

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține relugolix 40 mg, estradiol 1 mg (sub formă de hemihidrat) și acetat de noretisteronă 0,5 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat aproximativ 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat rotund, de culoare galben deschis până la galben, cu diametrul de 8 mm, marcat cu „415” pe o față și neted pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Ryeqo este indicat pentru tratamentul simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femei adulte de vârstă fertilă.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Un comprimat de Ryeqo trebuie luat o dată pe zi, aproximativ la aceeași oră, împreună cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu lichid, după cum este necesar (vezi pct. 5.2).

La pacientele cu factori de risc pentru osteoporoză sau pierdere osoasă, se recomandă efectuarea unei scanări prin absorbtimetrie duală cu raze X (DXA) înainte de inițierea tratamentului cu Ryeqo (vezi pct. 4.4).

La începerea tratamentului, primul comprimat trebuie luat în decurs de 5 zile de la debutul sângerării menstruale. Dacă tratamentul este început în altă zi a ciclului menstrual, inițial pot apărea sângerări neregulate și/sau abundente.

Înainte de inițierea tratamentului cu Ryeqo trebuie exclusă prezența sarcinii.

Ryeqo poate fi luat fără întrerupere. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare atunci când pacienta ajunge la menopauză, deoarece se cunoaște că fibroamele uterine regresează la instalarea menopauzei. Se recomandă efectuarea unei scanări DXA după 1 an de tratament (vezi pct. 4.4).

### Proprietăți contraceptive ale Ryeqo

Trebuie oprită administrarea oricărei metode de contracepție hormonală înainte de începerea tratamentului deoarece utilizarea concomitentă de contraceptive hormonale este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Metodele contraceptive nonhormonale trebuie utilizate timp de cel puțin 1 lună după inițierea tratamentului.

După cel puțin o lună de utilizare, Ryeqo inhibă ovulația la femeile care iau doza recomandată și asigură contracepție adecvată.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate că ovulația va reveni rapid după întreruperea tratamentului. Prin urmare, înainte de întreruperea tratamentului trebuie să aibă loc o discuție cu pacienta privind metodele contraceptive adecvate și contracepția alternativă trebuie inițiată imediat după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

### Doze omise

Dacă se omite o doză, tratamentul trebuie luat cât mai curând posibil și apoi continuat a doua zi la ora obișnuită.

Dacă se omit doze timp de 2 sau mai multe zile consecutive, trebuie utilizată o metodă contraceptivă nonhormonală în următoarele 7 zile de tratament (vezi pct. 4.6).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Ryeqo nu prezintă utilizare relevantă la populația vârstnică în această indicație.

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei de Ryeqo la pacientele cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei de Ryeqo la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Ryeqo este contraindicat la femeile cu afecțiuni hepatice severe dacă valorile funcției hepatice nu au revenit la normal (vezi pct. 4.3).

#### *Copii și adolescenți*

Ryeqo nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta sub 18 ani în indicația tratamentului simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femei adulte de vârstă reproductivă.

### Mod de administrare

Administrare orală.

Ryeqo poate fi luat împreună cu sau fără alimente. Comprimetele trebuie luate cu lichid, după cum este necesar.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tulburări tromboembolice venoase, în antecedente sau în prezent (de exemplu, tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar).
- Boli cardiovasculare tromboembolice arteriale, în antecedente sau în prezent (de exemplu, infarct miocardic, accident vascular cerebral, boală cardiacă ischemică).
- Tulburări trombofilice cunoscute (de exemplu, deficit de proteină C, proteină S sau antitrombină sau rezistență la proteina C activată (APC), inclusiv Factor V Leiden (vezi pct. 4.4)).
- Osteoporoză cunoscută.
- Cefalee cu simptome neurologice focale sau cefalee din migrena cu aură (vezi pct. 4.4).
- Tumori maligne diagnosticate sau suspectate, dependente de steroizii sexuali (de exemplu, ale organelor genitale sau sânilor).
- Prezență sau antecedentele de tumori hepatice (benigne sau maligne) (vezi pct. 4.4).
- Prezență sau antecedentele de boală hepatică severă, atât timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal.
- Sarcină cunoscută sau suspectată și alăptare (vezi pct. 4.6).
- Sângerare genitală de etiologie necunoscută.
- Utilizarea concomitentă de contraceptive hormonale.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ryeqo trebuie prescris numai după un diagnostic atent.

#### Consult medical/examene medicale

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Ryeqo, trebuie efectuată o anamneză completă (incluzând antecedentele heredocolaterale). Trebuie măsurată tensiunea arterială și trebuie efectuat un examen fizic, ghidat de contraindicații (vezi pct. 4.3) și atenționări (vezi pct. 4.4). În timpul tratamentului trebuie efectuate controale periodice în conformitate cu practica clinică standard.

Înainte de inițierea tratamentului cu Ryeqo trebuie întreruptă utilizarea oricărei metode de contracepție hormonală (vezi pct. 4.3). Trebuie utilizate metode contraceptive nonhormonale timp de cel puțin 1 lună după inițierea tratamentului. Înainte de administrarea sau reinițierea tratamentului cu Ryeqo trebuie exclusă prezența sarcinii.

#### Risc de tulburări tromboembolice

Utilizarea medicamentelor care conțin un estrogen și un progestativ crește riscul de apariție a tromboembolismului arterial sau venos (TEA sau TEV) în comparație cu absența utilizării.

Nu a fost stabilit riscul de apariție a TEA/TEV în cazul utilizării Ryeqo. Ryeqo conține doze de estrogen și progestativ mai mici decât dozele utilizate în contraceptivele hormonale combinate și sunt furnizate în asociere cu relugolix, un antagonist al receptorilor hormonului eliberator de gonadotropine (GnRH) care suprimă producția ovariană de estrogen și progesteron. Concentrațiile de estradiol în cazul administrării Ryeqo sunt în limitele observate în faza foliculară precoce a ciclului menstrual (vezi pct. 5.1).

Dacă apare un TEA/TEV, tratamentul trebuie întrerupt imediat. Ryeqo este contraindicat la femeile cu boală venoasă sau arterială tromboembolică în antecedente sau în prezent (vezi pct. 4.3).

### *Factori de risc de tromboembolism venos (TEV)*

Riscul de complicații aferente tromboembolismului venos la utilizatoarele de medicamente cu un estrogen și progestativ poate crește substanțial la o femeie cu factori de risc suplimentari, în special dacă există factori de risc multipli (vezi tabelul 1 de mai jos).

**Tabelul 1. Factori de risc de TEV**

<b>Factor de risc</b>	<b>Observație</b>
Obezitate (indice de masă corporală [IMC] peste 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră sau traumatism major	În aceste situații se recomandă întreruperea utilizării medicamentului (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea acesteia până la două săptămâni după remobilizarea completă.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (TVE prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea medicamentului.
Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV	Cancer, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani.

Trebuie luat în considerare riscul crescut de tromboembolism în timpul sarcinii, în special în perioada puerperală de 6 săptămâni (pentru informații privind „Sarcina și alăptarea” vezi pct. 4.6).

### *Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)*

În eventualitatea apariției simptomelor, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze medicul că iau Ryeqo.

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

- umflare unilaterală a membrului inferior și/sau a piciorului sau de-a lungul unei vene a membrului inferior;
- durere sau sensibilitate la nivelul membrului inferior, care este posibil să fie resimțită numai în ortostatism sau în timpul mersului;
- senzație crescută de căldură la nivelul membrului inferior afectat; înroșirea sau decolorarea tegumentului de la nivelul membrului inferior.

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- debut brusc al senzației de lipsă de aer sau al unei respirații rapide;
- tuse bruscă, care poate fi însoțită de hemoptizie;
- durere toracică ascuțită;
- vertij sau amețeală severă;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Unele dintre aceste simptome (de exemplu, „senzația de lipsă de aer”, „tusea”) sunt nespecifice și pot fi interpretate greșit ca aparținând unor evenimente mai frecvente sau mai puțin severe (de exemplu, infecții de tract respirator).

### *Factori de risc de tromboembolism arterial (TEA)*

Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării medicamentelor care conțin estrogen/progestativ cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau de accident vascular cerebral (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale.

Riscul de complicații tromboembolice arteriale la femeile care utilizează un medicament care conține un estrogen și progestativ poate crește substanțial la femeile cu factori de risc suplimentari, în special dacă există factori de risc multipli (vezi Tabelul 2 de mai jos).

**Tabelul 2. Factori de risc de TEA**

<b>Factor de risc</b>	<b>Observație</b>
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani.
Fumatul	Femeile trebuie sfătuite să nu fumeze dacă doresc să utilizeze medicamentul.
Hipertensiunea arterială	
Obezitate (indice de masă corporală [IMC] peste 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (TEA prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea medicamentului.
Migrenă	O creștere a frecvenței sau severității migrenei în timpul utilizării medicamentului (care poate reprezenta un prodrom al unui eveniment cerebrovascular) poate reprezenta un motiv pentru întreruperea imediată a utilizării acestuia.
Alte afecțiuni medicale asociate cu evenimente adverse de natură vasculară.	Diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, cardiopatia valvulară și fibrilația atrială, dislipoproteinemia și lupusul eritematos sistemic.

#### *Simptome de TEA*

În eventualitatea apariției de simptome, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze medicul că iau Ryeqo.

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

- amorțire sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului;
- apariția bruscă de probleme la mers, amețeli, pierderea echilibrului sau coordonării;
- apariția bruscă a confuziei, problemelor de vorbire sau de înțelegere;
- apariția bruscă a problemelor de vedere la unul sau ambii ochi;
- cefalee bruscă, severă sau prelungită, fără cauză cunoscută;
- pierderea conștienței sau leșin, cu sau fără convulsii.

Simptomele temporare sugerează că evenimentul este un atac ischemic tranzitor (AIT).

Simptomele infarctului miocardic pot include:

- durere, disconfort, presiune, greutate, senzație de constricție sau de plenitudine la nivelul toracelui, brațului sau sub stern;
- senzație de disconfort care radiază spre spate, maxilar, gât, braț, stomac;
- senzație de suprasățietate, indigestie sau sufocare;
- transpirații, greață, vărsături sau amețeală;
- slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

#### Risc de pierdere osoasă

În cazul anumitor femei tratate cu Ryeqo care aveau o densitate minerală osoasă (DMO) normală la începutul tratamentului, a fost raportată o pierdere osoasă variind între >3% și 8%.

Prin urmare, se recomandă efectuarea unei scanări DXA după primele 52 săptămâni de tratament pentru a verifica dacă pacienta nu prezintă un grad nedorit de pierdere a DMO, care depășește beneficiul tratamentului cu Ryeqo.

Înainte de inițierea tratamentului trebuie luate în considerare beneficiile și riscurile administrării Ryeqo la pacientele cu antecedente de fractură traumatică mică sau alți factori de risc pentru osteoporoză sau pierdere osoasă, inclusiv la cele care iau medicamente care pot afecta DMO. Se recomandă efectuarea unei scanări DXA înainte de inițierea tratamentului cu Ryeqo în cazul acestor paciente. Tratamentul cu Ryeqo nu trebuie inițiat dacă riscul asociat pierderii DMO depășește beneficiul potențial al tratamentului.

#### Tumori hepatice sau boli hepatice

Ryeqo este contraindicat la femeile cu tumori hepatice, benigne sau maligne; sau boli hepatice atât timp cât valorile testelor funcției hepatice nu au revenit la normal (vezi pct. 4.3). Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare icterul.

În cadrul studiilor clinice, creșteri tranzitorii asimptomatice ale alanin aminotransferazei serice (ALT) de cel puțin 3 ori față de limita superioară a intervalului de referință au apărut la <1% din participantele tratate cu Ryeqo. Este posibil ca anomaliile acute ale testelor funcției hepatice să necesite întreruperea utilizării Ryeqo până când valorile testelor funcției hepatice revin la normal.

#### Insuficiență renală

Expunerea la relugolix este crescută la pacientele cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 5.2), deși nu este necesară nici o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2). Nu se cunoaște cantitatea de relugolix eliminată prin hemodializă.

#### Modificarea tiparului sângerărilor menstruale

Pacientele trebuie informate că tratamentul cu Ryeqo determină, de obicei, o reducere a pierderii de sânge prin menstruație sau amenoree în primele 2 luni de tratament.

A existat probabilitatea ca femeile cărora li s-a administrat Ryeqo să prezinte amenoree (51,6%) sau sângerare ciclică (15,4%), restul (31,9%) având un tipar neregulat de sângerare la evaluarea din Săptămâna 24. Mai mult, la evaluarea din Săptămâna 52, a existat probabilitatea ca 70,6% dintre femeile cărora li s-a administrat Ryeqo să prezinte amenoree.

În caz de sângerare excesivă persistentă, pacientele trebuie să anunțe medicul.

#### Proprietăți contraceptive ale Ryeqo

Ryeqo asigură contracepție adecvată atunci când este utilizat timp de cel puțin 1 lună (vezi pct. 4.2). Totuși, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate că ovulația va reveni rapid după întreruperea tratamentului. Prin urmare, contracepția alternativă trebuie inițiată imediat după întreruperea tratamentului.

#### Capacitate redusă de a recunoaște sarcina

Femeile care iau Ryeqo prezintă frecvent amenoree sau o reducere a cantității, intensității sau duratei sângerării menstruale.

Această modificare a tiparului sângerării menstruale poate reduce capacitatea de a recunoaște apariția unei sarcini în timp util. Dacă se suspectează prezența unei sarcini, efectuați un test de sarcină și, dacă sarcina este confirmată, întrerupeți tratamentul.

### Prolapsul sau expulzarea fibromului uterin

Fibroamele uterine submucoase sunt frecvente (15% până la 20% dintre femeile cu fibroame uterine), iar unele pot prolaba prin colul uterin sau pot fi expulzate, uneori cu agravarea tranzitorie a sângerării uterine. Femeile cu fibroame uterine submucoase diagnosticate sau suspectate trebuie sfătuite cu privire la posibilitatea prolapsului sau expulzării fibroamelor uterine în timpul tratamentului cu Ryeqo și trebuie să se adreseze medicului dacă reapare sângerarea severă după ameliorarea simptomelor de sângerare în timpul tratamentului cu Ryeqo.

### Depresie

Monitorizați cu atenție femeile cu antecedente de depresie și întrerupeți tratamentul cu Ryeqo dacă depresia reapare sub o formă mai gravă. Datele sunt limitate în ceea ce privește asocierea Ryeqo sau a altor medicamente care conțin estradiol și progestogeni cu debutul depresiei sau exacerbarea depresiei existente. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

### Hipertensiune arterială

Deși au fost raportate creșteri mici ale tensiunii arteriale la femei care utilizează Ryeqo, creșterile relevante clinic sunt rare. Cu toate acestea, dacă în timpul utilizării Ryeqo apare hipertensiune arterială persistentă, semnificativă din punct de vedere clinic, trebuie tratată hipertensiunea arterială și trebuie evaluat beneficiul continuării tratamentului. Dacă tratamentul cu Ryeqo este întrerupt, utilizarea poate fi reluată dacă prin tratament antihipertensiv se poate obține normalizarea tensiunii arteriale.

### Afecțiunea vezicii biliare

În cazul utilizării de estrogeni și progestative, inclusiv Ryeqo, a fost raportată apariția sau agravarea unor afecțiuni cum sunt afecțiunea vezicii biliare, colelitiaza și colecistita, dar dovezile unei asocieri cu Ryeqo sunt neconcludente.

### Teste de laborator

Utilizarea estrogenilor și progestativelor poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, inclusiv parametrii biochimici ai funcției hepatice, tiroidiene, suprarenale și renale, nivelele plasmatice ale proteinelor (transportoare), de exemplu, globulina de legare a corticosteroidilor și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidic și parametrii coagulării și ai fibrinolizei. Modificările rămân, în general, în limitele normale de laborator.

### Lactoză

Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Recomandările privind interacțiunile cu Ryeqo se bazează pe evaluări ale interacțiunilor pentru fiecare componentă în parte.

### Potențialul altor medicamente de a influența componentele Ryeqo

#### ***Relugolix***

##### *Inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp) cu administrare orală:*

Nu se recomandă utilizarea Ryeqo concomitent cu inhibitori ai P-gp cu administrare orală. Relugolix este un substrat al P-gp (vezi pct. 5.2) și, în cadrul unui studiu privind interacțiunea cu eritromicina, un inhibitor al P-gp și un inhibitor moderat al citocromului P450 (CYP) 3A4, aria de sub curbă (ASC) și



concentrația maximă ( $C_{max}$ ) a relugolix au crescut de 6,2 ori. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor P-gp poate crește expunerea la relugolix, incluzând anumite medicamente antiinfecțioase (de exemplu: eritromicină, claritromicină, gentamicină, tetraciclină), medicamente antifungice (ketoconazol, itraconazol), medicamente antihipertensive (de exemplu: carvedilol, verapamil), medicamente antiaritmice (de exemplu: amiodaronă, dronedaronă, propafenonă, chinidină), medicamente antianginoase (de exemplu, ranolazină), ciclosporină, inhibitori ai proteazei virusului imunodeficienței umane (HIV) sau a virusului hepatitei C (VHC) (de exemplu ritonavir, telaprevir). Dacă utilizarea concomitentă cu inhibitori ai P-gp cu administrare orală o dată sau de două ori pe zi este inevitabilă (de exemplu, azitromicină), luați mai întâi Ryeqo și separați doza de inhibitor P-gp cu cel puțin 6 ore și monitorizați pacienții mai frecvent pentru apariția reacțiilor adverse.

#### *Inductori puternici ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și/sau ai P-gp:*

Administrarea Ryeqo concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4 și/sau ai P-gp nu este recomandată. În cadrul unui studiu clinic privind interacțiunea cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4 și P-gp, valorile  $C_{max}$  și ASC și ale relugolix au fost reduse cu 23% și, respectiv, cu 55%. Medicamentele care determină inducție puternică a CYP3A4 și/sau P-gp, cum sunt anticonvulsivantele (de exemplu: carbamazepină, topiramat, fenitoină, fenobarbital, primidonă, oxcarbazepină, felbamat), medicamentele antiinfecțioase (de exemplu: rifampicină, rifabutină, griseofulvină); sunătoare (*Hypericum perforatum*); bosentan și inhibitori ai proteazei HIV sau VHC (de exemplu: ritonavir, boceprevir, telaprevir) și inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (de exemplu, efavirenz), pot reduce concentrațiile plasmatice ale relugolix și pot avea ca rezultat o scădere a efectelor terapeutice.

#### *Inhibitori ai CYP3A4*

Utilizarea relugolix concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 care nu inhibă și P-gp (voriconazol) nu a determinat creșterea expunerii la relugolix semnificativă din punct de vedere clinic. Mai mult, în cadrul unui studiu clinic privind interacțiunea, administrarea concomitentă cu atorvastatină, un inhibitor slab al enzimei CYP3A4, nu a determinat modificarea expunerii la relugolix semnificativă din punct de vedere clinic.

#### ***Estradiol și acetat de noretisteronă***

##### *Inhibitori ai CYP3A4:*

Medicamentele care inhibă activitatea enzimelor hepatice implicate în metabolizarea medicamentelor, de exemplu, ketoconazolul, pot determina creșterea concentrațiilor circulante ale componentelor estrogen și noretisteronă din Ryeqo.

##### *Inductori ai enzimelor CYP:*

Metabolizarea estrogenilor și progestativelor poate fi crescută prin utilizare concomitentă de substanțe cunoscute ca inductoare ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor, mai precis a enzimelor citocromului P450, cum sunt anticonvulsivantele (de exemplu: fenobarbital, fenitoină, carbamazepină) și antiinfecțioasele (de exemplu: rifampicină, rifabutină, nevirapină, efavirenz). Ritonavirul, telaprevirul și nelfinavirul, deși sunt cunoscuți ca inhibitori puternici, sunt, de asemenea, inductori și pot scădea expunerea la estrogeni și progestative.

Medicamentele pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) pot induce metabolizarea estrogenilor și progestativelor. Din punct de vedere clinic, o creștere a metabolizării estrogenului poate duce la scăderea eficacității în privința protecției împotriva pierderii osoase. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea concomitentă pe termen lung a inductorilor enzimelor hepatice împreună cu Ryeqo.

## Potențialul componentelor Ryeqo de a influența acțiunea altor medicamente

### *Relugolix:*

Relugolix este un inductor slab al CYP3A4. După administrarea concomitentă cu doze zilnice de relugolix 40 mg, valorile ASC și  $C_{max}$  ale midazolamului, un substrat sensibil al CYP3A4, au scăzut cu 18% și, respectiv, 26%. Cu toate acestea, pe baza studiului clinic efectuat cu midazolam, nu sunt de așteptat efecte semnificative clinic ale relugolix asupra altor substraturi ale CYP3A4.

Relugolix este un inhibitor al proteinei de rezistență la cancerul mamar (PRCM) *in vitro*, prin urmare, a fost efectuat un studiu privind interacțiunea cu rosuvastatină, o PRCM și substrat al polipeptidei 1B1 transportoare de anioni organici (OATP1B1). După administrarea concomitentă– cu doze zilnice de relugolix 40 mg, valorile ASC și  $C_{max}$  ale rosuvastatinei au scăzut cu 13% și, respectiv, 23%. Efectele nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic și, prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei de rosuvastatină în cazul utilizării concomitente. Efectele clinice ale Ryeqo asupra altor substraturi PRCM nu au fost evaluate, iar relevanța pentru alte substraturi PRCM nu este cunoscută.

Relugolix poate cauza saturația P-gp intestinal la o doză de 40 mg deoarece relugolix prezintă proprietăți farmacocinetice mai mult decât proporționale cu doza, în intervalul de dozare 10–120 mg, fapt ce ar putea cauza o absorbție crescută a medicamentelor administrate concomitent, care sunt substraturi sensibile ale P-gp. Nu au fost efectuate studii clinice privind interacțiunile cu substraturile P-gp, cum sunt dabigatran etexilat sau fexofenadină. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă cu substraturile P-gp sensibile.

### *Estradiol și acetat de noretisteronă:*

Medicamentele pe bază de estrogen și progestativ pot afecta metabolismul anumitor alte substanțe active. În consecință, concentrațiile plasmatică pot fie să crească (de exemplu, ciclosporină), fie să scadă (de exemplu, lamotrigină) în cazul utilizării Ryeqo. Poate fi necesară ajustarea dozei acestor medicamente.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femeile aflate la vârsta fertilă

Ryeqo inhibă ovulația la femeile care iau doza recomandată și asigură contracepție adecvată. Se recomandă utilizarea unei metode contraceptive nonhormonale timp de 1 lună după inițierea tratamentului și timp de 7 zile după 2 sau mai multe doze consecutive omise. Este contraindicată utilizarea concomitentă de contraceptive hormonale (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite că ovulația va reveni rapid după întreruperea tratamentului cu Ryeqo. Prin urmare, înainte de întreruperea tratamentului trebuie să aibă loc o discuție cu pacienta privind metodele contraceptive adecvate și contracepția alternativă trebuie inițiată imediat după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea relugolix la femeile gravide sunt limitate. Studiile efectuate la animale au evidențiat că expunerea la relugolix la începutul sarcinii poate crește riscul de pierdere a sarcinii incipiente (vezi pct. 5.3). Pe baza efectelor farmacologice, nu poate fi exclus un efect advers asupra sarcinii.

Ryeqo este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Întrerupeți utilizarea tratamentului în cazul apariției sarcinii.

Se pare că există un risc mic sau deloc crescut de apariție a efectelor dăunătoare la copiii născuți de femei care au utilizat estrogeni și progestative cu rol de contraceptiv oral din greșeală în timpul sarcinii timpurii. La reinițierea tratamentului cu Ryeqo trebuie luat în considerare riscul crescut de apariție a TEV în perioada postpartum (vezi pct. 4.4).

## Alăptarea

Rezultatele provenite din studii non-clinice indică faptul că relugolix se excretă în laptele femelelor de șobolan care alăptează (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date privind prezența relugolix sau a metabolizilor săi în laptele uman sau efectul acestuia asupra sugarului alăptat. Au fost identificate cantități detectabile de estrogen și progestative în laptele femeilor cărora li s-a administrat tratament cu estrogen plus progestativ. Nu poate fi exclus un efect asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Alăptarea este contraindicată în timpul utilizării Ryeqo (vezi pct. 4.3) și timp de 2 săptămâni de la întreruperea tratamentului cu Ryeqo.

## Fertilitatea

Ryeqo inhibă ovulația și cauzează adesea amenoree. Ovulația și sângerarea menstruală vor reveni rapid după întreruperea tratamentului (vezi pct. 5.1).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Ryeqo nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament au fost bufeurile (8,3%) și hemoragia uterină (4,7%).

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse la medicament

Reacțiile adverse la medicament enumerate în Tabelul 3 sunt clasificate în funcție de frecvență și pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 3. Reacții adverse la medicament**

<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	Iritabilitate
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	Bufeuri
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente	Dispepsie
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Alopecie Hiperhidroză Transpirații nocturne
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Frecvente	Hemoragie uterină* Chist mamar Scădere a libidoului
Mai puțin frecvente	Expulzare a miomului uterin

\* include menoragie și metroragie

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Doze unice de relugolix de până la 360 mg (de 9 ori doza clinică recomandată de 40 mg) au fost administrate la bărbați și femei sănătoși și, în general, au fost bine tolerate.

Supradozajul de până la 2 ori doza recomandată a fost raportat în timpul dezvoltării clinice a relugolix în asociere cu estradiol și acetat de noretisteronă, fără raportări de evenimente adverse.

În caz de supradozaj se recomandă tratament de susținere. Cantitatea de relugolix, estradiol sau noretisteronă eliminată prin hemodializă nu este cunoscută.

Nu au fost raportate reacții adverse grave în urma ingestiei acute de către copiii mici a unor doze mari de medicamente care conțin estrogen. Supradozajul cu estradiol și acetat de noretisteronă poate provoca greață și vărsături, iar la femei poate apărea sângerare de întrerupere.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: hormoni hipofizari și hipotalamici și analogi, antagoniști de hormoni eliberatori de gonadotropină, codul ATC: H01CC54

#### Mecanism de acțiune

Relugolix este un antagonist non-peptidic al receptorilor GnRH, care se leagă de și inhibă receptorii GnRH din partea anterioară a glandei hipofize. La om, inhibarea receptorilor GnRH determină o scădere dependentă de doză a eliberării hormonului luteinizant (LH) și a hormonului foliculostimulant (FSH) din partea anterioară a glandei hipofize. Prin urmare, concentrațiile circulante de LH și FSH sunt reduse. Reducerea concentrațiilor de FSH previne creșterea și dezvoltarea foliculară, reducând astfel producerea de estrogen. Prevenirea unei creșteri bruște a LH inhibă ovulația și dezvoltarea corpului galben, ceea ce împiedică producerea de progesteron. Prin urmare, Ryeqo asigură contracepție adecvată atunci când este utilizat timp de cel puțin 1 lună (vezi pct. 4.2).

Estradiolul este similar hormonului produs endogen și este un agonist puternic al subtipurilor receptorului estrogenic (RE) nuclear. Estradiolul administrat exogen ameliorează simptomele asociate cu o stare hipoestrogenică, cum sunt simptomele vasomotorii și scăderea densității minerale osoase.

Acetatul de noretisteronă este un progestativ sintetic. Deoarece estrogenii promovează creșterea endometrului, estrogenii necontracarați determină creșterea riscului de hiperplazie endometrială și cancer. Adăugarea unui progestativ reduce riscul de hiperplazie endometrială indusă de estrogen la femeile nehisterectomizate.

## Efecte farmacodinamice

### *Efecte asupra hormonilor hipofizari și ovarieni*

După administrarea relugolix, se observă scăderi rapide, dependente de doză ale concentrațiilor circulante de LH, FSH și estradiol. Se observă scăderi aproape maxime ale concentrațiilor de estradiol la administrarea unei doze de 40 mg în intervalul postmenopauză. În cadrul studiilor clinice, concentrațiile medii de estradiol s-au menținut constant cu cel puțin 10 pg/ml mai mari în cazul administrării Ryeqo comparativ cu relugolix administrat în monoterapie. În cadrul studiilor clinice de fază 3 efectuate cu Ryeqo, concentrațiile mediane de estradiol măsurate înaintea administrării dozei, după 24 săptămâni, au fost de aproximativ 33 pg/ml, corespunzând concentrațiilor de estradiol asociate cu faza foliculară precoce a ciclului menstrual. Nivelurile progesteronului au fost menținute la <3,0 ng/ml cu Ryeqo.

### *Efecte asupra funcției de ovulație*

În cadrul unui studiu efectuat cu o singură cohortă de femei sănătoase în premenopauză, administrarea Ryeqo o dată pe zi timp de 84 zile a suprimat substanțial creșterea foliculară pe parcursul perioadei de tratament de 84 zile (dimensiunea foliculului dominant mediu de aproximativ 6 mm) și ovulația a fost inhibată la 100% dintre femei, conform evaluării scorului Hoogland-Skouby. După întreruperea tratamentului, toate femeile evaluate (66 din 67) au revenit la ovulație în decurs de 43 zile (în medie 23,5 zile).

### *Eficacitate și siguranță în decurs de 24 săptămâni*

Eficacitatea și siguranța administrării Ryeqo o dată pe zi au fost evaluate în cadrul a două studii repetate, cu durata de 24 săptămâni, multinaționale, randomizate, în dublu orb, controlate cu placebo, efectuate la paciente cu vârste cuprinse între 18 și 50 ani, cu sângerări menstruale abundente asociate fibroamelor uterine. A fost necesar ca pacientele să aibă fibroame uterine confirmate ecografic și volum al pierderii de sânge prin menstruație (PSM)  $\geq 80$  ml, conform evaluării prin metoda hematinei alcaline.

Ambele studii au avut 3 brațe de tratament: Femeile au fost randomizate pentru a li se administra relugolix 40 mg + estradiol 1 mg și acetat de noretisteronă 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) timp de 24 săptămâni sau placebo timp de 24 săptămâni sau relugolix 40 mg timp de 12 săptămâni, urmat de relugolix 40 mg administrat concomitent cu E2/NETA timp de 12 săptămâni. Vârsta mediană a femeilor a fost de 42 ani, iar indicele mediu de masă corporală a fost 31,7 kg/m<sup>2</sup>. Aproximativ 49,4% dintre femei au fost de culoare, 44,7% au aparținut rasei caucaziane și 5,9% altor rase.

### *Reducerea sângerărilor menstruale abundente*

În cadrul ambelor studii, un procent semnificativ statistic mai mare de respondenți, definit ca volum PSM <80 ml și o reducere de cel puțin 50% față de valoarea inițială a volumului PSM, a fost observat în favoarea femeilor tratate cu Ryeqo comparativ cu placebo (Tabelul 4). Reducerile volumului PSM au fost observate încă de la prima evaluare (Săptămâna 4). Rezultatele pentru alte criterii finale secundare de evaluare legate de sângerare sunt prezentate în Tabelul 4. Toate criteriile finale secundare de evaluare importante au fost controlate alfa.

**Tabelul 4. Rezultatele evaluărilor eficacității primare și secundare selectate în studiul 1 și studiul 2**

	Studiul 1		Studiul 2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Număr (%) de respondenți <sup>a,b</sup>	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Număr (%) de paciente cu SPM <80 ml	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Număr (%) de paciente cu o reducere $\geq 50\%$ a volumului SPM	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Număr (%) de paciente cu amenoree <sup>b,c</sup>	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)

Număr (%) de paciente cu o îmbunătățire >2 g/dl a valorilor hemoglobinei <sup>d</sup>	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Număr (%) de paciente care au atins NRS ≤1 <sup>b,e</sup>	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Modificarea procentuală a volumului fibromului uterin primar	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Modificarea procentuală a volumului uterin	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

<sup>a</sup> Un respondent este definit ca o femeie care a atins atât un volum PSM <80 ml, cât și o reducere cu cel puțin 50% față de valoarea inițială a volumului PSM în ultimele 35 zile de tratament.

<sup>b</sup> Valoarea p <0,0001 este o comparație între Ryeqo și placebo stratificată în funcție de volumul PSM inițial (<225 ml, ≥225 ml) și regiunea geografică (America de Nord, restul lumii).

<sup>c</sup> Amenoreea este definită ca amenoree raportată, pătare sau sângerare neglijabilă (PSM <5 ml) cu susținerea respectării jurnalului eDiary la 2 vizite consecutive.

<sup>d</sup> La pacientele cu o valoare inițială a hemoglobinei ≤10,5 g/dl

<sup>e</sup> La pacientele cu durere moderată sau severă la momentul inițial

Abrevieri: E2 = estradiol; PSM = pierdere de sânge prin menstruație; NETA = acetat de noretisteronă; NRS = scală de evaluare numerică (numerical rating scale); SFUCV = simptomele fibromului uterin și calitatea vieții

#### Măsurători ale densității minerale osoase (DMO) pe o perioadă de 104 săptămâni

Efectul Ryeqo asupra DMO a fost evaluat prin scanări DXA la fiecare 12 săptămâni. Un total de 477 femei care au finalizat studiile pivot cu durata de 24 săptămâni (Studiul 1 și 2) au fost incluse într-un studiu deschis, de extensie cu un singur braț, cu durata de 28 săptămâni (Studiul 3), în care toate femeile au primit Ryeqo. Un total de 228 femei care au finalizat studiul de extensie au fost incluse într-un studiu suplimentar cu durata de 52 săptămâni (studiu de retragere randomizat), în care au fost re-randomizate pentru a primi fie Ryeqo, fie placebo (vezi Tabelul 5).

**Tabelul 5. Măsurători ale densității minerale osoase (DMO) pe o perioadă de 104 săptămâni**

	<b><i>Ryeqo</i></b> <b><i>(N = 163)</i></b>	<b><i>Placebo</i></b> <b><i>(N = 164)</i></b>
<b>Coloană lombară (L1 – L4)</b>		
<b>Studiul 1 și 2</b>		
<b>Intrare în studiu</b>		
<b>N</b>	163	164
<b>Mediile celor mai mici pătrate</b>	1,2	1,3
<b>(II 95%)</b>	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
<b>Săptămâna 12</b>		
<b>N</b>	145	146
<b>Modificare % mediile celor mai mici pătrate<sup>a</sup></b>	-0,368	0,403
<b>(II 95%)</b>	(-0,8117; 0,0757)	(-0,0811; 0,8866)
<b>Săptămâna 24</b>		
<b>N</b>	153	156
<b>Modificare % mediile celor mai mici pătrate<sup>a</sup></b>	-0,229	0,241
<b>(II 95%)</b>	(-0,6930; 0,2358)	(-0,2432; 0,7164)
<b>Studiul 3</b>	<b><i>Ryeqo</i></b>	<b><i>Placebo → Ryeqo</i></b>
<b>Săptămâna 36</b>		
<b>N</b>	154	138
<b>Modificare % mediile celor mai mici pătrate<sup>a</sup></b>	-0,726	-0,246
<b>(II 95%)</b>	(-1,2329; -0,2185)	(-0,7906; 0,2983)

	<b><i>Ryeqo</i></b> <b><i>(N = 163)</i></b>	<b><i>Placebo</i></b> <b><i>(N = 164)</i></b>
<b><i>Săptămâna 52</i></b>		
<b>N</b>	132	120
<b>Modificare % mediile celor mai mici pătrate<sup>a</sup></b>	-0,804	-0,775
<b>(ÎI 95%)</b>	(-1,3578; -0,2503)	(-1,3246; -0,2261)
<b>Studiu de retragere randomizat</b>		
	<b><i>Ryeqo</i></b>	<b><i>Placebo</i></b>
<b><i>Săptămâna 104</i></b>		
<b>N</b>	82	78
<b>Modificare % mediile celor mai mici pătrate<sup>b</sup></b>	0,81	0,10
<b>(ÎI 95%)</b>	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Abrevieri: Medie CMMP = media celor mai mici pătrate; E2 = estradiol; NETA = acetat de noretisteronă

<sup>a</sup> Modificare % față de intrarea în studiu

<sup>b</sup> Modificare % față de evaluarea din săptămâna 52

În grupul Ryeqo, modificările procentuale ale mediei celor mai mici pătrate de la momentul inițial ale DMO până în săptămâna 36 și săptămâna 52 la nivelul coloanei lombare au fost de -0,73% și, respectiv, -0,80%. În timp ce limita superioară a ÎI 95% pentru săptămâna 52 a fost sub 0, modificarea medie față de valoarea inițială nu a fost considerată semnificativă din punct de vedere clinic, deoarece limita inferioară a rămas mai mare de -2,2%, pragul fiind considerat semnificativ din punct de vedere clinic. Grupul placebo care a primit ulterior Ryeqo după 24 săptămâni de tratament cu placebo a prezentat o modificare procentuală similară a DMO față de valoarea inițială la nivelul coloanei lombare. În timpul studiului de retragere randomizat, modificarea procentuală a mediilor celor mai mici pătrate față de evaluarea din săptămâna 52 în grupul cu Ryeqo a fost de 0,81%, în timp ce pentru pacientele care au finalizat 104 săptămâni de tratament cu Ryeqo, modificarea procentuală a mediilor celor mai mici pătrate față de intrarea în studiu a fost de 0,04% (n = 32).

#### *Măsurători ale DMO în decurs de 12 săptămâni la femeile tratate cu relugolix în monoterapie*

La femeile tratate cu relugolix în monoterapie timp de 12 săptămâni, în cadrul studiilor 1 și 2, DMO la nivelul coloanei lombare a scăzut cu -2,0% și, respectiv, -1,92% față de valoarea inițială. Diferența de modificare procentuală a DMO între femeile tratate cu Ryeqo și relugolix în monoterapie în Săptămâna 12 a fost semnificativă statistic, demonstrând eficacitatea utilizării relugolix în asociere cu E2/NETA (Ryeqo) pentru atenuarea pierderii osoase.

Pentru a compara efectele Ryeqo asupra modificării procentuale a DMO pe parcursul a 52 săptămâni de tratament, a fost efectuat un studiu observațional la femei netratate, cu fibroame uterine, în funcție de vârstă, pentru a caracteriza DMO longitudinală a femeilor aflate în premenopauză cu vârstă cuprinsă între 18 și 50 ani (studiu al antecedentelor naturale). Modificările procentuale ale DMO în cazul administrării Ryeqo timp de până la 52 săptămâni de tratament sunt în concordanță cu cele observate la această cohortă cu vârstă echivalentă de femei aflate în premenopauză cu fibroame uterine. Modificările procentuale medii ale DMO pe parcursul a 52 săptămâni au indicat o ușoară scădere a DMO în grupele de vârstă de 35 ani și peste, care era doar puțin mai redusă la femeile care au primit Ryeqo în comparație cu femeile din această grupă de vârstă din studiul antecedentelor naturale.

#### *Efecte asupra endometrului*

Un subgrup de femei a fost supus biopsiei endometriale la momentul inițial, precum și în săptămâna 24 și săptămâna 52. Nu au fost identificate cazuri de hiperplazie endometrială.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ryeqo la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul leiomiomului uterin (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai relugolix, estradiol (E2), estronă totală (E1) și noretisteronă (NET) după administrarea orală a unui singur comprimat Ryeqo la femei sănătoase în postmenopauză, în condiții de repaus alimentar, sunt sintetizați în Tabelul 6.

**Tabelul 6. Parametrii farmacocinetici după administrarea unei doze unice de relugolix, estradiol, estronă totală și noretisteronă la femeile aflate în postmenopauză**

	Relugolix	Estradiol (E2)	Estronă neconjugată (E1)	Noretisteronă (NET)
ASC <sub>0-∞</sub> (ng*h/ml sau pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4126 (1650)	17,5 (8,46)
C <sub>max</sub> (ng/ml sau pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T <sub>max</sub> (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)
Terminal t <sub>1/2</sub> (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Abrevieri: ASC<sub>0-∞</sub> = aria de sub curba concentrație-timp de la momentul 0 extrapolată la infinit;

C<sub>max</sub> = concentrația maximă observată; E1 = estronă; E2 = estradiol; NET = noretisteronă; T<sub>max</sub> = timpul până la concentrația maximă observată; t<sub>1/2</sub> = timp de înjumătățire plasmatică

Notă: Parametrii farmacocinetici ajustați la momentul inițial pentru estradiol și E1 neconjugată sunt prezentați în acest tabel. Mediile aritmetice și deviațiile standard sunt prezentate, cu excepția t<sub>max</sub>, unde sunt prezentate mediana și intervalul (minim, maxim). ASC<sub>0-∞</sub> este prezentată în ng\*h/ml pentru relugolix și NET și în pg\*h/ml pentru E2 neconjugat și E1 neconjugată. C<sub>max</sub> este prezentat în ng/ml pentru relugolix și NET și în pg/ml pentru E2 neconjugat și E1 neconjugată.

Parametrii farmacocinetici ai relugolix, estradiolului (E2), estronei totale (E1) și noretisteronei (NET) la starea de echilibru, după administrarea Ryeqo o dată pe zi timp de 6 săptămâni la femei sănătoase aflate în premenopauză, sunt sintetizați în Tabelul 7.

**Tabelul 7. Parametrii farmacocinetici după administrarea mai multor doze de relugolix, estradiol, estronă totală și noretisteronă la femeile aflate în premenopauză**

	Relugolix	Estradiol (E2)	Estronă neconjugată (E1)	Noretisteronă (NET)
ASC <sub>0-24</sub> (ng*h/ml sau pg*h/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4450 (1980)	25,5 (11,4)
C <sub>max</sub> (ng/ml sau pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T <sub>max</sub> (h)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
Efectiv t <sub>1/2</sub> (h)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Abrevieri: ASC<sub>0-24</sub> = aria de sub curba concentrație-timp în timpul unui interval de dozare (24);

C<sub>max</sub> = concentrația maximă observată; E1 = estronă; E2 = estradiol; NET = noretisteronă; T<sub>max</sub> = timpul până la concentrația maximă observată.

Notă: mediile aritmetice și deviațiile standard sunt prezentate, cu excepția T<sub>max</sub>, unde sunt prezentate mediana și intervalul (minim, maxim). ASC<sub>0-24</sub> este prezentată în ng\*h/ml pentru relugolix și NET și în pg\*h/ml pentru E2 neconjugat și E1 neconjugată. C<sub>max</sub> este prezentat în ng/ml pentru relugolix și NET și în pg/ml pentru E2 neconjugat și E1 neconjugată. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică pentru relugolix este estimat din ratele de acumulare pe baza valorilor ASC după administrarea de doze multiple de relugolix 40 mg.

### Absorbție

Absorbția relugolix după administrarea orală este mediată, în principal, de transportorul de eflux P-gp, pentru care relugolix este un substrat. După administrarea pe cale orală, relugolix este absorbit rapid, atingând un vârf inițial la 0,25 ore după administrarea dozei, urmat de unul sau mai multe vârfuri de absorbție ulterioare până la 12 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a relugolix este de 11,6%. După administrarea Ryeqo în timpul unei mese bogate în grăsimi, bogate în calorii,



ASC<sub>0-∞</sub> și C<sub>max</sub> ale relugolix au scăzut cu 38% și, respectiv, 55%, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

După administrarea orală a unei doze unice de Ryeqo în condiții de repaus alimentar, concentrațiile de estradiol neconjugat au crescut lent, concentrațiile medii atingând concentrațiile maxime la 8 ore după administrarea dozei. După administrarea Ryeqo după consumul unei mese bogate în grăsimi și calorii, nu s-au observat efecte semnificative clinic ale alimentelor asupra expunerii la estradiol sau metaboliți estrogenici.

După administrarea orală, acetatul de noretisteronă suferă o metabolizare rapidă în noretisteronă (NET), la nivelul intestinului și ficatului. După administrarea pe cale orală a unei doze unice de Ryeqo în condiții de repaus alimentar, concentrațiile NET au fost inițial cuantificabile la 0,5 ore după administrarea dozei, crescând apoi rapid, concentrațiile medii atingând concentrațiile maxime în decurs de 1 oră.

#### *Efectele alimentelor*

Administrarea împreună cu alimente a redus ASC și C<sub>max</sub> ale relugolix cu 38% și, respectiv, 55% față de condițiile de repaus alimentar; cu toate acestea, scăderea expunerii la relugolix este considerată nesemnificativă din punct de vedere clinic. Nu s-au observat efecte semnificative clinic ale alimentelor asupra expunerii la estradiol, metaboliți estrogenici sau noretisteronă.

#### Distribuție

La om, Relugolix se leagă în proporție de 68% până la 71% de proteinele plasmatică, cu un raport mediu sânge integral-plasmă de 0,78. Estradiolul și noretisterona care circulă în sânge se leagă în proporție similară de globulina care leagă hormonul sexual (SHBG; 36% până la 37%) și de albumină (61%), în timp ce numai aproximativ 1-2% sunt nelegate. Valoarea volumului aparent de distribuție (V<sub>z</sub>/F), de 19 x 10<sup>3</sup> l, care provine din studiul privind biodisponibilitatea absolută după administrarea intravenoasă, indică faptul că relugolix se distribuie pe scară largă în țesuturi. Distribuția estradiolului exogen și endogen este similară. Estrogenii sunt distribuiți pe scară largă în organism și se găsesc, în general, în concentrații mai mari în organele țintă ale hormonului sexual.

#### Metabolizare

Studiile *in vitro* indică faptul că principalele enzime CYP care contribuie la metabolizarea oxidativă hepatică globală a relugolix au fost: CYP3A4/5 (45%) >CYP2C8 (37%) >CYP2C19 (<1%) cu metaboliți oxidativi, metabolitul A și metabolitul B, formați de CYP3A4/5 și, respectiv, CYP2C8.

Metabolizarea estradiolului exogen și endogen este similară. Metabolizarea estradiolului are loc în principal la nivel hepatic și intestinal, dar și la nivelul organelor țintă și implică formarea de metaboliți mai puțin activi sau inactivi, inclusiv estronă, catecolesteroli și mai mulți sulfați și glucuroconjugăți estrogenici. Estrogenii sunt excretați prin bilă, hidrolizați și reabsorbiți (circuit enterohepatic) și eliminați în principal prin urină sub formă inactivă biologic. Oxidarea estronei și a estradiolului implică enzimele citocromului P450, în principal CYP1A2, CYP1A2 (extrahepatic), CYP3A4, CYP3A5 și CYP1B1 și CYP2C9.

Cei mai importanți metaboliți ai noretisteronei sunt izomerii 5-alfa-dihidro-noretisteronei și tetrahidro-noretisteronei, care sunt excretați în principal în urină sub formă de conjugăți sulfat sau glucuroconjugăți.

## Eliminare

Odată absorbit, aproximativ 20% din relugolix este eliminat în urină ca substanță activă nemodificată și 80% este eliminat prin metabolizare prin multiple căi metabolice minore și/sau secreție biliară de substanță activă nemodificată. Aproximativ 38% din doza administrată se excretă sub formă de metaboliți (alții decât metabolitul C) în materiile fecale și urină. Metabolitul C, care este format de microflora intestinală, este principalul metabolit din materiile fecale (51%) și reflectă în continuare substanța activă neabsorbită.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare în faza terminală ( $t_{1/2}$ ) al relugolix, estradiolului și noretisteronei după administrarea unei doze unice de Ryeqo comprimate este de 61,5 ore, 16,6 ore și, respectiv, 10,9 ore. Starea de echilibru a relugolix este atinsă după 12–13 zile de administrare o dată pe zi. Gradul de acumulare a relugolix după administrarea o dată pe zi este de aproximativ 2 ori, reflectând un timp de înjumătățire plasmatică efectiv de aproximativ 25 ore și susținând administrarea relugolix o dată pe zi.

Acumularea pentru E2 și NET după administrarea o dată pe zi este raportată a fi între 33% și 47%, deși în cazul administrării concomitente cu relugolix, un inductor slab al metabolismului intestinal (pre-sistemic) mediat de CYP3A, acumularea pentru E2 este de așteptat să fie similară sau ușor mai mică.

## Linearitate/Non-linearitate

Relugolix este asociat cu creșteri mai mari decât proporționale ale expunerii în ceea ce privește doza, în intervalul de doze cuprins între 1 și 80 mg, care este cel mai pronunțat la doze mai mari de 20 mg; și se consideră că este legat de saturația P-gp intestinal, rezultând o creștere a biodisponibilității orale. Farmacocinetica relugolix după administrarea o dată pe zi a relugolix 40 mg este independentă de timp.

## Grupe speciale de pacienți

Parametrii farmacocinetici după administrarea unei doze unice nu au fost diferiți între subiecții sănătoși japonezi și cei caucazieni, indicând absența sensibilității etnice asupra farmacocineticii relugolix. Analiza farmacocinetică populațională sugerează că nu există diferențe semnificative clinic în privința expunerii la relugolix în funcție de vârstă, rasă sau etnie, greutate corporală sau IMC. Deoarece atât estradiolul, cât și acetatul de noretisteronă sunt componente bine cunoscute ale medicamentelor hormonale combinate, nu au fost efectuate studii la grupe speciale de pacienți.

### *Insuficiență renală*

După administrarea unei doze unice de relugolix 40 mg la pacienți cu insuficiență renală severă,  $ASC_{0-\infty}$  și  $C_{max}$  ale expunerii la relugolix au crescut de 1,5 și, respectiv, 1,1 ori, comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control cu funcție renală normală. După administrarea unei doze unice de relugolix 40 mg la pacienți cu insuficiență renală moderată, valorile  $ASC_{0-\infty}$  și  $C_{max}$  ale expunerii la relugolix au crescut de 1,5 ori, comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control cu funcție renală normală. Insuficiența renală ușoară nu a reprezentat o co-variabilă semnificativă pentru niciunul dintre parametrii farmacocinetici ai relugolix într-un model farmacocinetic populațional. Deși pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă trebuie tratați cu atenție (vezi pct. 4.4), nu sunt necesare ajustări ale dozei de Ryeqo la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

Efectul bolii renale în stadiu terminal, cu sau fără hemodializă, asupra farmacocineticii estradiolului, noretisteronei și relugolixului, componentele Ryeqo, la femeile aflate în premenopauză nu a fost evaluat. Cantitatea de relugolix, estradiol sau noretisteronă eliminată prin hemodializă nu este cunoscută.

### *Insuficiență hepatică*

Ryeqo nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). Nu sunt necesare ajustări ale dozei de Ryeqo la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2).

După administrarea unei doze unice de relugolix 40 mg la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară,  $ASC_{0-\infty}$  și  $C_{max}$  ale relugolix au scăzut cu 31% și, respectiv, 24%, comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control cu funcție hepatică normală. După administrarea unei doze unice de relugolix 40 mg la pacientele cu insuficiență hepatică moderată,  $ASC_{0-\infty}$  și  $C_{max}$  ale relugolix au scăzut cu 5% și, respectiv, au crescut de 1,2 ori, comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control cu funcție hepatică normală.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii non-clinice cu relugolix în asociere cu estradiol și acetat de noretisteronă. Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea.

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

La femelele gestante de iepure cărora li s-a administrat relugolix pe cale orală în timpul perioadei de organogeneză, avortul spontan și pierderea totală a puilor au fost observate la niveluri de expunere (ASC) comparabile celor obținute la doza recomandată la om de 40 mg/zi. Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării embriofetale la șobolani; cu toate acestea, relugolix nu interacționează semnificativ cu receptorii GnRH la această specie.

La animalele de laborator, estradiolul sau valeratul de estradiol au prezentat deja un efect letal pentru embrioni la doze relativ mici; au fost observate malformații ale tractului urogenital și feminizarea fetușilor de sex masculin.

Similar altor progestative, noretisterona a determinat virilizarea fetușilor de sex feminin la șobolan și maimuță. După doze mari de noretisteronă, au fost observate efecte embrioretale.

#### Alăptarea

La femelele de șobolan care alăptau, cărora li s-a administrat pe cale orală o doză unică de relugolix 30 mg/kg marcat radioactiv, în ziua 14 post-partum, relugolix și/sau metaboliții săi au fost prezenți în lapte în concentrații de până la 10 ori mai mari decât în plasmă la 2 ore post-doză, scăzând până la concentrații mici la 48 ore post-doză. Majoritatea radioactivității derivate din relugolix în lapte a constat în relugolix nemodificat.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Manitol (E421)  
Amidonglicolat de sodiu  
Hidroxipropilceluloză (E463)  
Stearat de magneziu (E572)  
Hipromeloză tip 2910 (E464)  
Dioxid de titan (E171)  
Triacetină (E1518)  
Oxid galben de fier (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele Ryeqo sunt ambalate în flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEID) cu desicant și închise cu capac din polipropilenă prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii, sigilat prin inducție. Fiecare flacon conține 28 comprimate filmate.

Mărimile ambalajului:

Un flacon (28 comprimate)

Trei flacoane (84 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Comprimatele Ryeqo care nu mai sunt necesare nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Compușii hormonal activi din comprimat pot avea efecte dăunătoare dacă ajung în apa din mediul înconjurător. Comprimatele trebuie returnate la farmacie sau aruncate în alt mod sigur, în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapesta  
Ungaria

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1565/001  
EU/1/21/1565/002

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iulie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA  
ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI  
DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapesta  
Ungaria

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimate filmate  
relugolix/estradiol/acetat de noretisteronă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține relugolix 40 mg, estradiol 1 mg (sub formă de hemihidrat) și acetat de noretisteronă 0,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză monohidrat.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

28 comprimate filmate  
3 × 28 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**Nu înghițiți desicantul.**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapesta  
Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1565/001  
EU/1/21/1565/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ryeqo

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimate filmate  
relugolix/estradiol/acetat de noretisteronă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

28 comprimate

**6. ALTE INFORMAȚII**

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**Nu înghițiți desicantul.**

Gedeon Richter Plc.

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimate filmate relugolix/estradiol/acetat de noretisteronă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Ryeqo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ryeqo
3. Cum să luați Ryeqo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ryeqo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Ryeqo și pentru ce se utilizează**

Ryeqo conține substanțele active relugolix, estradiol și acetat de noretisteronă. Acesta se utilizează pentru tratarea simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine (cunoscute sub denumirea de mioame), care sunt tumori necanceroase ale uterului. Ryeqo se utilizează la femei adulte (cu vârsta peste 18 ani) înainte de a ajunge la menopauză.

La unele femei, fibroamele uterine pot cauza sângerări menstruale abundente („menstruația”) și dureri pelviene (durere sub buric). Acesta este utilizat pentru tratamentul fibroamelor dumneavoastră pentru a opri sau reduce sângerarea și pentru a reduce durerea și disconfortul pelvin asociate cu fibroamele uterine.

Acest medicament conține relugolix, care blochează anumiți receptori din creier, fapt ce cauzează reducerea producției de hormoni care, la rândul lor, stimulează ovarele să producă estradiol și progesteron. Când sunt blocate, nivelurile de estrogen și progesteron care circulă în organism sunt reduse. Acest medicament conține, de asemenea, două tipuri de hormoni feminini, estradiol care aparține unui grup de medicamente numite estrogeni și noretisteronă care aparține unui grup de medicamente numite progestative. Includerea acestor hormoni în Ryeqo menține o stare hormonală similară cu începutul ciclului menstrual și, astfel, ameliorează simptomele, ajutând în același timp la protejarea țării oaselor.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ryeqo**

#### **Nu luați Ryeqo**

Nu luați Ryeqo dacă aveți oricare dintre afecțiunile enumerate mai jos.

Dacă aveți oricare dintre afecțiunile enumerate mai jos, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă sunteți **alergic** la relugolix, estradiol, acetat de noretisteronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă aveți sau ați avut vreodată **un cheag de sânge într-un vas de sânge** de la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă), al plămânilor (embolie pulmonară), al inimii (atac de cord), al creierului (accident vascular cerebral) sau al oricărei alte părți a corpului.
- dacă aveți sau ați avut vreodată o boală cauzată de cheaguri de sânge în artere, cum sunt **infarct miocardic, accident vascular cerebral sau angină pectorală**.
- dacă aveți o **tulburare de coagulare a sângelui** (cum sunt deficit de proteină C, deficit de proteină S, deficit de antitrombină III sau factor V Leiden).
- dacă aveți **osteoporoză**.
- dacă suferiți de **dureri de cap** cu simptome neurologice focale, cum sunt paralizie sau pierdere a controlului asupra mușchilor, sau **migrene** însoțite de tulburări de vedere.
- dacă aveți orice tip de **cancer** care se poate agrava prin expunerea la hormoni sexuali feminini, cum sunt **cancerul de sân sau al organelor genitale**.
- dacă aveți sau ați avut vreodată **tumori la nivelul ficatului**.
- dacă aveți sau ați avut vreodată o **boală a ficatului** și **dacă valorile testelor hepatice** nu au revenit la normal.
- dacă sunteți **gravidă** sau credeți **că ați putea fi gravidă** sau dacă **alăptați**.
- dacă aveți **sângerări genitale** de cauză necunoscută.
- dacă luați **contracepție hormonală** (de exemplu comprimate contraceptive) și nu doriți să întrerupeți utilizarea acesteia.

Dacă oricare dintre afecțiunile de mai sus apare pentru prima dată în timpul tratamentului cu Ryeqo, opriți imediat administrarea și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

În cazul în care nu sunteți sigură dacă vi se aplică vreuna din situațiile de mai sus, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Ryeqo.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Ryeqo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Trebuie să știți că majoritatea femeilor au sângerări menstruale reduse sau absente (menstruație) în timpul tratamentului și timp de câteva săptămâni după aceea.

Medicul va discuta cu dumneavoastră despre istoricul dumneavoastră medical și familial. De asemenea, medicul dumneavoastră va trebui să vă verifice tensiunea arterială și să se asigure că nu sunteți gravidă. De asemenea, este posibil să aveți nevoie de un examen fizic și de controale suplimentare, cum ar fi examinarea sânilor și o scanare pentru a măsura cât de puternice sunt oasele dumneavoastră, care vor fi specifice nevoilor și/sau preocupărilor dumneavoastră de natură medicală.

### **Opriți administrarea Ryeqo și solicitați asistență medicală de urgență dacă observați:**

- oricare dintre condițiile menționate în secțiunea „Nu luați Ryeqo”.
- dacă observați semne de **boală a ficatului**:
  - îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter).
  - greață sau vărsături, febră, oboseală severă.
  - urină închisă la culoare, mâncărime sau dureri în partea superioară a abdomenului.
- o creștere mare a **tensiunii arteriale** (simptomele pot fi dureri de cap, oboseală, amețeli).
- **migrenă** apărută pentru prima dată sau **dureri de cap** neobișnuit de puternice, care apar mai des decât înainte.
- dacă observați semne posibile ale **unui cheag de sânge** care pot însemna că suferiți de un cheag la nivelul piciorului (adică tromboză venoasă profundă) sau al plămânilor (adică embolie pulmonară), un infarct miocardic sau accident vascular cerebral. Pentru o descriere a simptomelor acestor afecțiuni grave, vă rugăm să mergeți la „Ryeqo și riscul de apariție a cheagurilor de sânge”.
- dacă rămâneți **gravidă**.

### **Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare din următoarele afecțiuni sunt valabile în cazul dumneavoastră:**

- dacă aveți unul sau mai mulți **factori de risc pentru apariția unui cheag de sânge** enumerați mai jos.
- dacă aveți **tensiune arterială crescută**.
- dacă aveți **osteoporoză**.
- dacă suferiți de **migrene**.
- dacă credeți că ați putea fi **gravidă**. Tratatamentul cu Ryeqo duce, de obicei, la o reducere semnificativă sau poate chiar opri sângerarea menstruală („menstruația” dumneavoastră), ceea ce face dificilă recunoașterea sarcinii.
- dacă suferiți sau ați suferit vreodată de **depresie**.
- dacă suferiți de **afecțiuni renale (la nivelul rinichilor)**.

### **Ryeqo și riscul de apariție a cheagurilor de sânge**

Utilizarea altor medicamente care conțin un estrogen și un progestativ crește riscul de apariție a cheagurilor de sânge. Nu a fost stabilit riscul de apariție a cheagurilor de sânge în cazul utilizării Ryeqo. Ryeqo reduce estrogenul la niveluri similare celor de la începutul ciclului menstrual normal.

Factori care vă pot crește riscul de apariție a unui cheag de sânge la nivelul unei vene și/sau artere:

- pe măsură ce **înaintați în vârstă** (în special după vârsta de aproximativ 35 ani).
- dacă sunteți supraponderală (indice de masă corporală **>30 kg/m<sup>2</sup>**).
- dacă vi s-a efectuat o **intervenție chirurgicală majoră** sau **ați fost imobilizată o perioadă mai lungă de timp** (de exemplu, ați avut piciorul în ghips).
- dacă ați **născut recent**.
- dacă una dintre rudele dumneavoastră apropiate a avut **un cheag de sânge la nivelul piciorului, al plămânului sau al altui organ, un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral la o vârstă tânără** (de exemplu, sub vârsta de 50 de ani).
- dacă **fumați**.
- dacă aveți o problemă la inimă (**afecțiune valvulară**, tulburare de ritm numită **fibrilație atrială**).
- dacă aveți **diabet zaharat**.
- dacă aveți anumite afecțiuni medicale, cum sunt **lupus eritematos sistemic** (LES – o boală care afectează sistemul dumneavoastră natural de apărare), **anemie cu celule în seceră** (o boală moștenită a globulelor roșii din sânge), **boală Crohn** sau **colită ulcerativă** (boli inflamatorii intestinale cronice) sau **cancer**.

Riscul de apariție a unui cheag de sânge crește cu cât aveți mai mulți factori.

Simptomele unui cheag de sânge vor depinde de locul în care a apărut cheagul de sânge.

#### *Simptomele unui cheag de sânge la nivelul piciorului (tromboză venoasă profundă; TVP)*

Simptomele unui cheag de sânge la nivelul piciorului, cunoscut sub numele de tromboză venoasă profundă (TVP), pot include:

- umflarea unui picior sau de-a lungul unei vene a piciorului.
- durere sau sensibilitate la nivelul piciorului, care este resimțită mai intens când stați în picioare sau la mers.
- senzație crescută de căldură la nivelul piciorului afectat, însoțită de înroșire sau modificare a culorii pielii.

#### *Simptomele unui cheag de sânge la nivelul plămânului (embolie pulmonară; EP)*

Simptomele unui cheag de sânge la nivelul plămânului, cunoscut sub numele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- senzație bruscă de lipsă de aer inexplicabilă sau respirație rapidă.
- tuse bruscă care poate fi asociată cu o durere ascuțită în piept.
- tuse cu sânge.
- vertij sau amețeală severă.
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii.

### ***Simptomele unui atac de cord***

Simptomele unui atac de cord, cunoscut și sub numele de infarct miocardic, pot fi temporare și pot include:

- durere, disconfort, presiune, greutate, senzație de constricție sau de plenitudine la nivelul toracelui, brațului sau sub stern.
- disconfort care radiază spre spate, maxilar, gât, braț, stomac.
- senzație de plenitudine, indigestie sau de sufocare.
- transpirație, greață, vărsături sau amețeală.
- slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer.
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii.

### ***Simptomele unui accident vascular cerebral***

Simptomele unui accident vascular cerebral pot include:

- amorțire sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului.
- probleme bruște la mers, amețeală, pierderea echilibrului sau coordonării.
- confuzie, probleme de vorbire sau de înțelegere a altor persoane, cu debut brusc.
- probleme bruște de vedere la unul sau ambii ochi.
- durere de cap bruscă, severă sau prelungită, fără cauză cunoscută.
- pierderea cunoștinței sau leșin, cu sau fără convulsii.

### **Intervenție chirurgicală**

Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală, spuneți medicului chirurg că luați Ryeqo.

### **Tumori la nivelul ficatului sau boli la nivelul ficatului**

În cazuri rare, au fost raportate tumori la nivelul ficatului sau boli la nivelul ficatului la femeile care iau estrogeni și progestative. Dacă prezentați orice simptome de icter, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări medicale ulterioare.

### **Insuficiență renală**

Dacă prezentați orice scădere a producerii de urină sau observați orice retenție de lichide care determină umflarea picioarelor, gleznelor sau labelor picioarelor, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări medicale ulterioare.

### **Modificarea tiparului sângerărilor menstruale („menstruația” dumneavoastră)**

Tratamentul cu Ryeqo duce, de obicei, la o reducere semnificativă sau vă poate chiar opri sângerarea menstruală („menstruația” dumneavoastră) în primele 30 zile de tratament. Cu toate acestea, dacă continuați să aveți sângerări excesive, spuneți medicului dumneavoastră.

### **Depresie**

Dacă prezentați schimbări de dispoziție sau orice simptome depresive, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări medicale ulterioare.

### **Tensiune arterială crescută**

În cazuri rare, tratamentul cu Ryeqo poate duce la creșteri mici ale tensiunii arteriale. Dacă prezentați orice simptome de creștere a tensiunii arteriale, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări medicale ulterioare.

### **Prolapsul și expulzarea fibromului uterin**

Fibroamele uterine se pot dezvolta oriunde în peretele muscular al uterului, inclusiv în submucoasă, un strat subțire de țesut din uter. La unele femei, fibromul uterin poate ieși sau aluneca prin colul uterin în vagin și poate cauza agravarea semnificativă a hemoragiei sau a durerii uterine. Dacă prezentați din nou hemoragie uterină severă după ameliorarea simptomelor în timpul tratamentului cu Ryeqo, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări medicale.



### **Afecțiuni ale vezicii biliare**

Unele femei care iau hormoni estrogeni și progestative, inclusiv Ryeqo, au raportat afecțiuni ale vezicii biliare (calculi biliari sau inflamație a vezicii biliare). Dacă prezentați dureri neobișnuit de severe sub cutia toracică sau în partea superioară a abdomenului, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări medicale.

### **Copii și adolescenți**

Ryeqo nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea Ryeqo nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

### **Ryeqo împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare din medicamentele enumerate mai jos, deoarece aceste medicamente pot afecta acțiunea Ryeqo sau pot fi afectate de Ryeqo:

- Anumite medicamente utilizate pentru tratamentul **epilepsiei** (de exemplu, carbamazepină, topiramat, fenitoină, fenobarbital, primidonă, oxcarbazepină, felbamat).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane/sindromului imunodeficienței umane dobândite (**HIV/SIDA**), (de exemplu, ritonavir, efavirenz).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratarea **virusului hepatitei C (VHC)** (de exemplu, boceprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, telaprevir, glecaprevir).
- Anumite medicamente pentru tratamentul **infecțiilor cu ciuperci** (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, griseofulvină).
- Anumite medicamente utilizate în tratamentul **infecțiilor bacteriene** (de exemplu, rifampicină, rifabutină, claritromicină, eritromicină, gentamicină, tetraciclină, griseofulvină).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratamentul **tensiunii arteriale crescute în arterele pulmonare** (de exemplu, bosentan).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratamentul **tensiunii arteriale crescute** (de exemplu, diltiazem, carvedilol, verapamil).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratamentul **bătăilor neregulate ale inimii** (de exemplu, amiodaronă, dronedaronă, propafenonă, chinidină, verapamil).
- Anumite medicamente utilizate pentru tratamentul **anginei pectorale** (de exemplu, ranolazină, carvedilol, verapamil).
- Anumite medicamente pentru prevenirea respingerii organului **după transplant** (de exemplu, ciclosporină).
- Medicamente pe bază de plante care conțin **sunătoare** (*Hypericum perforatum*).

### **Sarcina și alăptarea**

Nu luați Ryeqo dacă sunteți gravidă sau alăptați. Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Dacă rămâneți gravidă, opriți administrarea Ryeqo și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Ryeqo oprește ovulația și, prin urmare, este foarte puțin probabil să rămâneți gravidă în timp ce utilizați Ryeqo dacă este utilizat conform recomandărilor. Ovulația și sângerarea menstruală vor reveni rapid după întreruperea tratamentului cu Ryeqo și contracepția alternativă trebuie inițiată imediat după întreruperea tratamentului cu Ryeqo.

În funcție de momentul ciclului dumneavoastră în care începeți să luați Ryeqo, poate fi nevoie de timp pentru a obține inhibarea completă a ovulației de către Ryeqo; prin urmare, contracepția non-hormonală (de exemplu, prezervativele) trebuie utilizată în prima lună după inițierea tratamentului cu Ryeqo.

Dacă omiteți administrarea dozelor timp de 2 sau mai multe zile consecutive, trebuie utilizate metode contraceptive non-hormonale (de exemplu, prezervative) pentru următoarele 7 zile de tratament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Ryeqo nu are efecte cunoscute asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Teste de laborator**

Dacă aveți nevoie de analize de sânge sau urină, spuneți medicului dumneavoastră sau personalului de laborator că luați Ryeqo, deoarece acest medicament poate influența rezultatele anumitor teste.

### **Ryeqo conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Ryeqo**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat pe zi.

Comprimatul trebuie administrat pe cale orală în fiecare zi, aproximativ la aceeași oră, împreună cu sau fără alimente, cu puțin lichid.

Este recomandat să începeți administrarea Ryeqo în primele 5 zile de la începerea sângerării din cauza menstruației. Dacă începeți în alt moment al ciclului menstrual, este posibil să prezentați la început sângerări neregulate sau mai abundente.

### **Dacă luați mai mult Ryeqo decât trebuie**

Nu au fost raportate efecte dăunătoare grave în urma administrării mai multor doze din acest medicament în același timp. Dozele mari de estrogen pot cauza greață și vărsături, și sângerări vaginale. Dacă ați luat prea multe comprimate Ryeqo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

### **Dacă uitați să luați Ryeqo**

Dacă omiteți o doză, luați-o imediat ce vă amintiți și apoi reluați administrarea comprimatului în ziua următoare, ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

### **Dacă încetați să luați Ryeqo**

Dacă doriți să întrerupeți tratamentul cu Ryeqo, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va explica efectele întreruperii tratamentului și va discuta cu dumneavoastră alte posibilități de tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cazul administrării Ryeqo și sunt enumerate mai jos în funcție de frecvența cu care apar.

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- bufeuri.
- sângerare excesivă, neregulată sau prelungită din uter (hemoragie uterină).
- cădere a părului.

- scădere a interesului față de sex.
- iritabilitate.
- transpirații abundente.
- un nodul în țesutul mamar (chist mamar).
- indigestie.
- transpirații nocturne.

Reacții adverse **mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- expulzare a miomului uterin (fibromul iese complet sau parțial prin vagin, de obicei cu sângerare crescută din vagin).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Ryeqo**

### **Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.**

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutia exterioară și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Compușii hormonal activi din comprimat pot avea efecte dăunătoare dacă ajung în apa din mediul înconjurător. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Ryeqo**

- Substanțele active sunt relugolix, estradiol și acetat de noretisteronă. Un comprimat filmat conține relugolix 40 mg, estradiol 1 mg și acetat de noretisteronă 0,5 mg.
- Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, manitol (E421), amidonglicolat de sodiu, hidroxipropilceluloză (E463), stearat de magneziu (E572), hipromeloză tip 2910 (E464), dioxid de titan (E171), triacetină (E1518), oxid galben de fer (E172).

### **Cum arată Ryeqo și conținutul ambalajului**

Ryeqo este un comprimat filmat rotund, de culoare galben deschis până la galben, cu diametrul de 8 mm, marcat cu „415” pe o față și neted pe cealaltă față. Este disponibil în flacoane conținând 28 comprimate filmate. Fiecare flacon conține, de asemenea, desicant și este închis cu un capac prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii, sigilat prin inducție.

Mărimile ambalajului:

Un flacon (28 comprimate)

Trei flacoane (84 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapesta  
Ungaria

**Fabricanțul (locurile de eliberare a seriei)**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapesta  
Ungaria

**Acest prospect a fost revizuit în.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.