

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di relugolix, 1 mg di estradiolo (come emiidrato) e 0,5 mg di noretisterone acetato.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene all'incirca 80 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore da giallo chiaro a giallo, rotonda di 8 mm, con "415" impresso su un lato e liscia dall'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ryeqo è indicato per il trattamento dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini in donne adulte in età fertile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Si deve assumere una compressa di Ryeqo una volta al giorno, all'incirca alla stessa ora, con o senza cibo. Le compresse devono essere assunte con dei liquidi, secondo necessità (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con fattori di rischio per l'osteoporosi o la perdita ossea, si consiglia un'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) prima di iniziare il trattamento con Ryeqo (vedere paragrafo 4.4).

Quando si inizia il trattamento, la prima compressa deve essere assunta entro 5 giorni dall'inizio del sanguinamento mestruale. Se si inizia a prendere il trattamento in un altro giorno del ciclo mestruale, potrebbe presentarsi inizialmente un sanguinamento irregolare e/o abbondante.

Prima di iniziare il trattamento con Ryeqo deve essere esclusa una gravidanza.

Ryeqo può essere assunto senza interruzione. Quando la paziente entra in menopausa si deve considerare la sospensione, in quanto è noto che i fibromi uterini regrediscono con l'inizio della menopausa. Si consiglia una scansione DXA dopo 1 anno di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Proprietà contraccettive di Ryeqo

Prima dell'inizio del trattamento deve essere interrotta l'assunzione di tutti i contraccettivi ormonali, in quanto l'uso concomitante di contraccettivi ormonali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Metodi contraccettivi non ormonali devono essere usati per almeno 1 mese dopo l'inizio del trattamento.

Dopo almeno un mese d'uso di Ryeqo, Ryeqo inibisce l'ovulazione nelle donne che assumono la dose raccomandata e fornisce una contraccezione adeguata.

Le donne in età fertile devono essere avvertite che l'ovulazione ritornerà rapidamente dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, prima di interrompere il trattamento si devono discutere i metodi contraccettivi appropriati con la paziente e dopo l'interruzione del trattamento è necessario iniziare immediatamente una contraccezione alternativa (vedere paragrafo 4.4).

Dosi saltate

Se viene saltata una dose, il trattamento deve essere assunto non appena possibile e quindi proseguito il giorno successivo all'ora usuale.

Se vengono saltate dosi per 2 o più giorni consecutivi, deve essere usato un metodo contraccettivo non ormonale per i 7 giorni di trattamento successivi (vedere paragrafo 4.6).

Popolazioni speciali

Anziani

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Ryeqo nella popolazione anziana nell'indicazione prevista.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Ryeqo nelle pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Ryeqo nelle pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Ryeqo è controindicato nelle donne con epatopatia severa se i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Ryeqo nelle bambine di età inferiore a 18 anni per l'indicazione del trattamento dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini nelle donne adulte in età fertile.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Ryeqo può essere assunto con o senza cibo. Le compresse devono essere assunte con dei liquidi, secondo necessità.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Malattia tromboembolica venosa, pregressa o in atto (ad es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare).
- Malattia cardiovascolare tromboembolica arteriosa, pregressa o in atto (ad es. infarto miocardico, accidente cerebrovascolare, cardiopatia ischemica).
- Disturbi trombofilici noti (ad es. deficit di proteina C, proteina S o antitrombina o resistenza alla proteina C attivata (APC), incluso fattore V di Leiden) (vedere paragrafo 4.4).
- Osteoporosi nota.
- Cefalea con sintomi neurologici focali o emicrania con aura (vedere paragrafo 4.4).
- Neoplasie note o sospette influenzate dagli steroidi sessuali (ad es. degli organi genitali o delle mammelle).
- Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni) (vedere paragrafo 4.4).
- Presenza o anamnesi di epatopatia severa senza normalizzazione dei parametri di funzionalità epatica.
- Gravidanza o sospetta gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Sanguinamento genitale di eziologia sconosciuta.
- Uso concomitante di contraccettivi ormonali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ryeqo deve essere prescritto solo dopo un'attenta diagnosi.

Esame medico/consultazione

Prima dell'inizio o della ripresa di Ryeqo, deve essere acquisita un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare). Deve essere misurata la pressione arteriosa e deve essere condotto un esame obiettivo guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze per l'uso (vedere paragrafo 4.4). Durante il trattamento devono essere svolti dei controlli periodici secondo la prassi clinica standard.

Prima di iniziare l'assunzione di Ryeqo devono essere interrotti tutti i contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.3). Metodi contraccettivi non ormonali devono essere usati per almeno 1 mese dopo l'inizio del trattamento. Prima di somministrare o riprendere Ryeqo deve essere escluso lo stato di gravidanza.

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di medicinali contenenti un estrogeno e un progestinico aumenta il rischio di tromboembolia arteriosa o venosa (TEA o TEV) rispetto al non uso.

Il rischio di TEA/TEV associato a Ryeqo non è stato stabilito. Ryeqo contiene dosi di estrogeno e progestinico inferiori a quelle usate nei contraccettivi ormonali combinati, fornite in associazione con relugolix, un antagonista del recettore dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) che sopprime la produzione ovarica di estrogeno e progesterone. I livelli di estradiolo con Ryeqo rientrano nell'intervallo osservato all'inizio della fase follicolare del ciclo mestruale (vedere paragrafo 5.1).

Se si verifica un TEA/TEV, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. Ryeqo è controindicato nelle donne con malattia tromboembolica venosa o arteriosa pregressa o in atto (vedere paragrafo 4.3).

Fattori di rischio di tromboembolia venosa (TEV)

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano un prodotto contenente un estrogeno e un progestinico può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la Tabella 1 di seguito).

Tabella 1. Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea [IMC] superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, o trauma maggiore.	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del medicinale (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riassumerlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa) in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni.	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di usare il medicinale.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su “Gravidanza e allattamento” vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono essere sottoposte a cure mediche urgenti e informare il medico che stanno assumendo Ryeqo.

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

- comparsa improvvisa e inspiegata di mancanza di respiro e di respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore acuto al torace;
- stordimento grave o capogiri severi;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (come “mancanza di respiro” e “tosse”) sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno severi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

Studi epidemiologici hanno associato l'uso di prodotti contenenti estrogeni/progestinici a un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di accidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose nelle donne che usano un prodotto contenente un estrogeno e un progestinico può aumentare in maniera sostanziale in caso di fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono molteplici (vedere la Tabella 2 di seguito).

Tabella 2. Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata	Specialmente al di sopra dei 35 anni.
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare il medicinale.
Ipertensione	
Obesità (indice di massa corporea [IMC] superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di usare il medicinale.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso del medicinale (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, cardiopatia valvolare e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono essere avvertite di richiedere cure mediche urgenti e devono informare il medico che stanno assumendo Ryeqo.

I sintomi di un accidente cerebrovascolare possono includere:

- intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione;
- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;
- improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di conoscenza o svenimento con o senza convulsioni.

Sintomi temporanei suggeriscono che l'evento sia un attacco ischemico transitorio (TIA).

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, ad un braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccio, stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o respiro corto;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

Rischio di perdita ossea

In alcune donne trattate con Ryeqo, che avevano una densità minerale ossea (BMD) normale all'inizio del trattamento, è stata segnalata una perdita ossea variabile da >3-8%.

Pertanto, si consiglia una scansione DXA dopo le prime 52 settimane di trattamento per verificare che la paziente non abbia un grado indesiderato di perdita BMD, che superi il beneficio del trattamento con Ryeqo.

Prima di iniziare il trattamento devono essere presi in considerazione i benefici e i rischi di Ryeqo nelle pazienti con anamnesi di frattura da trauma lieve o di altri fattori di rischio per osteoporosi o

perdita ossea, incluse coloro che assumo medicinali che potrebbero influenzare la BMD. Si raccomanda di eseguire una DXA prima di iniziare il trattamento con Ryeqo in queste pazienti. Ryeqo non deve essere iniziato qualora il rischio associato alla perdita di BMD sia superiore al potenziale beneficio del trattamento.

Tumori al fegato o malattie del fegato

Ryeqo è controindicato nelle donne con tumori epatici, benigni o maligni, o epatopatia severa senza normalizzazione dei parametri di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento deve essere interrotto se si sviluppa ittero.

Nelle sperimentazioni cliniche, si sono verificati innalzamenti asintomatici transitori dell'alanina aminotransferasi (ALT) sierica almeno 3 volte il limite superiore dell'intervallo di riferimento in <1% delle partecipanti trattate con Ryeqo. Anomalie acute dei test epatici potrebbero richiedere l'interruzione dell'uso di Ryeqo finché i test epatici non ritorneranno nella norma.

Compromissione renale

L'esposizione a relugolix è maggiore nelle pazienti con compromissione renale, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2), sebbene non sia richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2). La quantità di relugolix rimossa mediante emodialisi non è nota.

Variazioni del sanguinamento mestruale

Le pazienti devono essere informate che il trattamento con Ryeqo solitamente porta a una riduzione della perdita di sangue mestruale o ad amenorrea nei primi 2 mesi di trattamento.

Le donne che hanno assunto Ryeqo sono state più propense ad avere amenorrea (51,6%) o sanguinamento ciclico (15,4%), mentre le restanti (31,9%) hanno presentato un sanguinamento mestruale irregolare alla valutazione eseguita nella Settimana 24. Inoltre, alla valutazione eseguita nella Settimana 52, il 70,6% delle donne che hanno assunto Ryeqo sono state più propense ad avere amenorrea.

In caso di sanguinamento eccessivo persistente, le pazienti devono avvertire il medico.

Proprietà contraccettive di Ryeqo

Ryeqo fornisce una contraccezione adeguata quando usato per almeno 1 mese (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, le donne in età fertile devono essere avvisate che l'ovulazione ritornerà rapidamente dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, è necessario iniziare una contraccezione alternativa immediatamente dopo l'interruzione del trattamento.

Ridotta capacità di riconoscere una gravidanza

Le donne che assumono Ryeqo presentano comunemente amenorrea o riduzione della quantità, dell'intensità o della durata del sanguinamento mestruale.

Questa variazione del sanguinamento mestruale può ridurre la capacità di riconoscere in maniera tempestiva la comparsa di una gravidanza. Eseguire un test di gravidanza se si sospetta una gravidanza e interrompere il trattamento se la gravidanza è confermata.

Prolasso o espulsione del fibroma uterino

I fibromi uterini sottomucosi sono comuni (dal 15% al 20% delle donne con fibromi uterini) e alcuni possono prollassare attraverso la cervice o essere espulsi, talvolta con peggioramento transitorio del sanguinamento uterino. Le donne con fibromi uterini sottomucosi noti o sospetti devono essere avvertite della possibilità di prollasso o espulsione del fibroma uterino quando trattate con Ryeqo e

devono contattare il medico se il sanguinamento severo si ripresenta dopo un miglioramento dei sintomi di sanguinamento durante il trattamento con Ryeqo.

Depressione

Tenere attentamente sotto controllo le donne con anamnesi di depressione e interrompere Ryeqo se la depressione recidiva a un livello grave. I dati sull'associazione di Ryeqo o di altri prodotti contenenti estradiolo e progestinici con l'esordio di depressione o esacerbazione di una depressione esistente sono limitati. Le donne devono essere avvertite di rivolgersi al medico in caso di variazioni dell'umore e di sintomi depressivi, anche poco dopo aver iniziato il trattamento.

Ipertensione

Anche se sono stati segnalati piccoli aumenti della pressione arteriosa in donne che assumevano Ryeqo, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Ciononostante, se si sviluppa ipertensione prolungata clinicamente significativa durante l'uso di Ryeqo, essa deve essere trattata e deve essere valutato il beneficio della prosecuzione della terapia. Se il trattamento con Ryeqo viene interrotto, l'uso può essere ripreso se si riescono a ottenere valori normotensivi con un trattamento antipertensivo.

Malattia della colecisti

È stato segnalato che, condizioni come malattia della colecisti, colelitiasi e colecistite si verificano o peggiorano con l'uso di estrogeni e progestinici, incluso Ryeqo, ma l'evidenza di un'associazione con Ryeqo non è conclusiva.

Esami di laboratorio

L'uso di estrogeni e progestinici può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, inclusi i parametri biochimici di funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici di proteine (trasportatrici), ad esempio la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati e i parametri di coagulazione e fibrinolisi. Le variazioni generalmente restano all'interno del normale intervallo di laboratorio.

Lattosio

Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le raccomandazioni riguardanti le interazioni con Ryeqo sono basate su valutazioni delle interazioni dei singoli componenti.

Potenziale capacità di altri medicinali di influire sui componenti di Ryeqo

Relugolix

Inibitori della P-glicoproteina (P-gp) per via orale:

L'uso concomitante di Ryeqo con gli inibitori della P-gp per via orale non è raccomandato. Relugolix è un substrato della P-gp (vedere paragrafo 5.2) e in uno studio sull'interazione con eritromicina, inibitore della P-gp e moderato inibitore del citocromo P450 (CYP) 3A4, l'area sotto la curva (AUC) e la concentrazione massima (C_{max}) di relugolix sono aumentate entrambe di 6,2 volte. L'uso concomitante degli inibitori della P-gp potrebbe aumentare l'esposizione a relugolix, compresi alcuni medicinali antifettivi (ad es. eritromicina, claritromicina, gentamicina, tetraciclina), medicinali antifungini (ketoconazolo, itraconazolo), medicinali antipertensivi (ad es. carvedilolo, verapamil), medicinali antiaritmici (ad es. amiodarone, dronedarone, propafenone, quinidina), medicinali antianginosi (ad es. ranolazina), ciclosporina, inibitori della proteasi del virus dell'immunodeficienza

umana (HIV) o del virus dell'epatite C (HCV) (ad es. ritonavir, telaprevir). Se l'uso concomitante con inibitori della P-gp, per via orale, una o due volte al giorno, è inevitabile (ad es. azitromicina), assumere prima Ryeqo, quindi distanziare la dose con l'inibitore della P-gp di almeno 6 ore e monitorare eventuali reazioni avverse nelle pazienti.

Forti induttori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e/o della P-gp:

La co-somministrazione di Ryeqo con forti induttori del CYP3A4 e/o della P-gp non è raccomandata. In uno studio clinico sull'interazione con rifampicina, un forte induttore del CYP3A4 e della P-gp, la C_{max} e l'AUC di relugolix sono risultate diminuite rispettivamente del 23% e del 55%. I medicinali che causano un forte effetto di induzione del CYP3A4 e/o della P-gp, come gli anticonvulsivanti (ad es. carbamazepina, topiramato, fenitoina, fenobarbitale, primidone, oxcarbazepina, felbamato), medicinali antifettivi (ad es. rifampicina, rifabutina, griseofulvina); iperico (*Hypericum perforatum*); bosentan e inibitori della proteasi dell'HIV o dell'HCV (ad es. ritonavir, boceprevir, telaprevir) e inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. efavirenz), possono ridurre le concentrazioni di plasma di relugolix e comportare un effetto terapeutico ridotto.

Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di relugolix con forti inibitori del CYP3A4 privi dell'inibizione della P-gp (voriconazolo) non ha aumentato l'esposizione a relugolix in modo clinicamente significativo. Inoltre, in uno studio clinico sull'interazione, la somministrazione concomitante con atorvastatina, inibitore debole degli enzimi CYP3A4, non ha comportato alterazioni clinicamente significative dell'esposizione di relugolix.

Estradiolo e noretisterone acetato

Inibitori del CYP3A4:

I medicinali con effetto inibente dell'attività degli enzimi epatici che metabolizzano i medicinali, ad es. ketoconazolo, possono aumentare le concentrazioni circolanti dei componenti estrogeno e noretisterone di Ryeqo.

Induttori degli enzimi del CYP:

Il metabolismo di estrogeni e progestinici può essere aumentato dall'uso concomitante di sostanze note per il loro effetto di induzione degli enzimi che metabolizzano i medicinali, particolarmente gli enzimi del citocromo P450, come gli anticonvulsivanti (ad es. fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina) e gli antifettivi (ad es. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir e nelfinavir, sebbene siano noti come forti inibitori, sono anche induttori e possono ridurre l'esposizione agli estrogeni e ai progestinici.

Preparati a base di erbe contenenti iperico (*Hypericum perforatum*) possono indurre il metabolismo di estrogeni e progestinici. Clinicamente, un aumento del metabolismo degli estrogeni può indurre a una riduzione dell'efficacia riguardo alla protezione della perdita ossea. Pertanto, l'uso concomitante a lungo termine di induttori degli enzimi epatici con Ryeqo non è raccomandato.

Potenziale capacità dei componenti di Ryeqo di influire su altri medicinali

Relugolix:

Relugolix è un induttore debole del CYP3A4. Dopo la co-somministrazione di relugolix 40 mg una volta al giorno, l'AUC e la C_{max} di midazolam, un substrato sensibile del CYP3A4, si sono ridotte rispettivamente del 18% e del 26%. Tuttavia, in base allo studio clinico con midazolam, non si prevedono effetti clinicamente significativi di relugolix su altri substrati del CYP3A4.

Relugolix è un inibitore della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP) *in vitro*; pertanto, è stato condotto uno studio sull'interazione con rosuvastatina, un substrato della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP) e del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1). Dopo la co-somministrazione di relugolix 40 mg una volta al giorno, l'AUC e la C_{max} di rosuvastatina si sono ridotte rispettivamente del 13% e del 23%. Gli effetti non sono considerati clinicamente significativi; pertanto, non si raccomandano aggiustamenti della dose di rosuvastatina quando è somministrata in

concomitanza. Gli effetti clinici di Ryeqo su altri substrati della BCRP non sono stati valutati e la rilevanza per gli altri substrati della BCRP non è nota.

Relugolix può causare la saturazione della P-gp intestinale alla dose di 40 mg, in quanto relugolix mostra una farmacocinetica più che proporzionale alla dose nell'intervallo di dose di 10-120 mg, ciò potrebbe determinare un maggiore assorbimento di medicinali co-somministrati che sono substrati sensibili della P-gp. Non sono stati condotti studi di interazione clinica con i substrati della P-gp come dabigatran etexilato o fexofenadina. Pertanto, la co-somministrazione con i substrati che sono sensibili alla P-gp non è raccomandata.

Estradiolo e noretisterone acetato:

I medicinali contenenti estrogeni e progestinici possono influenzare il metabolismo di alcune altre sostanze attive. Di conseguenza, le concentrazioni di plasma possono aumentare (ad es. ciclosporina) o diminuire (ad es. lamotrigina) con l'uso di Ryeqo. Può essere necessario un aggiustamento della dose di questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Ryeqo inibisce l'ovulazione nelle donne che assumono la dose raccomandata e fornisce una contraccezione adeguata. È raccomandato l'uso di un metodo contraccettivo non ormonale per 1 mese dopo l'inizio del trattamento e per 7 giorni dopo 2 o più dosi consecutive saltate. L'uso concomitante di contraccettivi ormonali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono essere avvertite che l'ovulazione ritornerà rapidamente dopo l'interruzione di Ryeqo. Prima di interrompere il trattamento è quindi necessario discutere i metodi contraccettivi appropriati con la paziente e dopo l'interruzione del trattamento è necessario iniziare immediatamente una contraccezione alternativa (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di relugolix in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato che l'esposizione a relugolix nelle prime fasi della gravidanza può aumentare il rischio di interruzione precoce della gravidanza (vedere paragrafo 5.3). In base agli effetti farmacologici, non può essere escluso un effetto avverso sulla gravidanza.

Ryeqo è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Interrompere il trattamento se si verifica una gravidanza.

Sembra esservi un rischio ridotto o nullo di effetti nocivi sui bambini nati da donne che hanno usato inavvertitamente estrogeni e progestinici come contraccettivo orale durante le prime fasi della gravidanza. L'aumento del rischio di TEV durante il periodo post-parto deve essere preso in considerazione quando si riprende l'assunzione di Ryeqo (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

I risultati degli studi preclinici indicano che relugolix è escreto nel latte di ratti femmina che allattano (vedere sezione 5.3). Non sono disponibili dati sulla presenza di relugolix o dei suoi metaboliti nel latte umano o sul suo effetto su neonati allattati al seno. Quantitativi rilevabili di estrogeno e progestinici sono stati identificati nel latte materno di donne che ricevevano una terapia a base di estrogeno e progestinico. Non è possibile escludere un effetto sui neonati/lattanti allattati con latte materno.

L'allattamento è controindicato durante l'uso di Ryeqo (vedere paragrafo 4.3) e per 2 settimane dopo la sua interruzione.

Fertilità

Ryeqo inibisce l'ovulazione e spesso causa amenorrea. L'ovulazione e il sanguinamento mestruale torneranno rapidamente dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ryeqo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al medicinale più frequenti riscontrate sono vampata di calore (8,3%) e sanguinamento uterino (4,7%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse al farmaco

Le reazioni avverse al farmaco elencate nella Tabella 3 sono classificate in base alla frequenza e alla classificazione per organi e sistemi. All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Reazioni avverse al farmaco

Disturbi psichiatrici	
Comune	Irritabilità
Patologie vascolari	
Comune	Vampata di calore
Patologie gastrointestinali	
Comune	Dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Alopecia Iperidrosi Sudorazioni notturne
Non comune	Angioedema Orticaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Sanguinamento dell'utero* Cisti della mammella Libido diminuita
Non comune	Espulsione di mioma uterino

* include menorragia e metrorragia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole di relugolix fino a 360 mg (9 volte la dose clinica raccomandata di 40 mg) sono state somministrate a uomini e donne sani e sono state generalmente ben tollerate.

Sovradosaggi fino a due volte la dose raccomandata sono stati segnalati durante lo sviluppo clinico di relugolix in associazione con estradiolo e noretisterone acetato senza segnalazioni di eventi avversi. In caso di sovradosaggio è raccomandata una terapia di supporto. La quantità di relugolix, estradiolo e noretisterone acetato rimossa mediante emodialisi non è nota.

Non sono stati segnalati effetti nocivi gravi dopo ingestione acuta di grandi dosi di medicinali contenenti estrogeni da parte di bambini piccoli. Il sovradosaggio di estradiolo e noretisterone acetato può causare nausea e vomito e nelle donne può verificarsi un'emorragia da sospensione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, codice ATC: H01CC54

Meccanismo d'azione

Relugolix è un antagonista del recettore per il GnRH non peptidico che si lega ai recettori per il GnRH nell'ipofisi anteriore e li inibisce. Nell'uomo l'inibizione del recettore per il GnRH determina una riduzione dose-dipendente del rilascio di ormone luteinizzante (LH) e di ormone follicolo-stimolante (FSH) dall'ipofisi anteriore. Di conseguenza, le concentrazioni di LH e FSH in circolo vengono ridotte. La riduzione delle concentrazioni di FSH impedisce la crescita e lo sviluppo dei follicoli, riducendo così la produzione di estrogeno. La prevenzione del picco di LH inibisce l'ovulazione e lo sviluppo del corpo luteo, precludendo la produzione di progesterone. Ryeqo fornisce quindi una contraccezione adeguata quando assunto per almeno 1 mese (vedere paragrafo 4.2).

L'estradiolo è uguale all'ormone prodotto per via endogena ed è un potente agonista dei sottotipi di recettore nucleare degli estrogeni (ER). L'estradiolo somministrato per via esogena allevia i sintomi associati a uno stato ipoestrogenico come i sintomi vasomotori e la perdita di densità minerale ossea.

Il noretisterone acetato è un progestinico sintetico. Poiché gli estrogeni promuovono la crescita dell'endometrio, gli estrogeni non contrastati aumentano il rischio di iperplasia endometriale e cancro. L'aggiunta di un progestinico riduce il rischio di iperplasia endometriale indotto da estrogeni nelle donne non sottoposte a isterectomia.

Effetti farmacodinamici

Effetti sugli ormoni ipofisari e ovarici

Dopo la somministrazione di relugolix, si osservano riduzioni rapide e dipendenti dalla dose delle concentrazioni di LH, FSH ed estradiolo in circolo. Con una dose di 40 mg si osservano riduzioni delle concentrazioni di estradiolo quasi massime, fino a valori che rientrano nell'intervallo post-menopausale. Nei diversi studi clinici, le concentrazioni medie di estradiolo sono state costantemente mantenute almeno 10 pg/mL più elevate con Ryeqo che con relugolix in monoterapia. Negli studi clinici di fase 3 con Ryeqo, le concentrazioni mediane pre-dose di estradiolo dopo 24 settimane sono state di circa 33 pg/mL, conformi alle concentrazioni di estradiolo associate alla fase follicolare precoce del ciclo mestruale. I livelli di progesterone si sono mantenuti <3,0 ng/mL con Ryeqo.

Effetti sulla funzione ovulatoria

In un singolo studio di coorte in donne sane in premenopausa, la somministrazione di Ryeqo una volta al giorno per 84 giorni ha soppresso in modo sostanziale la crescita follicolare per tutto il periodo di trattamento di 84 giorni (dimensione media del follicolo dominante di circa 6 mm) e l'ovulazione è stata inibita nel 100% delle donne come valutato dal punteggio di Hoogland-Skouby. Dopo

l'interruzione del trattamento, tutte le donne valutate (66 su 67) sono tornate all'ovulazione entro 43 giorni (media 23,5 giorni).

Efficacia e sicurezza nell'arco di 24 settimane

L'efficacia e la sicurezza di Ryeqo, assunto una volta al giorno, sono state valutate in due studi replicati, di 24 settimane, multinazionali randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, che hanno coinvolto pazienti di età compresa tra 18 e 50 anni, con sanguinamento mestruale abbondante associato a fibromi uterini. I fibromi uterini dovevano essere confermati nelle pazienti all'ecografia e da un volume di perdita di sangue mestruale (MBL) ≥ 80 mL, valutato con il metodo dell'ematina alcalina.

Entrambi gli studi avevano 3 bracci di trattamento: le donne sono state randomizzate a ricevere relugolix 40 mg + estradiolo 1 mg e noretisterone acetato 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) per 24 settimane o placebo per 24 settimane o relugolix 40 mg per 12 settimane seguito da relugolix 40 mg co-somministrato con E2/NETA per 12 settimane. L'età media delle donne era di 42 anni e l'indice medio di massa corporea era di 31,7 kg/m². Circa il 49,4% delle donne era di razza nera, il 44,7% di razza bianca e il 5,9% di altre razze.

Riduzione del sanguinamento mestruale abbondante

In ambedue gli studi, si è osservata una percentuale statisticamente significativa di responder, ossia pazienti che dimostrano una perdita di sangue mestruale (MBL) <80 mL e una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale del volume di MBL, a favore delle donne trattate con Ryeqo rispetto al placebo (Tabella 4). Riduzioni del volume di MBL sono state osservate sin dalla prima valutazione (Settimana 4). I risultati degli altri endpoint secondari relativi al sanguinamento sono illustrati nella Tabella 4. Tutti gli endpoint secondari importanti erano alfa-controllati.

Tabella 4. Risultati delle valutazioni sull'efficacia primaria e secondaria selezionata, negli studi 1 e 2

	Studio 1		Studio 2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Numero (%) di responder ^{a,b}	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Numero (%) di pazienti con MBL <80 mL	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Numero (%) di pazienti con riduzione $\geq 50\%$ del volume MBL	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Numero (%) di pazienti con amenorrea ^{b,c}	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Numero (%) di pazienti con miglioramento >2 g/dL dei livelli di emoglobina ^d	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Numero (%) di pazienti che hanno raggiunto un valore di NRS ≤ 1 ^{b,e}	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Variazione percentuale nel volume del fibroma uterino primario	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Variazione percentuale del volume dell'utero	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a Con responder si definisce una donna che ha raggiunto sia un volume di MBL <80 mL che una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale del volume di MBL nell'arco degli ultimi 35 giorni di trattamento.

^b Il p-value <0,0001 è il confronto di Ryeqo vs placebo stratificato per volume di MBL al basale (<225 mL, ≥ 225 mL) e per regione geografica (Nord America, resto del mondo).

^c L'amenorrea è definita come amenorrea segnalata, spotting o sanguinamento trascurabile (MBL <5 mL) con il supporto della compliance all'eDiary a 2 visite consecutive.

^d In pazienti con un livello di emoglobina al basale $\leq 10,5$ g/dL

^e In pazienti con dolore moderato o severo al basale

Abbreviazioni: E2 = estradiolo; MBL = perdita di sangue mestruale; NETA = noretisterone acetato; NRS = scala numerica per la valutazione; UFSQoL = sintomo di fibroma uterino e qualità della vita

Misurazioni della densità minerale ossea (BMD) effettuate nell'arco di 104 settimane

L'effetto di Ryeqo sulla BMD è stato valutato con DXA ogni 12 settimane. Un totale di 477 donne che ha completato gli studi cardine di 24 settimane (Studi 1 e 2), è stato arruolato in uno studio di estensione di 28 settimane, in aperto, a braccio singolo (Studio 3), in cui tutte le donne hanno ricevuto Ryeqo. Un totale di 228 donne che hanno completato lo studio di estensione è stato arruolato in un ulteriore studio di 52 settimane (studio di ritiro randomizzato) nel quale sono state randomizzate di nuovo per ricevere Ryeqo o placebo (vedere Tabella 5).

Tabella 5. Misurazioni della densità minerale ossea (BMD) effettuate nell'arco di 104 settimane

	<u><i>Ryeqo</i></u> <i>(N = 163)</i>	<u><i>Placebo</i></u> <i>(N = 164)</i>
Colonna lombare (L1 – L4)		
<i>Studi 1 e 2</i>		
<i>Basale</i>		
N	163	164
Medie LS	1,2	1,3
(IC al 95%)	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
<i>Settimana 12</i>		
N	145	146
Variazione percentuale delle medie LS ^a	-0,368	0,403
(IC al 95%)	(-0,8117; 0,0757)	(-0,0811; 0,8866)
<i>Settimana 24</i>		
N	153	156
Variazione percentuale delle medie LS ^a	-0,229	0,241
(IC al 95%)	(-0,6930; 0,2358)	(-0,2432; 0,7164)
Studio 3	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> → <u><i>Ryeqo</i></u>
<i>Settimana 36</i>		
N	154	138
Variazione percentuale delle medie LS ^a	-0,726	-0,246
(IC al 95%)	(-1,2329; -0,2185)	(-0,7906; 0,2983)
<i>Settimana 52</i>		
N	132	120
Variazione percentuale delle medie LS ^a	-0,804	-0,775
(IC al 95%)	(-1,3578; -0,2503)	(-1,3246; -0,2261)
Studio sul ritiro randomizzato	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u>
<i>Settimana 104</i>		
N	82	78
Variazione percentuale delle medie LS ^b	0,81	0,10
(IC al 95%)	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Abbreviazioni: Media LS = media dei minimi quadrati; E2 = estradiolo; NETA = noretisterone acetato

^a variazione percentuale dal basale

^b variazione percentuale dalla valutazione della settimana 52

Nel gruppo Ryeqo, le variazioni percentuali delle medie LS dal basale della densità minerale ossea (BMD) della colonna lombare alla Settimana 36 e alla Settimana 52 sono state rispettivamente pari a -0,73% e a -0,80%. Mentre il margine superiore dell'IC al 95% nella Settimana 52 è stato inferiore a 0, la variazione mediana dal basale non è stata considerata clinicamente significativa, in quanto il margine inferiore è rimasto superiore a -2,2%, ossia la soglia considerata clinicamente significativa. Il gruppo placebo che ha ricevuto successivamente Ryeqo dopo 24 settimane di trattamento con placebo ha mostrato una simile variazione percentuale della BMD della colonna lombare dal basale. Durante lo studio di ritiro randomizzato la variazione percentuale delle medie LS dalla valutazione della settimana 52 nel gruppo Ryeqo era 0,81%, mentre per quelle pazienti che avevano completato 104 settimane di trattamento con Ryeqo la variazione percentuale delle medie LS dal basale era 0,04% (n = 32).

Misurazioni della BMD effettuate nell'arco di 12 settimane nelle donne trattate con relugolix in monoterapia

Nelle donne trattate con relugolix in monoterapia per 12 settimane, negli Studi 1 e 2, si è riscontrata una riduzione della BMD della colonna lombare rispettivamente di -2,0% e -1,92% dal basale. La differenza nella variazione percentuale nella BMD tra le donne trattate con Ryeqo e relugolix in monoterapia alla Settimana 12 è stata statisticamente significativa, dimostrando l'efficacia dell'uso di relugolix in combinazione con E2/NETA (Ryeqo) per mitigare la perdita ossea.

Per confrontare gli effetti di Ryeqo sulla variazione percentuale della BMD nell'arco del trattamento di 52 settimane, è stato condotto uno studio osservazionale che ha coinvolto un gruppo di donne abbinate per età non trattate affette da fibromi uterini allo scopo di caratterizzare la variazione longitudinale della BMD delle donne in pre-menopausa di età compresa tra 18 e 50 anni (studio di storia naturale). Le variazioni percentuali nella BMD con Ryeqo fino a un massimo di 52 settimane di trattamento sono coerenti con quelle osservate in questa coorte abbinata per età di donne in premenopausa con fibromi uterini. Le variazioni percentuali medie nella BMD nel corso di 52 settimane hanno indicato un leggero decremento della BMD nei gruppi di età di 35 anni e più, che era solo leggermente inferiore nelle donne che avevano ricevuto Ryeqo in confronto a donne di questo gruppo di età nello studio di storia naturale.

Effetti sull'endometrio

Un sottogruppo di donne è stato sottoposto a biopsia endometriale al basale, alla Settimana 24 e alla Settimana 52. Non è stato identificato alcun caso di iperplasia endometriale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ryeqo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del leiomioma dell'utero (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici di relugolix, estradiolo (E2), estrone totale (E1) e noretisterone (NET) a seguito di somministrazione orale di una singola compressa di Ryeqo a donne sane in postmenopausa a digiuno sono riassunti nella Tabella 6.

Tabella 6. Parametri farmacocinetici di una singola dose di relugolix, estradiolo, estrone totale e noretisterone in donne in postmenopausa

	Relugolix	Estradiolo (E2)	Estrone (E1) non coniugato	Noretisterone (NET)
AUC _{0-∞} (ng*h/mL o pg*h/mL)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4.126 (1.650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/mL o pg/mL)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T _{max} (h)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
T _{1/2} terminale (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Abbreviazioni: AUC_{0-∞} = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo 0 estrapolata all'infinito; C_{max} = concentrazione massima osservata; E1 = estrone; E2 = estradiolo; NET = noretisterone; T_{max} = tempo all'attività % massima osservata; t_{1/2} = emivita

Nota: in questa tabella sono presentati i parametri farmacocinetici aggiustati per il valore basale di estradiolo ed E1 non coniugato. Sono mostrate le medie aritmetiche e le deviazioni standard eccetto per t_{max}, per cui sono mostrate la mediana e l'intervallo (minimo, massimo). Il valore di AUC_{0-∞} è indicato in ng*h/mL per relugolix e NET e in pg*h/mL per E2 non coniugato ed E1 non coniugato. Il valore di C_{max} è indicato in ng/mL per relugolix e NET e in pg/mL per E2 non coniugato ed E1 non coniugato.

I parametri farmacocinetici di relugolix, estradiolo (E2), estrone totale (E1) e noretisterone (NET) allo stato stazionario, a seguito di somministrazione una volta al giorno di Ryeqo per 6 settimane a donne sane in premenopausa, sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7: Parametri farmacocinetici di più dosi di relugolix, estradiolo, estrone totale e noretisterone in donne in premenopausa

	Relugolix	Estradiolo (E2)	Estrone (E1) non coniugato	Noretisterone (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/mL o pg*h/mL)	157 (94,7)	784 (262)	4.450 (1.980)	25,5 (11,4)
C _{max} (ng/mL o pg/mL)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T _{max} (h)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
T _{1/2} effettiva (h)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Abbreviazioni: AUC₀₋₂₄ = area sotto la curva concentrazione-tempo durante un intervallo di somministrazione (24); C_{max} = concentrazione massima osservata; E1 = estrone; E2 = estradiolo; NET = noretisterone; t_{max} = tempo alla concentrazione massima osservata.

Nota: sono mostrate le medie aritmetiche e le deviazioni standard eccetto per t_{max}, per cui sono mostrate la mediana e l'intervallo (minimo, massimo). Il valore di AUC₀₋₂₄ è indicato in ng*h/mL per relugolix e NET e in pg*h/mL per E2 non coniugato ed E1 non coniugato. Il valore di C_{max} è indicato in ng/mL per relugolix e NET e in pg/mL per E2 non coniugato ed E1 non coniugato. L'emivita effettiva di relugolix è stimata dai rapporti di accumulo basati sui valori di AUC dopo somministrazione di più dosi di relugolix 40 mg.

Assorbimento

L'assorbimento di relugolix dopo somministrazione orale è principalmente mediato dal trasportatore di efflusso P-gp di cui relugolix è un substrato. Dopo somministrazione orale, relugolix è assorbito rapidamente, raggiungendo un picco iniziale entro 0,25 ore post-dose, seguito da uno o più picchi di assorbimento successivi fino a 12 ore post-dose. La biodisponibilità assoluta di relugolix è dell'11,6%. Dopo la somministrazione di Ryeqo con un pasto ad alto tenore di grassi e di calorie, l'AUC_{0-∞} e la C_{max} di relugolix si sono ridotte, rispettivamente, del 38% e del 55% rispetto allo stato a digiuno.

Dopo somministrazione orale di una singola dose di Ryeqo a digiuno, le concentrazioni di estradiolo non coniugato sono aumentate lentamente e le concentrazioni medie hanno raggiunto il valore di picco 8 ore post-dose. Dopo la somministrazione di Ryeqo a seguito del consumo di un pasto ad alto tenore di grassi e di calorie, non sono stati osservati effetti clinicamente significativi del cibo sull'esposizione a estradiolo o ai metaboliti estrogenici.

Dopo la somministrazione orale, noretisterone acetato subisce una rapida biotrasformazione nell'intestino e nel fegato a noretisterone (NET). Dopo la somministrazione orale di una singola dose di Ryeqo a digiuno, le concentrazioni di NET erano inizialmente quantificabili a 0,5 ore post-dose, aumentando rapidamente in seguito, e le concentrazioni medie hanno raggiunto il valore di picco entro 1 ora.

Effetti del cibo

La somministrazione con il cibo ha ridotto l'AUC e la C_{max} di relugolix rispettivamente del 38% e del 55% rispetto alle condizioni a digiuno; la riduzione dell'esposizione a relugolix non è però considerata clinicamente significativa. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi del cibo sull'esposizione a estradiolo, metaboliti estrogenici o noretisterone.

Distribuzione

Relugolix è legato dal 68% al 71% alle proteine plasmatiche umane con un rapporto medio sangue intero-plasma di 0,78. L'estradiolo e il noretisterone in circolo nel sangue si legano in misura simile alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG; dal 36% al 37%) e all'albumina (61%), mentre solo l'1-2% circa è non legato. Il valore per il volume apparente di distribuzione (V_z) di 19×10^3 L derivato dallo studio di biodisponibilità assoluta a seguito di somministrazione endovenosa indica che relugolix si distribuisce ampiamente nei tessuti. La distribuzione dell'estradiolo esogeno ed endogeno è simile. Gli estrogeni sono ampiamente distribuiti nel corpo e generalmente sono presenti in concentrazioni più elevate negli organi bersaglio degli ormoni sessuali.

Biotrasformazione

Gli studi *in vitro* indicano che i principali enzimi CYP che contribuiscono al metabolismo ossidativo epatico generale di relugolix sono CYP3A4/5 (45%) >CYP2C8 (37%) >CYP2C19 (<1%) e i metaboliti ossidativi, il metabolita-A e il metabolita-B, sono formati rispettivamente da CYP3A4/5 e CYP2C8.

Il metabolismo dell'estradiolo esogeno ed endogeno è simile. Il metabolismo dell'estradiolo avviene principalmente nel fegato e nell'intestino ma anche negli organi bersaglio e comporta la formazione di metaboliti meno attivi o inattivi, tra cui estrone, catecolestrogeni e diversi estrogeni solfati e glucuronidi. Gli estrogeni sono escreti con la bile, idrolizzati e riassorbiti (circolazione enteroepatica) ed eliminati principalmente nelle urine in forma biologicamente inattiva. L'ossidazione di estrone ed estradiolo è dovuta agli enzimi del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extraepatico), CYP3A4, CYP3A5 e CYP1B1 e CYP2C9.

I metaboliti più importanti del noretisterone sono isomeri del 5-alfa-diidronoretisterone e del tetraidronoretisterone, che sono escreti principalmente nelle urine come coniugati solfati o glucuronidi.

Eliminazione

Una volta assorbito, il 20% circa di relugolix è eliminato come principio attivo immodificato nelle urine e l'80% è eliminato attraverso il metabolismo mediante diverse vie metaboliche minori e/o mediante secrezione biliare del principio attivo immodificato. Il 38% circa della dose somministrata è escreto come metaboliti (diversi dal metabolita-C) nelle feci e nelle urine. Il metabolita-C, che è formato dalla microflora intestinale, è il metabolita principale nelle feci (51%) e rispecchia ulteriormente il principio attivo non assorbito.

L'emivita di eliminazione media della fase terminale ($t_{1/2}$) di relugolix, estradiolo e noretisterone dopo somministrazione di una dose singola di Ryeqo compresse è rispettivamente di 61,5 ore, 16,6 ore e 10,9 ore. Lo stato stazionario di relugolix viene raggiunto dopo 12-13 giorni di somministrazione una volta al giorno. Il grado di accumulo di relugolix dopo somministrazione una volta al giorno è di circa

2 volte, il che rispecchia un'emivita effettiva di circa 25 ore a sostegno della somministrazione di relugolix una volta al giorno.

L'accumulo di E2 e NET dopo somministrazione una volta al giorno risulta essere del 33-47%, anche se, quando co-somministrato con relugolix, un induttore debole del metabolismo intestinale (presistemico) mediato dal CYP3A, si prevede che l'accumulo di E2 sia simile o leggermente inferiore.

Linearità/Non linearità

Relugolix è associato a un aumento più che proporzionale dell'esposizione in relazione alla dose, entro il range di dosaggio di 1-80 mg, che è più marcato a dosi superiori ai 20 mg; inoltre si ritiene che sia correlato alla saturazione della P-gp intestinale, che determina un aumento della biodisponibilità orale. La farmacocinetica di relugolix 40 mg somministrato una volta al giorno è tempo-indipendente.

Popolazioni speciali

I parametri farmacocinetici di una dose singola non sono risultati differenti tra soggetti sani giapponesi e caucasici, il che indica l'assenza di sensibilità etnica sulla farmacocinetica di relugolix. L'analisi PK di popolazione suggerisce che non vi siano differenze clinicamente significative nell'esposizione a relugolix basate su età, razza o etnia, peso o IMC. Poiché sia l'estradiolo sia il noretisterone acetato sono componenti ben noti dei prodotti ormonali di associazione, non sono stati condotti studi in popolazioni speciali.

Compromissione renale

Dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di relugolix a pazienti con compromissione renale severa, l'esposizione $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} di relugolix sono aumentate rispettivamente di 1,5 e 1,1 volte, rispetto a soggetti di controllo sani con funzionalità renale normale. Dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di relugolix a pazienti con compromissione renale moderata, l'esposizione $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} di relugolix sono aumentate entrambe di 1,5 volte rispetto a soggetti di controllo sani con funzionalità renale normale. La compromissione renale lieve non è stata una covariata significativa per alcuno dei parametri farmacocinetici di relugolix in un modello farmacocinetico di popolazione. Sebbene si debba prestare cautela a trattare pazienti con compromissione renale moderata o grave (vedere paragrafo 4.4), non sono richiesti aggiustamenti della dose di Ryeqo in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa.

L'effetto della malattia renale terminale con o senza emodialisi sulla farmacocinetica di estradiolo, noretisterone e relugolix, i componenti di Ryeqo, nelle donne in premenopausa non è stato valutato. La quantità di relugolix, estradiolo e noretisterone acetato rimossa mediante emodialisi non è nota.

Compromissione epatica

Ryeqo non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Ryeqo nelle pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2). Dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di relugolix a pazienti con compromissione epatica lieve, l' $AUC_{0-\infty}$ e la C_{max} di relugolix sono diminuite rispettivamente del 31% e del 24% rispetto a soggetti di controllo sani con funzionalità epatica normale. Dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di relugolix a pazienti con compromissione epatica moderata, l' $AUC_{0-\infty}$ e la C_{max} di relugolix sono diminuite rispettivamente del 5% e aumentate di 1,2 volte rispetto a soggetti di controllo sani con funzionalità epatica normale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi non clinici su relugolix in associazione con estradiolo e noretisterone acetato. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

In coniglie gravide a cui era stato somministrato relugolix per via orale durante il periodo dell'organogenesi, sono stati osservati aborti spontanei e perdita totale della cucciolata a livelli di esposizione (AUC) comparabili a quelli raggiunti alla dose raccomandata nell'uomo di 40 mg/die. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo embriofetale nel ratto; tuttavia, relugolix non interagisce significativamente con i recettori per il GnRH in tale specie.

In animali sperimentali, l'estradiolo o l'estradiolo valerato hanno mostrato un effetto letale sugli embrioni già a dosi relativamente basse; sono state osservate malformazioni del tratto urogenitale e femminilizzazione di feti maschi.

Il noretisterone, come altri progestinici, ha causato la virilizzazione di feti femmine nel ratto e nella scimmia. Dopo dosi elevate di noretisterone, sono stati osservati effetti letali sugli embrioni.

Allattamento

In ratte che allattavano a cui era stata somministrata una singola dose orale di 30 mg/kg di relugolix radiomarcato il giorno 14 dopo il parto, relugolix e/o i suoi metaboliti erano presenti nel latte a concentrazioni fino a 10 volte più elevate che nel plasma 2 ore post-dose, riducendosi a livelli bassi entro 48 ore post-dose. La maggior parte della radioattività derivata da relugolix nel latte era costituita da relugolix immodificato.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental risk assessment, ERA*)

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che relugolix può rappresentare un rischio per il comparto acquatico (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Mannitolo (E421)
Sodio amido glicolato
Idrossipropilcellulosa (E463)
Magnesio stearato (E572)
Ipromellosa tipo 2910 (E464)
Titanio diossido (E171)
Triacetina (E1518)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Ryeqo sono confezionate in flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) con essiccante, chiusi con un tappo di polipropilene a prova di bambino sigillato a induzione. Ogni flacone contiene 28 compresse.

Confezioni:

Un flacone (28 compresse)

Tre flaconi (84 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3). Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1565/001

EU/1/21/1565/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16/07/2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2023

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.