

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ryego 40 mg/1 mg/0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ρελουγκολίξης, 1 mg οιστραδιόλης (ως ημιυδρίτη) και 0,5 mg οξικής νορεθιστερόνης.

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 80 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ελαφρώς κίτρινο έως κίτρινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, στρογγυλό δισκίο 8 mm με την ένδειξη «415» στη μία πλευρά και χωρίς ενδείξεις στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ryego ενδείκνυται για τη θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομάτων μήτρας σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Πρέπει να λαμβάνεται ένα δισκίο Ryego μία φορά την ημέρα, περίπου την ίδια ώρα, με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται μαζί με λίγο υγρό, ανάλογα με τις ανάγκες (βλ. παράγραφο 5.2).

Στις ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση ή οστική απώλεια συνιστάται η διενέργεια απορροφησιμετρίας ακτίνων X διπλής ενέργειας (DXA) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ryego (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την έναρξη της θεραπείας, το πρώτο δισκίο πρέπει να ληφθεί εντός 5 ημερών από την έναρξη της εμμηνορρυσίας. Εάν η θεραπεία ξεκινήσει κάποια άλλη ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου, είναι πιθανόν αρχικά να παρουσιαστεί ακανόνιστη και/ή έντονη αιμορραγία.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ryego πρέπει να αποκλείεται το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης.

Το Ryego μπορεί να λαμβάνεται χωρίς διακοπή. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής όταν η ασθενής μπει στην εμμηνόπαυση, καθώς είναι γνωστό ότι τα ινώματα μήτρας υποχωρούν όταν ξεκινά η εμμηνόπαυση. Συνιστάται η διενέργεια DXA μετά από 1 έτος θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αντισυλληπτικές ιδιότητες του Ryego

Τυχόν ορμονική αντισύλληψη που λαμβάνεται πρέπει να διακοπεί πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθώς αντενδείκνυται η συγχωρηγούμενη χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.3).

Πρέπει να χρησιμοποιούνται μη ορμονικές μέθοδοι αντισύλληψης για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας.

Μετά από τουλάχιστον έναν μήνα χρήσης του Ryego, το Ryego αναστέλλει την ωορρηξία σε γυναίκες που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση και παρέχει επαρκή αντισύλληψη.

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να γνωστοποιείται ότι η ωορρηξία θα επανέλθει γρήγορα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κατά συνέπεια, πριν από τη διακοπή της θεραπείας πρέπει να συζητηθούν οι κατάλληλες μέθοδοι αντισύλληψης με την ασθενή και πρέπει να ξεκινά εναλλακτική αντισύλληψη αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Δόσεις που παραλείφθηκαν

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η θεραπεία πρέπει να λαμβάνεται το συντομότερο δυνατό και στη συνέχεια να συνεχίζεται την επόμενη ημέρα στη συνήθη ώρα.

Εάν παραλειφθούν δόσεις για 2 ή περισσότερες συνεχόμενες ημέρες, πρέπει να χρησιμοποιείται μια μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης για τις επόμενες 7 ημέρες της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Ryego στον ηλικιωμένο πληθυσμό για αυτήν την ένδειξη.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Ryego σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Ryego σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Το Ryego αντενδείκνυται σε γυναίκες με σοβαρή ηπατική νόσο, εάν οι τιμές ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα (βλ. παράγραφο 4.3).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Ryego σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για την ένδειξη της θεραπείας των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινωμάτων μήτρας σε ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Ryego μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται μαζί με λίγο υγρό, ανάλογα με τις ανάγκες.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Φλεβική θρομβοεμβολική διαταραχή, προηγούμενη ή τρέχουσα (π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή).
- Αρτηριακή θρομβοεμβολική καρδιαγγειακή νόσος, προηγούμενη ή τρέχουσα (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμική καρδιακή νόσος).
- Γνωστές θρομβοφιλικές διαταραχές (π.χ. ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης ή ανθεκτικότητα στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC), συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα V Leiden (βλ. παράγραφο 4.4)).
- Γνωστή οστεοπόρωση.
- Κεφαλαλγίες με εστιακά νευρολογικά συμπτώματα ή ημικρανίες με αύρα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Γνωστές ή πιθανολογούμενες κακοήθειες που επηρεάζονται από τα στεροειδή του φύλου (π.χ. των γεννητικών οργάνων ή των μαστών).
- Παρουσία ή ιστορικό όγκων στο ήπαρ (καλοήθων ή κακοήθων) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Παρουσία ή ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου, εφόσον οι τιμές της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα.
- Εγκυμοσύνη ή πιθανολογούμενη εγκυμοσύνη και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).
- Αιμορραγία των γεννητικών οργάνων άγνωστης αιτιολογίας.
- Συγχρηγούμενη χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Ryeqo πρέπει να συνταγογραφείται μόνο έπειτα από προσεκτική διάγνωση.

#### Ιατρική εξέταση/γνωμάτευση

Πριν από την έναρξη ή την επαναχορήγηση του Ryeqo, πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ιατρικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού). Πρέπει να μετράται η αρτηριακή πίεση και πρέπει να πραγματοποιείται μια κλινική εξέταση καθοδηγούμενη από τις αντενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.3) και τις προειδοποιήσεις κατά τη χρήση (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να διεξάγονται περιοδικοί προληπτικοί έλεγχοι σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική.

Πριν από την έναρξη του Ryeqo, πρέπει να διακοπεί κάθε ορμονική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να χρησιμοποιούνται μη ορμονικές μέθοδοι αντισύλληψης για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας. Πριν από τη χορήγηση ή την επανέναρξη του Ryeqo πρέπει να αποκλείεται το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης.

#### Κίνδυνος θρομβοεμβολικών διαταραχών

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστρογόνο και προγεσταγόνο αυξάνει τον κίνδυνο αρτηριακής ή φλεβικής θρομβοεμβολής (ΑΘΕ ή ΦΘΕ) σε σύγκριση με τη μη χρήση.

Δεν έχει αποδειχθεί ο κίνδυνος ΑΘΕ/ΦΘΕ με το Ryeqo. Το Ryeqo περιέχει χαμηλότερες δόσεις οιστρογόνου και προγεσταγόνου από τις δόσεις που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά και παρέχονται σε συνδυασμό με τη ρελουγκολίξη, έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH), ο οποίος καταστέλλει την παραγωγή οιστρογόνου και προγεστερόνης στις ωοθήκες. Με το Ryeqo, τα επίπεδα της οιστραδιόλης βρίσκονται εντός του εύρους που παρατηρείται στην πρόωμη ωοθυλακική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε περίπτωση εκδήλωσης ΑΘΕ/ΦΘΕ, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Το Ryeqo αντενδείκνυται σε γυναίκες με προηγούμενη ή τρέχουσα φλεβική ή αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσο (βλ. παράγραφο 4.3).

### Παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)

Ο κίνδυνος για φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές σε χρήτριες ενός προϊόντος με οιστρογόνο και προγεσταγόνο μπορεί να αυξηθεί σημαντικά σε μια γυναίκα με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, ιδίως όταν υπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου (βλ. Πίνακα 1 παρακάτω).

**Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ**

Παράγοντας κινδύνου	Σχόλιο
Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος [ΔΜΣ] πάνω από 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ο κίνδυνος αυξάνει σημαντικά όσο αυξάνει ο ΔΜΣ.
Παρατεταμένη ακινητοποίηση, μείζων χειρουργική επέμβαση ή σοβαρό τραύμα	Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται να διακοπεί η χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος (στην περίπτωση προγραμματισμένης επέμβασης, τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες πριν) και να μην ξαναρχίσει η χρήση του μέχρι δύο εβδομάδες μετά την πλήρη επανακινητοποίηση.
Θετικό οικογενειακό ιστορικό (ΦΘΕ) σε αδελφό ή γονέα, ειδικά σε σχετικά νεαρή ηλικία, π.χ. πριν από την ηλικία των 50 ετών.	Εάν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης, η γυναίκα θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ειδικό για συμβουλές πριν αποφασίσει για τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος.
Άλλες ιατρικές καταστάσεις που σχετίζονται με ΦΘΕ	Καρκίνος, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (νόσος του Crohn ή ελκώδης κολίτιδα) και δρεπανοκυτταρική νόσος.
Αυξανόμενη ηλικία	Ιδίως άνω των 35 ετών.

Πρέπει να εξετάζεται ο αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολής στην εγκυμοσύνη, και ειδικότερα κατά την περίοδο 6 εβδομάδων της λοχείας (για πληροφορίες σχετικά με την «Κύηση και γαλουχία» βλ. παράγραφο 4.6).

### Συμπτώματα της ΦΘΕ (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή)

Στην περίπτωση συμπτωμάτων, στις γυναίκες θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναζητούν επείγουσα ιατρική φροντίδα και να ενημερώνουν τον ιατρό ότι παίρνουν Ryego.

Τα συμπτώματα της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) μπορεί να περιλαμβάνουν:

- μονόπλευρο οίδημα του ποδιού και/ή του άκρου ποδιού ή κατά μήκος μιας φλέβας στο πόδι,
- πόνο ή ευαισθησία στο πόδι που μπορεί να γίνουν αισθητά μόνο κατά την όρθια στάση ή το βάδισμα,
- αυξημένο αίσθημα θερμότητας στο επηρεαζόμενο πόδι, ερυθρότητα ή δυσχρωμία του δέρματος στο πόδι.

Τα συμπτώματα της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αιφνίδια εκδήλωση ανεξήγητης δύσπνοιας ή ταχύπνοιας,
- αιφνίδιο βήχα που μπορεί να σχετίζεται με αιμόπτυση,
- οξύ θωρακικό πόνο,
- έντονη σκοτοδίνη ή ζάλη,
- γρήγορο ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό.

Ορισμένα από αυτά τα συμπτώματα (π.χ. «δύσπνοια», «βήχας») είναι μη ειδικά και θα μπορούσαν να παρερμηνευθούν ως πιο συχνά ή λιγότερο σοβαρά συμβάντα (π.χ. λοιμώξεις του αναπνευστικού).

### Παράγοντες κινδύνου για αρτηριακή θρομβοεμβολή (ΑΘΕ)

Επιδημιολογικές μελέτες συσχέτισαν τη χρήση προϊόντων οιστρογόνου/προγεσταγόνου με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρομβοεμβολής (έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή αγγειοεγκεφαλικού επεισοδίου (π.χ. παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Τα αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Ο κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε χρήστριες ενός προϊόντος με οιστρογόνο και προγεσταγόνο μπορεί να αυξηθεί σημαντικά σε μια γυναίκα με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, ιδίως όταν υπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου (βλ. Πίνακα 2 παρακάτω).

**Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για ΑΘΕ**

Παράγοντας κινδύνου	Σχόλιο
Αυξανόμενη ηλικία	Ιδίως άνω των 35 ετών.
Κάπνισμα	Στις γυναίκες θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να μην καπνίζουν εάν επιθυμούν να χρησιμοποιήσουν το φαρμακευτικό προϊόν.
Υπέρταση	
Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος [ΔΜΣ] πάνω από 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ο κίνδυνος αυξάνει σημαντικά όσο αυξάνει ο ΔΜΣ.
Θετικό οικογενειακό ιστορικό (ΑΘΕ) σε αδελφό ή γονέα, ειδικά σε σχετικά νεαρή ηλικία, π.χ. ηλικία κάτω των 50 ετών.	Εάν υπάρχει υποψία κληρονομικής προδιάθεσης, η γυναίκα θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ειδικό για συμβουλές πριν αποφασίσει για τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος.
Ημικρανία	Η αύξηση στη συχνότητα ή την ένταση της ημικρανίας κατά τη διάρκεια της χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος (η οποία μπορεί να είναι πρόδρομο σύμπτωμα αγγειοεγκεφαλικού επεισοδίου) μπορεί να αποτελέσει αιτία άμεσης διακοπής.
Άλλες ιατρικές καταστάσεις που σχετίζονται με ανεπιθύμητα αγγειακά συμβάντα	Σακχαρώδης διαβήτης, υπερομοκυστεϊναιμία, βαλβιδοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή, δυσλιποπρωτεϊναιμία και συστηματικός ερυθματώδης λύκος.

#### *Συμπτώματα ΑΘΕ*

Στην περίπτωση συμπτωμάτων, στις γυναίκες θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναζητούν επείγουσα ιατρική φροντίδα και να ενημερώνουν τον ιατρό ότι παίρνουν Ryego.

Τα συμπτώματα αγγειοεγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αιφνίδιο μούδιασμα ή αδυναμία του προσώπου, χεριού ή ποδιού, ιδίως στη μία πλευρά του σώματος,
- αιφνίδια δυσκολία στο βάδισμα, ζάλη, απώλεια ισορροπίας ή συντονισμού,
- αιφνίδια σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία ή την κατανόηση,
- αιφνίδια δυσκολία στην όραση στον έναν ή και στους δύο οφθαλμούς,
- αιφνίδια, έντονη ή παρατεταμένη κεφαλαλγία χωρίς γνωστή αιτία,
- απώλεια συνείδησης ή λιποθυμία με ή χωρίς επιληπτική κρίση.

Προσωρινά συμπτώματα υποδηλώνουν ότι το επεισόδιο είναι ένα παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Τα συμπτώματα του εμφράγματος του μυοκαρδίου μπορεί να περιλαμβάνουν:

- πόνο, δυσφορία, πίεση, βάρος, αίσθημα συμπίεσης ή πληρότητας στον θώρακα, το χέρι ή κάτω από το στήθος,
- δυσφορία που εξαπλώνεται στην πλάτη, τη γνάθο, τον λαιμό, το χέρι, το στομάχι,
- αίσθημα πληρότητας, δυσπεψία ή πνιγμονή,
- εφίδρωση, ναυτία, έμετο ή ζάλη,
- υπερβολική αδυναμία, ανησυχία ή δύσπνοια,
- γρήγορους ή ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς.

#### Κίνδυνος οστικής απώλειας

Σε κάποιες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με το Ryego και είχαν φυσιολογική οστική πυκνότητα (ΟΠ) κατά την έναρξη της θεραπείας, αναφέρθηκε οστική απώλεια μεταξύ > 3-8%.

Ως εκ τούτου, συνιστάται η διενέργεια DXA μετά τις πρώτες 52 εβδομάδες θεραπείας, προκειμένου να επαληθευτεί ότι η ασθενής δεν εμφανίζει ανεπιθύμητο βαθμό ΟΠ που υπερβαίνει το όφελος της θεραπείας με το Ryeqo.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι του Ryeqo σε ασθενείς με ιστορικό καταγμάτων χαμηλής βίας ή άλλων παραγόντων κινδύνου για οστεοπόρωση ή οστική απώλεια, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν φαρμακευτικές αγωγές που είναι πιθανόν να επηρεάζουν την ΟΠ. Συνιστάται η διενέργεια DXA πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ryeqo σε αυτές τις ασθενείς. Δεν θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με το Ryeqo εάν ο κίνδυνος που σχετίζεται με την απώλεια ΟΠ υπερβαίνει τα πιθανά οφέλη της θεραπείας.

#### Όγκοι στο ήπαρ ή ηπατική νόσος

Το Ryeqo αντενδείκνυται σε γυναίκες με όγκους στο ήπαρ, καλοήθεις ή κακοήθεις, ή ηπατική νόσο, εφόσον οι τιμές ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα (βλ. παράγραφο 4.3). Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί ίκτερος.

Σε κλινικές δοκιμές, σε ποσοστό < 1% των συμμετεχόντων που έλαβαν θεραπεία με το Ryeqo, εμφανίστηκαν ασυμπτωματικές παροδικές αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ορού (ALT), τουλάχιστον τριπλάσιες από το ανώτατο όριο του εύρους αναφοράς. Οι οξείες ανωμαλίες στις ηπατικές εξετάσεις ενδέχεται να καταστήσουν αναγκαία τη διακοπή της χρήσης του Ryeqo έως ότου οι ηπατικές εξετάσεις επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στη ρελουγκολίξη είναι αυξημένη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2), παρόλα αυτά δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν είναι γνωστή η ποσότητα της ρελουγκολίξης που απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση.

#### Μεταβολή στο μοτίβο της εμμηνορρυσίας

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι η θεραπεία με το Ryeqo συνήθως επιφέρει μείωση της εμμηνορροϊκής απώλειας αίματος ή αμηνόρροια κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών της θεραπείας.

Οι γυναίκες που λάμβαναν το Ryeqo ήταν πιθανό να εμφανίσουν αμηνόρροια (51,6%) ή κυκλική αιμορραγία (15,4%), ενώ οι υπόλοιπες (31,9%) εμφάνισαν κάποιο ακανόνιστο μοτίβο αιμορραγίας κατά την 24<sup>η</sup> Εβδομάδα της αξιολόγησης. Επιπλέον, κατά την 52<sup>η</sup> Εβδομάδα της αξιολόγησης, ποσοστό 70,6% των γυναικών που λάμβαναν το Ryeqo ήταν πιθανό να εμφανίσουν αμηνόρροια.

Σε περίπτωση εμμένουσας υπερβολικής αιμορραγίας, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνουν τον ιατρό τους.

#### Αντισυλληπτικές ιδιότητες του Ryeqo

Το Ryeqo παρέχει επαρκή αντισύλληψη όταν χρησιμοποιείται για τουλάχιστον 1 μήνα (βλ. παράγραφο 4.2). Ωστόσο, στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να γνωστοποιείται ότι η ωορρηξία θα επανέλθει γρήγορα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κατά συνέπεια, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική αντισύλληψη αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας.

#### Μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης εγκυμοσύνης

Οι γυναίκες που λαμβάνουν Ryeqo συχνά εκδηλώνουν αμηνόρροια ή μείωση στην ποσότητα, την ένταση ή τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας.

Αυτή η μεταβολή στο μοτίβο της εμμηνορρυσίας μπορεί να μειώσει την ικανότητα έγκαιρης αναγνώρισης μιας ενδεχόμενης εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε περίπτωση που πιθανολογείται εγκυμοσύνη και να διακόπτεται η θεραπεία, εάν επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη.

## Πρόπτωση ή εξώθηση ινώματος μήτρας

Τα υποβλεννογόνια ινώματα μήτρας είναι συχνά (15% έως 20% των γυναικών με ινώματα μήτρας) και ορισμένα ενδέχεται να παρουσιάσουν πρόπτωση μέσα στον τράχηλο ή να αποβληθούν, προκαλώντας μερικές φορές παροδική επιδείνωση της μητρορραγίας. Γυναίκες με γνωστά ή πιθανολογούμενα υποβλεννογόνια ινώματα μήτρας πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα πρόπτωσης ή εξώθησης ινώματος μήτρας όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με το Ryeqo, και πρέπει να επικοινωνούν με τον ιατρό τους σε περίπτωση επανεμφάνισης κάποιας έντονης αιμορραγίας μετά τη βελτίωση των αιμορραγικών συμπτωμάτων ενόσω ακολουθούσαν θεραπεία με το Ryeqo.

## Κατάθλιψη

Να παρακολουθούνται προσεκτικά οι γυναίκες με ιστορικό κατάθλιψης και να διακόπτεται το Ryeqo εάν η κατάθλιψη επανεμφανιστεί σε σοβαρό βαθμό. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τον συσχετισμό του Ryeqo ή άλλων προϊόντων που περιέχουν οιστραδιόλη και προγεστίνες με την έναρξη κατάθλιψης ή την επιδείνωση υπάρχουσας κατάθλιψης. Στις γυναίκες πρέπει να συστήνεται να επικοινωνούν με τον ιατρό τους σε περίπτωση αλλαγών στη διάθεση και καταθλιπτικών συμπτωμάτων, περιλαμβανομένων κι εκείνων που εμφανίζονται λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας.

## Υπέρταση

Μολονότι έχουν αναφερθεί μικρές αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση σε γυναίκες που λαμβάνουν Ryeqo, οι κλινικά σημαντικές αυξήσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, εάν αναπτυχθεί διατηρούμενη κλινικά σημαντική υπέρταση κατά τη διάρκεια της χρήσης του Ryeqo, η υπέρταση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται και θα πρέπει να αξιολογείται το όφελος από τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Εάν διακοπεί η θεραπεία με Ryeqo, η χρήση μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου εφόσον μπορούν να επιτευχθούν νορμοτασικές τιμές με αντιυπερτασική θεραπεία.

## Νόσος της χοληδόχου κύστης

Από τη χρήση οιστρογόνου και προγεσταγόνου, συμπεριλαμβανομένου του Ryeqo, έχει αναφερθεί η εκδήλωση ή η επιδείνωση παθήσεων όπως η χολοκυστοπάθεια, η χολολιθίαση και η χολοκυστίτιδα, αλλά οι ενδείξεις για κάποια συσχέτιση με το Ryeqo είναι ασαφείς.

## Εργαστηριακές εξετάσεις

Η χρήση οιστρογόνων και προγεσταγόνων μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα συγκεκριμένων εργαστηριακών εξετάσεων, μεταξύ των οποίων τις βιοχημικές παραμέτρους της λειτουργίας του ήπατος, του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων και των νεφρών, τα επίπεδα πρωτεϊνών (φορέων) στο πλάσμα, π.χ. σφαιρίνη δέσμευσης κορτικοστεροειδών και κλάσματα λιπιδίων/λιποπρωτεϊνών, τις παραμέτρους μεταβολισμού των υδατανθράκων και τις παραμέτρους πήξης και ινωδολύσης. Οι μεταβολές γενικά παραμένουν εντός του φυσιολογικού εύρους των εργαστηριακών τιμών.

## Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι συστάσεις σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις με το Ryeqo βασίζονται σε αξιολογήσεις των αλληλεπιδράσεων για τα μεμονωμένα συστατικά.

### **Ρελουγκολίξη**

#### *Από στόματος αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr):*

Δεν συνιστάται η συγχρησιμοποιούμενη χρήση του Ryeqo με από στόματος αναστολείς της P-gr. Η ρελουγκολίξη αποτελεί υπόστρωμα της P-gr (βλ. παράγραφο 5.2) και σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης με ερυθρομυκίνη, P-gr και μέτριας ισχύος αναστολέα του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4, τόσο η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) όσο και η μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) της ρελουγκολίξης ήταν αυξημένες κατά 6,2 φορές. Η συγχρησιμοποιούμενη χρήση αναστολέων της P-gr ενδεχομένως να αυξήσει την έκθεση στη ρελουγκολίξη, μεταξύ των οποίων ορισμένα αντιλοιμώδη φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, γενταμυκίνη, τετρακυκλίνη), αντιμυκητιασικά φαρμακευτικά προϊόντα (κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη), αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. καρβεδιλόλη, βεραπαμίλη), αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. αμιοδαρόνη, δρονεδαρόνη, προπαφενόνη, κουινιδίνη), αντιστηθαγικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. ρανολαζίνη), κυκλοσπορίνη, αναστολείς πρωτεασών του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) (π.χ. ριτοναβίρη, τελαπρεβίρη). Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχρησιμοποιούμενη χρήση από στόματος αναστολέων P-gr μία ή δύο φορές ημερησίως (π.χ. αζιθρομυκίνη), να λαμβάνεται πρώτα το Ryeqo και να διαχωρίζεται η χορήγηση δόσης με τον αναστολέα της P-gr κατά τουλάχιστον 6 ώρες και να παρακολουθούνται πιο τακτικά οι ασθενείς για ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

#### *Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) και/ή της P-gr:*

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση του Ryeqo με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-gr. Σε μια κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 και της P-gr, η  $C_{max}$  και η AUC της ρελουγκολίξης μειώθηκαν κατά 23% και 55%, αντιστοίχως. Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν ισχυρή επαγωγή του CYP3A4 και/ή της P-gr, όπως τα αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, τοπιραμάτη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, οξκαρβαζεπίνη, φελβαμάτη), τα αντιλοιμώδη φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, γκριζεοφουλβίνη), το βαλσαμόχορτο (*Υπερικόν το διάτρητον*), η βοσεντάνη και οι αναστολείς πρωτεασών του HIV ή του HCV (π.χ. ριτοναβίρη, μπόσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη) και οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (π.χ. εφαιβιρένζη), είναι πιθανόν να μειώνουν τη συγκέντρωση της ρελουγκολίξης στο πλάσμα και είναι πιθανόν να οδηγούν σε μείωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων.

#### *Αναστολείς του CYP3A4*

Η συγχρησιμοποιούμενη χρήση της ρελουγκολίξης μαζί με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 που στερούνται ικανότητας αναστολής της P-gr (βορικοναζόλη) δεν αύξησε την έκθεση στη ρελουγκολίξη με κλινικά σημαντικό τρόπο. Επιπρόσθετα, σε μια κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης, η ταυτόχρονη χορήγηση με ατορβαστατίνη, έναν ασθενή αναστολέα του CYP3A4, δεν άλλαξε την έκθεση στη ρελουγκολίξη με κλινικά σημαντικό τρόπο.

### **Οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη**

#### *Αναστολείς του CYP3A4:*

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την ενεργότητα των ηπατικών ενζύμων μεταβολισμού των φαρμάκων, π.χ. η κετοконаζόλη, ενδεχομένως να αυξάνουν την κυκλοφορούσα συγκέντρωση των συστατικών του Ryeqo, οιστραδιόλη και νορεθιστερόνη.

#### *Επαγωγείς ενζύμων CYP:*

Ο μεταβολισμός των οιστρογόνων και των προγεσταγόνων είναι πιθανόν να αυξάνεται από τη συγχρησιμοποιούμενη χρήση ουσιών που είναι γνωστές ότι επάγουν τα ένζυμα μεταβολισμού των φαρμάκων, ειδικότερα τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, όπως τα αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και τα αντιλοιμώδη (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, νεβιραπίνη, εφαιβιρένζη). Η ριτοναβίρη, η τελαπρεβίρη και η νελφιναβίρη, παρότι είναι γνωστές ως ισχυροί αναστολείς, είναι επίσης επαγωγείς και ενδεχομένως να μειώνουν την έκθεση στα οιστρογόνα και προγεσταγόνα. Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν βαλσαμόχορτο (*Υπερικόν το διάτρητον*) ενδεχομένως να επάγουν τον μεταβολισμό των οιστρογόνων και των προγεσταγόνων. Από κλινική άποψη, μια αύξηση του μεταβολισμού των οιστρογόνων ενδεχομένως να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα σε

ό,τι αφορά την προστασία από την οστική απώλεια. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η συγχρησιμοποιούμενη χρήση επαγωγέων ηπατικών ενζύμων μαζί με το Ryeqo για μεγάλο χρονικό διάστημα.

#### Δυνατότητα των συστατικών του Ryeqo να επηρεάζουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### *Ρελουγκολίξη:*

Η ρελουγκολίξη είναι ασθενής επαγωγέας του CYP3A4. Μετά την ταυτόχρονη χορήγηση ρελουγκολίξης σε δόσεις των 40 mg ημερησίως, η AUC και η C<sub>max</sub> της μιδαζολάμης, ενός ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A4, μειώθηκαν κατά 18% και 26%, αντιστοίχως. Ωστόσο, με βάση την κλινική μελέτη με μιδαζολάμη, δεν αναμένονται κλινικά σημαντικά αποτελέσματα ως προς τη δράση της ρελουγκολίξης σε άλλα υποστρώματα του CYP3A4.

Η ρελουγκολίξη είναι ένας αναστολέας της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) *in vitro*, συνεπώς, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη αλληλεπίδρασης με ροσουβαστατίνη, μια BCRP και ένα πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1), ως υπόστρωμα. Μετά την ταυτόχρονη χορήγηση ρελουγκολίξης σε δόσεις των 40 mg ημερησίως, η AUC και η C<sub>max</sub> της ροσουβαστατίνης μειώθηκαν κατά 13% και 23%, αντιστοίχως. Τα αποτελέσματα δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικά και συνεπώς δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της ροσουβαστατίνης κατά τη συγχρησιμοποιούμενη χρήση. Τα κλινικά αποτελέσματα του Ryeqo σε άλλα BCRP υποστρώματα δεν έχουν αξιολογηθεί και δεν είναι γνωστή η σχέση με άλλα υποστρώματα BCRP.

Η ρελουγκολίξη μπορεί να προκαλέσει κορεσμό της εντερικής P-grp στη δόση των 40 mg, καθώς η ρελουγκολίξη παρουσιάζει μεγαλύτερη από τη δοσοαναλογική φαρμακοκινητική στο εύρος δόσης 10-120 mg, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη απορρόφηση των συγχρησιμοποιούμενων φαρμάκων που είναι ευαίσθητα υποστρώματα της P-grp. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης με υποστρώματα της P-grp, όπως η ετεξιλική δαβιγατράνη ή η φεξοφενεδίνη. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση με ευαίσθητα υποστρώματα της P-grp.

##### *Οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη:*

Τα φαρμακευτικά προϊόντα οιστρογόνου και προγεσταγόνου είναι πιθανόν να επηρεάζουν τον μεταβολισμό ορισμένων άλλων δραστικών ουσιών. Αντιστοίχως, με τη χρήση του Ryeqo είναι πιθανόν είτε να αυξηθούν (π.χ. κυκλοσπορίνη) είτε να μειωθούν (π.χ. λαμοτριγίνη) οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Πιθανόν να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το Ryeqo αναστέλλει την ωορρηξία σε γυναίκες που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση και παρέχει επαρκή αντισύλληψη. Συνιστάται η χρήση μη ορμονικής αντισυλληπτικής μεθόδου για 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και για 7 ημέρες έπειτα από την παράλειψη 2 ή περισσότερων διαδοχικών δόσεων. Αντενδείκνυται η συγχρησιμοποιούμενη χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται ότι η ωορρηξία θα επανέλθει γρήγορα μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Ryeqo. Κατά συνέπεια, πριν από τη διακοπή της θεραπείας πρέπει να συζητηθούν οι κατάλληλες μέθοδοι αντισύλληψης με την ασθενή και πρέπει να ξεκινά εναλλακτική αντισύλληψη αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ρελουγκολίξης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η έκθεση στη ρελουγκολίξη σε πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρώιμης απώλειας της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 5.3). Με βάση τις φαρμακολογικές επιδράσεις, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια ανεπιθύμητη ενέργεια στην εγκυμοσύνη.

Το Ryeqo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Να διακόπτεται η χρήση της θεραπείας εάν προκύψει εγκυμοσύνη.

Ο κίνδυνος επιβλαβών επιδράσεων σε παιδιά που γεννιούνται από γυναίκες οι οποίες έχουν χρησιμοποιήσει εκ παραδρομής οιστρογόνα και προγεσταγόνα ως από στόματος αντισυλληπτικά κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων της εγκυμοσύνης φαίνεται να είναι μικρός ή μηδενικός. Ο αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης ΦΘΕ κατά τη διάρκεια της λοχείας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επανέναρξη του Ryeqo (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Θηλασμός

Αποτελέσματα από μη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ρελουγκολίξη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την παρουσία ρελουγκολίξης ή των μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα ή σχετικά με την επίδρασή της στα θηλάζοντα βρέφη. Ανιχνεύσιμες ποσότητες οιστρογόνων και προγεσταγόνων έχουν εντοπιστεί στο μητρικό γάλα γυναικών που λαμβάνουν θεραπεία με οιστρογόνα και προγεσταγόνα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο επίδρασης σε θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη.

Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη χρήση του Ryeqo (βλ. παράγραφο 4.3) και για 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή του Ryeqo.

#### Γονιμότητα

Το Ryeqo αναστέλλει την ωορρηξία και συχνά προκαλεί αμηνόρροια. Η ωορρηξία και η εμμηνορρυσία θα επανέλθουν γρήγορα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Ryeqo δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ήταν οι εξάψεις (8,3%) και η μητρορραγία (4,7%).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που παρατίθενται στον Πίνακα 3 ταξινομούνται ανάλογα με τη συχνότητα και την κατηγορία οργανικού συστήματος. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

### Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου

<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές	Ευερεθιστότητα
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές	Εξάψεις
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Συχνές	Δυσπεψία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Συχνές	Αλωπεκία Υπερίδρωση Νυχτερινές επιδρώσεις
Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα Κνίδωση
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Συχνές	Μητρορραγία* Κύστη μαστού Γενετήσια ορμή μειωμένη
Όχι συχνές	Εξώθηση ινώματος μήτρας

\* περιλαμβάνει μηνορραγία και μητρορραγία

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν χορηγηθεί εφάπαξ δόσεις ρελουγκολίξης έως 360 mg (9 φορές τη συνιστώμενη κλινική δόση των 40 mg) σε υγιείς άνδρες και γυναίκες και ήταν γενικά καλά ανεκτές.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης της ρελουγκολίξης σε συνδυασμό με την οιστραδιόλη και την οξική νορεθιστερόνη, αναφέρθηκαν υπερδοσολογίες έως 2 φορές τη συνιστώμενη δόση, χωρίς να υπάρξουν αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται η χορήγηση υποστηρικτικής φροντίδας. Η ποσότητα της ρελουγκολίξης, της οιστραδιόλης ή της νορεθιστερόνης που απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν είναι γνωστή.

Δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές νοσηρές επιδράσεις έπειτα από οξεία κατάποση μεγάλων δόσεων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οιστρογόνα από νεαρά παιδιά. Η υπερδοσολογία με οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη μπορεί να προκαλέσει ναυτία και έμετο, ενώ στις γυναίκες μπορεί να προκληθεί αιμορραγία απόσυρσης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες της υπόφυσης και του υποθαλάμου και ανάλογα, ανταγωνιστές εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροπινών, κωδικός ATC: H01CC54

## Μηχανισμός δράσης

Η ρελουγκολίξη είναι ένας μη πεπτιδικός ανταγωνιστής του υποδοχέα GnRH που δεσμεύεται και αναστέλλει τους υποδοχείς GnRH στην πρόσθια υπόφυση. Στον άνθρωπο, η αναστολή του υποδοχέα GnRH επιφέρει μια δοσοεξαρτώμενη μείωση στην απελευθέρωση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) από την πρόσθια υπόφυση. Ως αποτέλεσμα, μειώνονται οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις των LH και FSH. Η μείωση στις συγκεντρώσεις της FSH προλαμβάνει την αύξηση και την ανάπτυξη των ωοθυλακίων, μειώνοντας έτσι την παραγωγή οιστρογόνου. Η πρόληψη μιας εκκριτικής αιχμής της LH αναστέλλει την ωορρηξία και την ανάπτυξη του ωχρού σωματίου, το οποίο αποτρέπει την παραγωγή προγεστερόνης. Συνεπώς, το Ryeqo παρέχει επαρκή αντισύλληψη όταν λαμβάνεται για τουλάχιστον 1 μήνα (βλ. παράγραφο 4.2).

Η οιστραδιόλη είναι ίδια με την ορμόνη που παράγεται ενδογενώς και αποτελεί ισχυρό αγωνιστή των υποτύπων των πυρηνικών υποδοχέων οιστρογόνων (ER). Η εξωγενώς χορηγούμενη οιστραδιόλη ανακουφίζει από τα συμπτώματα που σχετίζονται με την υποοιστρογονική κατάσταση, όπως τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και η απώλεια οστικής πυκνότητας.

Η οξική νορεθιστερόνη αποτελεί συνθετικό προγεσταγόνο. Καθώς τα οιστρογόνα προάγουν την ανάπτυξη του ενδομητρίου, η χρήση μόνο οιστρογόνων αυξάνει τον κίνδυνο ενδομήτριας υπερπλασίας και καρκίνου. Η προσθήκη προγεσταγόνου μειώνει τον επαγόμενο από οιστρογόνο κίνδυνο ενδομήτριας υπερπλασίας σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή.

## Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

### *Επιδράσεις σε υποφυσιακές και ωοθηκικές ορμόνες*

Μετά τη χορήγηση ρελουγκολίξης, παρατηρούνται ταχείες, δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις της LH, της FSH και της οιστραδιόλης. Με δόση 40 mg παρατηρούνται σχεδόν μέγιστες μειώσεις στις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης σε επίπεδα εντός του μετεμμηνοπαυσιακού εύρους. Στις κλινικές μελέτες, οι μέσες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης διατηρήθηκαν σταθερά σε επίπεδα υψηλότερα κατά τουλάχιστον 10 pg/ml με το Ryeqo σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ρελουγκολίξη. Στις κλινικές μελέτες φάσης 3 με το Ryeqo, η διάμεση τιμή των συγκεντρώσεων της οιστραδιόλης πριν από τη χορήγηση της δόσης, ήταν περίπου 33 pg/ml μετά από 24 εβδομάδες, η οποία αντιστοιχεί στις συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης που σχετίζονται με την πρώιμη ωοθυλακική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Τα επίπεδα της προγεστερόνης διατηρήθηκαν σε < 3,0 ng/ml με το Ryeqo.

### *Επιδράσεις στην ωοθηκική λειτουργία*

Σε μια μελέτη μίας κοόρτης με υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η χορήγηση του Ryeqo άπαξ ημερησίως επί 84 ημέρες κατέστειλε σημαντικά την ωοθυλακική ανάπτυξη καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου των 84 ημερών θεραπείας (το μέσο μέγεθος του κυρίαρχου ωοθυλακίου ήταν περίπου 6 mm), ενώ σημειώθηκε αναστολή της ωορρηξίας στο 100% των γυναικών, όπως αξιολογήθηκε από τη βαθμολογία Hoogland-Skouby. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, σε όλες τις γυναίκες που αξιολογήθηκαν (66 από τις 67), η ωορρηξία επανήλθε εντός 43 ημερών (μέσος όρος 23,5 ημέρες).

### *Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στις 24 εβδομάδες*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια χορήγησης του Ryeqo άπαξ ημερησίως, αξιολογήθηκε σε δύο επαναλαμβανόμενες, πολυεθνικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων, σε ασθενείς ηλικίας 18-50 ετών με βαριά εμμηνορρυσία σχετιζόμενη με ινώματα μήτρας. Οι ασθενείς ήταν απαραίτητο να έχουν ινώματα μήτρας επιβεβαιωμένα με υπέρηχο και όγκο εμμηνορροϊκής απώλειας αίματος (MBL)  $\geq$  80 ml, όπως αυτός αξιολογήθηκε με τη μέθοδο της αλκαλικής αιματίνης.

Αμφότερες οι μελέτες είχαν 3 σκέλη θεραπείας: Οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν 40 mg ρελουγκολίξης + 1 mg οιστραδιόλης και 0,5 mg οξικής νορεθιστερόνης (E2/NETA) (Ryeqo) για 24 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες, ή 40 mg ρελουγκολίξης για 12 εβδομάδες και κατόπιν 40 mg ρελουγκολίξης ταυτόχρονα χορηγούμενη με E2/NETA για 12 εβδομάδες. Η διάμεση

ηλικία των γυναικών ήταν τα 42 έτη, ενώ ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 31,7 kg/m<sup>2</sup>. Το 49,4% περίπου των γυναικών ήταν Μαύρες, το 44,7% ήταν Λευκές, ενώ το 5,9% ανήκε σε άλλες φυλές.

#### Μείωση στη βαριά εμμηνορροσία

Σε αμφοτέρους τις μελέτες, ένα στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταποκρινόμενων ασθενών, το οποίο ορίστηκε ως όγκος της MBL < 80 ml και μείωση του όγκου της MBL σε ποσοστό τουλάχιστον 50% από την αρχική εκτίμηση, παρατηρήθηκε στις γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με το Ryeqo σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 4). Οι μειώσεις στον όγκο της MBL παρατηρήθηκαν ήδη από την πρώτη αξιολόγηση (4η Εβδομάδα). Τα αποτελέσματα για άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που σχετίζονται με την αιμορραγία παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Όλα τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν ελεγχόμενα με άλφα.

**Πίνακας 4. Αποτελέσματα αξιολογήσεων κύριων και επιλεγμένων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας στη μελέτη 1 και μελέτη 2**

	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
	Ryeqo (N = 128)	Εικονικό φάρμακο (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Εικονικό φάρμακο (N = 129)
Αριθμός (%) ανταποκρινόμενων ασθενών <sup>α,β</sup>	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Αριθμός (%) ασθενών με MBL < 80 ml	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Αριθμός (%) ασθενών με ≥ 50% μείωση στον όγκο MBL	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Αριθμός (%) ασθενών με αμηνόρροια <sup>β,γ</sup>	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Αριθμός (%) ασθενών με > 2 g/dl βελτίωση στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης <sup>δ</sup>	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Αριθμός (%) ασθενών που πέτυχαν NRS ≤ 1 <sup>β,ε</sup>	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Ποσοστό μεταβολής στον κύριο όγκο του ινώματος μήτρας	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Ποσοστό μεταβολής στον όγκο της μήτρας	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

<sup>α</sup> Ως ανταποκρινόμενος ασθενής ορίζεται η γυναίκα που πέτυχε τόσο όγκο MBL < 80 ml όσο και μείωση του όγκου της MBL σε ποσοστό τουλάχιστον 50% από την αρχική εκτίμηση κατά τις τελευταίες 35 ημέρες θεραπείας.

<sup>β</sup> Η τιμή-p < 0,0001 είναι η σύγκριση του Ryeqo έναντι του εικονικού φαρμάκου στρωματοποιημένη ανάλογα με τον όγκο της MBL κατά την αρχική εκτίμηση (< 225 ml, ≥ 225 ml) και τη γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική, υπόλοιπος κόσμος).

<sup>γ</sup> Η αμηνόρροια ορίζεται ως αναφερόμενη αμηνόρροια, αιμορραγία εκ διαφυγής ή αμελητέα αιμορραγία (MBL < 5 ml) υποστηριζόμενη από τη συμμόρφωση με το eDiary σε 2 διαδοχικές επισκέψεις.

<sup>δ</sup> Σε ασθενείς με επίπεδα αιμοσφαιρίνης ≤ 10,5 g/dl κατά την αρχική εκτίμηση

<sup>ε</sup> Σε ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό πόνο κατά την αρχική εκτίμηση

Συντομογραφίες: E2 = οιστραδιόλη, MBL = εμμηνορροϊκή απώλεια αίματος, NETA = οξική νορεθιστερόνη, NRS = αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης, UFSQoL = σύμπτωμα ινώματος μήτρας και ποιότητα ζωής

#### Μετρήσεις οστικής πυκνότητας (ΟΠ) σε διάστημα 104 εβδομάδων

Η επίδραση του Ryeqo στην ΟΠ αξιολογούνταν κάθε 12 εβδομάδες με DXA. Συνολικά 477 γυναίκες που ολοκλήρωσαν τις βασικές μελέτες 24 εβδομάδων (Μελέτη 1 και 2) συμμετείχαν σε μια μελέτη επέκτασης, ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, διάρκειας 28 εβδομάδων (Μελέτη 3), όπου όλες οι γυναίκες λάμβαναν Ryeqo. Συνολικά, 228 γυναίκες που ολοκλήρωσαν τη μελέτη επέκτασης συμμετείχαν σε μια πρόσθετη μελέτη 52 εβδομάδων (τυχαιοποιημένη μελέτη διακοπής) όπου τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου για τη λήψη είτε Ryeqo είτε εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακα 5).

**Πίνακας 5. Μετρήσεις οστικής πυκνότητας (ΟΠ) σε διάστημα 104 εβδομάδων**

	<u><i>Ryeqo</i></u> ( <i>N = 163</i> )	<u><i>Εικονικό φάρμακο</i></u> ( <i>N = 164</i> )
<b>Οσφυϊκή μοίρα (L1 – L4)</b>		
<i>Μελέτη 1 και 2</i>		
<i>Αρχική εκτίμηση</i>		
<b>N</b>	163	164
<b>Μέσοι LS</b>	1,2	1,3
<b>(95% CI)</b>	(1,1663, 1,2219)	(1,2223, 1,2796)
<i>12η Εβδομάδα</i>		
<b>N</b>	145	146
<b>Ποσοστιαία μεταβολή<sup>α</sup> στους μέσους LS</b>	-0,368	0,403
<b>(95% CI)</b>	(-0,8117, 0,0757)	(-0,0811, 0,8866)
<i>24η Εβδομάδα</i>		
<b>N</b>	153	156
<b>Ποσοστιαία μεταβολή<sup>α</sup> στους μέσους LS</b>	-0,229	0,241
<b>(95% CI)</b>	(-0,6930, 0,2358)	(-0,2432, 0,7164)
<b>Μελέτη 3</b>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Εικονικό φάρμακο</i></u> → <u><i>Ryeqo</i></u>
<i>36η Εβδομάδα</i>		
<b>N</b>	154	138
<b>Ποσοστιαία μεταβολή<sup>α</sup> στους μέσους LS</b>	-0,726	-0,246
<b>(95% CI)</b>	(-1,2329, -0,2185)	(-0,7906, 0,2983)
<i>52η Εβδομάδα</i>		
<b>N</b>	132	120
<b>Ποσοστιαία μεταβολή<sup>α</sup> στους μέσους LS</b>	-0,804	-0,775
<b>(95% CI)</b>	(-1,3578, -0,2503)	(-1,3246, -0,2261)
<b>Τυχαιοποιημένη μελέτη διακοπής</b>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Εικονικό φάρμακο</i></u>
<i>Εβδομάδα 104</i>		
<b>N</b>	82	78
<b>Ποσοστιαία μεταβολή<sup>β</sup> στους μέσους LS</b>	0,81	0,10
<b>(95% CI)</b>	(0,20, 1,42)	(-0,52, 0,72)

Συντομογραφίες: Μέσος LS = μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων, E2 = οιστραδιόλη, NETA = οξική νορεθιστερόνη

<sup>α</sup> % μεταβολή από την αρχική εκτίμηση

<sup>β</sup> % μεταβολή από την εκτίμηση κατά την 52η εβδομάδα

Στην ομάδα του Ryeqo, οι ποσοστιαίες μεταβολές στον μέσο LS από την αρχική εκτίμηση για την ΟΠ την 36<sup>η</sup> εβδομάδα και την 52<sup>η</sup> εβδομάδα για την οσφυϊκή μοίρα, ήταν -0,73% και -0,80%, αντιστοίχως. Ενώ το ανώτερο όριο του 95% CI για την 52 εβδομάδα ήταν κάτω από 0, η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική, επειδή το χαμηλότερο όριο συνέχιζε να είναι μεγαλύτερο από -2,2%, το κατώφλι που θεωρείται κλινικά σημαντικό. Η ομάδα του εικονικού φαρμάκου, που ακολούθως έλαβε το Ryeqo μετά τη θεραπεία 24 εβδομάδων με εικονικό φάρμακο, κατέδειξε παρόμοια ποσοστιαία μεταβολή στην ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας από την αρχική εκτίμηση. Κατά την τυχαιοποιημένη μελέτη διακοπής, η ποσοστιαία μεταβολή στον μέσο LS από την εκτίμηση κατά την 52<sup>η</sup> εβδομάδα στην ομάδα του Ryeqo ήταν 0,81%, ενώ για τις ασθενείς που ολοκλήρωσαν θεραπεία 104 εβδομάδων με το Ryeqo, η ποσοστιαία μεταβολή στον μέσο LS από την αρχική εκτίμηση ήταν 0,04% (n = 32).

*Μετρήσεις ΟΠ σε διάστημα 12 εβδομάδων σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε μονοθεραπεία με ρελουγκολίξη*

Σε γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε μονοθεραπεία με ρελουγκολίξη για 12 εβδομάδες, στις μελέτες 1 και 2, η ΟΠ στην οσφυϊκή μοίρα μειώθηκε από την αρχική εκτίμηση κατά -2,0% και -1,92%, αντιστοίχως. Η διαφορά στην ποσοστιαία μεταβολή της ΟΠ μεταξύ των γυναικών που λάμβαναν θεραπεία με το Ryeqo και εκείνων που λάμβαναν μονοθεραπεία με ρελουγκολίξη κατά τη 12η Εβδομάδα ήταν στατιστικά σημαντική, αποδεικνύοντας την αποτελεσματικότητα της χρήσης της ρελουγκολίξης σε συνδυασμό με E2/NETA (Ryeqo) για τον περιορισμό της οστικής απώλειας.

Για να συγκριθούν οι επιδράσεις του Ryeqo στην ποσοστιαία μεταβολή της ΟΠ κατά τη διάρκεια των 52 εβδομάδων θεραπείας, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη παρατήρησης σε γυναίκες ίδιας ηλικίας με ινώματα μήτρας, οι οποίες δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία, ώστε να χαρακτηριστεί διαχρονικά η ΟΠ προεμμηνοπαυσιακών γυναικών ηλικίας 18-50 ετών (μελέτη φυσικής ιστορίας της νόσου). Οι ποσοστιαίες μεταβολές στην ΟΠ με το Ryeqo για έως 52 εβδομάδες θεραπείας συνάδουν με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε αυτήν την ίδιας ηλικίας κούρτη των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ινώματα μήτρας. Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές στην ΟΠ σε διάστημα 52 εβδομάδων κατέδειξαν μια ελαφριά μείωση στην ΟΠ στις ηλικιακές ομάδες των 35 και άνω, η οποία ήταν μόνο ελαφρώς χαμηλότερη στις γυναίκες που λάμβαναν Ryeqo σε σύγκριση με τις γυναίκες αυτής της ηλικιακής ομάδας στη μελέτη φυσικής ιστορίας της νόσου.

#### *Επιδράσεις στο ενδομήτριο*

Μια υποκατηγορία γυναικών υποβλήθηκε σε βιοψία του ενδομητρίου κατά την αρχική εκτίμηση, καθώς και κατά την 24η Εβδομάδα και την 52η Εβδομάδα. Δεν εντοπίστηκε κανένα περιστατικό υπερπλασίας του ενδομητρίου.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ryeqo σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του λειομυώματος στη μήτρα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ρελουγκολίξης, της οιστραδιόλης (E2), της ολικής οιστρόνης (E1) και της νορεθιστερόνης (NET) μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δισκίου Ryeqo σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό συνθήκες νηστείας συνοψίζονται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6. Φαρμακοκινητικές παράμετροι εφάπαξ δόσης ρελουγκολίξης, οιστραδιόλης, ολικής οιστρόνης και νορεθιστερόνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες**

	<b>Ρελουγκολίξη</b>	<b>Οιστραδιόλη (E2)</b>	<b>Μη συζευγμένη Οιστρόνη (E1)</b>	<b>Νορεθιστερόνη (NET)</b>
AUC <sub>0-∞</sub> (ng*hr/ml ή pg*hr/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4.126 (1.650)	17,5 (8,46)
C <sub>max</sub> (ng/ml ή pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T <sub>max</sub> (hr)	2,00 (0,25, 5,00)	7,00 (0,25, 24,00)	6,00 (2,00, 12,00)	1,01 (0,50, 4,00)
Τελικός t <sub>1/2</sub> (hr)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Συντομογραφίες: AUC<sub>0-∞</sub> = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου από το χρονικό σημείο 0 επεκτεινόμενη έως το άπειρο, C<sub>max</sub> = μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση, E1 = οιστρόνη, E2 = οιστραδιόλη, NET = νορεθιστερόνη, T<sub>max</sub> = χρόνος έως τη μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση, t<sub>1/2</sub> = χρόνος ημίσειας ζωής  
Σημείωση: Σε αυτό τον πίνακα παρουσιάζονται φαρμακοκινητικές παράμετροι προσαρμοσμένες με βάση την αρχική εκτίμηση για την οιστραδιόλη και τη μη συζευγμένη E1. Παρουσιάζονται οι αριθμητικοί μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις με εξαίρεση την τιμή t<sub>max</sub>, για την οποία παρουσιάζονται η διάμεση τιμή και το εύρος (ελάχιστη, μέγιστη τιμή). Η τιμή AUC<sub>0-∞</sub> παρουσιάζεται σε ng\*hr/ml για τη ρελουγκολίξη και τη NET και σε

pg\*hr/ml για τη μη συζευγμένη E2 και τη μη συζευγμένη E1. Η τιμή  $C_{max}$  παρουσιάζεται σε ng/ml για τη ρελουγκολίξη και τη NET και σε pg/ml για τη μη συζευγμένη E2 και τη μη συζευγμένη E1.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ρελουγκολίξης, της οιστραδιόλης (E2), της ολικής οιστρόνης (E1) και της νορεθιστερόνης (NET) σε σταθερή κατάσταση μετά την άπαξ ημερησίως χορήγηση του Ryeqo για 6 εβδομάδες σε υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7. Φαρμακοκινητικές παράμετροι πολλαπλών δόσεων ρελουγκολίξης, οιστραδιόλης, ολικής οιστρόνης και νορεθιστερόνης σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες**

	Ρελουγκολίξη	Οιστραδιόλη (E2)	Μη συζευγμένη Οιστρόνη (E1)	Νορεθιστερόνη (NET)
AUC <sub>0-24</sub> (ng*hr/ml ή pg*hr/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4.450 (1.980)	25,5 (11,4)
$C_{max}$ (ng/ml ή pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
$T_{max}$ (hr)	3 (0,5, 6)	3 (0,50, 12,00)	4 (1, 8,08)	1 (1, 2)
Πραγματικός $t_{1/2}$ (hr)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Συντομογραφίες: AUC<sub>0-24</sub> = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου κατά τη διάρκεια ενός μεσοδιαστήματος δόσεων (24),  $C_{max}$  = μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση, E1 = οιστρόνη, E2 = οιστραδιόλη, NET = νορεθιστερόνη,  $t_{max}$  = χρόνος έως τη μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση.

Σημείωση: Παρουσιάζονται οι αριθμητικοί μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις με εξαίρεση την τιμή  $t_{max}$ , για την οποία παρουσιάζονται η διάμεση τιμή και το εύρος (ελάχιστη, μέγιστη τιμή). Η τιμή AUC<sub>0-24</sub> παρουσιάζεται σε ng\*hr/ml για τη ρελουγκολίξη και τη NET και σε pg\*hr/ml για τη μη συζευγμένη E2 και τη μη συζευγμένη E1. Η τιμή  $C_{max}$  παρουσιάζεται σε ng/ml για τη ρελουγκολίξη και τη NET και σε pg/ml για τη μη συζευγμένη E2 και τη μη συζευγμένη E1. Ο πραγματικός χρόνος ημίσειας ζωής για τη ρελουγκολίξη υπολογίζεται από τις αναλογίες συσσώρευσης με βάση τις τιμές AUC μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων ρελουγκολίξης σε επίπεδα 40 mg.

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της ρελουγκολίξης μετά την από στόματος χορήγηση γίνεται κυρίως με τη διαμεσολάβηση του μεταφορέα εκροής P-gr, για τον οποίο η ρελουγκολίξη αποτελεί υπόστρωμα. Κατόπιν της από στόματος χορήγησης, η ρελουγκολίξη απορροφάται γρήγορα φτάνοντας μια αρχική μέγιστη τιμή 0,25 ώρες μετά τη δόση ακολουθούμενη από μία ή περισσότερες επακόλουθες μέγιστες τιμές απορρόφησης για διάστημα έως 12 ώρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ρελουγκολίξης είναι 11,6%. Κατόπιν χορήγησης του Ryeqo μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και θερμίδες, η AUC<sub>0-∞</sub> και η  $C_{max}$  της ρελουγκολίξης μειώθηκαν κατά 38% και 55%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας.

Κατόπιν της από στόματος χορήγησης εφάπαξ δόσης του Ryeqo σε κατάσταση νηστείας, οι συγκεντρώσεις της μη συζευγμένης οιστραδιόλης αυξήθηκαν βραδέως με τις μέσες συγκεντρώσεις να φτάνουν τα υψηλότερα επίπεδα 8 ώρες μετά τη δόση. Κατόπιν της χορήγησης του Ryeqo μετά από κατανάλωση γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και θερμίδες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της τροφής στην έκθεση στην οιστραδιόλη ή στους οιστρογονικούς μεταβολίτες.

Κατόπιν της από στόματος χορήγησης, η οξική νορεθιστερόνη υφίσταται ταχύ βιομετασχηματισμό σε νορεθιστερόνη (NET) στο έντερο και στο ήπαρ. Κατόπιν της από στόματος χορήγησης εφάπαξ δόσης του Ryeqo σε κατάσταση νηστείας, οι συγκεντρώσεις της NET ήταν αρχικά μετρήσιμες στις 0,5 ώρες μετά τη δόση, παρουσιάζοντας κατόπιν αυτού ταχεία αύξηση, με τις μέσες συγκεντρώσεις να φτάνουν τα μέγιστα επίπεδα εντός 1 ώρας.

### Επιδράσεις τροφής

Η χορήγηση με τροφή μείωσε τις τιμές AUC και  $C_{max}$  της ρελουγκολίξης κατά 38% και 55%, αντίστοιχα, σε συνάρτηση με καταστάσεις νηστείας, ωστόσο, η μείωση της έκθεσης στη ρελουγκολίξη δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της τροφής στην έκθεση στην οιστραδιόλη, στους οιστρογονικούς μεταβολίτες ή στη νορεθιστερόνη.

## Κατανομή

Η ρελουγκολίξη δεσμεύεται σε ποσοστό 68% έως 71% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος με τον μέσο λόγο ολικού αίματος προς πλάσμα να είναι στο 0,78. Η οιστραδιόλη και η νορεθιστερόνη που κυκλοφορούν στο αίμα δεσμεύονται σε παρόμοια έκταση από τη σφαιρίνη δέσμευσης των ορμονών του φύλου (SHBG, 36% έως 37%) και τη λευκωματίνη (61%), ενώ μόνο το 1-2% περίπου παραμένει αδέσμευτο. Η τιμή  $19 \times 10^3$  l για τον φαινόμενο όγκο κατανομής ( $V_z$ ) που προέκυψε από τη μελέτη απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, υποδηλώνει ότι η ρελουγκολίξη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς. Παρόμοια είναι και η κατανομή της εξωγενούς και ενδογενούς οιστραδιόλης. Τα οιστρογόνα κατανέμονται ευρέως στον οργανισμό και γενικά απαντώνται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στα στοχευόμενα όργανα των φυλετικών ορμονών.

## Βιομετασχηματισμός

*In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι τα κύρια ένζυμα του CYP που συμβάλλουν στον συνολικό ηπατικό οξειδωτικό μεταβολισμό της ρελουγκολίξης ήταν τα CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) με τους οξειδωτικούς μεταβολίτες, τον μεταβολίτη-A και τον μεταβολίτη-B, να σχηματίζονται από τα CYP3A4/5 και CYP2C8, αντιστοίχως.

Παρόμοιος είναι και ο μεταβολισμός της εξωγενούς και ενδογενούς οιστραδιόλης. Ο μεταβολισμός της οιστραδιόλης λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ και το έντερο, αλλά και στα στοχευόμενα όργανα, ενώ περιλαμβάνει τον σχηματισμό λιγότερο ενεργών ή αδρανών μεταβολιτών, συμπεριλαμβανομένων της οιστρόνης, των κατεχολοιστρογόνων και διαφόρων θεικών οιστρογόνων και γλυκουρονιδίων. Τα οιστρογόνα απεκκρίνονται με τη χολή, υδρολυμένα και επαναπορροφημένα (εντεροηπατική κυκλοφορία) και αποβάλλονται κυρίως στα ούρα σε βιολογικά αδρανή μορφή. Η οξείδωση της οιστρόνης και της οιστραδιόλης περιλαμβάνει ένζυμα του κυτοχρώματος P450, κυρίως τα CYP1A2, CYP1A2 (εξωηπατικά), CYP3A4, CYP3A5 καθώς και CYP1B1 και CYP2C9.

Οι πλέον σημαντικοί μεταβολίτες της νορεθιστερόνης είναι τα ισομερή της 5α-διυδρο-νορεθιστερόνης και της τετραϋδρο-νορεθιστερόνης, τα οποία απεκκρίνονται κυρίως με τα ούρα, συζευγμένα με θειικά άλατα ή γλυκουρονίδια.

## Αποβολή

Μόλις απορροφηθεί, το 20% περίπου της ρελουγκολίξης αποβάλλεται στα ούρα ως αμετάβλητη δραστική ουσία, ενώ το 80% αποβάλλεται μέσω του μεταβολισμού από πολλαπλές μικρότερες μεταβολικές οδούς και/ή με χολική έκκριση της αμετάβλητης δραστικής ουσίας. Το 38% περίπου της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται με τη μορφή μεταβολιτών (εκτός του μεταβολίτη-C) στα κόπρανα και τα ούρα. Ο μεταβολίτης-C, ο οποίος σχηματίζεται από την μικροχλωρίδα του εντέρου, είναι ο κύριος μεταβολίτης στα κόπρανα (51%) και αντικατοπτρίζει περαιτέρω την μη απορροφημένη δραστική ουσία.

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής φάσης αποβολής ( $t_{1/2}$ ) της ρελουγκολίξης, της οιστραδιόλης και της νορεθιστερόνης μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης του δισκίου Ryeqo, είναι 61,5 ώρες, 16,6 ώρες και 10,9 ώρες, αντιστοίχως. Η σταθεροποιημένη κατάσταση της ρελουγκολίξης επιτυγχάνεται μετά από 12 έως 13 ημέρες με χορήγηση άπαξ ημερησίως. Ο βαθμός συσσώρευσης της ρελουγκολίξης κατά την άπαξ ημερήσια χορήγηση είναι περίπου 2πλάσιος, γεγονός που αντικατοπτρίζει έναν πραγματικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 25 ωρών και υποστηρίζει την άπαξ ημερησίως χορήγηση της ρελουγκολίξης.

Η συσσώρευση της E2 και της NET κατά την άπαξ ημερήσια χορήγηση αναφέρθηκε ότι είναι 33% έως 47%, παρότι όταν χορηγούνταν ταυτόχρονα με ρελουγκολίξη, έναν ασθενή επαγωγέα του εντερικού (προσυστηματικού) διαμεσολαβούμενου από το CYP3A μεταβολισμού, η συσσώρευση της E2 αναμένεται να είναι παρόμοια ή ελαφρώς μικρότερη.

## Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ρελογοκολίξη σχετίζεται με μεγαλύτερη από την αναλογική με τη δόση αύξηση της έκθεσης, εντός του εύρους δόσεων από 1 έως 80 mg, η οποία είναι περισσότερο έντονη σε δόσεις μεγαλύτερες των 20 mg και πιστεύεται ότι σχετίζεται με τον κορεσμό της εντερικής P-gp, που οδηγεί σε αύξηση της από στόματος βιοδιαθεσιμότητας.

Η φαρμακοκινητική της ρελογοκολίξης κατά την άπαξ ημερήσια χορήγηση 40 mg ρελογοκολίξης είναι χρονοανεξάρτητη.

## Ειδικοί πληθυσμοί

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της εφάπαξ δόσης δεν διέφεραν μεταξύ των υγιών ατόμων Ιαπωνικής καταγωγής και Καυκάσιας φυλής, γεγονός που υποδεικνύει απουσία ευαισθησίας με βάση την εθνότητα σε ό,τι αφορά τη φαρμακοκινητική της ρελογοκολίξης. Η πληθυσμιακή ανάλυση της ΦΚ υποδηλώνει ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές ως προς την έκθεση στη ρελογοκολίξη με βάση την ηλικία, τη φυλή ή την εθνότητα, το βάρος ή τον ΔΜΣ. Αφού τόσο η οιστραδιόλη όσο και η οξική νορεθιστερόνη είναι γνωστά συστατικά σε προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό ορμονών, δεν πραγματοποιήθηκε καμία μελέτη σε ειδικούς πληθυσμούς.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 40 mg ρελογοκολίξης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η  $AUC_{0-\infty}$  και η  $C_{max}$  της έκθεσης στη ρελογοκολίξη αυξήθηκαν κατά 1,5 και 1,1 φορές, αντιστοίχως, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 40 mg ρελογοκολίξης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, αμφότερες η  $AUC_{0-\infty}$  και η  $C_{max}$  της έκθεσης στη ρελογοκολίξη αυξήθηκαν κατά 1,5 φορές, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η ήπια νεφρική δυσλειτουργία δεν ήταν σημαντική συμμεταβλητή για καμία από τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της ρελογοκολίξης σε ένα μοντέλο πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής. Παρότι πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεραπεία ασθενών με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Ryeqo σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου με ή χωρίς αιμοκάθαρση στη φαρμακοκινητική της οιστραδιόλης, της νορεθιστερόνης και της ρελογοκολίξης, των συστατικών του Ryeqo, σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η ποσότητα της ρελογοκολίξης, της οιστραδιόλης ή της νορεθιστερόνης που απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν είναι γνωστή.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Ryeqo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή των δόσεων του Ryeqo σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 40 mg ρελογοκολίξης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, η  $AUC_{0-\infty}$  και η  $C_{max}$  της ρελογοκολίξης μειώθηκαν κατά 31% και 24%, αντιστοίχως, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 40 mg ρελογοκολίξης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η  $AUC_{0-\infty}$  και η  $C_{max}$  της ρελογοκολίξης μειώθηκαν κατά 5% και αυξήθηκαν κατά 1,2 φορές, αντιστοίχως, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν έχουν διεξαχθεί μη κλινικές μελέτες με τη ρελογοκολίξη σε συνδυασμό με οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

## Αναπαραγωγική τοξικότητα και ανάπτυξη

Σε κυοφορούντα κουνέλια που έλαβαν από στόματος δόση ρελογοκολίξης κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης, παρατηρήθηκαν αυτόματα αποβολή και απώλεια όλων των νεογνών σε επίπεδα έκθεσης (AUC) συγκρίσιμα με αυτά που επιτεύχθηκαν με τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση

των 40 mg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους. Ωστόσο, η ρελογοκολίξη δεν αλληλεπιδρά σημαντικά με τους υποδοχείς GnRH σε αυτό το είδος.

Σε πειραματόζωα, η οιστραδιόλη ή η βαλεριανική οιστραδιόλη είχαν θανατηφόρα επίδραση στο έμβρυο ήδη σε σχετικά χαμηλές δόσεις. Παρατηρήθηκαν δυσμορφίες της ουρογεννητικής οδού και θηλυκοποίηση αρσενικών εμβρύων.

Η νορεθιστερόνη, όπως άλλα προγεσταγόνα, προκάλεσε αρρενοποίηση θηλυκών εμβρύων σε αρουραίους και πιθήκους. Έπειτα από υψηλές δόσεις νορεθιστερόνης, παρατηρήθηκαν θανατηφόρες επιδράσεις στο έμβρυο.

### Γαλουχία

Σε θηλάζοντες αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ από στόματος δόση 30 mg/kg ραδιοσημασμένης ρελογοκολίξης την 14η ημέρα μετά τον τοκετό, η ρελογοκολίξη και/ή οι μεταβολίτες της παρουσιάστηκαν στο γάλα σε συγκεντρώσεις έως και δέκα φορές υψηλότερες από ό,τι στο πλάσμα 2 ώρες μετά τη δόση, ενώ μειώθηκαν σε χαμηλά επίπεδα 48 ώρες μετά τη δόση. Το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας προερχόμενης από τη ρελογοκολίξη στο γάλα αποτελούνταν από αμετάβλητη ρελογοκολίξη.

### Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν δείξει ότι η ρελογοκολίξη πιθανόν να είναι επικίνδυνη για το υδρόβιο περιβάλλον (βλ. παράγραφο 6.6).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λακτόζη μονοϋδρική  
Μαννιτόλη (E421)  
Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)  
Μαγνήσιο στεατικό (E572)  
Υπρομελλόζη τύπου 2910 (E464)  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Τριακετίνη (E1518)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία Ryeqo συσκευάζονται σε φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) μαζί με ξηραντικό και οι οποίες κλείνουν με πώμα πολυπροπυλενίου επαγωγικής σφράγισης, ασφαλές για παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 28 δισκία.

Μεγέθη συσκευασιών:  
Μία φιάλη (28 δισκία)  
Τρεις φιάλες (84 δισκία)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πιθανόν να είναι επικίνδυνο για το περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3). Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιουλίου 2021

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ryego 40 mg/1 mg/0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ρελουγκολίζη/οιστραδιόλη/οξική νορεθιστερόνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ρελουγκολίζης, 1 mg οιστραδιόλης (ως ημιυδρίτη) και 0,5 mg οξικής νορεθιστερόνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική.  
Βλ. φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
3x28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**Μην καταπίνετε το ξηραντικό.**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ryeqo

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ryego 40 mg/1 mg/0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ρελουγκολίξη/οιστραδιόλη/οξική νορεθιστερόνη

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

28 δισκία

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική. Βλ. φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

**Μην καταπίνετε το ξηραντικό.**

Gedeon Richter Plc.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για την χρήση

### **Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία** ρελουγκολίξη/οιστραδιόλη/οξική νορεθιστερόνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Ryeqo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ryeqo
3. Πώς να πάρετε το Ryeqo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ryeqo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Ryeqo και ποια είναι η χρήση του**

Το Ryeqo περιέχει τις δραστικές ουσίες ρελουγκολίξη, οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων των ινομάτων μήτρας (που είναι κοινώς γνωστά ως ινομώματα), τα οποία είναι μη καρκινικοί όγκοι της μήτρας. Το Ryeqo χρησιμοποιείται σε ενήλικες γυναίκες (ηλικίας άνω των 18 ετών) πριν αυτές μπουν στην εμμηνόπαυση.

Σε μερικές γυναίκες, τα ινώματα της μήτρας είναι πιθανόν να προκαλέσουν βαριά εμμηνορρυσία (την «περίοδο» σας) και πόνο στην πυελική χώρα (πόνος κάτω από τον αφαλό). Χρησιμοποιείται στη θεραπεία των ινομάτων σας για τη διακοπή ή τη μείωση της αιμορραγίας και για τη μείωση του πόνου και της δυσφορίας στην πυελική χώρα που συνδέεται με τα ινώματα της μήτρας.

Αυτό το φάρμακο περιέχει ρελουγκολίξη, η οποία αποκλείει συγκεκριμένους υποδοχείς στον εγκέφαλο και αυτό μειώνει την παραγωγή ορμονών οι οποίες με τη σειρά τους διεγείρουν τις ωοθήκες για την παραγωγή οιστραδιόλης και προγεστερόνης. Με αυτό τον αποκλεισμό, μειώνονται τα επίπεδα οιστρογόνου και προγεστερόνης που κυκλοφορούν στον οργανισμό. Αυτό το φάρμακο περιέχει επίσης δύο τύπους γυναικείων ορμονών, την οιστραδιόλη, που ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων τα οποία ονομάζονται οιστρογόνα, και τη νορεθιστερόνη, η οποία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται προγεσταγόνα. Η προσθήκη των ορμονών αυτών στο Ryeqo διατηρεί τις ορμόνες σας σε μια κατάσταση παρόμοια με εκείνη που υφίσταται κατά την έναρξη του εμμηνορρυσιακού σας κύκλου και συνεπώς σας ανακουφίζει από τα συμπτώματα, ενώ παράλληλα βοηθά στην προστασία της αντοχής των οστών σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ryeqo

### Μην πάρετε το Ryeqo

Μην πάρετε το Ryeqo εάν παρουσιάζετε οποιαδήποτε από τις καταστάσεις που αναφέρονται παρακάτω. Εάν παρουσιάζετε οποιαδήποτε από τις καταστάσεις που αναφέρονται παρακάτω, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας:

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη ρελουγκολίξη, στην οιστραδιόλη, στην οξική νορεθιστερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ή είχατε εκδηλώσει στο παρελθόν **θρόμβο αίματος σε αιμοφόρο αγγείο** στα πόδια (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση), στους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή), στην καρδιά (καρδιακή προσβολή), στον εγκέφαλο (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ή σε οποιοδήποτε άλλο μέρος του σώματος.
- εάν έχετε ή είχατε εκδηλώσει στο παρελθόν νόσο η οποία προκλήθηκε από θρόμβους αίματος στις αρτηρίες, όπως **καρδιακή προσβολή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή στηθάγχη**.
- εάν πάσχετε από **διαταραχή πήξης του αίματος** (όπως ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, ανεπάρκεια αντιθρομβίνης-III ή Παράγοντας V Leiden).
- εάν έχετε **οστεοπόρωση**.
- εάν πάσχετε από **πονοκεφάλους** με εστιακά νευρολογικά συμπτώματα, όπως παράλυση ή απώλεια μυϊκού ελέγχου, ή **ημικρανίες** με οπτική διαταραχή.
- εάν πάσχετε από οποιαδήποτε μορφή **καρκίνου** η οποία μπορεί να επιδεινωθεί από την έκθεση σε θηλυκές ορμόνες, όπως **καρκίνος του μαστού ή των γεννητικών οργάνων**.
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ **όγκους στο ήπαρ**.
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ **ηπατική νόσο** και οι τιμές των **εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας** δεν έχουν επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα.
- εάν είστε **έγκυος** ή εάν νομίζετε ότι **μπορεί να είστε έγκυος** ή εάν **θηλάζετε**.
- εάν έχετε οποιαδήποτε **αιμορραγία από τα γεννητικά όργανα** άγνωστης προέλευσης.
- εάν λαμβάνετε **ορμονική αντισύλληψη** (για παράδειγμα αντισυλληπτικά χάπια) τα οποία δεν προτίθεστε να διακόψετε.

Εάν εμφανίσετε για πρώτη φορά οποιαδήποτε από τις παραπάνω καταστάσεις ενώ παίρνετε το Ryeqo, σταματήστε αμέσως να το παίρνετε και συμβουλευτείτε άμεσα τον γιατρό σας.

Εάν δεν είστε σίγουρη σχετικά με οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Ryeqo.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Ryeqo.

Πρέπει να γνωρίζετε ότι οι περισσότερες γυναίκες έχουν μειωμένη ή καθόλου εμμηνορρυσία (περίοδο) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για λίγες εβδομάδες μετά.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας το ιατρικό και οικογενειακό ιστορικό σας. Ο γιατρός σας θα χρειαστεί επίσης να ελέγξει την αρτηριακή σας πίεση και να βεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος. Ίσως να χρειαστεί να υποβληθείτε σε κλινική εξέταση και πρόσθετους ελέγχους, όπως εξέταση του μαστού, και μια σάρωση για τη μέτρηση της δύναμης των οστών σας, ανάλογα με τις ιδιαίτερες ιατρικές ανάγκες και/ή ανησυχίες σας.

### Σταματήστε τη λήψη του Ryeqo και ζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε:

- οποιαδήποτε από τις καταστάσεις που αναφέρονται στην παράγραφο «Μην πάρετε το Ryeqo».
- εάν παρατηρήσετε ενδείξεις **ηπατικής νόσου**:
  - κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών σας (ίκτερος).
  - ναυτία ή έμετο, πυρετό, έντονη κούραση.
  - σκούρα ούρα, φαγούρα ή πόνο στο πάνω μέρος της κοιλιακής χώρας.
- μεγάλη αύξηση της **αρτηριακής σας πίεσης** (μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα όπως πονοκέφαλος, κούραση, ζάλη).
- **ημικρανία** για πρώτη φορά ή ασυνήθιστα έντονους **πονοκεφάλους** που εκδηλώνονται πιο συχνά από πριν.

- εάν παρατηρήσετε πιθανές ενδείξεις δημιουργίας **θρόμβου αίματος**, αυτό μπορεί να σημαίνει ότι πάσχετε από θρόμβο στο πόδι (δηλ. εν των βάθει φλεβική θρόμβωση) ή στον πνεύμονα (δηλ. πνευμονική εμβολή), καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Για περιγραφή των συμπτωμάτων αυτών των σοβαρών παθήσεων, ανατρέξτε στην ενότητα «Το Ryego και ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβων αίματος».
- εάν μείνετε **έγκυος**.

#### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποια από τις παρακάτω καταστάσεις ισχύει για εσάς:**

- εάν παρουσιάζετε έναν ή περισσότερους **παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη θρόμβου αίματος** που αναγράφονται παρακάτω.
- εάν έχετε **υψηλή αρτηριακή πίεση**.
- εάν έχετε **οστεοπόρωση**.
- εάν πάσχετε από **ημικρανίες**.
- εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε **έγκυος**. Η θεραπεία με το Ryego συνήθως επιφέρει σημαντική μείωση ή μπορεί ακόμα και να σταματήσει την εμμηνορρυσία (την «περίοδό» σας), καθιστώντας δύσκολη την αναγνώριση μιας εγκυμοσύνης.
- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν **κατάθλιψη**.
- εάν έχετε **νεφρική νόσο**.

#### **Το Ryego και ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβων αίματος**

Η χρήση άλλων φαρμάκων που περιέχουν οιστρογόνο και προγεσταγόνο αυξάνει τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων αίματος. Δεν έχει αποδειχθεί ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβων αίματος με το Ryego. Το Ryego μειώνει το οιστρογόνο σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται κατά τη έναρξη του φυσιολογικού σας εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβου αίματος σε μια φλέβα και/ή αρτηρία σας:

- όσο **μεγαλώνετε** (ιδιαίτερα πάνω από την ηλικία των 35 ετών).
- εάν είστε υπέρβαρη (δείκτης μάζας σώματος > **30 kg/m<sup>2</sup>**).
- εάν έχετε υποβληθεί σε **μεγάλη χειρουργική επέμβαση** ή είστε **ακίνητοποιημένη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα** (π.χ. το πόδι σας βρίσκεται σε γύψο).
- εάν **γεννήσατε πρόσφατα**.
- εάν κάποιο μέλος του στενού οικογενειακού σας κύκλου εμφάνισε **θρόμβο αίματος στο πόδι, στον πνεύμονα ή σε άλλο όργανο**, ή υπέστη **καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο σε νεαρή ηλικία** (π.χ. κάτω από την ηλικία των 50 ετών).
- εάν **καπνίζετε**.
- εάν έχετε πρόβλημα στην καρδιά σας (**βαλβιδική διαταραχή**, διαταραχή του ρυθμού που ονομάζεται **κολπική μαρμαρυγή**).
- εάν έχετε **διαβήτη**.
- εάν έχετε συγκεκριμένα ιατρικά νοσήματα όπως **συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο** (ΣΕΛ - μια νόσο που επηρεάζει το φυσικό σας σύστημα άμυνας), **δρεπανοκυτταρική νόσο** (μια κληρονομική νόσο των ερυθρών αιμοσφαιρίων), **νόσο του Crohn** ή **ελκώδη κολίτιδα** (χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου) ή **καρκίνο**.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβου αίματος αυξάνεται ανάλογα με τον αριθμό των παραγόντων κινδύνου που ισχύουν για εσάς.

Τα συμπτώματα θρόμβου αίματος θα εξαρτώνται από το σημείο στο οποίο σχηματίστηκε ο θρόμβος αίματος.

#### **Συμπτώματα θρόμβου αίματος στο πόδι σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, **ΕΒΦΘ**)**

Τα συμπτώματα θρόμβου αίματος στο πόδι που είναι γνωστός ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) μπορεί να περιλαμβάνουν:

- οίδημα του ποδιού και/ή του πέλματός σας ή κατά μήκος μιας φλέβας στο πόδι σας.
- πόνο ή ευαισθησία στο πόδι σας που επιδεινώνεται όταν στέκεστε ή περπατάτε.
- αυξημένο αίσθημα θερμότητας στο επηρεαζόμενο πόδι με κόκκινο ή αποχρωματισμένο δέρμα.

### *Συμπτώματα θρόμβου αίματος στον πνεύμονά σας (πνευμονική εμβολή, ΠΕ)*

Τα συμπτώματα θρόμβου αίματος στον πνεύμονα που είναι γνωστός ως πνευμονική εμβολή (ΠΕ) μπορεί να περιλαμβάνουν:

- ξαφνική ανεξήγητη δύσπνοια ή γρήγορη αναπνοή.
- ξαφνικό βήχα που μπορεί να σχετίζεται με οξύ πόνο στο στήθος σας.
- βήχα με αίμα.
- σοβαρή ζάλη ή σκοτοδίνη.
- γρήγορο ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό.

### *Συμπτώματα καρδιακής προσβολής*

Τα συμπτώματα μιας καρδιακής προσβολής, γνωστή και ως έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενδεχομένως να είναι προσωρινά και μπορεί να περιλαμβάνουν:

- πόνο, δυσφορία, πίεση, βάρος, αίσθημα συμπίεσης ή πληρότητας στο στήθος, το χέρι ή κάτω από το στέρνο σας.
- δυσφορία η οποία εξαπλώνεται στην πλάτη, τη γνάθο, τον λαιμό, το χέρι, το στομάχι σας.
- αίσθημα πληρότητας, δυσπεψία ή αίσθημα πνιγμού.
- εφίδρωση, ναυτία, έμετο ή ζάλη.
- υπερβολική αδυναμία, ανησυχία ή δύσπνοια.
- γρήγορους ή ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς.

### *Συμπτώματα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου*

Τα συμπτώματα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να περιλαμβάνουν τα εξής:

- ξαφνική αδυναμία ή μούδιασμα του προσώπου, του χεριού ή του ποδιού σας, ιδίως στη μία πλευρά του σώματός σας.
- ξαφνική δυσκολία στο βάδισμα, ζάλη, απώλεια ισορροπίας ή συντονισμού.
- ξαφνική σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία ή στην κατανόηση άλλων.
- ξαφνική δυσκολία στην όραση στο ένα ή και στα δύο μάτια σας.
- ξαφνικό, έντονο ή παρατεταμένο πονοκέφαλο χωρίς γνωστή αιτία.
- απώλεια συνείδησης ή λιποθυμία με ή χωρίς επιληπτική κρίση.

### **Χειρουργική επέμβαση**

Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση, πείτε στον χειρουργό ότι λαμβάνετε Ryeqo.

### **Όγκοι στο ήπαρ ή ηπατική νόσος**

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί όγκοι στο ήπαρ ή ηπατική νόσος σε γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα και προγεσταγόνα. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε σύμπτωμα ίκτερου, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για περαιτέρω ιατρικές οδηγίες.

### **Νεφρική δυσλειτουργία**

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε μείωση στην παραγωγή ούρων ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε κατακράτηση υγρών που προκαλεί πρήξιμο στα πόδια, τους αστραγάλους ή τα πέλματά σας, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για περαιτέρω ιατρικές οδηγίες.

### **Μεταβολή στο μοτίβο της εμμηνορρυσίας (της «περιόδου» σας)**

Η θεραπεία με το Ryeqo συνήθως επιφέρει σημαντική μείωση ή μπορεί ακόμα και να σταματήσει την εμμηνορρυσία (την «περίοδο» σας) κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ημερών της θεραπείας. Ωστόσο, εάν συνεχίσετε να εκδηλώνετε υπερβολική αιμορραγία, ενημερώστε τον γιατρό σας.

### **Κατάθλιψη**

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε αλλαγή στη διάθεση ή οποιοδήποτε σύμπτωμα κατάθλιψης, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για περαιτέρω ιατρικές οδηγίες.

### **Αυξημένη αρτηριακή πίεση**

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία με το Ryeqo μπορεί να οδηγήσει σε μικρές αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση. Εάν εκδηλώσετε οποιοδήποτε σύμπτωμα αυξημένης αρτηριακής πίεσης, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για περαιτέρω ιατρικές οδηγίες.

### **Πρόπτωση και εξώθηση ινώματος μήτρας**

Τα ινώματα μήτρας μπορεί να αναπτυχθούν οπουδήποτε εντός του μυϊκού τοιχώματος της μήτρας, μεταξύ άλλων στον υποβλεννογόνο, ένα λεπτό στρώμα ιστού στη μήτρα. Σε μερικές γυναίκες, το ίνωμα μήτρας ενδέχεται να προβάλλει ή να γλιστρήσει μέσα από τον τράχηλο στον κόλπο και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική επιδείνωση της μητρορραγίας ή του πόνου. Εάν μετά τη βελτίωση των συμπτωμάτων, εμφανίσετε ξανά σοβαρή μητρορραγία ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με το Ryeqo, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για ιατρικές οδηγίες.

### **Διαταραχές της χοληδόχου κύστης**

Μερικές γυναίκες που λαμβάνουν τις ορμόνες οιστρογόνο και προγεσταγόνο, συμπεριλαμβανομένου του Ryeqo, έχουν αναφέρει διαταραχές της χοληδόχου κύστης (πέτρες στη χολή ή φλεγμονή της χοληδόχου κύστης). Εάν εμφανίσετε ασυνήθιστα έντονο πόνο κάτω τα πλευρά σας ή στην άνω κοιλιακή χώρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για ιατρικές οδηγίες.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Ryeqo δεν πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ryeqo σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και Ryeqo**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω, επειδή τα φάρμακα αυτά μπορούν να επηρεάσουν το Ryeqo ή να επηρεαστούν από το Ryeqo:

- Συγκεκριμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της **επιληψίας** (π.χ. καρβαμαζεπίνη, τοπιραμάτη, φαινοϋϊνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, οξκαρβαζεπίνη, φελβαμάτη).
- Συγκεκριμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας/σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (**HIV/AIDS**) (π.χ. ριτοναβίρη, εφραβιρένζη).
- Συγκεκριμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του **ιού της ηπατίτιδας C (HCV)** (π.χ. μποσεπρεβίρη, σοφοσμπουβίρη, βελπατασβίρη, βοξιλαπρεβίρη, τελαπρεβίρη, γκλεκαπρεβίρη).
- Συγκεκριμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση **μυκητιασικών λοιμώξεων** (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη, γκριζεοφουλβίνη).
- Συγκεκριμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση **βακτηριακών λοιμώξεων** (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, γενταμυκίνη, τετρακυκλίνη, γκριζεοφουλβίνη).
- Συγκεκριμένο φάρμακο που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της **υψηλής αρτηριακής πίεσης στις αρτηρίες των πνευμόνων** (π.χ. βοσεντάνη).
- Συγκεκριμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της **υψηλής αρτηριακής πίεσης** (π.χ. διλτιαζέμη, καρβεδιλόλη, βεραπαμίλη).
- Συγκεκριμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των **ακανόνιστων καρδιακών παλμών** (π.χ. αμιοδαρόνη, δρονεδαρόνη, προπαφενόνη, κουινιδίνη, βεραπαμίλη).
- Συγκεκριμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της **στηθάγχης** (π.χ. ρανολαζίνη, καρβεδιλόλη, βεραπαμίλη).
- Συγκεκριμένα φάρμακα που αποτρέπουν την απόρριψη οργάνου **μετά από μεταμόσχευση** (π.χ. κυκλοσπορίνη).
- Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν **βαλσαμόχορτο (Υπερικόν το διάτρητον)**.

### **Κύηση και θηλασμός**

Μην πάρετε το Ryeqo εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε. Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Εάν μείνετε έγκυος, σταματήστε τη λήψη του Ryeqo και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Το Ryeqo σταματά την ωορρηξία και επομένως δεν είναι πιθανό να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Ryeqo, εφόσον το χρησιμοποιείτε σύμφωνα με τις οδηγίες. Η ωορρηξία και η εμμηνορρυσία θα

επανέλθουν γρήγορα μετά τη διακοπή του Ryeqo και πρέπει να ξεκινά εναλλακτική αντισύλληψη αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Ryeqo.

Ανάλογα με το χρονικό σημείο του κύκλου σας στο οποίο αρχίζετε να παίρνετε το Ryeqo, μπορεί να χρειαστεί χρόνος έως την πλήρη αναστολή της ωορρηξίας από το Ryeqo. Συνεπώς, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μη ορμονική αντισύλληψη (π.χ. προφυλακτικά) για τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη του Ryeqo.

Εάν παραλείψετε τις δόσεις σας για 2 ή περισσότερες διαδοχικές ημέρες, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε μια μη ορμονική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. προφυλακτικά) για τις επόμενες 7 ημέρες της θεραπείας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Ryeqo δεν έχει καμία γνωστή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **Εργαστηριακές εξετάσεις**

Εάν χρειαστεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος ή ούρων, ενημερώστε τον γιατρό σας ή το προσωπικό του εργαστηρίου ότι λαμβάνετε Ryeqo, επειδή αυτό το φάρμακο μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εξετάσεων.

### **Το Ryeqo περιέχει λακτόζη**

Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το Ryeqo**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Το δισκίο πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα καθημερινά, την ίδια περίπου ώρα, με ή χωρίς τροφή, μαζί με λίγο υγρό.

Συνιστάται να αρχίσετε να λαμβάνετε το Ryeqo μέσα στις πρώτες 5 ημέρες μετά την έναρξη της αιμορραγίας που είχατε λόγω της περιόδου σας. Εάν το αρχίσετε σε κάποιο άλλο στάδιο του εμμηνορρυσιακού σας κύκλου, ενδέχεται αρχικά να εκδηλώσετε ακανόνιστη ή πιο βαριά αιμορραγία.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ryeqo από την κανονική**

Δεν έχουν υπάρξει αναφορές σοβαρών επιβλαβών επιδράσεων από τη λήψη πολλών δόσεων από αυτό το φάρμακο ταυτόχρονα. Οι υψηλές δόσεις οιστρογόνου μπορούν να προκαλέσουν ναυτία και έμετο, καθώς και αιμορραγία από τον κόλπο. Εάν έχετε πάρει πάρα πολλά δισκία Ryeqo, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ryeqo**

Εάν παραλείψετε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε και στη συνέχεια πάρτε το δισκίο της επόμενης ημέρας την κανονική ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Ryeqo**

Εάν θέλετε να σταματήσετε να παίρνετε το Ryeqo, μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα εξηγήσει τις επιδράσεις της διακοπής της θεραπείας και θα συζητήσει άλλες επιλογές μαζί σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αναζητήστε επειγούσα ιατρική βοήθεια, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης:

- πρήξιμο των χειλιών, του προσώπου ή του λαιμού σας.

Με το Ryeqo έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναγράφονται παρακάτω ανάλογα με τη συχνότητα με την οποία εμφανίζονται.

**Συχνές** ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- εξάψεις,
- υπερβολική, ακανόνιστη ή παρατεταμένη αιμορραγία από τη μήτρα (μητρορραγία),
- απώλεια μαλλιών,
- μειωμένη όρεξη για σεξ,
- ευερεθιστότητα,
- αυξημένη εφίδρωση,
- εξόγκωμα στον ιστό του μαστού (κύστη μαστού),
- δυσπεψία,
- νυχτερινές εφιδρώσεις.

**Όχι συχνές** ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- εξώθηση ινώματος μήτρας (το ίνωμα εξέρχεται τελείως ή μερικώς από τον κόλπο, συνήθως με αυξημένη αιμορραγία από τον κόλπο).
- εξάνθημα (κνίδωση), αγγειοοίδημα (ταχύ οίδημα των βλεννογόνων ή του δέρματος που μπορεί να εμφανιστεί στο πρόσωπο, στο στόμα, στη γλώσσα, στην κοιλιακή χώρα ή στα χέρια και στα πόδια).

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### 5. Πώς να φυλάσσετε το Ryeqo

**Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.**

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται τόσο στο εξωτερικό κουτί όσο και στη φιάλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Ryeqo**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ρελουγκολίξη, η οιστραδιόλη και η οξική νορεθιστερόνη. Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ρελουγκολίξης, 1 mg οιστραδιόλης και 0,5 mg οξικής νορεθιστερόνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, μαγνήτιλη (E421), άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), μαγνήσιο στεατικό (E572), υπρομελλόζη τύπου 2910 (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), τριακετίνη (E1518), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).

### **Εμφάνιση του Ryeqo και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Ryeqo είναι ελαφρώς κίτρινο έως κίτρινο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 8 mm με την ένδειξη «415» στη μία πλευρά και χωρίς ενδείξεις στην άλλη. Διατίθεται σε φιάλες που περιέχουν 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε φιάλη περιέχει επίσης ξηραντικό και κλείνει με πόμα επαγωγικής σφράγισης, ασφαλές για παιδιά.

Μεγέθη συσκευασιών:

Μία φιάλη (28 δισκία)

Τρεις φιάλες (84 δισκία)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

### **Παρασκευαστής (μονάδα αποδέσμευσης των παρτίδων)**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την (τις) ρελουγκολίξη/οιστραδιόλη/οξική νορεθιστερόνη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για την κνίδωση και το αγγειοοίδημα από κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με στενή χρονική συσχέτιση, θετική παύση πρόκλησης ή/και επαναπρόκληση, και ενόψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ του συνδυασμού ρελουγκολίξης/οιστραδιόλης/οξικής νορεθιστερόνης και κνίδωσης και αγγειοοιδήματος αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τον συνδυασμό ρελουγκολίξης/οιστραδιόλης/οξικής νορεθιστερόνης θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως. Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την (τις) ρελουγκολίξη/οιστραδιόλη/οξική νορεθιστερόνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ρελουγκολίξη/οιστραδιόλη/οξική νορεθιστερόνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.