

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg relugolix, 1 mg estradíól (sem hemihýdrat) og 0,5 mg noretísterónasetat.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur u.þ.b. 80 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljós gul til gul, kringlótt 8 mm filmuhúðuð tafla með „415“ letað á annarri hliðinni og auð á hinn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ryeqo er ætlað handa fullorðnum konum á barneignaraldri til:

- meðferðar við meðalsvæsum til svæsum einkennum vöðvaæxlis í legi,
- einkenameðferðar við legslímuflakki hjá konum með sögu um lyfjameðferð eða skurðaðgerð við legslímuflakki (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem hefur reynslu af greiningu og meðferð vöðvaæxla í legi og/eða legslímuflakki skal hefja meðferð með Ryeqo og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Taka á eina Ryeqo töflu einu sinni á dag á u.þ.b. sama tíma með eða án matar. Taka skal töflur með vökva eftir þörfum (sjá kafla 5.2).

Beintap og beinþynning

Mælt er með að framkvæma DXA beinþéttnimælingu (dual X ray absorptiometry) eftir eins árs meðferð. Mælt er með að framkvæma DXA beinþéttnimælingu hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir beinþynningu eða beintapi áður en meðferð með Ryeqo er hafin (sjá kafla 4.4).

Upphaf meðferðar

Útiloka verður þungun áður en meðferð með Ryeqo er hafin.

Í upphafi meðferðar verður að taka fyrstu töfluna innan 5 daga frá byrjun tíðablæðinga. Ef meðferð hefst á einhverjum öðrum degi tíðahringsins geta óreglulegar og/eða miklar blæðingar orðið í upphafi.

Taka má Ryeqo samfelld. Íhuga skal að stöðva meðferð þegar tíðahvörf hefjast þar sem vitað er að einkenni bæði vöðvaæxla í legi og legslímuflakks geta minnkað við tíðahvörf.

Getnaðarvarnareiginleikar Ryeqo

Stöðva þarf meðferð með hormónagetnaðarvörnum fyrir upphaf meðferðar þar sem samhliðanotkun hormónagetnaðarvarna er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3).

Nota verður getnaðarvörn án hormóna í a.m.k. 1 mánuð eftir upphaf meðferðar með Ryeqo.

Eftir a.m.k. eins mánaðar notkun hindrar Ryeqo egglos hjá konum sem taka ráðlagðan skammt og veitir fullnægjandi getnaðarvörn.

Upplýsa skal konur sem geta orðið þungaðar um að egglos byrjar aftur fljótt eftir að meðferð er hætt. Því skal ræða viðeigandi getnaðarvarnir við sjúklinginn áður en meðferð er hætt og hefja þarf notkun annarrar getnaðarvarnar strax eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Töflur sem gleymast

Ef gleymist að taka eina töflu verður að taka töfluna sem gleymdist eins fljótt og hægt er og halda síðan áfram næsta dag með því að taka töflu á venjulegum tíma.

Ef gleymist að taka tvær eða fleiri töflur í fleiri daga samfelld gæti getnaðarvörn verið skert. Nota skal getnaðarvörn án hormóna næstu sjö daga meðferðar (sjá kafla 4.6).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ryeqo er ekki ætlað til notkunar hjá öldruðum samkvæmt ábendingum.

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á skammtaaðlögun Ryeqo hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin þörf er á skammtaaðlögun Ryeqo hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki má nota Ryeqo hjá konum með verulegan lifrarsjúkdóm ef lifrarpróf eru ekki orðin eðlileg á ný (sjá kafla 4.3).

Börn

Notkun Ryeqo á ekki við hjá börnum undir 18 ára aldri við einkennum vöðvaæxlis í legi. Öryggi og verkun Ryeqo hjá börnum yngri en 18 ára við meðferð við legslímuflakki hefur ekki verið staðfest. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Ryeqo má taka með eða án matar. Taka skal töflur með vökva eftir þörfum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

- Segarekskvilli í bláæðum eða saga um slíkt (t.d. segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegarek).
- Hjarta- og æðasjúkdómur með slagæðasegareki eða saga um slíkt (t.d. hjartadrep, heilablóðfall, blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta).
- Þekkt segamyndunarhneigð (t.d. skortur á C-próteini, S-próteini eða andþrombíni eða þol gegn virkjuðu C-próteini (APC-resistance), þ.m.t. Factor V Leiden (sjá kafla 4.4)).
- Þekkt beinþynning
- Höfuðverkir með staðbundnum taugaeinkennum eða mígrenishöfuðverkir með fyrirboða (sjá kafla 4.4).
- Þekkt kynhormónaháð illkynja æxli eða grunur um slíkt (t.d. í kynfærum eða brjóstum).
- Æxli í lifur eða saga um slíkt (góðkynja eða illkynja) (sjá kafla 4.4).
- Verulegur lifrarsjúkdómur eða saga um slíkt ef lifrarpróf eru ekki orðin eðlileg á ný.
- Þungun eða grunur um þungun, og brjóstagið (sjá kafla 4.6).
- Blæðing frá kynfærum af óþekktri orsök.
- Samhliða notkun hormónagetnaðarvarnar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ryeqo má eingöngu ávísa að lokinni vandlegri greiningu.

Læknisskoðun

Fyrir upphaf meðferðar eða þegar meðferð með Ryeqo er hafin á ný þarf að skrá heildarsjúkrasögu (þ.m.t. fjölskyldusögu). Mæla skal blóðþrýsting og framkvæma læknisskoðun með tilliti til frábendinga (sjá kafla 4.3) og varnaðarorða við notkun (sjá kafla 4.4). Meðan á meðferðinni stendur skal framkvæma reglulegar skoðanir í samræmi við hefðbundnar klínískar venjur.

Hætta verður notkun hormónagetnaðarvarna áður en meðferð með Ryeqo hefst (sjá kafla 4.3). Nota verður getnaðarvörn án hormóna í a.m.k. einn mánuð eftir upphaf meðferðar. Útiloka verður þungun áður en meðferð með Ryeqo hefst eða er hafin á ný.

Hætta á segarekskvillum

Notkun lyfja sem innihalda estrógen og prógestógen auka hættuna á slagæða- eða bláæðasegareki samanborið við það þegar slík lyf eru ekki notuð.

Hætta á slagæðasegareki eða bláæðasegareki með notkun Ryeqo hefur ekki verið staðfest. Ryeqo inniheldur estrógen og prógestógen í skömmum sem eru lægri en í samsettum hormónagetnaðarvörnum og eru samsett með relugolix, sem er viðtakahemill gónadótrópínleysandi hormóns (GnRH) sem bælir framleiðslu estrógens og prógesteróns í eggjastokkum. Magn estradíóls við notkun Ryeqo er á því bili sem sjá má snemma á eggbússtigi tíðahringsins (sjá kafla 5.1).

Ef fram kemur slagæðasegarek eða bláæðasegarek verður að hætta meðferð tafarlaust. Ekki má nota Ryeqo hjá konum sem hafa fengið eða eru með bláæða- eða slagæðasegarekssjúkdóm (sjá kafla 4.3).

Áhættuþættir varðandi bláæðasegarek

Hættan á fylgikvillum tengdum bláæðasegareki hjá konum sem nota lyf sem inniheldur estrógen og prógestógen kann að aukast verulega hjá konum með fleiri áhættuþætti, einkum ef margir áhættuþættir eru fyrir hendi (sjá töflu 1 hér fyrir neðan).

Tafla 1. Áhættuþættir varðandi bláæðasegarek

Áhættuþáttur	Athugasemd
Offita (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m ²)	Áhætta eykst verulega eftir því sem líkamsþyngdarstuðull hækkar.
Langvarandi kyrrseta, viðamikil skurðaðgerð eða alvarlegir áverkar	Við slíkar aðstæður er ráðlegt að hætta notkun lyfsins (ef um er að ræða valbundna skurðaðgerð, minnst fjórum vikum fyrr) og að hefja hana ekki á ný fyrr en tveimur vikum eftir að fullri hreyfingu er náð.
Jákvæð fjölskyldusaga (bláæðasegarek) hjá systkini eða foreldri, einkum nokkuð snemma á ævinni, t.d. fyrir 50 ára aldur.	Ef grunur leikur á arfgengum áhættuþætti skal vísa konunni til sérfræðings til að fá ráðleggingar áður en lyfið er notað.
Aðrir læknisfræðilegir kvillar sem tengjast bláæðasegareki	Krabbamein, rauðir úlfar, blóðlýsuþvageitrunarheilkenni, langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum (Crohns sjúkdómur eða sáraristilbólga) og sigðkornasjúkdómur.
Hærri aldur	Einkum yfir 35 ára.

Íhuga þarf aukna hættu á segareki á meðgöngu, og einkum fyrstu 6 vikum eftir fæðingu (sjá „Meðganga og brjóstgjöf“ í kafla 4.6).

Einkenni um bláæðasegarek (segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegarek)

Ef einkenni koma fram skal ráðleggja konum að leita læknishjálpar tafarlaust og láta lækninn vita um töku Ryeqo.

Einkenni um segamyndun í djúpum bláæðum geta m.a. verið:

- þroti í öðrum fótlegg og/eða fæti eða í bláæð fótleggjar;
- verkur eða eymsli í fótlegg sem hugsanlega koma aðeins fram þegar staðið er eða við göngu;
- aukinn hiti í fótleggnum; roði eða upplitun húðar á fótlegg.

Einkenni um lungnasegarek geta m.a. verið:

- skyndileg óútskýrð mæði eða tíð öndun;
- skyndilegur hósti sem kann að hafa í för með sér blóðhósta;
- mikill verkur fyrir brjósti;
- veruleg ringlun eða sundl;
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

Sum þessara einkenna (t.d. „mæði“, „hósti“) eru ósértæk og kunna að verða ranglega talin sem algengari eða síður alvarlegir kvillar (t.d. sýking í öndunarvegi).

Áhættuþættir varðandi slagæðasegarek

Í faraldsfræðilegum rannsóknum hefur notkun lyfja sem innihalda estrógen/prógéstógen verið tengd aukinni hættu á slagæðasegareki (hjartadrepi) eða heilablóðfalli (t.d. skammvinnu blóðþurrðarkasti, slagi). Tilfelli slagæðasegareks geta verið banvæn.

Hættan á fylgikvillum tengdum slagæðasegareki hjá konum sem nota lyf sem inniheldur estrógen og prógéstógen kann að aukast verulega hjá konum með fleiri áhættuþætti, einkum ef margir áhættuþættir eru fyrir hendi (sjá töflu 2 hér fyrir neðan).

Tafla 2. Áhættuþættir varðandi slagæðasegarek

Áhættuþáttur	Athugasemd
Hærrí aldur	Einkum yfir 35 ára.
Reykingar	Ráðleggja skal konum að reykja ekki ef þær vilja nota þetta lyf.
Háþrýstingur	
Offita (líkamsþyngdarstuðull yfir 30 kg/m ²)	Áhætta eykst verulega eftir því sem líkamsþyngdarstuðull hækkar.
Jákvæð fjölskyldusaga (slagæðasegarek) hjá systkini eða foreldri, einkum nokkuð snemma á ævinni, þ.e. fyrir 50 ára aldur.	Ef grunur leikur á arfgengum áhættuþætti skal vísa konunni til sérfræðings til að fá ráðleggingar áður en lyfið er notað.
Mígreni	Aukning á tíðni eða vægi mígrenis meðan á notkun lyfsins stendur (sem getur verið fyrirboði heilablóðfalls) getur verið ástæða til þess að hætta notkun lyfsins tafarlaust.
Aðrir læknisfræðilegir kvillar sem tengjast æðakvillum	Sykursýki, aukning hómósystemsins í blóðinu, lokusjúkdómur í hjarta og gáttatif, röskun á fitupróteinum í blóði og rauðir úlfar.

Einkenni slagæðasegareks

Ef einkenni koma fram skal ráðleggja konum að leita tafarlaust læknishjálpar og upplýsa lækninn um notkun Ryeqo.

Einkenni um heilablóðfall geta m.a. verið:

- skyndilegur dofi eða slappleiki í andliti, handlegg eða fótlegg, einkum öðrum megin í líkamanum;
- skyndilegir erfiðleikar við gang, sundl, skortur á jafnvægi eða samhæfingu;
- skyndilegt rugl, erfiðleikar við tal eða skilning;
- skyndilegir erfiðleikar tengdir sjón á öðru eða báðum augum;
- skyndilegur, svæsinn eða langvarandi höfuðverkur án þekktrar ástæðu;
- meðvitundarleysi eða yfirlið með eða án krampa.

Tímabundin einkenni gefa til kynna að um skammvinnnt blóðþurrðarkast sé að ræða.

Einkenni um hjartadrep geta m.a. verið:

- verkir, óþægindi, þrýstingur, þyngsli, þrengsla- eða þéttingstilfinning fyrir brjósti, í handleggjum eða neðan við bringubein;
- óþægindi sem leiða út í bak, kjálka, háls, handlegg, maga;
- seddutilfinning, meltingartruflanir eða köfnun;
- svitamyndun, ógleði, uppköst eða sundl;
- mikill slappleiki, kvíði eða mæði;
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

Hætta á beinþynningu

Í kjölfar lækkunar á beinþéttni sem fram kom í upphafi og var ekki klínískt marktæk varð beinþéttni stöðug eftir 12–24 vikur meðferðar og var stöðug eftir það (samkvæmt mælingum í allt að 2 ár). Meðallækkun á beinþéttni á fyrsta ári meðferðar með Ryeqo var 0,69%. Þó kom fram lækkun um >3% hjá 21% sjúklinga. Því er mælt með að framkvæma DXA beinþéttnimælingu eftir fyrstu 52 vikur meðferðar og eftir það eins og metið er viðeigandi. Með hliðsjón af umfangi breytinga á beinþéttni þarf hugsanlega að endurmeta ávinning og áhættu af Ryeqo.

Áður en meðferð hefst hjá sjúklingum með sögu um beinbrot af litlu tilefni eða aðra áhættuþætti fyrir beinþynningu eða beintapi, þ.m.t. notkun lyfja sem geta haft áhrif á beinþéttni, skal meta ávinning og áhættu af notkun Ryeqo. Mælt er með því að framkvæmd sé DXA beinþéttnimæling áður en meðferð með Ryeqo er hafin hjá þessum sjúklingum. Ekki má hefja meðferð með Ryeqo ef áhætta sem tengist minnkaðri beinþéttni er meiri en mögulegur ávinningur meðferðar.

Æxli í lifur eða lifrarsjúkdómur

Ekki má nota Ryeqo hjá konum með góðkynja eða illkynja æxli í lifur eða lifrarsjúkdóm ef lifrarpróf eru ekki orðin eðlileg á ný (sjá kafla 4.3). Stöðva verður meðferð ef fram kemur gula.

Í klínískum rannsóknum hefur komið fram einkennalaus tímabundin hækkun alanín amínótransferasa (ALAT) a.m.k. 3 sinnum efri viðmiðunarmörk hjá < 1% einstaklinga sem fengu meðferð með Ryeqo. Bráðar óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa geta gert það að verkum að hætta verði notkun Ryeqo þar til lifrarpróf verða aftur eðlileg.

Skert nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir relugolix eykst hjá sjúklingum með miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2), þó er ekki þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 4.2). Magn relugolix sem er fjarlæggt með blóðskilun er ekki þekkt.

Breytingar á mynstri tíðablæðinga

Upplýsa skal sjúklinga um að meðferð með Ryeqo leiðir yfirleitt til minni tíðablæðinga eða tíðateppu innan fyrstu 2 mánaða meðferðar.

Við mat í viku 24 voru konur sem fengu meðferð með Ryeqo, við vöðvaæxli í legi, líklegar til að vera með tíðateppu (51,6%) eða með eðlilegan tíðarhring (15,4%) og hinar, 31,9%, höfðu óreglulegt blæðingamynstur. Við mat í viku 52 voru 70,6% kvenna sem fengu Ryeqo líklegar til að vera með tíðateppu og 58,3% í viku 104.

Hjá sjúklingum með legslímuflakk var meirihluti sjúklinga (65,2%) líklegur til að vera með tíðateppu við mat í viku 24, 76,6% við mat í viku 52 og 82,3% við mat í viku 104.

Ef blæðingar eru miklar og langvarandi verða sjúklingar að láta lækinn vita.

Getnaðarvarnareiginleikar Ryeqo

Ryeqo veitir fullnægjandi getnaðarvörn þegar það er notað í a.m.k. einn mánuð (sjá kafla 4.2). Þó skal upplýsa konur sem geta orðið þungaðar að egglos verður aftur fljótlega eftir að meðferð er hætt. Því verður að byrja að nota aðra getnaðarvörn strax eftir að meðferðinni er hætt.

Erfiðleikar við að greina þungun

Algennt er að konur sem nota Ryeqo fái tíðateppu eða minni, léttari eða styttri tíðablæðingar.

Þessi breyting á mynstri tíðablæðinga getur valdið erfiðleikum við að greina þungun tímanlega. Taka skal þungunarpróf ef grunur er um þungun og hætta meðferð ef þungun er staðfest.

Sig eða losnun vöðvaæxlis úr legi

Vöðvaæxli í undirslímu legsins eru algeng (hjá 15% til 20% kvenna með vöðvaæxli í legi) og þessi æxli geta í sumum tilvikum sigið gegnum legháls eða losnað burt, stundum með tímabundinni versnun blæðinga frá legi. Ráðleggja þarf konum sem eru með staðfest eða grun um vöðvaæxli í undirslímu legsins um mögulegt sig eða losnun vöðvaæxlis úr legi þegar þær fá meðferð með Ryeqo og að hafa skuli samband við lækinn ef fram kemur mikil blæðing eftir að einkenni blæðinga hafa batnað við meðferð með Ryeqo.

Þunglyndi

Fylgjast skal vandlega með konum með sögu um þunglyndi og hætta notkun Ryeqo ef vart verður við alvarlegt þunglyndi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um tengsl Ryeqo eða annarra lyfja sem

innihalda estradíól og prógestógen og nýgengi þunglyndis eða versnun þunglyndis sem fyrir er. Ráðleggja skal konum að hafa samband við lækinn ef skapbreytingar og einkenni þunglyndis koma fram, þ.m.t. í byrjun meðferðar.

Háþrýstingur

Þó greint hafi verið frá lítilliga hækkuðum blóðþrýstingi hjá konum sem nota Ryeqo er klínískt marktæk hækkun mjög sjaldgæf. Ef vart verður við viðvarandi klínískt marktækan háþrýsting meðan á notkun Ryeqo stendur skal veita meðferð við háþrýstingi og meta ávinning áframhaldandi meðferðar. Ef meðferð með Ryeqo er hætt má hefja notkun á ný ef eðlilegum blóðþrýstingsgildum er náð með háþrýstingsmeðferð.

Sjúkdómur í gallblöðru

Tilkynnt hefur verið um tilkomu eða versnun kvilla á borð við sjúkdóm í gallblöðru, gallsteina og bólgur í gallblöðru með notkun estrógens og prógestógens, þ.m.t. Ryeqo, en sannanir um tengsl við Ryeqo eru ekki afgerandi.

Rannsóknaniðurstöður

Notkun estrógens og prógestógens getur haft áhrif á niðurstöður ákveðinna rannsókna, m.a. lífefnafræðileg gildi á virkni lifrar, skjaldkirtils, nýrnahetta og nýrna, þéttni (burðar)próteina í plasma, t.d. barkstera-bindandi glóbúlíns og hlutfalls lípíðs/lípópróteins, gildi umbrota kolvetna og gildi blóðstorknunar og fibrínsundrunar. Breytingarnar haldast almennt innan eðlilegra gilda.

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ráðleggingar varðandi milliverkanir við Ryeqo eru byggðar á mati á milliverkunum fyrir einstaka efnisþætti.

Möguleiki á að önnur lyf hafi áhrif á efnisþætti Ryeqo

Relugolix

P-glykóprótein (P-gp) hemlar til inntöku:

Ekki er mælt með notkun Ryeqo samhliða P-gp hemlum til inntöku. Relugolix er hvarfefni P-gp (sjá kafla 5.2) og í milliverkunarrannsókn með erýtrómýcín, sem er P-gp-hemill og meðalöflugur cýtókróm P450 (CYP) 3A4 hemill, jókst AUC 4,1-falt og hámarksþéttni (C_{max}) relugolix 3,8-falt. Samhliðanotkun P-gp hemla getur aukið útsetningu fyrir relugolixi, þ.m.t. tiltekin sýklalyf (t.d. erýtrómýcín, klarítrómýcín, gentamícín, tetracyklín), sveppalyf (ketókónazól, ítrakónazól), blóðþrýstingslækkandi lyf (t.d. carvedílol, verapamíl), lyf við hjartsláttaróreglu (t.d. amíódarón, drónedarón, própafenón, kínidín), lyf við hjartaöng (t.d. ranólazín), cýklósporín, HIV eða lifrabólgu C veiru (HCV) próteasahemlar (t.d. rítónavír, telaprevír). Ef ekki er komist hjá samhliða notkun P-gp hemils til inntöku sem tekinn er einu sinni eða tvisvar á sólarhring (t.d. azitrómýcín) skal fyrst taka inn Ryeqo og láta líða að minnsta kosti 6 klukkustundir þar til P-gp hemillinn er tekinn inn. Fylgjast skal örar með merkjum um aukaverkanir hjá þessum sjúklingum.

Öflugir cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) og/eða P-gp örvar:

Ekki er mælt með gjöf Ryeqo samhliða öflugum CYP3A4 og/eða P-gp örvum. Í klínískri milliverkunarrannsókn með rífampicín, sem er öflugur CYP3A4 og P-gp örvi lækkaði C_{max} relugolix um 23% og AUC lækkaði um 55%. Lyf sem valda öflugri örvun CYP3A4 og/eða P-gp, svo sem krampastillandi lyf (t.d. karbamazepín, tópiramat, fenýtóín, fenóbarbital, primidón, oxkarbazepín,

felbamat), sýklalyf (t.d. rífampicín, rífabútín, griseófulvín), jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), bósentan og HIV eða HCV próteasahemlar (t.d. rítónavír, bóceprevír, telaprevír) og bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (t.d. efavírenz) geta dregið úr plasmabættni relugolix og þannig hugsanlega dregið úr áhrifum meðferðar.

CYP3A4 hemlar

Samhliðanotkun relugolix með öflugum CYP3A4 hemlum sem ekki hamla P-gp (vorikónasól) jök ekki útsetningu fyrir relugolix á klínískt marktækan hátt. Í klínískri milliverkunarrannsókn breytti samhliða notkun með atorvastatíni, sem er veikur CYP3A4 hemill, sömuleiðis ekki útsetningu relugolix með klínískt marktækum hætti.

Áhrif annarra lyfja, sem gefin eru samhliða, á útsetningu fyrir relugolixi úr klínískum rannsóknum og ráðleggingar eru teknar saman í töflu 3.

Tafla 3. Áhrif annarra lyfja, sem gefin eru samhliða, á útsetningu fyrir relugolixi ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} ; eftir minnkandi umfangi) úr klínískum rannsóknum og ráðleggingar

Skammtaáætlun milliverkandi lyfs	Skammtaáætlun relugolix	Breyting á $AUC_{0-\infty}$ fyrir relugolix	Breyting á C_{max} fyrir relugolix	Ráðleggingar
erýtrómýcín 500 mg fjórum sinnum á sólarhring, margir skammtar	40 mg, stakur skammtur	4,1-föld ↑	3,8-föld ↑	Samhliðanotkun Ryeqo og erýtrómýcíns og annarra P-gp hemla til inntöku er ekki ráðlögð.
azitrómýcín 500 mg, stakur skammtur	120 mg, stakur skammtur**	1,5-föld ↑	1,6-föld ↑	Ef ekki er komist hjá notkun samhliða P-gp hemli til inntöku sem tekinn er einu sinni eða tvisvar á sólarhring (t.d. azitrómýcín) skal fyrst taka inn Ryeqo og láta líða að minnsta kosti 6 klukkustundir þar til P-gp hemillinn er tekinn inn. Fylgjast skal oftast með merkjum um aukaverkanir hjá þessum sjúklingum.
azitrómýcín 500 mg, stakur skammtur 6 klst. eftir gjöf relugolix		1,4-föld ↑	1,3-föld ↑	
vorikónasól 200 mg tvisvar á sólarhring, margir skammtar	40 mg, stakur skammtur	51% ↑	21% ↑	Ekki er mælt með skammtabreytingum við gjöf relugolix samhliða CYP3A4 hemlum sem ekki hamla P-gp
flúkónasól 200 mg einu sinni á sólarhring, margir skammtar	40 mg, stakur skammtur	19% ↑	44% ↑	
atorvastatín 80 mg einu sinni á sólarhring, margir skammtar	40 mg, stakur skammtur	5% ↓	22% ↓	
rífampicín 600 mg einu sinni á sólarhring, margir skammtar	40 mg, stakur skammtur	55% ↓	23% ↓	Ekki er mælt með gjöf Ryeqo samhliða rífampicíni eða öðrum samsettum P-gp og öflugum CYP3A4 örvum þar sem verkun relugolix-þáttar Ryeqo gæti minnkað.

*Gögn skráð sem x-föld breyting tákna hlutfall milli samtímis gjafar og relugolix eingöngu. Gögn skráð sem % breyting tákna % hlutfallslegan mun samanborið við relugolix eingöngu.

**Nánari upplýsingar eru í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Orgovyx, áhrif á 40 mg skammt voru ekki rannsökuð en búist er við að þau séu meiri.

Aukning er táknuð sem “↑”, minnkun sem “↓”.

AUC = flatarmál undir (blóðþéttni)ferli; C_{max} = hámarksþéttni

Estradíól og noretísterónasetat

CYP3A4 hemlar:

Lyf sem hamla virkni umbrotsensíma lyfja í lifur, t.d. ketókonazol, geta aukið þéttni estrógen- og noretísterónefnisþátta Ryeqo í blóðrás.

CYP ensím örvar:

Umbrot estrógena og prógestagena geta aukist við samhliða notkun lyfja sem vitað er að örva ensím sem umbrjóta lyf, sér í lagi cýtókróm P450 ensím, á borð við krampastillandi lyf (t.d. fenóbarbital, fenýtóín, karbamazepín) og sýklalyf (t.d. rífampisín, rífabútín, nevírapín, efavírenz).

Þó vitað sé að rítónavír, telaprevír og nelfínavír eru öflugir hemlar, eru þeir einnig örvar og geta dregið úr útsetningu estrógena og prógestagena.

Jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) geta örvað umbrot estrógena og prógestagena. Aukin umbrot estrógens geta í klínísku tilliti leitt til minnkaðra áhrifa hvað varðar vörn gegn beintapi. Því er ekki mælt með notkun lifransímörva samhliða Ryeqo til lengri tíma.

Möguleiki á að efnisþættir Ryeqo hafi áhrif á önnur lyf

Relugolix:

Relugolix er veikur örvi CYP3A4. Eftir samhliða gjöf með 40 mg skammti af relugolix daglega lækkaði AUC mídazolams, sem er næmt CYP3A4-hvarfefni, um 18%, og C_{max} þess lækkaði um 26%. Með hliðsjón af klínískri rannsókn á mídazolami er þó ekki gert ráð fyrir klínískt mikilvægum áhrifum relugolix á önnur CYP3A4-hvarfefni.

Relugolix er hemill viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP) *in vitro* og því var gerð milliverkunarrannsókn með rósuvasatíni, sem er hvarfefni BCRP og OATP1B1. Eftir samhliða gjöf með 40 mg skammti af relugolixi daglega lækkaði AUC rósuvasatíns um 13% og C_{max} um 23%. Þessi áhrif eru ekki talin klínískt mikilvæg og því er ekki mælt með skammtaaðlögun rósuvasatíns við samhliða notkun. Klínísk áhrif Ryeqo á önnur hvarfefni BCRP hafa ekki verið rannsökuð og mikilvægi fyrir önnur hvarfefni BCRP er ekki þekkt.

Relugolix getur valdið metnun P-gp í þörmum við 40 mg skammt, þar sem relugolix sýnir meiri en hlutfallsleg lyfjahlöf miðað við skammta á skammtabilinu 10–120 mg, sem gæti leitt til aukins frásogs lyfja sem gefin eru samhliða og eru næm hvarfefni P-gp. Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahlöfnum dabigatran etexilats (P-gp hvarfefni) kom fram við samhliðagjöf með relugolixi, því er ekki búist við klínískt marktækum áhrifum relugolix á önnur P-gp hvarfefni.

Estradíól og noretísterónasetat:

Estrógen- og prógestógenlyf gætu haft áhrif á umbrot annarra tiltekinna virkra efna. Þannig getur plasmaþéttni annað hvort aukist (t.d. cýklósporín) eða minnkað (t.d. lamótrigín) við notkun Ryeqo. Nauðsynlegt kann að vera að aðlaga skammta þessarra lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungar

Ryeqo hindrar egglos hjá konum sem taka ráðlagðan skammt og veitir fullnægjandi getnaðarvörn. Mælt er með notkun getnaðarvarnar án hormóna í einn mánuð eftir upphaf meðferðar og í sjö daga eftir að tveimur eða fleiri skömmtum hefur verið sleppt samfelld. Ekki má nota hormónagetnaðarvarnir samhliða (sjá kafla 4.3).

Upplýsa skal konur sem geta orðið þungaðar um að egglos byrjar aftur fljótt eftir að notkun Ryeqo er hætt. Áður en meðferð er hætt er því nauðsynlegt að ræða viðeigandi getnaðarvarnir við sjúklinginn og hefja þarf notkun annarrar getnaðarvarnar strax eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun relugolix á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að útsetning fyrir relugolix snemma á meðgöngu getur aukið hættu á snemmbúnu fósturláti (sjá kafla 5.3). Með hliðsjón af lyfjafræðilegum áhrifum er ekki hægt að útiloka aukaverkanir á meðgöngu.

Ryeqo má ekki nota á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Hætta skal meðferð ef þungun á sér stað.

Svo virðist sem lítil eða engin aukin hætta sé á skaðlegum áhrifum fyrir börn kvenna sem hafa í ógáti notað estrógen eða prógestógen sem getnaðarvarnarlyf til inntöku snemma á meðgöngu. Hafa verður í huga aukna hættu á bláæðasegareki á tímabilinu eftir fæðingu þegar meðferð með Ryeqo er hafin á ný (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum gefa til kynna að relugolix skiljist út í mjólk hjá mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvist relugolix eða umbrotsefna þess í móðurmjólk eða um áhrif þess á brjóstmylkinga. Fundist hefur mælanlegt magn estrógens og prógestógens í brjóstamjólk hjá konum sem fengu meðferð með estrógeni og prógestógeni. Ekki er hægt að útiloka áhrif á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti.

Ekki má gefa brjóst meðan á notkun Ryeqo stendur (sjá kafla 4.3) og í tvær vikur eftir að notkun Ryeqo er hætt.

Frjósemi

Ryeqo hamlar egglosi og veldur oft tíðateppu. Egglos og tíðablæðingar byrja fljótt aftur eftir að notkun Ryeqo er hætt (sjá kafla 5.1).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ryeqo hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir lyfsins hjá sjúklingum í meðferð við vöðvaæxli í legi eða legslímuflakki voru höfuðverkur (13,2%), hitakóf (10,3%) og blæðing frá legi (5,8%).

Aukaverkanirnar í töflu 4 eru flokkaðar eftir tíðni og líffærakerfum. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum með vöðvaexli í legi og legslímufلاك

Geðræn vandamál	
Algengar	Skapstygð Minnkuð kynhvöt*
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Sundl
Æðar	
Mjög algengar	Hitakóf
Meltingarfæri	
Algengar	Ógleði
Sjaldgæfar	Meltingartruflanir
Húð og undirhúð	
Algengar	Hármissir Ofsviti Nætursviti
Sjaldgæfar	Ofnæmisbjúgur Ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar	Liðverkir
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar	Blæðing frá legi** Þurrkur í leggöngum
Sjaldgæfar	Blaðra í brjósti Losnun vöðvaexlis úr legi

* þ.m.t. minnkuð kynhvöt, engin kynhvöt og raskanir á kynhvöt.

** þ.m.t. asatíðir (miklar tíðablæðingar), millitíðablæðingar, blæðingar frá leggöngum, blæðingar frá legi, stuttur tíðahringur (polymenorrhea) og óreglulegar tíðablæðingar

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Heilbrigðum körlum og konum hafa verið gefnir stakir skammtar af relugolix allt að 360 mg (9 sinnum ráðlagður skammtur sem er 40 mg) og þöldust þeir almennt vel.

Greint hefur verið frá ofskömmun með allt að tvöföldum ráðlögðum skammti meðan á klíniskri þróun relugolix stóð, ásamt estradíóli og noretísterónasetati án þess að tilkynnt væri um aukaverkanir. Mælt er með stuðningsmeðferð við ofskömmun. Magn relugolix, estradíóls eða noretísteróns sem er fjarlægð með blóðskilun er ekki þekkt.

Ekki hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum hjá ungum börnum eftir bráða inntöku stórra skammta af lyfjum sem innihalda estrógen. Ofskömmun estradíóls og noretísterónasetats getur valdið ógleði og uppköstum, og fráhrarfsblæðingar geta komið fyrir hjá konum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hormón heiladinguls og undirstúku og hliðstæður þeirra, andgónadótrópínleysandi hormón, ATC-flokkur: H01CC54

Verkunarháttur

Relugolix er GnRH viðtakahemill sem er ekki peptíð og binst við og hamlar GnRH viðtökum í framhluta heiladinguls. Hjá mönnum veldur hömlun GnRH viðtaka skammtaháðri minnkun á losun gulbússtýrihormóns og eggbússtýrihormóns úr framhluta heiladinguls. Við það lækkar styrkur gulbúskveikju og eggbússtýrihormóns í blóði. Lækkaður styrkur eggbússtýrihormóns kemur í veg fyrir vöxt og þroska eggbús og dregur þar með úr framleiðslu estrógens. Þegar komið er í veg fyrir mikla aukningu gulbúskveikju hamlar það egglosi og þroska gulbús, sem kemur í veg fyrir framleiðslu prógesteróns. Þar af leiðandi veitir Ryeqo fullnægjandi getnaðarvörn þegar það er notað í a.m.k. einn mánuð (sjá kafla 4.2).

Estradíól er sama hormón og líkaminn framleiðir og er öflugur örvi undirflokkka estrógenviðtaka í kjarna. Þegar utanaðkomandi estradíól er gefið dregur það úr einkennum sem tengjast estrógenskortí, svo sem einkennum tengd æðastjórn og minnkaðri beinþéttni.

Noretísterónasetat er tilbúið prógestógen. Þar sem estrógen stuðla að vexti legslímhúðar eykur óhamlað estrógen hættuna á ofvexti í legslímhúð og krabbameini. Þegar prógestógeni er bætt við dregur það úr hættu á ofvexti í slímhúð af völdum estrógens hjá konum sem ekki hafa farið í legnám.

Lyfhrif

Áhrif á hormón í heiladingli og eggjastokkum

Eftir gjöf relugolix kemur í ljós skammtaháð lækkun á þéttni gulbússtýrihormóns, eggbússtýrihormóns og estradíóls í blóði. Nær hámarks-lækkun á þéttni estradíóls kemur fram við 40 mg skammt, niður í gildi sem sjást eftir tíðahvörf. Í klínískum rannsóknum var meðalþéttni estradíóls viðhaldið í þéttni sem var að minnsta kosti 10 pg/ml hærra með Ryeqo en með relugolix eingöngu. Í 3. stigs klínískum rannsóknum með Ryeqo hjá sjúklingum með vöðvaæxli í legi var miðgildi estradíólþéttni eftir 24 vikur um það bil 33 pg/ml áður en skammtur var tekinn, og u.þ.b. 38 pg/ml hjá þeim sem voru með legslímuflack, sem samsvarar estradíólþéttni sem sjá má í upphafi eggbússtigs tíðahringsins. Prógesteróngildum hjá báðum hópum var viðhaldið í < 3,0 ng/ml með Ryeqo.

Áhrif á egglos

Í einni ferilrannsókn á heilbrigðum konum fyrir tíðahvörf dró gjöf Ryeqo einu sinni á dag í 84 daga umtalsvert úr vexti eggbús á 84 daga meðferðartímabilinu (meðalstærð ráðandi eggbús um 6 mm) og egglosi var hamlað hjá 100% kvenna samkvæmt Hoogland-Skouby skori. Eftir að meðferð var hætt fengu allar konur sem metnar voru (66 af 67) aftur egglos innan 43 daga (meðaltal 23,5 dagar).

Vöðvaæxli í legi

Verkun og öryggi yfir 24 vikna tímabil

Verkun og öryggi daglegs skammts af Ryeqo hjá sjúklingum með vöðvaæxli í legi voru rannsökuð í tveimur endurteknum, 24 vikna fjölþjóðlegum slembiröðuðum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum á aldrinum 18–50 ára með miklar tíðablæðingar tengdar vöðvaæxli í legi (rannsóknir L1 og L2). Til að geta tekið þátt í rannsókninni þurftu sjúklingar að hafa staðfest vöðvaæxli í legi með ómskoðun og blóðtap við tíðablæðingar varð að vera yfir ≥ 80 ml, metið með „alkaline hematin“ aðferðinni.

Báðar rannsóknir höfðu þrjá meðferðarhópa: Konum var slembiraðað til að fá relugolix 40 mg + estradíól 1 mg og noretísterónasetat 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) í 24 vikur, lyfleysu í 24 vikur eða relugolix 40 mg í 12 vikur og þar eftir relugolix 40 mg gefið ásamt E2/NETA í 12 vikur. Meðalaldur

kvennanna var 42 ár og líkamsþyngdarstuðull var að meðaltali 31,7 kg/m². Um það bil 49,4% kvennanna voru svartar, 44,7% voru hvítar og 5,9% voru af öðrum kynþætti.

Minnkun á miklum tíðablæðingum

Í báðum rannsóknunum var tölfræðilega marktækt hærra hlutfall svarenda sem fengu meðferð með Ryeqo, skilgreint sem magn blóðtaps við tíðablæðingar < 80 ml og a.m.k. 50% minnkun frá grunnildum á magni blóðtaps við tíðablæðingar, samanborið við lyfleysu (tafla 5). Minnkun á magni blóðtaps við tíðablæðingar kom snemma í ljós og jafnvel við fyrsta mat (vika 4). Niðurstöðurnar fyrir aðra aukaendapunkta tengda blæðingu koma fram í töflu 5. Allir lykil aukaendapunktur voru alfa stjórnaðir.

Tafla 5. Niðurstöður aðal- og valinna auka endapunkta virkni í rannsókn L1 og rannsókn L2 (vöðvaæxli í legi)

	Rannsókn L1		Rannsókn L2	
	Ryeqo (N = 128)	Lyfleysa (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Lyfleysa (N = 129)
Fjöldi (%) svarenda ^{a,b}	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Fjöldi (%) sjúklinga með blóðtap við tíðablæðingar < 80 ml	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Fjöldi (%) sjúklinga með ≥ 50% minnkun blóðtaps við tíðablæðingar	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Fjöldi (%) sjúklinga með tíðateppu ^{b,c}	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Fjöldi (%) sjúklinga með > 2 g/dl hækkun á gildum blóðrauða ^d	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Fjöldi (%) sjúklinga sem náðu NRS < 1 ^{b,e}	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Prósentubreyting á rúmmáli stærsta vöðvaæxlis í legi	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Prósentubreyting á rúmmáli legs	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a Svarandi er skilgreint sem kona með magn blóðtaps við tíðablæðingar < 80 ml og a.m.k. 50% minnkun frá grunnildum á magni blóðtaps við tíðablæðingar á síðustu 35 dögum meðferðar.

^b p-gildi < 0,0001 er samanburður á milli Ryeqo og lyfleysu lagskipt eftir grunnildi magns blóðtaps við tíðablæðingar (< 225 ml, ≥ 225 ml) og landfræðilegu svæði (Norður-Ameríka, öll önnur lönd).

^c Tíðateppa er skilgreind sem tilkynnt tíðateppa, blettablæðingar eða óveruleg blæðing (blóðtap við tíðablæðingar < 5 ml) sem styðst við fylgni við rafræna dagbók við tvær samfelldar heimsóknir.

^d Hjá sjúklingum með grunnildi blóðrauða ≤ 10,5 g/dl

^e Hjá sjúklingum með miðlungs eða mikinn sársauka við grunnildi

Skammstafanir: NRS = tölulegur matslisti; UFSQoL=einkenni vöðvaæxlis í legi og lífsgæði

Legslímuflakk

Verkun og öryggi yfir 24 vikur

Verkun og öryggi Ryeqo einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með legslímuflakk var metið í tveimur 24 vikna fjölþjóðlegum, slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og sama sniði hjá sjúklingum á aldrinum 18–50 ára með miðlungsmikla eða verulega verki tengda legslímuflakki (rannsóknir S1 og S2). Sjúklingar þurftu að vera með staðfest legslímuflakk sem var staðfest með skoðun meðan á skurðaðgerð stóð og/eða vefjafræðilega staðfestingu og vera með miðlungsmikla til verulega verki samkvæmt mati á 11 stiga tölulegum kvarða (NRS).

Í báðum rannsóknunum voru þrjár meðferðarhópar: Konum var slembraðað til að fá relugolix 40 mg + estradíól 1 mg og noretísterónasetat 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) í 24 vikur, eða lyfleysu í 24 vikur, eða relugolix 40 mg í 12 vikur og síðan relugolix 40 mg ásamt E2/NETA í 12 vikur. Sjúklingar voru gjaldgengir til þátttöku ef miðlungsmiklir eða verulegir verkir höfðu verið til staðar frá því fyrir skimunartímabil þar til eftir að undirbúningstímabili (e. run-in period) var lokið (þ.e. að minnsta kosti tvo tíðahringi). Hátt hlutfall (83,2%) rannsóknarþýðisins í rannsóknum S1 og S2 greindi frá því að hafa gengist undir fyrri skurðaðgerðir/aðgerðir vegna legslímuflakks. Lágt hlutfall (8%) rannsóknarhópsins greindi ekki frá fyrri meðferð með skurðaðgerð eða lyfjum fyrir þátttöku í rannsókninni. Við upphaf notuðu flestir sjúklinganna (92,6%) verkjalyf við verkjum í grindarholi, þar á meðal 29,1% sjúklinga í rannsókn S1 og 48,4% sjúklinga í rannsókn S2 sem notuðu ópíóíða. Aðrar lyfjameðferðir við legslímuflakki sem oftast var greint frá voru díenógest (19,4%), getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihalda estrógen og prógestógen (15,2%) og GnRH örvar (7,6%). Miðgildi aldurs kvenna var 34 ár og meðallíkamsþyngdarstuðull var 26 kg/m². Um það bil 91% kvennanna voru af hvítum kynstofni, 6% voru af svörtum kynstofni og 3% voru af öðrum kynstofnum.

Minnkun á tíðaverkjum og verkjum í grindarholi sem tengjast ekki tíðablæðingum

Í rannsóknum S1 og S2 voru tveir sameiginlegir aðalendapunkturar sem samanstóðu af 2 svörunargreiningum. Í báðum rannsóknunum kom fram tölfræðilega marktækt hærra hlutfall þeirra sem svöruðu meðferð, skilgreint sem lækun frá grunnildi á tíðaverkjum um að minnsta kosti 2,8 stig á síðustu 35 dögum meðferðar, án aukinnar verkjalyfjanotkunar (íbúprófen eða ópíóíð), skilgreint sem lækun frá grunnildi á stigum fyrir verki í grindarholi sem tengjast ekki tíðablæðingum um að minnsta kosti 2,1 stig á síðustu 35 dögum meðferðar, án aukinnar verkjalyfjanotkunar (íbúprófen eða ópíóíð) (tafla 6).

Tafla 6. Niðurstöður verkunarmats fyrir sameiginlega aðalendapunkta í rannsóknum S1 og S2 (legslímuflakki)

Skilgreining endapunkts	Rannsókn S1		Rannsókn S2	
	Ryeqo (N = 212)	Lyfleysa (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Lyfleysa (N = 204)
Fjöldi (%) svarenda fyrir tíðaverki ^{a,c}	158 (74,5%)	57 (26,9%)	155 (75,2%)	62 (30,4%)
Fjöldi (%) svarenda fyrir verki í grindarholi sem tengjast ekki tíðablæðingum (e. non-menstrual pelvic pain, NMPP) ^{b,c}	124 (58,5%)	84 (39,6%)	136 (66,0%)	87 (42,6%)

^a Svarendur voru sjúklingar með NRS-stig fyrir tíðaverki sem lækkuðu frá grunnildi fram að viku 24/meðferðarlokum um $\geq 2,8$ stig og sjúklingurinn var ekki með aukna notkun á verkjalyfjum skv. skilgreiningu rannsóknarinnar við verkjum í grindarholi í viku 24/meðferðarlok, miðað við grunnildi.

^b Svarendur voru sjúklingar með NRS-stig fyrir NMPP sem lækkuðu frá grunnildi fram að viku 24/meðferðarlokum um $\geq 2,1$ stig og sjúklingurinn var ekki með aukna notkun á verkjalyfjum skv. skilgreiningu rannsóknarinnar við verkjum í grindarholi í viku 24/meðferðarlok, miðað við grunnildi.

^c p-gildi $< 0,0001$ er samanburður á Ryeqo og lyfleysu, leiðréttur samkvæmt verkjastigum við grunnildi, tíma frá því að legslímuflakki var fyrst greint með skurðaðgerð og landfræðilegu svæði. Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga; NMPP = verki í grindarholi sem tengjast ekki tíðablæðingum; NRS = stig samkvæmt tölulegum kvarða (0=engir verkir, 10=verstu verkir, eins slæmir og hægt er að ímynda sér).

Niðurstöður fyrir lykilaukaendapunkta verkunar eru sýndar í töflu 7. Allir lykilaukaendapunkturar voru með alfa-samanburði (alpha controlled).

Tafla 7. Niðurstöður verkunarmats fyrir valda aukaendapunkta í rannsóknum S1 og S2 (legslímuflakki)

Skilgreining endapunkts	Rannsókn S1		Rannsókn S2	
	Ryeqo (N = 212)	Lyfleysa (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Lyfleysa (N = 204)

Breyting á EHP-30- verkjakvarða (pain domain score), meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja) ^{a,b}	-33,8 (1,83)	-18,7 (1,83)	-32,2 (1,68)	-19,9 (1,69)
Breyting á meðaltali NRS-kvarða fyrir tíðaverki, meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja) ^{a,b}	-5,1 (0,19)	-1,8 (0,19)	-5,1 (0,19)	-2,0 (0,19)
Breyting á meðaltali NMPP NRS-kvarða, meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja) ^{a,b}	-2,9 (0,18)	-2,0 (0,18)	-2,7 (0,17)	-2,0 (0,17)
Breyting á meðaltali samfarasársauka á NRS- kvarða, meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja) ^{a,b}	-2,4 (0,21)	-1,7 (0,22)	-2,4 (0,19)	-1,9 (0,19)
Hlutfall sjúklinga sem ekki nota ópíóíða sem eru skilgreindir samkvæmt rannsóknaráætlun við verkjum sem tengjast legslímufلاكki, n (%) ^c	182 (85,8%)	162 (76,4%)	169 (82,0%)	135 (66,2%)

^a Meðaltöl minnstu fervika voru byggð á líkani fyrir blönduð áhrif þar sem meðferð, grunnildi, heimsókn, landfræðileg svæði (Norður-Ameríka, önnur lönd), tími frá því að legslímufلاكki var fyrst greint með skurðaðgerð (< 5 ár, ≥ 5 ár) og gagnkvæm áhrif meðferðar í hverri heimsókn (treatment-by-visit interaction) voru talin með sem föst áhrif; heimsókn var einnig tekin inn í líkanið sem handahófskennd áhrif hjá hverjum sjúklingi og gert var ráð fyrir ómótuðu samdreifnisfylki (covariance matrix).

^b Breyting frá grunnildum fram að viku 24 / lokum meðferðar

^c Við viku 24 / lok meðferðar

Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga; NETA = noretísterónasetat; NMPP = verkir í grindarholi sem tengjast ekki tíðablæðingum; NRS = tölulegur kvarði.

Mælingar á beinþéttni yfir 104 vikur

Áhrif Ryeqo á beinþéttni voru metin með DXA beinþéttnimælingu í viku 12, 24, 36, 52 og 104. Alls 477 konur með vöðvaæxli í legi sem kláruðu 24 vikna lykilrannsóknirnar (rannsókn L1 og L2) voru skráðar í 28 vikna, opna eins arms framhaldsrannsókn (rannsókn L3) þar sem allar konur fengu Ryeqo. Alls 228 konur sem luku framhaldsrannsókninni voru skráðar í viðbótarrannsókn sem stóð yfir í 52 vikur (slembiröðuð fráhrvarfsrannsókn) þar sem þeim var slembiraðað á ný til að fá annaðhvort Ryeqo eða lyfleysu. Alls tóku 802 konur með legslímufلاكki sem luku 24 vikna lykilrannsóknunum (rannsókn S1 og S2) þátt í framhaldsrannsókninni (rannsókn S3) þar sem allir sjúklingar fengu Ryeqo. Mælingar á beinþéttni á 104 vikna tímabili hjá sjúklingum með vöðvaæxli í legi og legslímufلاكki eru teknar saman í töflu 8.

Tafla 8. Beinþéttnimælingar yfir 104 vikur hjá sjúklingum með vöðvaæxli í legi og legslímufلاك

	<u>Ryeqo</u> (N = 672)	<u>Lyfleysa</u> (N = 672)
Lendarhluti hryggjar (L1 - L4)		
Rannsókn L1 og L2, S1 og S2		
Vika 12		
N	553	545
% breyting meðaltals minnstu fervika ^a	-0,56	0,15
(95% CI)	(-0,77; -0,36)	(-0,05; 0,36)
Vika 24		
N	528	516
% breyting meðaltals minnstu fervika ^a	-0,59	0,13
(95% CI)	(-0,82; -0,37)	(-0,09; 0,36)
Rannsókn L3 og S3	<u>Ryeqo</u>	<u>Lyfleysa</u> → <u>Ryeqo</u>
Vika 36		
N	387	379
% breyting meðaltals minnstu fervika ^a	-0,66	-0,00
(95% CI)	(-0,93; -0,40)	(-0,27; 0,26)
Vika 52		
N	365	351
% breyting meðaltals minnstu fervika ^a	-0,69	-0,30
(95% CI)	(-1,00; -0,38)	(-0,61; 0,01)
Slembiröðuð fráhrvarfsrannsókn og rannsókn S3	<u>Ryeqo</u>	<u>Lyfleysa^b</u>
Vika 104		
N	221	229
% breyting meðaltals minnstu fervika ^a	-0,40	-0,18
(95% CI)	(-0,82; 0,02)	(-0,60; 0,23)

Skammstafanir: CI = öryggisbil, N = fjöldi sjúklinga

^a % breyting frá grunnildi;

^b Meirihluti sjúklinganna sem var slembiraðað í lyfleysuhópin í slembiröðuðu fráhrvarfsrannsókninni fékk meðferð með Ryeqo innan u.þ.b. 2 tíðahringja eftir að miklar tíðablæðingar höfðu byrjað aftur.

Í Ryeqo-hópnum var prósentubreyting meðaltals minnstu fervika frá grunnildi beinþéttni við lendarhluta hryggjar til viku 52 -0,69% og viku 104 -0,40%.

Á 12 mánaða tímabili eftir að notkun Ryeqo var hætt kom fram bati eða leitni í átt að bata við lendarhluta hryggjar hjá 100% þeirra kvenna með legslímufلاك sem uppfylltu viðmið um beinþynningu.

Beinþéttni yfir 12 vikur hjá konum með vöðvaæxli í legi og legslímufلاك sem fengu meðferð með relugolix einlyfjameðferð

Hjá konum sem fengu meðferð með relugolix einlyfjameðferð í 12 vikur í rannsóknum L1 og L2, S1 og S2, minnkaði beinþéttni við lendarhluta hryggjar um -1,86% frá grunnildi. Munurinn á

prósentubreytingu beinþéttni á milli kvenna sem fengu meðferð með Ryeqo og relugolix einlyfjameðferð við viku 12 var tölfræðilega marktækur, sem sýndi fram á áhrif þess að nota relugolix ásamt E2/NETA (Ryeqo) til að draga úr beinmissi.

Til að skoða verkun Ryeqo í samhengi við prósentubreytingu á beinþéttni yfir 52 vikna meðferð var áhorfsrannsókn framkvæmd hjá konum á sama aldri sem ekki höfðu fengið meðferð og voru með vöðvaæxli í legi og legslímufلاك, til að meta langsníðs beinþéttni hjá konum á aldrinum 18–50 ára sem enn höfðu tíðablæðingar (rannsókn á gangi sjúkdóms). Á þessu 52 vikna eftirlitstímabili varð lítilsháttar breyting á beinþéttni með Ryeqo samanborið við þýði kvenna á sama aldri sem enn höfðu tíðablæðingar og voru með vöðvaæxli í legi og legslímufلاك.

Áhrif á legslímhúð

Í klínískum rannsóknum komu engin tilfelli ofvaxtar í legslímhúð eða krabbameins í legslímhúð, sem metið var með vefjasýni, fram hjá konum sem fengu meðferð með Ryeqo í allt að 52 vikur.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Ryeqo hjá öllum undirhópum barna við meðferð á sléttvöðvaæxli í legi eða legslímufلاكki (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfabreytur fyrir relugolix, estradíól (E2), heildar estrón (E1) og noretísterón (NET) eftir inntöku einnar Ryeqo töflu hjá fastandi heilbrigðum konum eftir tíðahvörf eru teknar saman í töflu 9.

Tafla 9. Lyfjahvarfabreytur fyrir relugolix, estradíól, heildar estrón og noretísterón hjá konum eftir tíðahvörf eftir stakan skammt

	Relugolix	Estradíól (E2)	Ósamtengt estrón (E1)	Noretísterón (NET)
AUC _{0-∞} (ng*klst./ml eða pg*klst./ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4.126 (1.650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/ml eða pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T _{max} (klst.)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
Loka t _{1/2} (klst.)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Skammstafanir: AUC_{0-∞} = flatarmál undir þéttni-tímaferli frá tímanum 0 og framreiknað út í hið óendanlega; C_{max} = hámarksþéttni sem kom fram; E1 = estrón; E2 = estradíól; NET = noretísterón; T_{max} = tími fram að hámarksþéttni; t_{1/2} = helmingunartími

Athugasemd: Lyfjahvarfabreytur leiðréttar við grunnildi fyrir estradíól og ósamtengt E1 koma fram í þessari töflu. Hreint meðaltal og staðalfrávik eru sýnd nema fyrir t_{max}, þar sem sýnd eru miðgildi og bil (lágmark, hámark). AUC_{0-∞} er sett fram í ng*klst./ml fyrir relugolix og NET og í pg*klst./ml fyrir ósamtengt E2 og ósamtengt E1. C_{max} er sett fram í ng/ml fyrir relugolix og NET og í pg/ml fyrir ósamtengt E2 og ósamtengt E1.

Lyfjahvarfabreytur fyrir relugolix, estradíól (E2), heildar estrón (E1) og noretísterón (NET) í jafnvægi eftir gjöf Ryeqo einu sinni á dag í 6 vikur hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf eru teknar saman í töflu 10.

Tafla 10. Lyfjahvarfabreytur eftir marga skammta fyrir relugolix, estradíól, heildar estrón og noretísterón hjá konum fyrir tíðahvörf

	Relugolix	Estradíól (E2)	Ósamtengt estrón (E1)	Noretísterón (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*klst./ml eða pg*klst./ml)	157 (94,7)	784 (262)	4.450 (1.980)	25,5 (11,4)

	Relugolix	Estradíól (E2)	Ósamtengt estrón (E1)	Noretísterón (NET)
C_{max} (ng/ml eða pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T_{max} (klst.)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1, 2)
Virkur $t_{1/2}$ (klst.)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Skammstafanir: AUC_{0-24} = flatarmál undir þéttni-tímaferli milli skammta (24); C_{max} = hámarksþéttni sem kom fram; E1 = estrón; E2 = estradíól; NET = noretísterón; t_{max} = tími fram að hámarksþéttni.

Ath.: Hreint meðaltal og staðalfrávik eru sýnd nema fyrir t_{max} , þar sem sýnd eru miðgildi og bil (lágmark, hámark). AUC_{0-24} er sett fram í ng*klst./ml fyrir relugolix og NET og í pg*klst./ml fyrir ósamtengt E2 og ósamtengt E1. C_{max} er sett fram í ng/ml fyrir relugolix og NET og í pg/ml fyrir ósamtengt E2 og ósamtengt E1. Virkur helmingunartími relugolix er áætlaður frá hlutföllum uppsöfnunar byggt á AUC gildum eftir gjöf margra skammta af relugolix 40 mg.

Frásög

Frásög relugolix eftir inntöku fer aðallega fram fyrir tilstilli P-gp útlæðisferjunnar, en relugolix er hvarfefni hennar. Eftir inntöku frásogast relugolix hratt og nær fyrsta hámarki 0,25 klst. eftir gjöf og síðan einum eða fleiri frásogstoppum í allt að 12 klst. eftir gjöf. Nýting Relugolix er 11,6%. Eftir gjöf Ryeqo með fituríkri, hitaeiningaríkri máltíð lækkaði $AUC_{0-\infty}$ um 38% og C_{max} um 55% fyrir relugolix, samanborið við þegar lyfið var tekið á fastandi maga.

Eftir inntöku staks skammts af Ryeqo á fastandi maga hækkaði styrkur óbundins estradíóls hægt og meðalstyrkur náði hámarki 8 klst. eftir skammtagjöf. Eftir gjöf Ryeqo að lokinni fituríkri, hitaeiningaríkri máltíð sáust engin klínískt marktæk áhrif fæðu á útsetningu fyrir estradíóli eða umbrotsefnum estrógens.

Eftir inntöku umbrotnar noretísterónasetat hratt niður í noretísterón í þörmum og lifur. Eftir inntöku staks skammts af Ryeqo á fastandi maga var styrkur noretísteróns fyrst mælanlegur 0,5 klst. eftir skammtinn og hækkaði hratt eftir það og meðalstyrkur náði hámarki innan einnar klukkustundar.

Áhrif matar

Gjöf með mat lækkaði AUC um 38% og C_{max} um 55%, fyrir relugolix, samanborið við þegar lyfið var tekið á fastandi maga. Hins vegar er minni útsetning fyrir relugolix ekki talin vera klínískt mikilvæg. Engin klínískt mikilvæg áhrif matar á útsetningu fyrir estradíóli, umbrotsefnum estrógens eða noretísteróns komu fram.

Dreifing

Relugolix binst 68% til 71% plasmapróteinum í mönnum með hlutfall heilblóðs á móti plasma sem nemur að meðaltali 0,78. Estradíól og noretísterón í blóði bindast að svipuðu leyti við kynhormónabindandi glóbúlín (36% til 37%) og við albúmín (61%), en aðeins um 1–2% er óbundið. Gildi dreifingarrúmmáls (V_z) sem nemur 19×10^3 l sem fengið er úr rannsókn á nýtingu eftir gjöf í bláæð bendir til þess að relugolix dreifist víða í vefi. Dreifing útræns og innræns estradíóls er svipuð. Estrógen dreifast víða í líkamanum og er almennt að finna í meira magni í marklíffærum kynhormóna.

Umbrot

Rannsóknir *in vitro* benda til þess að helstu CYP ensím sem stuðla að heildar oxunarumbrotum relugolix í lifur séu CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) með oxunarumbrotsefnin „umbrotsefni-A“ sem myndast fyrir tilstilli CYP3A4/5 og „umbrotsefni-B“, sem myndast fyrir tilstilli CYP2C8.

Umbrot innræns og útræns estradíóls eru svipuð. Umbrot estradíóls fara aðallega fram í lifur og þörmum en einnig í marklíffærum og fela í sér myndun minna virkra eða óvirkra umbrotsefna, þ.m.t. estróns, katekólestrogens og nokkurra estrógensúlfata og glúkúróníða. Estrógen skilst út í galli, er vatnsrofið og endurfrásogað (lifrarumbrot) og skilst aðallega út í þvagi á líffræðilega óvirku formi.

CYP450-ensím, aðallega CYP1A2, CYP1A2 (utan lifrar), CYP3A4, CYP3A5, og CYP1B1 og CYP2C9 taka þátt í oxun extróns og estradíóls.

Mikilvægustu umbrotsefni noretísteróns eru ísómerur 5alfa-tvíhýdró-noretísteróns og tetrahýdró-noretísteróns, sem skiljast aðallega út í þvagi sem sulfat eða glúkúróníð samtengingar.

Brotthvarf

Eftir frásög hverfur u.þ.b. 20% af relugolix brott sem óbreytt virkt efni í þvagi og 80% hverfur brott gegnum umbrot eftir mörgum litlum umbrotsleiðum og/eða með seytingu frá lifur sem óbreytt virkt efni. U.þ.b. 38% af gefnum skammti skilst út sem umbrotsefni (önnur en umbrotsefni C) í hægðum og þvagi. Umbrotsefni C, sem myndast af völdum þarmasmáflóru, er aðalumbrotsefnið í hægðum (51%) og endurspeglar enn frekar virkt efni sem ekki frásogast.

Meðalhelmingunartími lokastigs brotthvarfs ($t_{1/2}$) fyrir relugolix, estradíól og noretísterón eftir stakan skammt af Ryeqo töflu er 61,5 klst., 16,6 klst. og 10,9 klst., í sömu röð. Relugolix nær jafnvægi eftir 12 til 13 daga gjöf einu sinni á dag. Uppsöfnun relugolix við gjöf einu sinni á dag er u.þ.b. tvöföld, sem endurspeglar virkan helmingunartíma sem nemur u.þ.b. 25 klst. og styður það við gjöf relugolix einu sinni á dag.

Greint er frá því að uppsöfnun E2 og NET við gjöf einu sinni á dag sé 33% til 47%. Þó má búast við að uppsöfnun E2 sé svipuð eða lítillega minni við gjöf ásamt relugolix, sem er veikur örvi umbrota af völdum CYP3A í þörmum (áður en altæk útsetning á sér stað).

Línulegt/ólínulegt samband

Relugolix tengist meira en hlutfallslegri hækkun á útsetningu með tilliti til skammtastærðar, innan skammtabilsins 1 til 80 mg, sem er mest áberandi við skammta sem eru stærri en 20 mg; og talið er að tengist metnun P-gp í þörmum, sem bætir aðgengi við inntöku. Lyfjahlvörf relugolix við daglega 40 mg skammta eru óháð tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahlvörfabreytur með stökum skammti voru þær sömu hjá japönskum og hvítum heilbrigðum einstaklingum, sem bendir til þess að þjóðerni hafi engin áhrif á lyfjahlvörf relugolix. Þýðisgreining á lyfjahlvörfum bendir til þess að ekki sé klínískt mikilvægur munur á útsetningu fyrir relugolix á grundvelli aldurs, kynþáttar, þjóðernis, þyngdar eða líkamspyngdarstuðuls. Þar sem bæði estradíól og noretísterónasetat eru vel þekkt efni í samsettum hormónalyfjum hafa engar rannsóknir á sérstökum sjúklingahópum verið gerðar.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir gjöf staks 40 mg skammts af relugolix hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hækkaði $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} útsetningar fyrir relugolix 1,5- og 1,1-falt, í sömu röð, samanborið við heilbrigða einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Eftir gjöf staks 40 mg skammts af relugolix hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi, hækkaði bæði $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} útsetningar fyrir relugolix 1,5-falt samanborið við heilbrigða einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Væg skerðing á nýrnastarfsemi var ekki marktæk skýribreyta fyrir neina lyfjahlvörfabreytu relugolix í lyfjahlvörfalíkani þýðis. Þó gæta skuli varúðar við meðferð sjúklinga með í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4) er ekki þörf á skammtaaðlögun Ryeqo hjá sjúklingum með vægt skerta, í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif hjá konum fyrir tíðahlvörf með nýrnasjúkdóm á lokastigi með eða án blóðskilunar á lyfjahlvörf estradíóls, noretísteróns og relugolix, sem eru efnisþættir Ryeqo. Magn relugolix, estradíóls eða noretísteróns sem er fjarlæggt með blóðskilun er ekki þekkt.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Ryeqo hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3). Engin þörf er á skammtaaðlögun Ryeqo hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Eftir gjöf staks 40 mg skammts af relugolix hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi lækkaði $AUC_{0-\infty}$ um 31% og C_{max} um 24% fyrir relugolix, samanborið við heilbrigða einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Eftir gjöf staks 40 mg skammts af relugolix hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi lækkaði $AUC_{0-\infty}$ um 5% og C_{max} hækkaði 1,2-falt fyrir relugolix, samanborið við heilbrigða einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar forklínískar rannsóknir hafa verið gerðar með relugolix ásamt estradíóli og noretísterónasetati. Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni eða krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eiturverkun á æxlun og þroska

Hjá kaninum með fang sem var gefið relugolix til inntöku á tímabili líffæramyndunar sást sjálfsprottinn fósturdauði og dauði allra unga úr goti við útsetningu (AUC) sem var sambærileg og náðist við ráðlagðan skammt fyrir menn sem er 40 mg/dag. Engin áhrif sáust á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum. Hins vegar hefur relugolix ekki marktæka milliverkun við GnRH viðtaka hjá þessari dýrategund.

Hjá tilraunadýrum hafði estradíól eða estradíólvalerat banvæn áhrif á fósturvísi strax við tiltölulega lága skammta; vansköpun þvag- og kynfæra og kvengerving karlkyns fóstura kom fram.

Noretísterón, líkt og önnur prógestógen, ollu karlgervingu kvenkyns fóstura hjá rottum og öpum. Við háa skammta noretísteróns komu fram banvæn áhrif á fósturvísi.

Mjólkurgjöf

Hjá mjólkandi rottum sem var gefinn stakur skammtur til inntöku sem nam 30 mg/kg af geislamerktu relugolix á 14. degi eftir got, fannst relugolix og/eða umbrotsefni þess í mjólk í styrk sem var allt að 10-falt hærri en í plasma 2 klst. eftir gjöf sem lækkaði niður í lítið magn 48 klst. eftir gjöf. Mest af relugolix-tengdri geislavirkni í mjólk var óbreytt relugolix.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Upplýsingar úr umhverfisáhrifamati hafa sýnt fram á að þetta lyf geti valdið hættu fyrir vatnslífríki (sjá kafla 6.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Mannítól (E421)
Natríumsterkjuglýkólat
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Magnesíumsterat (E572)
Hýprómellósi af gerð 2910 (E464)
Títandíoxíð (E171)
Tríasetín (E1518)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Háþéttni pólýetýlen (HDPE) glös með þurrkefni, lokuð með hitainnsigliðu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, sem innihalda 28 filmuhúðaðar töflur. Hver pakkning inniheldur 28 eða 84 filmuhúðaðar töflur.

PVC/álþynna með þurrkefni, pökkuð í þrefaldan PET/ál/PE þynnupoka sem inniheldur 14 filmuhúðaðar töflur. Hver pakkning inniheldur 28 eða 84 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið getur verið hættulegt umhverfinu (sjá kafla 5.3). Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. ágúst 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmuhúðaðar töflur
relugolix/estradiól/noretísterónasetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg relugolix, 1 mg estradiól (sem hemihýdrat) og 0,5 mg noretísterónasetat.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósaeynhýdrat.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur
3×28 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1565/001	28
EU/1/21/1565/002	84 (3 pakkningar með 28)
EU/1/21/1565/003	28
EU/1/21/1565/004	84

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ryeqo

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmhúðaðar töflur
relugolix/estradiól/noretísterónasetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 40 mg relugolix, 1 mg estradiól (sem hemihýdrat) og 0,5 mg noretísterónasetat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósaeinhýdrat.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

14 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmhúðaðar töflur
relugolix/estradiól/noretísterónasetat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Gedeon Richter Plc.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

Má→Þri →Mi→Fi→Fö→Lau→Su→...→Su

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

GLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmhúðaðar töflur
relugolix/estradíól/noretísterónasetat

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

28 töflur

6. ANNAD

Inniheldur einnig laktósaeinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

Ekki má gleypa þurrkefnið.

Gedeon Richter Plc.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmuhúðaðar töflur relugolix/estradiól/noretísterónasetat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ryeqo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ryeqo
3. Hvernig nota á Ryeqo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ryeqo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ryeqo og við hverju það er notað

Ryeqo inniheldur virku innihaldsefnið relugolix, estradiól og noretísterónasetat.

Það er notað til að meðhöndla

- meðalsvæsin til svæsin einkenni vöðvaæxlis í legi, sem eru æxli í legi sem ekki eru krabbamein.
- einkenni sem tengjast legslímufлакki hjá konum með sögu um lyfjameðferð eða skurðaðgerð við legslímufлакki (legslímufлакki er sjúkdómur sem oft er sársaukafullur þar sem vefur, sem svipar til vefjarins sem venjulega þekur innri hluta legsins (legslímhúðin), vex fyrir utan legið).

Ryeqo er notað hjá fullorðnum konum (eldri en 18 ára) fyrir tíðahvörf.

Hjá sumum konum getur vöðvaæxli í legi valdið miklum tíðablæðingum og verkjum í grindarholi (verkur fyrir neðan nafla). Ryeqo er notað til að meðhöndla vöðvaæxli í því skyni að stöðva eða minnka blæðingu og draga úr verkjum og óþægindum í grindarholi sem tengist vöðvaæxli í legi.

Konur með legslímufлакki geta fundið fyrir verkjum í grindarholi eða neðri hluta kviðarhols, verkjum við tíðablæðingar og verkjum við samfarir. Ryeqo er notað til meðferðar við legslímufлакki til að draga úr einkennum vegna rangrar staðsetningar á vefjum legslímu.

Lyfið inniheldur relugolix, sem blokkar ákveðna viðtaka í heilanum og það dregur úr framleiðslu hormóna sem örva eggjastokkana til að framleiða estradiól og prógesterón. Þegar þessir viðtakar eru blokkaðir minnkar magn estrógens og prógesteróns í líkamanum. Lyfið inniheldur einnig tvær gerðir kvenhormóna, estradiól sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast estrógen, og noretísterón sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnist prógestógen. Þessi hormón sem Ryeqo inniheldur viðhalda svipuðum hormónagildum og eru við upphaf tíðahringsins og draga þannig úr einkennum ásamt því að vernda styrk beina.

2. Áður en byrjað er að nota Ryeqo

Ekki má nota Ryeqo

Þú mátt ekki nota Ryeqo ef þú ert með einhvern þeirra kvilla sem taldir eru upp hér fyrir neðan. Ef þú ert með einhvern þeirra kvilla sem taldir eru upp hér fyrir neðan verður þú að láta lækinn vita.

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir relugolix, estradíóli, noretísterónasetati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með eða hefur áður fengið **blóðtappa í æð** í fótleggjum (segamyndun í djúpum bláæðum), lungum (lungnasegarek), hjarta (hjartaáfall), heila (heilablóðfall) eða einhverjum öðrum líkamshluta.
- ef þú ert með eða hefur áður fengið sjúkdóm sem stafar af blóðtappa í slagæðum, svo sem **hjartaáfall, heilablóðfall** eða **hjartaöng**.
- ef þú ert með **blóðstorkusjúkdóm** (eins og prótein C skort, prótein S skort, andþrombín III skort eða Factor V Leiden).
- ef þú ert með **beinþynningu**.
- ef þú færð **höfuðverki** með staðbundnum taugaeinkennum eins og lömum eða tap á vöðvastjórn eða **mígreni** með sjóntruflunum.
- ef þú ert með einhverja tegund **krabbameins** sem gæti versnað við útsetningu fyrir kvenhormónum, svo sem **krabbamein í brjóstum eða kynfærum**.
- ef þú ert með eða hefur einhvern tíma fengið **æxli í lifur**.
- ef þú ert með eða hefur einhvern tíma fengið **lifrarsjúkdóm** og niðurstöður á **lifrarprófi** eru ekki orðnar eðlilegar á ný.
- ef þú ert **þunguð** eða ef þú telur þig **vera þungaða** eða ef þú ert með **barn á brjósti**.
- ef þú ert með óútskýrða **blæðingu frá kynfærum**.
- ef þú notar **hormónagetnaðarvörn** (til dæmis pilluna) og vilt ekki hætta að nota hana.

Ef einhver af ofangreindum einkennum koma fram í fyrsta skipti meðan Ryeqo er tekið skaltu hætta að taka það samstundis og ráðfæra þig við lækni tafarlaust.

Ef þú ert ekki viss um eitthvað sem kemur fram hér að ofan skaltu tala við lækni áður en þú byrjar að taka Ryeqo.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Ryeqo er notað.

Þú þarft að vita að flestar konur fá minni eða engar tíðablæðingar meðan á meðferðinni stendur og í nokkrar vikur eftir hana.

Læknirinn mun ræða við þig um sjúkrasögu þína og fjölskyldusögu. Læknirinn þarf einnig að mæla blóðþrýstinginn og ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð. Þú gætir einnig þurft að fara í lækni skoðun og fleiri athuganir, svo sem brjóstaskoðun og mælingar á styrk beina, sem verða sérstaklega miðaðar við lækni-fræðilegar þarfir þínar og/eða áhyggjuefni.

Þú skalt hætta notkun Ryeqo og leita tafarlaust til læknis ef þú tekur eftir:

- einhverjum af þeim kvillum sem nefndir eru í kaflanum „Ekki má nota Ryeqo“.
- ef vart verður við einkenni **lifrarsjúkdóms**:
 - gulnun húðar eða hvítu augnanna (gula).
 - ógleði eða uppköst, hiti, mikil þreyta.
 - dökkt þvag, kláði eða verkur í efri hluta kviðar.
- mikil hækkun á **blóðþrýstingi** (einkenni geta verið höfuðverkur, þreyta, sundl).
- **mígreni** í fyrsta sinn eða óvenjulega slæmur **höfuðverkur** sem kemur oftast en áður.
- ef þú tekur eftir hugsanlegum einkennum **blóðsega** sem getur þýtt að þú sért með blóðsega í fótlegg (þ.e. segamyndun í djúpum bláæðum) eða í lunga (þ.e. lungnasegarek), hjartaáfall eða heilablóðfall. Hægt er að finna lýsingu á einkennum þessara alvarlegu sjúkdóma í kaflanum „Ryeqo og áhætta á blóðtappa“.
- ef þú verður **þunguð**.

Láttu lækninn vita ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- ef þú ert með einn eða fleiri af neðangreindum **áhættuþáttum** fyrir myndun blóðsega.
- ef þú ert með **háan blóðþrýsting**.
- ef þú ert með **beinþynningu**.
- ef þú færð **mígreni**.
- ef þú heldur að þú gætir verið **þunguð**. Meðferð með Ryeqo leiðir yfirleitt til mikillar minnkunar tíðablæðinga eða jafnvel að þær stöðvist, sem gerir erfitt að greina þungun.
- ef þú finnur fyrir eða hefur áður fundið fyrir **þunglyndi**.
- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**.

Ryeqo og áhætta á blóðtappa

Notkun annara lyfja sem innihalda estrógen og prógestógen eykur áhættu á blóðtöppum. Hætta á blóðtappa með Ryeqo hefur ekki verið staðfest. Ryeqo lækkar magn estrógens í svipað magn og við upphaf eðlilegs tíðahrings.

Þættir sem geta aukið hættu á blóðtappa í bláæð og/eða slagæð:

- hækkanði **aldur** (sérstaklega yfir 35 ára aldur).
- ef þú ert í yfirþyngd (líkamsþyngdarstuðull > **30 kg/m²**).
- ef þú hefur farið í **stóra skurðaðgerð** eða **hefur verið kyrrsett í lengri tíma** (t.d. ef þú ert með fótlegg í gífsi).
- ef þú hefur **nýlega fætt barn**.
- ef einhver náinn ættingi hefur fengið **blóðsega í fótlegg, lunga eða annað líffæri, hjartaáfall eða heilablóðfall snemma á ævinni** (t.d. yngri en 50 ára).
- ef þú **reykir**.
- ef þú ert með vandamál í hjarta (**kvilla í hjartalokum**, taktruflun sem kallast **gáttatif**).
- ef þú ert með **sykursýki**.
- Ef þú glímir við tiltekna sjúkdóma s.s. **rauða úlfa** (sjúkdómur sem hefur áhrif á náttúrulegt varnarkerfi þitt), **sigðkornablóðleysi** (arfbundinn sjúkdómur í rauðu blóðkornunum), **Crohns sjúkdóm** eða **sáraristilbólgu** (langvinnir bólgusjúkdómar í ristli), eða **krabbamein**.

Hættan á að fá blóðtappa eykst eftir því sem fleiri þættir eru fyrir hendi.

Einkenni blóðtappa fara eftir því hvar hann myndast.

Einkenni blóðtappa í fótlegg (segamyndun í djúpum bláæðum)

Einkenni blóðtappa í fótlegg sem kallast segamyndun í djúpum bláæðum geta meðal annars verið:

- þroti í fótlegg og/eða fæti eða meðfram bláæð í fæti.
- verkur eða eymsli í fótlegg sem versnar þegar staðið er eða gengið.
- aukinn hiti í fótlegg, roði eða litabreyting á fótlegg.

Einkenni blóðtappa í lunga (lugnasegarek)

Einkenni blóðtappa í lunga sem kallast lungnasegarek geta meðal annars verið:

- skyndileg óútskýrð mæði eða tíður andardráttur.
- skyndilegur hósti sem gæti tengst skerandi sársauka í brjóstakassa.
- að hósta upp blóði.
- mikið sundl eða svimi.
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

Einkenni hjartaáfalls

Einkenni hjartaáfalls, einnig þekkt sem hjartadrep, gætu verið tímabundin og gætu meðal annars verið:

- verkir, óþægindi, þrýstingur, þyngsli, þrengsla- eða þéttingstilfinning fyrir brjósti, í handlegg eða undir bringubeini;
- óþægindi sem leiða aftur í bak, kjálka, háls, handlegg, kvið;
- tilfinning um seddu, meltingartruflanir eða köfnun;
- svitamyndun, ógleði, uppköst eða sundl;
- verulegur slappleiki, kvíði eða mæði;
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur.

Einkenni heilablóðfalls

Einkenni heilablóðfalls geta meðal annars verið:

- skyndilegur dofi eða slappleiki í andliti, handlegg eða fótlegg, einkum öðrum megin í líkamanum;
- skyndilegir erfiðleikar við gang, svimi, lélegt jafnvægi eða samhæfing;
- skyndilegt rugl, erfiðleikar við tal eða skilning;
- skyndilegar sjóntruflanir í öðru eða báðum augum;
- skyndilegur, svæsinn eða langvarandi höfuðverkur án þekktrar ástæðu;
- meðvitundarleysi eða yfirið með eða án krampa.

Skurðaðgerð

Ef þú þarft að fara í skurðaðgerð skaltu láta lækinn vita að þú notar Ryeqo.

Æxli í lifur eða lifrarsjúkdómur

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá æxlum í lifur eða lifrarsjúkdómum hjá konum sem nota estrógen og prógestógen. Ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum gulu skaltu leita ráða hjá læknum.

Skert nýrnastarfsemi

Ef þú verður vör við minni þvagframleiðslu eða tekur eftir vökvasöfnun sem veldur bólgum í fótleggjum, ökklum eða fótum skaltu leita ráða hjá læknum.

Breytingar á mynstri tíðablæðinga

Meðferð með Ryeqo leiðir yfirleitt til mikillar minnkunar tíðablæðinga eða jafnvel að þær stöðvist innan fyrstu 30 daga meðferðar. Hins vegar skaltu láta lækinn vita ef þú færð áfram miklar blæðingar.

Þunglyndi

Ef þú finnur fyrir skapbreytingum eða einkennum þunglyndis skaltu leita ráða hjá læknum.

Hækkaður blóðþrýstingur

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur meðferð með Ryeqo leitt til lítillar hækkunar á blóðþrýstingi. Ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum hækkaðs blóðþrýstings skaltu leita ráða hjá læknum.

Sig og losnun vöðvaæxlis úr legi

Vöðvaæxli í legi geta myndast hvar sem er í vöðvavegg legsins, þ.m.t. í undirslímu, sem er þunnur vefur í leginu. Hjá sumum konum getur vöðvaæxli í legi skagað fram úr eða runnið í gegnum leghálsinn niður í leggöngin og getur valdið mikilli versnun blæðingar frá legi eða auknum verkjum. Ef þú finnur aftur fyrir verulegum blæðingum frá legi eftir að einkenni hafa batnað meðan á meðferð stendur með Ryeqo skaltu leita ráða hjá læknum.

Sjúkdómar í gallblöðru

Sumar konur sem nota estrógen- og prógestógenhormón, þ.m.t. Ryeqo, hafa greint frá sjúkdómum í gallblöðru (gallsteinar eða bólga í gallblöðru). Ef þú finnur fyrir óvenjulega miklum verk fyrir neðan rifbein eða í efri hluta kviðar skaltu leita ráða hjá læknum.

Börn og unglingar

Börn yngri en 18 ára eiga ekki að nota Ryeqo þar sem öryggi og verkun Ryeqo hefur ekki verið staðfest hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Ryeqo

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ræddu við lækinn þinn ef þú notar einhver af þeim lyfjum sem eru talin upp hér á eftir, þar sem þessi lyf geta haft áhrif á Ryeqo eða orðið fyrir áhrifum frá Ryeqo:

- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **flogaveiki** (t.d. carbamasepín, topíramat, fenýtoín, fenobarbítal, primídón, oxkarbasepín, felbamat),
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **HIV-sýkingu/alnæmi** (t.d. rítónavír, efavírens).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **lifrarbólgu C veiru** (t.d. bóseprevír, sófosbuvír, velpatasvír, voxílaprevír, telaprevír, glekaprevír).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **sveppasýkingar** (t.d. ketókonasól, itrakonasól, flukonasól, griseofulvín).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **bakteríusýkingar** (t.d. rifampisín, rífabútín, clarítómýcsín, erýtrómýsín, gentamýsín, tetracyclín, griseofulvín).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **háan blóðþrýsting í lungnaslagæðum** (t.d. bosentan).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **háan blóðþrýsting** (t.d. diltíasem, carvedílol, verapamíl).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **hjartsláttartruflanir** (t.d. amíódarón, drónedarón, própafenón, kínidín, verapamíl).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að meðhöndla **hjartaöng** (t.d. ranólasín, carvedílol, verapamíl).
- Ákveðin lyf sem notuð eru til að fyrirbyggja höfnun líffæra **eftir ígræðslu** (t.d. cýclósporín).
- Náttúrulyf sem innihalda **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*).

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má nota Ryeqo ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti. Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Ef þú verður þunguð skaltu hætta að nota Ryeqo og hafa samband við læknum.

Ryeqo kemur í veg fyrir egglos og þess vegna er ekki líklegt að þú verðir þunguð meðan þú notar Ryeqo ef það er gert samkvæmt fyrirmælum. Egglos og tíðablæðingar verða aftur fljótlega eftir að notkun Ryeqo er hætt og hefja þarf notkun annarrar getnaðarvarnar strax eftir að notkun Ryeqo er hætt.

Það getur tekið tíma að stöðva egglos að fullu með Ryeqo og fer það eftir því hvenær í tíðahringnum þú byrjar að nota Ryeqo; þar af leiðandi skal nota getnaðarvörn sem inniheldur ekki hormón (t.d. smokka) a.m.k. fyrsta mánuðinn eftir að byrjað er að taka Ryeqo.

Ef þú sleppir tveimur eða fleiri töflum í röð skal nota getnaðarvörn sem inniheldur ekki hormón (t.d. smokka) næstu 7 daga meðferðar.

Akstur og notkun véla

Ryeqo hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Rannsóknaniðurstöður

Ef þú þarft að fara í blóðrannsókn eða þvagprufu skaltu láta læknum eða starfsfólk rannsóknarstofunnar vita að þú notar Ryeqo vegna þess að lyfið getur haft áhrif á ákveðnar rannsóknarniðurstöður.

Ryeqo inniheldur laktósa

Ef læknum hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir einhverjum sykrum skaltu hafa samband við læknum áður en þú tekur þetta lyf.

3. Hvernig nota á Ryeqo

Notið lyfið alltaf eins og læknum hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla á dag.

Töfluna verður að taka inn á hverjum degi, u.þ.b. á sama tíma, með eða án matar og með smávegis vökva.

Ráðlagt er að byrja að taka Ryeqo innan fyrstu 5 daga eftir upphaf tíðablæðinga. Ef þú byrjar að taka lyfið á öðrum tíma tíðahringsins getur verið að þú fáið óreglulegar eða miklar blæðingar til að byrja með.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ekki hefur verið greint frá neinum alvarlegum skaðlegum áhrifum af því að taka marga skammta af lyfinu í einu. Stórir skammtar af estrógeni geta valdið ógleði og uppköstum og blæðingum frá leggöngum. Ef þú hefur tekið of margar Ryeqo töflur skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ef gleymist að taka Ryeqo

Ef ein tafla gleymist skaltu taka hana um leið og þú manst eftir því og halda síðan áfram að taka töfluna næsta dag eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú gleymir tveimur eða fleiri töflum í röð skaltu ráðfæra þig við læknum og nota getnaðarvörn án hormóna (t.d. smokka) næstu 7 daga meðferðarinnar.

Ef hætt er að nota Ryeqo

Ef þú vilt hætta að nota Ryeqo skaltu tala fyrst við læknum þinn. Læknirinn mun útskýra áhrif þess að hætta meðferðinni og ræða aðra möguleika við þig.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Leitaðu tafarlaust lækniástoðar ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum ofnæmisviðbragða:

- bólga í vörum, andliti eða hálsi.

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við notkun Ryeqo og þær eru taldar upp eftir tíðni þeirra.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur,
- hitakóf.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- skapstyggð,
- minnkuð kynhvöt,
- sundl,
- ógleði,
- háarlos,
- aukin svitamyndun,
- nætursviti,
- liðverkir,
- miklar, óreglulegar eða langvarandi blæðingar frá legi,
- þurrkur í kynfærum.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- meltingartruflanir,
- ofsakláði,
- ofnæmisjúgur (bráð bólga í slímhúð eða húð sem getur komið fram í andliti, munni, tungu, kvið eða hand- og fótleggjum),

- hnútur í brjóstvef (blaðra í brjósti),
- losnun vöðvaæxlis úr legi (vöðvaæxli kemur að fullu eða hluta út um leggöng, sem leiðir yfirleitt til aukinna blæðinga úr leggöngum).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ryeqo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ryeqo inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru relugolix, estradíól og noretísterónasetat. Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg relugolix, 1 mg estradíól og 0,5 mg noretísterónasetat.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, mannítól (E421), natríumsterkjúglýkólat, hýdroxýprópýlsellúlósi (E463), magnesíumsterat (E572), hýprómellósi af gerð 2910 (E464), títaníóxið (E171), tríasetín (E1518), gult járnóxið (E172).

Lýsing á útliti Ryeqo og pakkningastærðir

Ryeqo er ljósgul til gul, kringlótt, 8 mm filmuhúðuð tafla með „415“ á annarri hliðinni og auð á hinni. Lyfið kemur í háþéttu pólýetýlen (HDPE) glösum með þurrkefni, lokuð með hitainnsigliðu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, eða PVC/álþynnu með þurrkefni, pökkuð í þrefaldan PET/ál/PE þynnupoka. Hver askja inniheldur eitt eða þrjú glös með 28 töflum; eða tvær eða sex þynnur með 14 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi (staðir lokasamþykktar)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.