwat permezz ta' DXA f'ġimgha 12, 24, 36, 52 u 104. Total ta' 477 mara b'fibrojdi fl-utru li temmew l-istudju pivotali ta' 24 ġimgha (Studju L1 u L2) ġew irregistrati fi studju ta' estensjoni ta' 28 ġimgha, open-label, ta' fergħa wahda (Studju L3), fejn in-nisa kollha rċevew Ryeqo. Total ta' 228 nisa li temmew l-istudju ta' estensjoni ġew irregistrati fi studju addizzjonali ta' 52 ġimgha (studju magħmul b'mod każwali ta' rtirar) fejn ġew magħżula b'mod każwali mill-ġdid biex jirċievu Ryeqo jew placebo. Total ta' 802 nisa b'endometrijozi li temmew l-istudju pivotali ta' 24 ġimgha (Studju S1 u S2) ġew irregistrati fl-istudju ta' estensjoni (Studju S3), fejn il-pazjenti kollha rċevew Ryeqo.

Il-kejl tal-BMD fuq 104 ġimghat fil-pazjenti b'fibrojdi fl-utru u endometrijozi huwa miġbur fil-qosor f'Tabella 8.

Tabella 8. Kejl tad-densità minerali tal-ghadam (BMD) fuq 104 ġimghat f'pazjenti b'fibrojdi fl-utru u endometrijozi

	<u><i>Ryeqo</i></u> <u><i>(N = 672)</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> <u><i>(N = 672)</i></u>
Spina lumbari (L1 – L4)		
<i>Studju L1 u L2, S1 u S2</i>		
<i>Ġimgha 12</i>		
N	553	545
Medja ta' tibdil perċentwali tal-LS ^a	-0.56	0.15
(95% CI)	(-0.77; 0.36)	(-0.05; 0.36)
<i>Ġimgha 24</i>		
N	528	516
Medja ta' tibdil perċentwali tal-LS ^a	-0.59	0.13
(95% CI)	(-0.82; -0.37)	(-0.09; 0.36)
<i>Studju L3 u S3</i>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo → Ryeqo</i></u>
<i>Ġimgha 36</i>		
N	387	379
Medja ta' tibdil perċentwali tal-LS ^a	-0.66	-0.00
(95% CI)	(-0.93; -0.40)	(-0.27; 0.26)
<i>Ġimgha 52</i>		
N	365	351
Medja ta' tibdil perċentwali tal-LS ^a	-0.69	-0.30
(95% CI)	(-1.00; -0.38)	(-0.61; 0.01)
<i>Studju tal-irtirar li sar b'mod każwali u Studju S3</i>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo^b</i></u>
<i>Ġimgha 104</i>		
N	221	229
Medja ta' tibdil perċentwali tal-LS ^a	-0.40	-0.18
(95% CI)	(-0.82; 0.02)	(-0.60; 0.23)

Abbrevjazzjonijiet: Medja ta' LS = medja tal-inqas kwadri; CI = intervall ta' kunfidenza, N = numru ta' pazjenti
^a bidla % mil-linja bażi; ^b Maġġoranza tal-pazjenti magħżula b'mod każwali għall-grupp tal-placebo fl-istudju tal-irtirar li sar b'mod każwali ġew ittrattati b'Ryeqo fi żmien madwar 2 ċikli mal-bidu mill-ġdid ta' HMB

Fil-grupp ta' Ryeqo, il-medja ta' tibdil perċentwali tal-LS mil-linja bażi fil-BMD sal-ġimgha 52 u l-ġimgha 104 fl-ispinja lumbari kienet ta' -0.69% u ta' -0.40%, rispettivament.

Fuq perjodu ta' 12-il xahar wara l-waqfien ta' Ryeqo, f'dawk il-pazjenti b'endometrijozi li ssodisfaw il-kriterji ta' telf ta' BMD, evidenza ta' rkupru jew ta' tendenza lejn irkupru giet osservata f'100% tan-nisa fl-ispina lumbari.

Kejl tal-BMD fuq 12-il ġimgħa f'nisa b'fibrojdi fl-utru u endometrijozi trattati b'monoterapija ta' relugolix

F'nisa ttrattati b'monoterapija ta' relugolix għal 12-il ġimgħa, fi studji L1 u L2, S1 u S2, il-BMD fl-ispina lumbari naqset b'-1.86% mil-linja bażi. Id-differenza fil-bidla perċentwal fil-BMD bejn in-nisa ttrattati b'monoterapija ta' Ryeqo u relugolix f'Ġimgħa 12 kienet statistikament sinifikanti, u dan juri l-effiċjenza tal-użu ta' relugolix flimkien ma' E2/NETA (Ryeqo) biex jittaffa t-telf tal-ghadam.

Biex jingħata kuntest għall-effetti ta' Ryeqo fuq bidla perċentwali fil-BMD fuq 52 ġimgħa ta' trattament, sar studju ta' osservazzjoni ta' nisa bl-età mqabbla mhux trattati b'fibrojdi fl-utru u endometrijozi biex tiġi kkaratterizzata l-BMD longitudinali ta' nisa ta' qabel il-menopawża ta' bejn 18 u 50 sena (studju dwar l-istorja naturali). Sa 52 ġimgħa ta' osservazzjoni, kien hemm bidla minima fil-BMD b'Ryeqo meta mqabbel ma' grupp ta' nisa qabel il-menopawża b'fibrojdi fl-utru u endometrijozi li jaqblu mal-età.

Effetti fuq l-endometriju

Fl-istudji klinici, ma ġie osservat ebda każ ta' iperplasija endometrijali jew karċinoma endometrijali vvalutata b'bijopsija fin-nisa ttrattati b'Ryeqo għal sa 52 ġimgħa.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Ryeqo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-lejomjoma tal-utru jew endometrijozi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi ta' relugolix, estradiol (E2), estrone totali (E1), u norethisterone (NET) wara l-ghoti mill-halq ta' pillola waħda ta' Ryeqo lil nisa f'saħħithom wara l-menopawża taht kundizzjonijiet ta' sawm huma miġbura fil-qosor f'Tabella 9.

Tabella 9. Parametri farmakokinetiċi ta' doża waħda ta' relugolix, estradiol, estrone totali, u norethisterone fin-nisa ta' wara l-menopawża

	Relugolix	Estradiol (E2)	Mhux konjugat Estrone (E1)	Norethisterone (NET)
AUC _{0-∞} (ng*siegha/mL jew pg*siegha/mL)	198.1 (111.6)	818.7 (334.4)	4126 (1650)	17.5 (8.46)
C _{max} (ng/mL jew pg/mL)	25.99 (18.21)	27.95 (19.15)	188.4 (59.09)	3.57 (1.43)
T _{max} (sigħat)	2.00 (0.25, 5.00)	7.00 (0.25, 24.00)	6.00 (2.00, 12.00)	1.01 (0.50, 4.00)
t _{1/2} terminali (sigħat)	61.5 (13.2)	16.6 (7.67)	15.9 (6.52)	10.9 (3.05)

Abbrevjazzjonijiet: AUC_{0-∞} = erja taht il-kurva tal-koncentrazzjoni-hin minn hin 0 estrapolata għall-infinità; C_{max} = koncentrazzjoni massima osservata; E1 = estrone; E2 = estradiol; NET = norethisterone; T_{max} = żmien sal-koncentrazzjoni massima osservata; t_{1/2} = half-life

Nota: Il-parametri farmakokinetiċi b'agġustament tal-linja bażi għal estradiol u E1 mhux konjugat huma pprezentati f'din it-tabella. Il-mezzi aritmetiċi u d-devjazzjonijiet standard huma murija hlief għal t_{max}, fejn huma murija l-medjan u l-medda (minimu, massimu). L-AUC_{0-∞} hija pprezentata f'ng*siegha/mL għal relugolix u NET u f'pg*siegha/mL għal E2 mhux konjugat u E1 mhux konjugat. C_{max} hija pprezentata f'ng/mL għal relugolix u NET u f'pg/mL għal E2 mhux konjugat u E1 mhux konjugat.

Il-parametri farmakokinetiċi ta' relugolix, estradiol (E2), estrone (E1) totali, u ta' norethisterone (NETT) fi stat stabbli wara l-ghoti ta' darba kuljum ta' Ryeqo għal 6 ġimgħat lil nisa f'saħħithom ta' wara l-menopawża huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 10.

Tabella 10. Parametri farmakokinetiċi ta' doži multipli ta' relugolix, estradiol, estrone totali, u norethisterone fin-nisa gabel il-menopawża

	Relugolix	Estradiol (E2)	Mhux konjugat Estrone (E1)	Norethisterone (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*siegħa/mL jew pg*siegħa/mL)	157 (94.7)	784 (262)	4450 (1980)	25.5 (11.4)
C _{max} (ng/mL jew pg/mL)	26 (21.4)	46.8 (17.3)	303 (137)	5.21 (1.53)
T _{max} (sigħat)	3 (0.5, 6)	3 (0.50, 12.00)	4 (1, 8.08)	1 (1, 2)
t _{1/2} effettiv (sigħat)	~25	17.1 (4.03)	13.9 (4.14)	8.28 (1.87)

Abbrevjazzjonijiet: AUC₀₋₂₄ = erja taht il-kurva tal-koncentrazzjoni-hin matul intervall ta' dożaġġ (24); C_{max} = il-koncentrazzjoni massima osservata; E1 = estrone; E2 = estradiol; NET = norethisterone; t_{max} = il-hin sal-koncentrazzjoni massima osservata.

Nota: il-mezzi aritmetiċi u d-devjazzjonijiet standard huma murija ħlief għal t_{max}, fejn huma murija l-medjan u l-medda (minimu, massimu). L-AUC₀₋₂₄ hija pprezentata f'ng*hr/mL għal relugolix u NET u f'pg*hr/ml għal E2 mhux konjugata u E1 mhux konjugata. C_{max} hija pprezentata f'ng/mL għal relugolix u NET u f'pg/mL għal E2 mhux konjugat u E1 mhux konjugat. Il-half-life effettiva għal relugolix hija stmata minn proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni bbażati fuq valuri tal-AUC wara l-ghoti ta' doži multipli ta' relugolix f'doża ta' 40 mg.

Assorbiment

L-assorbiment ta' relugolix wara l-ghoti orali huwa primarjament medjat mit-trasportatur tal-effluss P-gp, li għalih relugolix huwa substrat. Wara għoti mill-ħalq, relugolix jiġi assorbit malajr, u jilħaq massimu inizjali sa 0.25 sigħat wara d-doża segwit minn massimu wiehed jew aktar tal-assorbiment sussegwenti sa 12-il siegħa wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta ta' relugolix hija ta' 11.6%. Wara l-ghoti ta' Ryeqo ma' ikla b'ħafna xaham u b'ammont għoli ta' kaloriji, l-AUC_{0-∞} u s-C_{max} ta' relugolix tnaqqsu bi 38% u b'55%, rispettivament, meta mqabbla mal-istat sajjem.

Wara l-ghoti mill-ħalq ta' doża wahda ta' Ryeqo fl-istat sajjem, il-koncentrazzjonijiet ta' estradiol mhux konjugati żdiedu bil-mod bil-koncentrazzjonijiet medji jilħqu l-koncentrazzjonijiet massimi 8 sigħat wara d-doża. Wara l-ghoti ta' Ryeqo wara l-konsum ta' ikla b'kontenut għoli ta' xaham u b'ħafna kaloriji, ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-ikel fuq l-esponiment għal estradiol jew metaboliti estrogeniċi.

Wara l-ghoti mill-ħalq, norethisterone acetate jgħaddi minn bijotrasformazzjoni rapida fl-intestini u l-fwied għal norethisterone (NET). Wara għoti i orali ta' doża wahda ta' Ryeqo fl-istat ta' sawm, il-koncentrazzjonijiet NET kienu inizjalment kwantifikabbli f'0.5 siegħa wara d-doża, u żdiedu malajr minn hemm 'il quddiem b'koncentrazzjonijiet medji li laħqu l-ogħla koncentrazzjonijiet fi żmien siegħa.

Effetti tal-ikel

L-ghoti mal-ikel naqqas l-AUC u s-C_{max} ta' relugolix bi 38% u b'55%, rispettivament, meta mqabbla mal-kundizzjonijiet ta' sawm; madankollu, it-tnaqqis fl-esponiment għal relugolix jitqies li mhuwiex klinikament sinifikanti. Ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-ikel fuq l-esponiment għal estradiol, metaboliti estrogeniċi, jew norethisterone.

Distribuzzjoni

Relugolix huwa 68% sa 71% marbut mal-proteini tal-plażma tal-bniedem bi proporzjon medju ta' demm għal plazma shiħ ta' 0.78. Estradiol u norethisterone li jiċċirkolaw fid-demm jintrabtu b'mod simili mal-globulina li tgħaqqad l-ormoni tas-sess (SHBG; 36% sa 37%) u mal-albumina (61%), filwaqt li madwar 1-2% biss mhumix marbuta. Il-valur għall-volum ta' distribuzzjoni apparenti (V_z) ta' 19 x 10³ L li huwa derivat minn studju tal-bijodisponibilità assoluta wara l-amministrazzjoni minn ġol-vini jindika li relugolix jinfirex b'mod wiesa' fit-tessuti. Id-distribuzzjoni ta' estradiol eżoġenu u endoġenu hija simili. L-estrogeni huma distribwiti b'mod estensiv fil-ġisem u ġeneralment jinsabu f'koncentrazzjonijiet ogħla fl-organi fil-mira tal-ormon tas-sess.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li l-enzimi tas-CYP primarji li jikkontribwixxu għall-metaboliżmu ossidattiv kumplessiv tal-fwied ta' relugolix kienu CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) bil-metaboliti ossidattivi, il-metabolu-A u l-metabolu-B, ifformati b'CYP3A4/5 and CYP2C8, rispettivament.

Il-metaboliżmu ta' estradiol eżoġenuż u endoġenuż huwa simili. Il-metaboliżmu ta' estradiol iseħħ prinċipalment fil-fwied u fl-imsaren iżda wkoll fl-organi fil-mira u jinvolvi l-formazzjoni ta' metaboliti inqas attivi jew inattivi, inklużi estrone, katekolestroġeni u bosta sulfati tal-estroġenu u glukoronidi. L-estroġeni jiġu mneħħija mis-sistema biljari, idrolizzati u assorbiti mill-ġdid (ċirkolazzjoni enteroepatika), u huma prinċipalment eliminati fl-awrina fil-forma bijoloġikament inattiva. L-ossidazzjoni tal-estrone u tal-estradiol tinvolvi enzimi taċ-ċitokromu P450, prinċipalment CYP1A2, CYP1A2 (extra-epatiku), CYP3A4, CYP3A5, u CYP1B1 u CYP2C9.

L-aktar metaboliti importanti ta' noretisterone huma l-isomers ta' 5 α -dihydro-norethisterone u tetrahydro-norethisterone, li jiġu eliminati prinċipalment fl-awrina bħala konjugati tas-sulfat jew tal-glukuronid.

Eliminazzjoni

Ladarba jiġi assorbit, madwar 20% ta' relugolix jiġi eliminat bħala sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina u 80% jiġi eliminat permezz tal-metaboliżmu permezz ta' diversi mogħdijiet metaboliċi minuri u/jew sekrezzjoni biljari ta' sustanza attiva mhux mibdula. Madwar 38% tad-doża mogħtija tiġi eliminata bħala metaboliti (minbarra l-metabolu-C) fl-ippurgar u fl-awrina. Il-metabolu-C, li huwa ffurmat minn mikroflora intestinali, huwa l-metabolu primarju fl-ippurgar (51%) u jkompli jirrifletti s-sustanza attiva mhux assorbita.

Il-half-life ($t_{1/2}$) ta' eliminazzjoni tal-fażi terminali medja ta' relugolix, estradiol, u norethisterone wara l-ġhoti ta' doża waħda tal-pillola ta' Ryeqo hija ta' 61.5 sigħat, 16.6 sigħat, u 10.9 sigħat, rispettivament. L-istat fiss ta' relugolix jintlaħaq wara 12 sa 13-il jum ta' ġhoti darba kuljum. Il-grad ta' akkumulazzjoni ta' relugolix meta jingħata darba kuljum huwa ta' madwar darbtejn, u dan jirrifletti half-life effettiva ta' madwar 25 siegħa u jappoġġja l-ġhoti ta' darba kuljum ta' relugolix.

L-akkumulazzjoni għall-E2 u NET mal-ġhoti ta' darba kuljum hija rrapportata li hija ta' 33% sa 47%, għalkemm meta mogħtija flimkien ma' relugolix, induttur dgħajjef tal-metaboliżmu intestinali (pre-sistemiku) medjat b'CYP3A, l-akkumulazzjoni għall-E2 hija mistennija li tkun simili jew kemxejn aktar baxxa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Relugolix huwa assoċjat ma' zidiet akbar minn proporzjonali fl-esponiment fir-rigward tad-doża, fil-medda tad-doża minn 1 sa 80 mg, li huma l-aktar qawwija f'doži akbar minn 20 mg; u maħsuba li huma relatati mas-saturazzjoni tal-P-gp intestinali, u dan jirriżulta f'żieda fil-bijodisponibbiltà orali. Il-farmakokinetika ta' relugolix mal-ġhoti ta' 40 mg relugolix darba kuljum hija indipendenti mill-ħin.

Popolazzjonijiet speċjali

Il-parametri farmakokinetiċi b'doża waħda ma kinux differenti bejn individwi Ġappuniżi u individwi Kawkasi f'saħħithom, u dan jindika n-nuqqas ta' sensitività etnika fuq il-farmakokinetika ta' relugolix. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissuggerixxi li m'hemmx differenzi klinikament sinifikanti fl-esponiment ta' relugolix abbażi tal-età, ir-razza jew l-etniċità, il-piż, jew il-BMI. Peress li kemm estradiol kif ukoll norethisterone acetate huma komponenti magħrufa sew ta' prodotti ta' kombinazzjoni ormonali, ma sar l-ebda studju f'popolazzjonijiet speċjali.

Indeboliment renali

Wara l-ghoti ta' doża wahda ta' 40 mg ta' relugolix lil pazjenti b'indeboliment renali sever, $l-AUC_{0-\infty}$ u $s-C_{max}$ ta' esponiment ta' relugolix żdied b'1.5- u b'1.1-il darba, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi ta' kontroll f'saħħithom b'funzjoni renali normali. Wara l-ghoti ta' doża wahda ta' 40 mg ta' relugolix lil pazjenti b'indeboliment renali moderat, $l-AUC_{0-\infty}$ u $s-C_{max}$ tal-esponiment ta' relugolix, it-tnejn li huma żdiedu b'1.5 drabi meta mqabbla ma' individwi ta' kontroll f'saħħithom b'funzjoni normali tal-kliewi. Indeboliment renali ħafif ma kienx kovarjat sinifikanti għal kwalunkwe wieħed mill-parametri farmakokinetiċi ta' relugolix f'mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni. Għalkemm għandha tintuża kawtela għat-trattament tal-pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (ara sezzjoni 4.4), ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża b'Ryeqo f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 4.2).

L-effett ta' mard renali fl-aħħar stadju bi jew mingħajr emodjalisi fuq il-farmakokinetika ta' estradiol, norethisterone u relugolix, il-komponenti ta' Ryeqo, fin-nisa qabel il-menopawża ma ġiex evalwat. L-ammont ta' relugolix, estradiol jew norethisterone li jitneħħa bl-emodjalisi mhuwiex magħruf.

Indeboliment epatiku

Ryeqo ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara s-sezzjoni 4.3). Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal Ryeqo f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat (ara sezzjoni 4.2). Wara l-ghoti ta' doża wahda ta' 40 mg ta' relugolix lil pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif, $l-AUC_{0-\infty}$ u $s-C_{max}$ ta' relugolix tnaqqsu b'31% u b'24%, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi ta' kontroll f'saħħithom b'funzjoni epatika normali. Wara l-ghoti ta' doża wahda ta' 40 mg ta' relugolix lil pazjenti b'indeboliment epatiku moderat, $l-AUC_{0-\infty}$ u $s-C_{max}$ ta' relugolix tnaqqset b'5% u żdiedet b'1.2 drabi, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi ta' kontroll f'saħħithom b'funzjoni epatika normali.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma twettqux studji mhux kliniċi b'relugolix flimkien ma' estradiol u norethisterone acetate. Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Fil-fniek tqal mogħtija doża mill-ħalq b'relugolix matul il-perjodu tal-organogenezi, ġew osservati abort spontanju u telf totali tal-boton fil-livelli tal-esponiment (AUC) li huma komparabbli ma' dak miksub fid-doża rrakkomandata fil-bnedmin ta' 40 mg/jum. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-iżvilupp embrijofetali fil-firien; madankollu, relugolix ma jinteraġixxi b'mod sinifikanti mar-riċetturi tal-GnRH f'dik l-ispeċi.

F'annimali esperimentali, estradiol jew estradiol valerate wrew effett letali fuq l-embriju anki f'doži relattivament baxxi; ġew osservati malformazzjonijiet tal-passaġġ uroġenitali u feminizzazzjoni tal-feti maskili.

Norethisterone, bħal proġestogeni oħra, ikkawża virilizzazzjoni ta' feti femminili fil-firien u x-xadini. Ġew osservati effetti letali fuq l-embriju wara doži għoljin ta' norethisterone.

Treddigh

Fil-firien li kienu qed ireddegħu li ngħataw doża orali wahda ta' 30 mg/kg ta' relugolix radjotikkettat fil-jum 14 ta' wara t-twelid, relugolix u/jew il-metaboliti tiegħu kienu preżenti fil-halib f'konċentrazzjonijiet sa 10 darbiet oghla milli fil-plażma f'sagħtejn wara d-doża li naqsu għal livelli baxxi sa 48 siegħa wara d-doża. Il-maġġoranza tar-radjuattività derivata minn relugolix fil-halib tikkonsisti f'relugolix mhux mibdul.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Studji dwar il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali wrew li dan il-prodott mediċinali jista' jgħaliq riskju għall-kompartiment akkwatiku (ara sezzjoni 6.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Mannitol (E421)
Sodium starch glycolate
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Magnesium stearate (E572)
Hypromellose tip 2910 (E464)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-politylene ta' densità għolja (HDPE, high-density polyethylene) b'dessikanti, magħluqin b'tapp tal-polipropilene rezistenti għat-tfal issigillat bl-induzzjoni li fihom 28 pillola miksija b'rita. Kull pakkett fih 28 jew 84 pillola miksija b'rita.
Folja PVC/Al b'dessikant ippakkjata f'qartas tal-fojl triplu PET/Al/PE li 14-il pillola miksija b'rita. Kull pakkett fih 28 jew 84 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Dan il-prodott mediċinali jista' jgħaliq riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3). Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ungerija

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta 'Lulju 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ungerija

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0.5 mg pilloli miksijin b'rita
relugolix/estradiol/norethisterone acetate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' relugolix, 1 mg ta' estradiol (bhala hemihydrate) u 0.5 mg ta' norethisterone acetate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose monohydrate.
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
3×28 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ungerija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1565/001	28
EU/1/21/1565/002	84 (3 pakketti bi 28)
EU/1/21/1565/003	28
EU/1/21/1565/004	84

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ryeqo

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**QARTAS****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0.5 mg pilloli miksijin b'rita
relugolix/estradiol/norethisterone acetate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' relugolix, 1 mg ta' estradiol (bħala hemihydrate) u 0.5 mg ta' norethisterone acetate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose monohydrate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

14 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblox id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ungerija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Ryeqo 40 mg/1 mg/0.5 mg pilloli miksijin b'rita
relugolix/estradiol/norethisterone acetate

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lot

5. OHRAJN

T→TL→E→H→G→S→H→...→H

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN FLIXKUN
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ryeqo 40 mg/1 mg/0.5 mg pilloli miksijin b'rita
relugolix/estradiol/norethisterone acetate

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

28 pillola

6. OHRAJN

Fih ukoll lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

Tiblax id-dessikant.

Gedeon Richter Plc.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ryeqo 40 mg/1 mg/0.5 mg pilloli miksijin b'rita relugolix/estradiol/norethisterone acetate

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Ryeqo u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ryeqo
3. Kif għandek tiehu Ryeqo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ryeqo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Ryeqo u għalxiex jintuza

Ryeqo fih is-sustanzi attivi relugolix, estradiol u norethisterone acetate.

Jintuza għat-trattament ta'

- sintomi moderati sa severi ta' fibrojdi fl-utru (magħrufin b'mod komuni bħala mijomi), li huma tumuri mhux tal-kanċer tal-utru (il-ġuf).
- sintomi assoċjati mal-endometrijozi f'nisa bi storja ta' trattament mediku jew kirurġiku preċedenti għall-endometrijozi tagħhom (l-endometrijozi hija disturb ta' spiss bl-uġiġh li fih tessut simili għat-tessut li normalment jiksi n-naħa ta' ġewwa tal-utru tiegħek - l-endometriju - jikber barra l-utru tiegħek).

Ryeqo jintuza f'nisa adulti (ta' aktar minn 18-il sena) qabel ma jilhq u l-menopawża.

F'xi nisa, il-fibrojdi fl-utru jistgħu jikkawżaw emorraġija mestrwali qawwija (il-“period” tiegħek) u uġiġh pelviku (uġiġh taht iż-żokra). Ryeqo jintuza għat-trattament tal-fibrojdi tiegħek biex iwaqqaf jew inaqqas il-ħruġ ta' demm u biex inaqqas l-uġiġh u l-iskumdità fil-pelvi assoċjat ma' fibrojdi fl-utru.

In-nisa bl-endometrijozi jistgħu jesperjenzaw uġiġh fil-pelvi jew fil-parti t'isfel tal-addome, uġiġh waqt il-period u wġiġh mal-kopulazzjoni. Ryeqo jintuza għat-trattament tal-endometrijozi biex inaqqas is-sintomi minhabba t-tessut spostat tal-kisja tal-ġuf.

Din il-mediċina fiha relugolix, li jimblokka ċerti riċetturi u dan inaqqas il-produzzjoni tal-ormoni li min-naħa tagħhom jistimulaw l-ovarji biex jipproduċu estradiol u progesterone. Meta jiġu mblukkati, il-livelli ta' estrogeni u progesterone li jiċċirkolaw fil-ġisem jonqsu. Din il-mediċina fiha wkoll żewġ tipi ta' ormoni tan-nisa, estradiol, li jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejja estrogeni, u norethisterone, li jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejja progestogeni. L-inklużjoni ta' dawn

l-ormoni f'Ryeqo iżżomm stat ormonali simili għall-bidu taċ-ċiklu mestrwali tiegħek u b'hekk ittaffi s-sintomi tiegħek filwaqt li tgħin biex tipproteġi s-saħħa tal-ġhadam tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ryeqo

Tihux Ryeqo

M'għandekx tiehu Ryeqo jekk għandek xi waħda mill-kundizzjonijiet elenkati hawn taħt.

Jekk għandek xi waħda mill-kundizzjonijiet elenkati hawn taħt, trid tgħid lit-tabib tiegħek:

- jekk inti **allergika** għal relugolix, estradiol, norethisterone acetate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek jew fil-passat kellek **embolu tad-demmi f'arterja jew f'vina** fir-riġlejn (trombozi fil-vini profondi), fil-pulmun (emboliżmu pulmonari), fil-qalb (attakk tal-qalb), fil-moħħ (puplesija) jew fi kwalunkwe parti oħra tal-ġisem.
- jekk għandek jew fil-passat kellek xi marda kkawżata minn emboli tad-demmi fl-arterji, bħal **attakk tal-qalb, puplesija jew anġina**.
- jekk għandek **disturb fl-għaqid tad-demmi** (bħal defiċjenza tal-proteina C, defiċjenza tal-proteina S, defiċjenza tal-antithrombin-III, jew Fattur V Leiden).
- jekk għandek **osteoporozzi**.
- jekk tbat minn **uġiġħ ta' ras** b'sintomi newroloġiċi fokali bħal paralizi jew telf ta' kontroll tal-muskoli, jew **emigranji** b'disturbi fil-vista.
- jekk għandek xi tip ta' **kanċer** li jista' jsir aghar b'esponiment għall-ormoni tas-sess femminili, bħal **kanċer tas-sider jew tal-organi ġenitali**.
- jekk għandek jew qatt kellek **tumuri fil-fwied**.
- jekk għandek jew qatt kellek **marda tal-fwied u t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied** tiegħek ma marrux lura għan-normal;
- jekk inti **tqila** jew taħseb li **tista' tkun tqila** jew jekk qed **tredda**.
- jekk għandek kwalunkwe **ħruġ ta' demmi mill-ġenitali** ta' oriġini mhux magħrufa.
- jekk qed tiehu **kontraċezzjoni ormonali** (pereżempju pilloli għall-kontroll tat-tqala) u m'intix lesta li tiegħaf tużaha.

Jekk xi waħda mill-kundizzjonijiet t'hawn fuq tidher għall-ewwel darba waqt li tkun qed tiehu Ryeqo, tibqax tiehdu mill-ewwel u kkonsulta lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk m'intix ċert dwar xi punt minn dawn t'hawn fuq, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Ryeqo.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Ryeqo.

Għandek tkun taf li l-biċċa l-kbira tan-nisa jkollhom **ħruġ ta' demmi mestrwali** (period) imnaqqsa jew ebda **ħruġ ta' demmi mestrwali** waqt it-trattament u għal ftit ġimgħat wara.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek l-istorja medika tiegħek u tal-familja tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu wkoll jiċċekkja jekk il-pressjoni tad-demmi u jiżgura li m'intix tqila. Jista' jkollok bżonn ukoll ta' eżaminazzjoni fiżika u ta' verifiki addizzjonali, bħal eżami tas-sider u scan biex titkejjel is-saħħa tal-ġhadam tiegħek, li se jkunu speċifiċi għall-bżonnijiet mediċi u/jew għat-thassib tiegħek.

Ieqaf hu Ryeqo u ikseb attenzjoni medika urġenti jekk tinnota:

- kwalunkwe waħda mill-kundizzjonijiet imsemmija fit-taqsima "Tihux Ryeqo".
- jekk tinnota sinjali ta' **mard tal-fwied**:
 - sfurija tal-ġilda jew tal-abjad t'għajnejk (suffejra).
 - nawsjja jew rimettar, deni, għeja severa.
 - awrina skura, ħakk jew uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome.
- żieda kbira fil-**pressjoni tad-demmi** tiegħek (is-sintomi jistgħu jkunu wġiġħ ta' ras, għeja, sturdament).
- **emigranja** għall-ewwel darba jew **uġiġħ ta' ras** aghar mis-soltu aktar ta' spiss minn qabel.

- jekk tinnota sinjali possibbli ta' **embolu tad-demmm** li jista' jfisser li qed tbat minn embolu tad-demmm fir-rigel (jigifieri trombozi tal-vini profondi), jew fil-pulmun (jigifieri emboliżmu pulmonari), attakk tal-qalb jew puplesija. Għal deskrizzjoni tas-sintomi ta' dawn il-kundizzjonijiet serji, jekk jogħġbok mur fuq "Ryeqo u riskju ta' emboli tad-demmm".
- jekk tohroġ **tqila**.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi wahda mill-kondizzjonijiet li ġejjin tapplika għalik:

- jekk għandek fattur ta' riskju wiehed jew aktar mill-fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' **embolu tad-demmm** elenkati hawn taht.
- jekk għandek **pressjoni tad-demmm għolja**.
- jekk għandek **osteoporozzi**.
- jekk tbat minn **emigranji**.
- jekk tahseb li tista' tkun **tqila**. It-trattament b'Ryeqo normalment iwassal għal tnaqqis sinifikanti fil-ħruġ ta' demm mestrwali tiegħek (il-"period" tiegħek) jew jista' anki jwaqqaf il-ħruġ ta' demm mestrwali tiegħek, u dan jagħmilha diffiċli biex tingħaraf tqala.
- jekk għandek jew fil-passat kont tbat minn **depressjoni**.
- jekk għandek **marda renali (tal-kliwi)**.

Ryeqo u riskju ta' emboli tad-demmm

L-użu ta' mediċini oħra li fihom l-estrogeni u l-progestogeni jżid ir-riskju ta' emboli tad-demmm. Ir-riskju ta' emboli tad-demmm b'Ryeqo ma ġiex determinat. Ryeqo jnaqqas l-estrogeni għal livelli simili għal dawk fil-bidu taċ-ċiklu mestrwali normali tiegħek.

Fatturi li jżidu r-riskju li jkollok embolu tad-demmm fil-vina u/jew fl-arterja tiegħek:

- hekk kif **tikber fl-età** (b'mod partikolari aktar minn madwar 35 sena).
- jekk għandek piż eċċessiv (indici tal-massa tal-ġisem $> 30 \text{ kg/m}^2$).
- jekk kellek **kirurgija maġġuri** jew **hin twil mhux fuq saqajk** (eż. għandek riglejġ fil-ġibs).
- jekk **riċentement wellidt**.
- jekk xi hadd fil-familja immedjata tiegħek kellu **embolu tad-demmm fir-rigel, fil-pulmun jew f'organu ieħor, attakk tal-qalb jew puplesija f'età żgħira** (eż. taht l-età ta' 50 sena).
- jekk **tpejjep**.
- jekk għandek problema b'qalbek (**disturb tal-valv**, disturb tar-ritmu msejjaħ **fibrillazzjoni atrijali**).
- jekk għandek id-**dijabete**.
- jekk għandek ċerti kundizzjonijiet mediċi bħal **lupus eritematuż sistemiku** (SLE - marda li taffettwa s-sistema ta' difiża naturali tiegħek), **il-marda taċ-ċelluli sickle** (marda li tintiret taċ-ċelluli homor tad-demmm), **il-marda ta' Crohn** jew **kolite ulċerattiva** (mard kroniku tal-imsaren infjammatorju), jew **kanċer**.

Ir-riskju li tiżviluppa embolu tad-demmm jiżdied aktar ma jkollok fatturi.

Is-sintomi ta' embolu tad-demmm jiddependu fuq fejn ikun seħħ l-embolu.

Sintomi ta' embolu tad-demmm f'riglejġ (trombozi tal-vini profondi; DVT, deep vein thrombosis)

Is-sintomi ta' embolu tad-demmm fir-rigel, magħruf bħala trombozi fil-vini profondi (DVT), jistgħu jinkludu:

- neffha fir-rigel u/jew fis-sieq jew tul vina fir-rigel tiegħek.
- uġiġ jew sensitività fir-rigel tiegħek li jinħass aghar meta tqum bilwieqfa jew timxi.
- ir-rigel affettwat jinħass aktar shun, bi ħmura jew b'bidla fil-kulur tal-ġilda.

Sintomi ta' embolu tad-demmm fil-pulmun tiegħek (emboliżmu pulmonari; PE, pulmonary embolism)

Is-sintomi ta' embolu tad-demmm fil-pulmun, magħruf bħala emboliżmu pulmonari (PE), jistgħu jinkludu:

- bidu f'daqqa ta' qtugħ ta' nifs jew nifs mgħaġġel mingħajr spjegazzjoni.
- sogħla f'daqqa li tista' tkun assoċjata ma' uġiġ f'daqqa f'sidrek.
- sogħla bid-demmm.
- sturdament qawwi jew thoss kollox idur bik.

- qalb thabbat tghaġġel jew b'mod irregolari.

Sintomi ta' *attakk tal-qalb*

Is-sintomi ta' attakk tal-qalb, magħruf ukoll bhala infart mijokardjali, jistgħu jkunu temporanji u jistgħu jinkludu:

- uġiġh, skumdità, pressjoni, toqol, sensazzjoni ta' għafis jew thoss sidrek mimli, fid-driegħ jew taħt l-għadma tas-sider bejn il-kustilji.
- skumdità li tinfirex għad-dahar, xedaq, gerżuma, driegħ, jew stonku tiegħek.
- thossok mimlija, ikollok indiġestjoni jew sensazzjoni li qed tifga.
- għaraq, dardir, rimettar jew sturdament.
- dgħufija estrema, ansjetà, jew qtugħ ta' nifs.
- taħbit tal-qalb mghaġġel jew irregolari.

Sintomi ta' *puplesija*

Is-sintomi ta' puplesija jistgħu jinkludu:

- tnenim jew dgħufija f'daqqa waħda f'wicċek, fi driegħ jew f'riġel, speċjalment fuq naħa waħda ta' ġismek.
- problemi f'daqqa fil-mixi, sturdament, telf tal-bilanċ jew koordinazzjoni.
- konfużjoni, diffikultà biex titkellem jew biex tifhem lil haddiehor f'daqqa waħda.
- diffikultà f'daqqa waħda biex tara minn għajnejn waħda jew miż-żewġ għajnejn tiegħek.
- uġiġh ta' ras sever f'daqqa jew fit-tul mingħajr ebda kawża magħrufa.
- telfien mis-sensi jew ħass ħazin b'aċċessjoni jew mingħajrha.

Kirurgija

Jekk se tagħmel xi operazzjoni, għid lill-kirurgu li qed tiegħu Ryeqo.

Tumuri fil-fwied jew mard tal-fwied

F'każijiet rari ġew irrappurtati tumuri fil-fwied jew mard tal-fwied f'nisa li kienu qed jiehdu estrogeni u proġestogeni. Jekk ikollok xi sintomi ta' suffeġra, ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir mediku ulterjuri.

Indeboliment renali (kliewi)

Jekk tesperjenza xi tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina jew tinnota xi żamma ta' fluwidu li tikkawża nefha f'riġlejk, f'irkopptejk jew f'saqajk, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir mediku ulterjuri.

Bidla fil-mod kif johroġ id-demm mestrwali (il-“period” tiegħek)

It-trattament b'Ryeqo normalment iwassal għal tnaqqis sinifikanti jew jista' saħansitra jwaqqaf il-ħruġ ta' demm mestrwali tiegħek (il-“period” tiegħek) fl-ewwel 30 jum ta' trattament. Madankollu, jekk tkompli tesperjenza ħruġ ta' demm eċċessiv, għid lit-tabib tiegħek.

Depressjoni

Jekk ikollok tibdil fil-burdata jew kwalunkwe sintomu ta' depressjoni, ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir mediku ulterjuri.

Żieda fil-pressjoni tad-demm

F'każijiet rari, it-trattament b'Ryeqo jista' jwassal għal żidiet zgħar fil-pressjoni tad-demm. Jekk tbat minn xi wiehed mis-sintomi ta' zieda fil-pressjoni tad-demm, ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir mediku ulterjuri.

Prolass u espulsjoni tal-fibrojdji fl-utru

Jistgħu jiżviluppaw fibrojdi fl-utru fi kwalunkwe post fil-ħajt muskolari tal-utru, inkluż fis-submukoza, li huwa saff irqiq ta' tessut fl-utru. F'xi nisa, il-fibrojdji fl-utru jistgħu jisporgu 'l barra jew jiżzerżqu minn goċ-ċerviċi għal ġol-vagina u jistgħu jwasslu għal aggravar sinifikanti tal-ħruġ ta' demm mill-utru jew tal-uġiġh fl-utru. Jekk terġa' tesperjenza ħruġ ta' demm sever mill-utru wara li s-sintomi tiegħek ikunu tjebe waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Ryeqo, ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir mediku.

Disturbi fil-marrara

Xi nisa li jieħdu ormoni tal-estroġenu u l-proġestogenu, inkluż Ryeqo, irrapportaw li kellhom disturbi fil-marrara (ġebel fil-marrara jew infjammazzjoni tal-marrara tiegħek). Jekk thoss uġiħ sever mhux tas-soltu taħt il-kustilji jew fil-parti ta' fuq tal-addome tiegħek, ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir mediku.

Tfal u adolexxenti

Ryeqo m'għandux jittieħed minn tfal taħt it-18-il sena peress li s-sigurtà u l-effikaċja ta' Ryeqo ma ġewx determinati f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Ryeqo

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini elenkati hawn taħt, peress li dawn il-mediċini jistgħu jaffettwaw lil Ryeqo jew jiġu affettwati minn Ryeqo:

- Ċerti mediċini użati għat-trattament tal-**epilessija** (eż., carbamazepine, topiramate, phenytoin, phenobarbital, primidone, oxcarbazepine, felbamate).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw infezzjoni tal-virus tal-immunodeficijenza fil-bniedem/sindrome ta' immunodeficijenza akkwiziżta (**HIV/AIDS**) (eż. ritonavir, efavirenz).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw il-**virus tal-epatite Ċ (HCV)** (eż. boceprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, telaprevir, glecaprevir).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw **infezzjonijiet fungali** (eż. ketoconazole, itraconazole, fluconazole, griseofulvin).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw **infezzjonijiet batteriċi** (eż. rifampicin, rifabutin, clarithromycin, erythromycin, gentamicin, tetracycline, griseofulvin).
- Ċerta mediċina li tintuża għat-trattament ta' **pressjoni għolja fl-arterji fil-pulmun** (eż. bosentan).
- Ċerti mediċini użati għat-trattament ta' **pressjoni għolja tad-demem** (eż. diltiazem, carvedilol, verapamil).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw **tahbit irregolari tal-qalb** (eż. amiodarone, dronedarone, propafenone, quinidine, verapamil).
- Ċerti mediċini li jintużaw biex jittrattaw l-**angina** (eż. ranolazine, carvedilol, verapamil).
- Ċerti mediċini għall-prevenzjoni tar-rifjut tal-organi **wara t-trapjant** (eż. cyclosporine).
- Rimedji erbali li fihom **St John's wort** (*Hypericum perforatum*).

Tqala u treddigh

Tużax Ryeqo jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Jekk toħroġ tqila, ieqaf hu Ryeqo u kellem lit-tabib tiegħek.

Ryeqo jwaqqaf l-ovulazzjoni u għalhekk mhuwiex probabbli li toħroġ tqila waqt l-użu ta' Ryeqo jekk tużah kif irrakkomandat. L-ovulazzjoni u l-ħruġ ta' demm mestrwali jergħu lura malajr wara t-twaqqif ta' Ryeqo u għandu jinbeda metodu ta' kontroll tat-twelid alternattiv immedjatament wara li jitwaqqaf Ryeqo.

Skont meta fiċ-ċiklu tiegħek tibda tieħu Ryeqo, jista' jkun li tieħu ż-żmien biex tikseb l-inibizzjoni sħiħa tal-ovulazzjoni minn Ryeqo; għalhekk, il-kontroll tat-twelid mhux bl-ormoni (eż. kondoms) għandu jintuża għall-ewwel xahar wara li tibda Ryeqo.

Jekk taqbez żewġ pilloli jew aktar wara xulxin, il-kontroll tat-twelid mhux bl-ormoni (eż. kondoms) għandu jintuża għas-7 ijiem ta' trattament li jkun imiss.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ryeqo m'għandu l-ebda effett magħruf fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Testijiet tal-laboratorju

Jekk ghandek bżonn test tad-demmm jew tal-awrina, għid lit-tabib tiegħek jew lill-persunal tal-laboratorju li qed tiehu Ryeqo għaliex din il-mediċina tista' taffettwa r-riżultati ta' xi testijiet.

Ryeqo fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li ghandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

3. Kif ghandek tiehu Ryeqo

Dejjem ghandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda kuljum.

Il-pillola ghandha tittiehed mill-ħalq kuljum, bejn wiehed u ieħor fl-istess hin, mal-ikel jew mhux mal-ikel, bi ftit likwidu.

Huwa rakkomandat li tibda tiehu Ryeqo fl-ewwel 5 ijiem wara l-bidu tal-ħruġ ta' demm minħabba l-period tiegħek. Jekk tibda f'mument ieħor taċ-ċiklu mestwali tiegħek, għall-ewwel tista' tesperjenza ħruġ ta' demm irregolari jew aktar qawwi.

Jekk tiehu Ryeqo aktar milli suppost

Ma kien hemm l-ebda rapport ta' effetti ta' ħsara serji meta tiehu diversi dozi ta' din il-mediċina f'daqqa. Dozi kbar ta' estrogeni jistgħu jikkawżaw dardir u rimettar, u ħruġ ta' demm mill-vaġina. Jekk ħadt wisq pilloli ta' Ryeqo itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Ryeqo

Jekk tinsa tiehu pillola waħda, ħudha malli tiftakar u mbaġħad kompli hu l-pillola tiegħek l-għada bhas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk taqbez żewġ pilloli jew aktar wara xulxin, ikkonsulta lit-tabib tiegħek u uża kontraċettiv mhux ormonali (eż. kondoms) għas-7 ijiem li jmiss tat-trattament.

Jekk tieqaf tiehu Ryeqo

Jekk tixtieq tieqaf tiehu Ryeqo, kellek lit-tabib tiegħek l-ewwel. It-tabib se jispjegalek x'jiġri meta twaqqaf it-trattament u se jiddiskuti possibbiltajiet oħra miegħek.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ikseb attenzjoni medika urġenti jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali u sintomi li ġejjin ta' reazzjoni allergika:

- nefha f'xofftejk, f'wiċċek, jew fil-gerżuma.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati b'Ryeqo u huma elenkati hawn taħt skont il-frekwenza li jseħħu biha.

Effetti sekondarji **komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni):

- uġiġħ ta' ras,
- fwawar.

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni):

- irritabbiltà,
- tnaqqis fl-interess fis-sess,
- sturdament,
- dardir,
- telf ta' xagħar,
- zieda fil-ħruġ tal-ġħaraq,
- ġħaraq matul il-lejl,
- uġiġħ fil-ġogi,
- ħruġ ta' demm mill-ġuf eċċessiv, irregolari, jew fit-tul (ħruġ ta' demm mill-utru),
- zona ġenitali xotta.

Effetti sekondarji **mħux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna):

- indigestjoni
- ħorriqija (urtikarja),
- anġjoedema (nefha mġhaġġla tal-membrani mukużi jew tal-ġilda li tista' sseħħ fil-wieċ, il-ħalq, l-ilsien, l-addome jew id-dirġħajn u r-riġlejn),
- għoqda fit-tessut tas-sider (ċista tas-sider),
- tneħħija tal-mijoma mill-utru (il-fibrojde toħroġ jew kompletament jew parzjalment minn ġol-vagina, normalment flimkien ma' zieda fil-ħruġ ta' demm mill-vagina).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji, tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ryeqo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u l-flixxkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ryeqo

- Is-sustanzi attivi huma relugolix, estradiol u norethisterone acetate. Pillola waħda miksija b'rita fiha 40 mg relugolix, 1 mg estradiol u 0.5 mg norethisterone acetate.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate, mannitol (E421), sodium starch glycolate, hydroxypropyl cellulose (E463), magnesium stearate (E572), hypromellose type 2910 (E464), titanium dioxide (E171), triacetin (E1518), iron oxide yellow (E172).

Kif jidher Ryeqo u l-kontenut tal-pakkett

Ryeqo huwa pillola miksija b'rita tonda ta' lewn minn isfar ċar għal isfar ta' 8 mm b'"415" fuq naha waħda, u wieċ vojta fuq in-naha l-oħra. Huwa disponibbli fi fliexken tal-politilene ta' densità għolja (HDPE, high-density polyethylene) b'dessikanti, magħluqin b'tapp tal-polipropilene reżistenti għat-tfal issiġillat bl-induzzjoni jew folja PVC/Al b'dessikant ippakkjata f'qartas tal-fojl triplu PET/Al/PE. Kull kaxxa fiha flixxkun jew tlieta bi 28 pillola; jew żewġ folji jew sitta b'14-il pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ungerija

Manifattur (siti ta' rilaxx tal-lott)

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ungerija

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-

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