

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol (na forma de hemi-hidrato) e 0,5 mg de acetato de noretisterona.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém aproximadamente 80 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película redondo, amarelo claro a amarelo, de 8 mm com “415” num dos lados e liso no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ryeqo está indicado no tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tem de se tomar um comprimido de Ryeqo por dia, por volta da mesma hora, com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser ingeridos com algum líquido, conforme necessário (ver secção 5.2).

Em doentes com fatores de risco para osteoporose ou perda óssea, recomenda-se a realização de uma avaliação de absorção com Raio X de energia dupla (DXA) antes de iniciar o tratamento com Ryeqo (ver secção 4.4).

Ao iniciar o tratamento, o primeiro comprimido tem de ser tomado nos 5 dias após o início da hemorragia menstrual. Se o tratamento for iniciado noutra dia do ciclo menstrual, inicialmente pode ocorrer hemorragia menstrual irregular e/ou abundante.

A gravidez tem de ser excluída antes de se iniciar o tratamento com Ryeqo.

Ryeqo pode ser tomado sem interrupção. A interrupção tem de ser considerada quando a doente entrar na menopausa, pois sabe-se que os miomas uterinos regridem quando a menopausa começa. Recomenda-se a realização de um exame DXA após 1 ano de tratamento (ver secção 4.4).

Propriedades contraceptivas de Ryeqo

Antes do início do tratamento, deverá ser interrompida qualquer contraceção hormonal, pois a utilização concomitante de contraceptivos hormonais está contraindicada (ver secção 4.3).

Devem ser usados métodos contraceptivos não hormonais durante pelo menos 1 mês após o início do tratamento.

Após pelo menos um mês de utilização de Ryeqo, este inibe a ovulação em mulheres que tomam a dose recomendada e fornece contraceção adequada.

As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas de que a ovulação regressará rapidamente após a interrupção do tratamento. Deste modo, antes da interrupção do tratamento, deverá existir uma conversa com a doente relativamente aos métodos contraceptivos adequados e tem de ser iniciada contraceção alternativa imediatamente após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Falha de doses

Em caso de falha de uma dose, o tratamento tem de ser retomado o mais breve possível e, em seguida, continuar no dia seguinte à hora habitual.

Em caso de falha de doses em 2 ou mais dias consecutivos, tem de ser usado um método contraceptivo não hormonal nos 7 dias seguintes do tratamento (ver secção 4.6).

Populações especiais

Idosos

Não existe indicação de uso relevante de Ryeqo na população idosa.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose para Ryeqo em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose para Ryeqo em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Ryeqo é contraindicado em mulheres com doença hepática grave se os valores da função hepática não tiverem regressado ao normal (ver secção 4.3).

População pediátrica

Não existe indicação de uso relevante de Ryeqo em crianças com idade inferior a 18 anos para o tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva.

Modo de administração

Via oral.

Ryeqo pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser ingeridos com algum líquido, conforme necessário.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doença tromboembólica venosa, passada ou presente (por ex., trombose venosa profunda, embolia pulmonar).
- Doença cardiovascular tromboembólica arterial, passada ou presente (por ex., enfarte do miocárdio, acidente cerebrovascular, doença cardíaca isquémica).
- Doenças trombofílicas conhecidas (por ex., deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina ou resistência à proteína C ativada (PCA), incluindo o Fator V Leiden) (ver secção 4.4).
- Osteoporose conhecida
- Dores de cabeça com sintomas neurológicos focais ou enxaquecas com aura (ver secção 4.4).
- Doenças malignas conhecidas ou suspeitas influenciadas por esteroides sexuais (por ex., dos órgãos genitais ou seios).
- Presença ou historial de tumores hepáticos (benignos ou malignos) (ver secção 4.4).
- Presença ou historial de doença hepática grave enquanto os valores da função hepática não tenham voltado ao normal.
- Gravidez ou suspeita de gravidez e amamentação (ver secção 4.6).
- Hemorragia genital de origem desconhecida.
- Utilização concomitante de contraceptivos hormonais.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ryeqo tem de ser prescrito apenas após diagnóstico cuidadoso.

Exame/consulta médica

Antes do início ou reintrodução de Ryeqo, deverão ser considerados os antecedentes médicos completos (incluindo antecedentes familiares). A tensão arterial deverá ser medida e realizado um exame físico orientado pelas contraindicações (ver secção 4.3) e advertências de utilização (ver secção 4.4). Durante o tratamento, devem realizar-se exames periódicos de acordo com a prática clínica padrão.

Antes do início de Ryeqo, deverá ser interrompida qualquer contraceção hormonal (ver secção 4.3). Devem ser usados métodos contraceptivos não hormonais durante pelo menos 1 mês após o início do tratamento. A gravidez tem de ser excluída antes da administração ou reintrodução de Ryeqo.

Risco de doenças tromboembólicas

A utilização de medicamentos contendo estrogénio e progestagénio aumenta o risco de tromboembolismo arterial ou venoso (TEA ou TEV) em comparação com a não utilização.

O risco de TEA/TEV com Ryeqo não foi estabelecido. Ryeqo contém doses de estrogénio e progestagénio inferiores às doses utilizadas em contraceptivos hormonais combinados e são fornecidas juntamente com relugolix, um antagonista do recetor da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) que suprime a produção ovárica de estrogénio e progesterona. Os níveis de estradiol com Ryeqo situam-se no intervalo observado na fase folicular precoce do ciclo menstrual (ver secção 5.1).

Se ocorrer TEA/TEV, o tratamento tem de ser imediatamente interrompido. Ryeqo está contraindicado em mulheres com doença tromboembólica venosa ou arterial, passada ou presente (ver secção 4.3).

Fatores de risco para tromboembolismo venoso (TEV)

O risco de complicações tromboembólicas venosas em mulheres que utilizam um medicamento com estrogénio e progestagénio pode aumentar substancialmente numa mulher com fatores de risco adicionais, em particular, se existirem múltiplos fatores de risco (ver Tabela 1 abaixo).

Tabela 1. Fatores de risco para TEV

Fator de risco	Comentário
Obesidade (índice de massa corporal [IMC] superior a 30 kg/m ²)	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC.
Imobilização prolongada, grande cirurgia ou traumatismo importante	Nestas situações, é aconselhável descontinuar a utilização do medicamento (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos, quatro semanas antes) e não retomar até duas semanas após completa remobilização.
Antecedentes familiares positivos (TEV) num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, por ex., antes dos 50 anos.	Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher tem de ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de utilizar o medicamento.
Outras situações clínicas associadas a TEV	Cancro, lúpus eritematoso sistémico, síndrome urémica hemolítica, doença entérica inflamatória crónica (doença de Crohn ou colite ulcerosa) e doença de células falciformes.
Aumento da idade	Particularmente acima dos 35 anos.

O risco aumentado de tromboembolismo na gravidez, e particularmente o período de 6 semanas do puerpério, tem de ser considerado (para informações sobre “Gravidez e aleitamento”, ver secção 4.6).

Sintomas de TEV (trombose venosa profunda e embolia pulmonar)

Em caso de sintomas, as mulheres devem ser aconselhadas a procurar atenção médica urgente e a informar o médico de que estão a tomar Ryeqo.

Os sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir:

- tumefação unilateral da perna e/ou pé ou ao longo de uma veia na perna;
- dor ou sensibilidade na perna que poderá ser apenas sentida em pé ou ao andar;
- calor aumentado na perna afetada; pele vermelha ou descorada na perna.

Os sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir:

- início súbito de falta de ar ou respiração rápida inexplicáveis;
- tosse súbita que poderá estar associada a hemoptise;
- dor torácica aguda;
- atordoamento ou tonturas graves;
- batimento cardíaco rápido ou irregular.

Alguns destes sintomas (por ex., “falta de ar”, “tosse”) são não-específicos e podem ser mal interpretados como acontecimentos mais frequentes ou menos graves (por ex., infeções do trato respiratório).

Fatores de risco para tromboembolismo arterial (TEA)

Estudos epidemiológicos associaram a utilização de medicamentos de estrogénio/progestagénio a um risco aumentado para tromboembolismo arterial (enfarte do miocárdio) ou acidente cerebrovascular (por ex., ataque isquémico transitório, acidente vascular cerebral). Os acontecimentos tromboembólicos arteriais poderão ser fatais.

O risco de complicações tromboembólicas arteriais em mulheres que utilizam um medicamento com estrogénio e progestagénio pode aumentar substancialmente numa mulher com fatores de risco adicionais, em particular, se existirem múltiplos fatores de risco (ver Tabela 2 abaixo).

Tabela 2. Fatores de risco para TEA

Fator de risco	Comentário
Aumento da idade	Particularmente acima dos 35 anos.
Tabagismo	As mulheres devem ser aconselhadas a não fumar se desejarem utilizar o medicamento.
Hipertensão	
Obesidade (índice de massa corporal [IMC] superior a 30 kg/m ²)	O risco aumenta substancialmente com o aumento do IMC.
Antecedentes familiares positivos (TEA) num irmão ou pais, especialmente com uma idade relativamente jovem, p. ex., antes dos 50 anos.	Caso se suspeite de predisposição congénita, a mulher tem que ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de utilizar o medicamento.
Enxaqueca	Um aumento na frequência ou gravidade da enxaqueca durante a utilização do medicamento (que pode ser prodromico de um acontecimento cerebrovascular) poderá ser uma razão para interrupção imediata.
Outras situações clínicas associadas a acontecimentos adversos vasculares	Diabetes mellitus, hiper-homocisteinemia, doença valvular cardíaca e fibrilhação auricular, dislipoproteinemia e lúpus eritematoso sistémico.

Sintomas de TEA

Em caso de sintomas, as mulheres devem ser aconselhadas a procurar atenção médica urgente e a informar o médico de que estão a tomar Ryeqo.

Os sintomas de um acidente cerebrovascular podem incluir:

- entorpecimento ou fraqueza súbita da face, braço ou perna, especialmente de um lado do corpo;
- problemas súbitos ao andar, tonturas, perda de equilíbrio ou de coordenação;
- confusão súbita, problemas ao falar ou entender;
- problemas súbitos de visão em um ou ambos os olhos;
- cefaleia súbita, grave ou prolongada, sem causa conhecida;
- perda de consciência ou desmaio com ou sem convulsão.

Os sintomas temporários sugerem que o acontecimento é um acidente isquémico transitório.

Os sintomas de enfarte do miocárdio podem incluir:

- dor, desconforto, pressão, sensação de peso, sensação de aperto ou de repleção no peito, braço ou abaixo do esterno;
- desconforto que irradia para as costas, maxilar, garganta, braço, estômago;
- sensação de estar cheio, ter indigestão ou sufoco;
- sudorese, náuseas, vômitos ou tonturas;
- fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar;
- batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

Risco de perda óssea

Em algumas mulheres tratadas com Ryeqo, que apresentavam densidade mineral óssea (DMO) normal no início do tratamento, foi notificada uma perda óssea variável entre > 3-8%.

Assim, recomenda-se a realização de um exame de DXA após as primeiras 52 semanas de tratamento para verificar se a doente não apresenta um grau indesejável de perda de DMO, que ultrapasse o benefício do tratamento com Ryeqo.

Antes de iniciar o tratamento, devem ser considerados os benefícios e riscos de Ryeqo em doentes com um historial de fratura por trauma menor ou outros fatores de risco para osteoporose ou perda

óssea, incluindo doentes que tomam medicamentos que possam afetar a DMO. Recomenda-se a realização de um exame de DXA antes de iniciar o tratamento com Ryeqo nestas doentes. O tratamento com Ryeqo não tem de ser iniciado se o risco associado à perda de DMO exceder o potencial benefício do tratamento.

Tumores hepáticos ou doença hepática

Ryeqo é contraindicado em mulheres com tumores hepáticos, benignos ou malignos; ou doença hepática enquanto os valores da função hepática não tenham regressado ao normal (ver secção 4.3). O tratamento tem de ser interrompido se for desenvolvida icterícia.

Em ensaios clínicos, elevações transitórias assintomáticas da alanina aminotransferase (ALT) sérica pelo menos 3 vezes o limite superior do intervalo de referência ocorreram em < 1% das participantes tratadas com Ryeqo. As anomalias agudas das análises hepáticas podem exigir a interrupção da utilização de Ryeqo até as análises hepáticas voltarem ao normal.

Compromisso renal

A exposição ao relugolix está aumentada em doentes com compromisso renal moderado ou grave (ver secção 5.2), porém não são necessários ajustes de dose (ver secção 4.2). A quantidade de relugolix removida por hemodiálise é desconhecida.

Alteração no padrão da hemorragia menstrual

As doentes devem ser informadas de que o tratamento com Ryeqo leva geralmente a uma redução da perda de sangue menstrual ou amenorreia nos primeiros 2 meses de tratamento.

As mulheres a receber Ryeqo foram suscetíveis de ter amenorreia (51,6%) ou hemorragia cíclica (15,4%), e as demais (31,9%) tiveram um padrão da hemorragia menstrual irregular na avaliação da Semana 24. Adicionalmente, na avaliação da Semana 52, 70,6% das mulheres a receber Ryeqo foram suscetíveis de ter amenorreia.

As doentes devem notificar o seu médico em caso de hemorragia excessiva persistente.

Propriedades contraceptivas de Ryeqo

Ryeqo fornece contraceção adequada quando utilizado durante pelo menos 1 mês (ver secção 4.2). Contudo, as mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas de que a ovulação regressará rapidamente após a interrupção do tratamento. Assim, tem de ser iniciada contraceção alternativa imediatamente após a interrupção do tratamento.

Redução da capacidade de reconhecer a gravidez

As mulheres que tomam Ryeqo têm geralmente amenorreia ou uma redução na quantidade, intensidade ou duração da hemorragia menstrual.

Esta alteração do padrão de hemorragia menstrual pode reduzir a capacidade de reconhecer a ocorrência de uma gravidez de forma atempada. Tem de se realizar um teste de gravidez se houver suspeita de gravidez e interromper o tratamento se a gravidez for confirmada.

Prolapso ou expulsão de mioma uterino

Os miomas uterinos submucosos são comuns (15% a 20% das mulheres com miomas uterinos) e alguns podem apresentar prolapso através do colo do útero ou ser expelidos, por vezes com um agravamento transitório da hemorragia uterina. Mulheres com presença conhecida ou suspeita de miomas uterinos submucosos devem ser aconselhadas quanto à possibilidade de prolapso ou expulsão

de miomas uterinos quando tratadas com Ryeqo, e devem contactar o seu médico se voltar a ocorrer hemorragia grave após os sintomas de hemorragia terem melhorado durante o tratamento com Ryeqo.

Depressão

As mulheres com um historial de depressão devem ser cuidadosamente observadas e tem de se interromper o tratamento com Ryeqo se a depressão se voltar a manifestar de forma grave. Os dados são limitados sobre a associação de Ryeqo ou outros medicamentos contendo estradiol e progestagénio e o início de depressão ou exacerbação da depressão existente. As mulheres devem ser aconselhadas a contactar o seu médico em caso de alterações de humor e sintomas depressivos, incluindo pouco tempo após o início do tratamento.

Hipertensão

Embora tenham sido notificados pequenos aumentos da tensão arterial em mulheres a tomar Ryeqo, os aumentos clinicamente relevantes são raros. Contudo, se se desenvolver uma hipertensão clinicamente significativa durante a utilização de Ryeqo, a hipertensão tem de ser tratada, e o benefício da terapia continuada tem de ser avaliado. Se o tratamento com Ryeqo for interrompido, a utilização pode ser retomada se os valores normotensos puderem ser alcançados com o tratamento anti-hipertensivo.

Doença da vesícula biliar

Foi notificada a ocorrência ou agravamento de condições como doença da vesícula biliar, colelitíase e colecistite com a utilização de estrogénio e progestagénio, incluindo Ryeqo, mas a evidência de uma associação a Ryeqo é inconclusiva.

Análises laboratoriais

A utilização de estrogénios e progestagénios pode influenciar os resultados de certas análises laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado, tiroide, função renal e suprarrenal, níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ex., globulina de ligação aos corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono e parâmetros de coagulação e fibrinólise. As alterações permanecem geralmente dentro do intervalo laboratorial normal.

Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As recomendações relativas a interações com Ryeqo baseiam-se nas avaliações de interações para os componentes individuais.

Potencial de outros medicamentos para afetar os componentes de Ryeqo

Relugolix

Inibidores orais da glicoproteína-P (gp-P):

A utilização concomitante de Ryeqo com inibidores orais da gp-P não é recomendada. Relugolix é um substrato da gp-P (ver secção 5.2) e, num estudo de interação com eritromicina, um inibidor da gp-P e um inibidor moderado do citocromo P450 (CYP) 3A4, a área sob a curva (AUC) e a concentração máxima ($C_{máx}$) de relugolix aumentaram ambas 6,2 vezes. A utilização concomitante de inibidores da gp-P pode aumentar a exposição de relugolix, incluindo determinados medicamentos anti-infecciosos (por ex., eritromicina, claritromicina, gentamicina, tetraciclina), medicamentos antifúngicos (cetoconazol, itraconazol), medicamentos anti-hipertensivos (por ex., carvedilol, verapamil),

medicamentos antiarrítmicos (por ex., amiodarona, dronedarona, propafenona, quinidina), medicamentos antianginosos (por ex., ranolazina), ciclosporina, inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou do vírus da hepatite C (VHC) (por ex., ritonavir, telaprevir). Se não for possível evitar a utilização concomitante de inibidores orais da gp-P uma ou duas vezes por dia (por ex., azitromicina), tome Ryeqo primeiro e separe a dose do inibidor da gp-P em pelo menos 6 horas e monitorize as doentes mais frequentemente para detetar reações adversas.

Indutores fortes do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e/ou da gp-P:

A coadministração de Ryeqo com indutores fortes do CYP3A4 e/ou da gp-P não é recomendada. Num estudo de interação clínica com rifampicina, um indutor forte do CYP3A4 e da gp-P, a C_{max} e a AUC de relugolix foram reduzidas em 23% e 55%, respetivamente. Medicamentos que causem uma indução forte do CYP3A4 e/ou da gp-P, como anticonvulsivantes (por ex., carbamazepina, topiramato, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina, felbamato), medicamentos anti-infecciosos (por ex., rifampicina, rifabutina, griseofulvina); hipericão (*Hypericum perforatum*); bosentano e inibidores da protease do VIH ou do VHC (por ex., ritonavir, boceprevir, telaprevir) e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (por ex., efavirenz), podem reduzir as concentrações plasmáticas de relugolix e podem resultar numa diminuição dos efeitos terapêuticos.

Inibidores do CYP3A4

A utilização concomitante de relugolix com inibidores fortes do CYP3A4 desprovidos de inibição da gp-P (voriconazol) não aumentou a exposição de relugolix de forma clinicamente significativa. Adicionalmente, num estudo de interação clínica, a administração concomitante com atorvastatina, um inibidor fraco da enzima CYP3A4, não alterou a exposição de relugolix de forma clinicamente significativa.

Estradiol e acetato de noretisterona

Inibidores do CYP3A4:

Os medicamentos que inibem a atividade de enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, por ex., cetoconazol, podem aumentar as concentrações circulantes dos componentes de estrogénio e noretisterona de Ryeqo.

Indutores da enzima do CYP:

O metabolismo de estrogénios e progestagénios pode ser aumentado pela utilização concomitante de substâncias que se sabe induzirem as enzimas metabolizadoras de fármacos, especificamente as enzimas do citocromo P450, tais como anticonvulsivantes (por ex., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e medicamentos anti-infecciosos (por ex., rifampicina, rifabutina, neviraparina, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir e nelfinavir, embora sejam conhecidos como inibidores fortes, são também indutores e podem diminuir a exposição de estrogénios e progestagénios.

Preparações à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo de estrogénios e progestagénios. Clinicamente, um aumento do metabolismo do estrogénio pode levar a redução da eficácia no que diz respeito à proteção da perda óssea. Assim, não é recomendada a utilização concomitante prolongada de indutores de enzimas hepáticas com Ryeqo.

Potencial dos componentes de Ryeqo para afetar outros medicamentos

Relugolix:

Relugolix é um indutor fraco do CYP3A4. Após coadministração com doses diárias de 40 mg de relugolix, a AUC e a $C_{máx}$ de midazolam, um substrato sensível do CYP3A4, diminuíram em 18% e 26%, respetivamente. Porém, com base no estudo clínico com midazolam, não são esperados efeitos clinicamente significativos de relugolix noutros substratos do CYP3A4.

Relugolix é um inibidor da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) *in vitro*, pelo que foi realizado um estudo de interação com rosuvastatina, um substrato da BCRP e do polipeptídeo transportador de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1). Após coadministração com doses diárias de 40 mg de relugolix, a AUC e a $C_{\text{máx}}$ de rosuvastatina diminuíram em 13% e 23%, respetivamente. Os efeitos não são considerados clinicamente significativos e, por isso, não são recomendados ajustes de dose da rosuvastatina com a utilização concomitante. Os efeitos clínicos de Ryeqo noutros substratos da BCRP não foram avaliados e a relevância para outros substratos da BCRP é desconhecida.

Relugolix pode causar saturação da gp-P intestinal com uma dose de 40 mg, uma vez que relugolix apresenta uma farmacocinética mais do que proporcional à dose na gama de doses de 10 a 120 mg, o que poderia resultar numa maior absorção de medicamentos coadministrados que são substratos sensíveis da gp-P. Não foram realizados estudos de interação clínica com substratos da gp-P, tais como dabigatrano etexilato ou fexofenadina. Por conseguinte, a coadministração com substratos sensíveis da gp-P não é recomendada.

Estradiol e acetato de noretisterona:

Os medicamentos de estrogénio e progestagénio podem afetar o metabolismo de determinadas substâncias ativas. Deste modo, as concentrações plasmáticas podem aumentar (por ex., ciclosporina) ou diminuir (por ex., lamotrigina) com a utilização de Ryeqo. Pode ser necessário ajuste da dose destes medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Ryeqo inibe a ovulação em mulheres que tomam a dose recomendada e fornece contraceção adequada. Recomenda-se a utilização de um método contraceptivo não hormonal durante 1 mês após o início do tratamento e durante 7 dias após 2 ou mais falhas consecutivas de doses. A utilização concomitante de contraceptivos hormonais está contraindicada (ver secção 4.3).

As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas de que a ovulação regressará rapidamente após a interrupção do tratamento com Ryeqo. Antes da interrupção do tratamento, deverá existir uma conversa com a doente relativamente aos métodos contraceptivos adequados e tem de ser iniciada contraceção alternativa imediatamente após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de relugolix em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram que a exposição a relugolix no início da gravidez pode aumentar o risco de perda precoce da gravidez (ver secção 5.3). Com base nos efeitos farmacológicos, não se pode excluir um efeito adverso sobre a gravidez.

Ryeqo é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). O tratamento tem de ser interrompido se ocorrer gravidez.

Parece haver pouco ou nenhum risco acrescido de efeitos nocivos em crianças nascidas de mulheres que utilizaram estrogénios e progestagénios como contraceptivo oral inadvertidamente durante o início da gravidez. O risco aumentado de TEV durante o período pós-parto deverá ser considerado ao retomar o tratamento com Ryeqo (ver secção 4.4).

Amamentação

Resultados de estudos não clínicos indicam que relugolix é excretado no leite de ratos lactantes (ver secção 5.3). Não existem dados disponíveis sobre a presença de relugolix ou dos seus metabolitos no leite humano ou sobre o seu efeito no lactente. Foram identificadas quantidades detetáveis de estrogénio e progestagénio no leite materno de mulheres a receber terapia com estrogénio mais progestagénio. Não se pode excluir um efeito sobre o aleitamento de recém-nascidos/bebés.

A amamentação está contraindicada durante a utilização de Ryeqo (ver secção 4.3) e durante 2 semanas após a interrupção de Ryeqo.

Fertilidade

Ryeqo inibe a ovulação e provoca frequentemente amenorreia. A ovulação e a hemorragia menstrual regressarão rapidamente após a interrupção do tratamento (ver secção 5.1).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ryeqo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas ao medicamento mais frequentes foram rubor facial (8,3%) e hemorragia uterina (4,7%).

Lista tabelada de reações adversas ao medicamento

As reações adversas ao medicamento listadas na Tabela 3 são classificadas de acordo com a frequência e classe de sistemas de órgãos. As reações adversas ao medicamento são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3. Reações adversas a medicamentos

Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Irritabilidade
Vasculopatias	
Frequentes	Rubor facial
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Dispepsia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Alopecia Hiperidrose Suores noturnos
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes	Hemorragia uterina* Nódulo na mama Diminuição da libido
Pouco frequentes	Expulsão de mioma uterino

* inclui menorragia e metrorragia

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses únicas de relugolix até 360 mg (9 vezes a dose clínica recomendada de 40 mg) a homens e mulheres saudáveis e foram geralmente bem toleradas.

Foram notificadas sobredosagens até 2 vezes superiores à dose recomendada durante o desenvolvimento clínico de relugolix em combinação com estradiol e acetato de noretisterona, sem notificações de acontecimentos adversos.

Recomendam-se cuidados de apoio se ocorrer sobredosagem. A quantidade de relugolix, estradiol ou noretisterona removida por hemodiálise é desconhecida.

Não foram notificados efeitos nocivos graves na sequência da ingestão aguda de grandes doses de medicamentos contendo estrogénio por crianças pequenas. A sobredosagem de estradiol e acetato de noretisterona pode causar náuseas e vômitos, e pode ocorrer hemorragia de privação nas mulheres.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipofisárias e hipotalâmicas e análogos, anti-hormona libertadora de gonadotrofinas, código ATC: H01CC54

Mecanismo de ação

Relugolix é um antagonista do recetor GnRH não peptídico que se liga e inibe os recetores da GnRH na hipófise anterior. Nos humanos, a inibição do recetor da GnRH resulta numa diminuição dose-dependente da libertação da hormona luteinizante (LH) e da hormona foliculo-estimulante (FSH) da glândula anterior da hipófise. Como resultado, as concentrações circulantes de LH e FSH são reduzidas. A redução das concentrações de FSH impede o crescimento e desenvolvimento folicular, reduzindo assim a produção de estrogénio. A prevenção de um pico de LH inibe a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo, o que impede a produção de progesterona. Assim, Ryeqo fornece contraceção adequada quando tomado durante pelo menos 1 mês (ver secção 4.2).

O estradiol é o mesmo que a hormona produzida endogenamente e é um agonista potente dos subtipos do recetor de estrogénio (ER) nuclear. O estradiol administrado exogenamente alivia sintomas associados a um estado hipoestrogénico, tais como sintomas vasomotores e perda de densidade mineral óssea.

O acetato de noretisterona é um progestagénio sintético. Como os estrogénios promovem o crescimento do endométrio, os estrogénios sem oposição aumentam o risco de hiperplasia do endométrio e cancro. A adição de um progestagénio reduz o risco de hiperplasia do endométrio induzida pelo estrogénio em mulheres não hysterectomizadas.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos nas hormonas da hipófise e ováricas

Após a administração de relugolix, observam-se diminuições rápidas e dependentes da dose nas concentrações circulantes de LH, FSH e estradiol. Diminuições quase máximas nas concentrações de estradiol são observadas com uma dose de 40 mg até dentro do intervalo pós-menopausa. Em estudos

clínicos, as concentrações médias de estradiol foram mantidas consistentemente pelo menos 10 pg/ml mais elevadas com Ryeqo em comparação com relugolix isolado. Nos estudos clínicos de fase 3 com Ryeqo, as concentrações medianas pré-dose de estradiol após 24 semanas foram de cerca de 33 pg/ml, correspondendo a concentrações de estradiol associadas à fase folicular precoce do ciclo menstrual. Os níveis de progesterona foram mantidos a < 3,0 ng/ml com Ryeqo.

Efeitos sobre a função ovulatória

Num único estudo de coorte em mulheres saudáveis na pré-menopausa, a administração de Ryeqo uma vez ao dia durante 84 dias suprimiu substancialmente o crescimento folicular durante o período de tratamento de 84 dias (tamanho médio do folículo dominante de aproximadamente 6 mm) e a ovulação foi inibida em 100% das mulheres, tal como avaliado pela escala Hoogland-Skouby. Após a interrupção do tratamento, todas as mulheres avaliadas (66 de 67) voltaram à ovulação no prazo de 43 dias (média de 23,5 dias).

Eficácia e segurança ao longo de 24 semanas

A eficácia e segurança de Ryeqo com uma administração diária foram avaliadas em dois estudos de réplica, de 24 semanas, multinacionais, aleatorizados, de dupla ocultação, controlados por placebo em doentes com 18 a 50 anos de idade com hemorragia menstrual abundante associada a miomas uterinos. As doentes tinham de confirmar a presença de miomas uterinos por ecografia e um volume de perda de sangue menstrual (PSM) \geq 80 ml, conforme avaliado pelo método de hematina alcalina.

Ambos os estudos tinham 3 braços de tratamento: As mulheres foram aleatorizadas para receber relugolix 40 mg + estradiol 1 mg e acetato de noretisterona 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) durante 24 semanas, ou placebo durante 24 semanas, ou relugolix 40 mg durante 12 semanas seguido de relugolix 40 mg coadministrado com E2/NETA durante 12 semanas. A idade mediana das mulheres foi de 42 anos, e o índice de massa corporal mediano foi de 31,7 kg/m². Cerca de 49,4% das mulheres eram Negras, 44,7% eram Caucasianas e 5,9% eram de outras raças.

Redução da hemorragia menstrual abundante

Em ambos os estudos, uma percentagem mais elevada estatisticamente relevante das mulheres com resposta, definida como um volume de PSM < 80 ml e, pelo menos, uma redução de 50% em relação à linha de base do volume de PSM, foi observada em favor das mulheres tratadas com Ryeqo em comparação com o placebo (Tabela 4). As reduções do volume de PSM foram observadas tão cedo quanto na primeira avaliação (Semana 4). Os resultados relativos a outros parâmetros secundários relacionados com hemorragia são apresentados na Tabela 4. Todos os parâmetros secundários chave foram alfa-controlados.

Tabela 4. Resultados das avaliações de eficácia primárias e secundárias selecionadas no estudo 1 e estudo 2

	Estudo 1		Estudo 2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Número (%) de respondedoras ^{a,b}	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Número (%) de doentes com PSM < 80 ml	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Número (%) de doentes com uma redução \geq 50% no volume de PSM	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Número (%) de doentes com amenorreia ^{b,c}	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Número (%) de doentes com > 2 g/dl de melhoria nos níveis de hemoglobina ^d	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)

Número (%) de doentes que alcançaram NRS ≤ 1 ^{b,e}	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Alteração percentual do volume do mioma uterino primário	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Alteração percentual do volume uterino	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a Uma respondedora é definida como uma mulher que alcançou um volume de PSM < 80 ml e, pelo menos, uma redução de 50% em relação à linha de base do volume de PSM ao longo dos últimos 35 dias do tratamento.

^b O valor $p < 0,0001$ é uma comparação de Ryeqo vs placebo estratificada por volume de PSM na linha de base (< 225 ml, ≥ 225 ml) e região geográfica (América do Norte, Resto do Mundo).

^c Amenorreia é definida como amenorreia notificada, *spotting* ou hemorragia insignificante (PSM < 5 ml) com *compliance* suportada por diário eletrónico (*eDiary*) em 2 consultas consecutivas.

^d Em doentes com um nível de hemoglobina na linha de base $\leq 10,5$ g/dl

^e Em doentes com dores moderadas ou graves na linha de base

Abreviaturas: E2 = estradiol; PSM = perda de sangue menstrual; NETA = acetato de noretisterona; NRS = escala de classificação numérica; UFS-QoL = sintoma de mioma uterino e qualidade de vida

Medições da densidade mineral óssea (DMO) ao longo de 104 semanas

O efeito de Ryeqo na DMO foi avaliado através de DXA a cada 12 semanas. No total, 477 mulheres que completaram os estudos principais de 24 semanas (Estudos 1 e 2) foram inscritas num estudo de extensão de 28 semanas, aberto, de braço único (Estudo 3), onde todas as mulheres receberam Ryeqo. No total 228 mulheres que concluíram o estudo de extensão foram inscritas num estudo adicional de 52 semanas (estudo de privação aleatorizado) em que foram novamente aleatorizadas para receber Ryeqo ou placebo (ver Tabela 5).

Tabela 5. Medições da densidade mineral óssea (DMO) ao longo de 104 semanas

	<i>Ryeqo</i> <i>(N = 163)</i>	<i>Placebo</i> <i>(N = 164)</i>
Coluna lombar (L1 – L4)		
<i>Estudos 1 e 2</i>		
<i>Linha de base</i>		
N	163	164
Média dos MQ	1,2	1,3
(IC de 95%)	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
<i>Semana 12</i>		
N	145	146
Alteração % da média dos MQ^a	-0,368	0,403
(IC de 95%)	(-0,8117; 0,0757)	(-0,0811; 0,8866)
<i>Semana 24</i>		
N	153	156
Alteração % da média dos MQ^a	-0,229	0,241
(IC de 95%)	(-0,6930; 0,2358)	(-0,2432; 0,7164)
Estudo 3	<i>Ryeqo</i>	<i>Placebo → Ryeqo</i>
<i>Semana 36</i>		
N	154	138
Alteração % da média dos MQ^a	-0,726	-0,246
(IC de 95%)	(-1,2329; -0,2185)	(-0,7906; 0,2983)

	<i>Ryeqo</i> <i>(N = 163)</i>	<i>Placebo</i> <i>(N = 164)</i>
<i>Semana 52</i>		
N	132	120
Alteração % da média dos MQ^a	-0,804	-0,775
(IC de 95%)	(-1,3578; -0,2503)	(-1,3246; -0,2261)
Estudo de privação aleatorizado	<i>Ryeqo</i>	<i>Placebo</i>
<i>Semana 104</i>		
N	82	78
Alteração % da média dos MQ^b	0,81	0,10
(IC de 95%)	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Abreviaturas: média dos MQ = média dos mínimos quadrados; E2 = estradiol; NETA = acetato de noretisterona

^a alteração % da linha de base

^b alteração % da avaliação da semana 52

No grupo de Ryeqo, as alterações percentuais da média dos MQ desde a linha de base na DMO até à Semana 36 e Semana 52 na coluna lombar foram de -0,73% e -0,80%, respetivamente. Enquanto o limite superior do intervalo de confiança (IC) de 95% para a Semana 52 era inferior a 0, a alteração média em relação à linha de base não foi considerada clinicamente significativa porque o limite inferior permaneceu superior a -2,2%, o limiar considerado clinicamente significativo. O grupo placebo que recebeu subsequentemente Ryeqo após 24 semanas de tratamento com placebo exibiu uma alteração percentual semelhante na DMO em relação à linha de base na coluna lombar. Durante o estudo de privação aleatorizado, a alteração da média dos MQ da avaliação da semana 52 no grupo de Ryeqo foi de 0,81%, enquanto nas doentes que concluíram 104 semanas de tratamento com Ryeqo, a alteração da média dos MQ da linha de base foi de 0,04% (n = 32).

Medições da DMO ao longo de 12 semanas em mulheres tratadas com relugolix em monoterapia

Em mulheres tratadas com relugolix em monoterapia durante 12 semanas, nos estudos 1 e 2, a DMO na coluna lombar diminuiu em -2,0% e -1,92%, respetivamente, em relação à linha de base.

A diferença na alteração percentual na DMO entre as mulheres tratadas com Ryeqo e relugolix em monoterapia na Semana 12 foi estatisticamente significativa, demonstrando a eficácia de utilizar relugolix em combinação com E2/NETA (Ryeqo) para atenuar a perda óssea.

Para comparar os efeitos de Ryeqo em termos da alteração percentual na DMO ao longo de 52 semanas de tratamento, foi realizado um estudo observacional em mulheres não tratadas com idades correspondentes e com miomas uterinos, para caracterizar a DMO longitudinal de mulheres na pré-menopausa com 18-50 anos de idade (estudo da história natural). As alterações percentuais na DMO com Ryeqo durante até 52 semanas de tratamento são consistentes com as observadas nesta coorte de idades correspondentes de mulheres na pré-menopausa com miomas uterinos. As alterações percentuais da média na DMO ao longo das 52 semanas indicou uma ligeira diminuição na DMO em grupos etários de idade igual e superior a 35 anos que foi apenas ligeiramente inferior em mulheres que receberam Ryeqo em comparação com mulheres deste grupo etário no estudo da história natural.

Efeitos no endométrio

Um subconjunto de mulheres realizou uma biopsia do endométrio na linha de base, na Semana 24 e na Semana 52. Não foram identificados quaisquer casos de hiperplasia do endométrio.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ryeqo em todos os subgrupos da população pediátrica em tratamento do leiomioma do útero (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos de relugolix, estradiol (E2), estrona total (E1), e noretisterona (NET) após a administração oral de um único comprimido de Ryeqo a mulheres saudáveis na pós-menopausa em condições de jejum estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos de dose única de relugolix, estradiol, estrona total e noretisterona em mulheres na pós-menopausa

	Relugolix	Estradiol (E2)	Estrona não conjugada (E1)	Noretisterona (NET)
AUC _{0-∞} (ng*h/ml ou pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4.126 (1.650)	17,5 (8,46)
C _{máx} (ng/ml ou pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T _{máx} (h)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
t _{1/2} terminal (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Abreviaturas: AUC_{0-∞} = área sob a curva tempo-concentração desde a hora 0 extrapolada até ao infinito; C_{máx} = concentração máxima observada; E1 = estrona; E2 = estradiol; NET = noretisterona; T_{máx} = tempo até à concentração máxima observada; t_{1/2} = semivida

Nota: Os parâmetros farmacocinéticos ajustados à linha de base para estradiol e E1 não conjugada são apresentados nesta tabela. As médias aritméticas e desvios padrão são apresentados, exceto para t_{máx}, em que a mediana e o intervalo (mínimo, máximo) são apresentados. A AUC_{0-∞} é apresentada em ng*h/ml para relugolix e NET e em pg*h/ml para E2 não conjugado e E1 não conjugada. A C_{máx} é apresentada em ng/ml para relugolix e NET e em pg/ml para E2 não conjugado e E1 não conjugada.

Os parâmetros farmacocinéticos de relugolix, estradiol (E2), estrona total (E1), e noretisterona (NET) em estado estacionário após administração de Ryeqo uma vez ao dia durante 6 semanas a mulheres saudáveis na pré-menopausa estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7. Parâmetros farmacocinéticos de dose múltipla de relugolix, estradiol, estrona total e noretisterona em mulheres na pré-menopausa

	Relugolix	Estradiol (E2)	Estrona não conjugada (E1)	Noretisterona (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml ou pg*h/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4.450 (1.980)	25,5 (11,4)
C _{máx} (ng/ml ou pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T _{máx} (h)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
t _{1/2} efetivo (h)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Abreviaturas: AUC₀₋₂₄ = área sob a curva tempo-concentração durante um intervalo de dose (24); C_{máx} = concentração máxima observada; E1 = estrona; E2 = estradiol; NET = noretisterona; t_{máx} = tempo até à concentração máxima observada.

Nota: As médias aritméticas e desvios padrão são apresentados, exceto para t_{máx}, em que a mediana e o intervalo (mínimo, máximo) são apresentados. A AUC₀₋₂₄ está presente em ng*h/ml para relugolix e NET e em pg*h/ml para E2 não conjugado e E1 não conjugada. A C_{máx} está presente em ng/ml para relugolix e NET e em pg/ml para E2 não conjugado e E1 não conjugada. A semivida efetiva para o relugolix é estimada a partir de índices de acumulação baseados em valores de AUC após administração de doses múltiplas de relugolix a 40 mg.

Absorção

A absorção de relugolix após administração oral é principalmente mediada pelo transportador de efluxo gp-P, para o qual relugolix é um substrato. Após administração oral, relugolix é rapidamente absorvido, atingindo um pico inicial 0,25 horas pós-dose, seguido de um ou mais picos de absorção subsequentes, ao longo de até 12 horas pós-dose. A biodisponibilidade absoluta de relugolix é de

11,6%. Após a administração de Ryeqo com uma refeição com elevado índice de gordura e calorias, a $AUC_{0-\infty}$ e a $C_{m\acute{a}x}$ de relugolix diminuíram em 38% e 55%, respetivamente, quando comparadas com a administração em jejum.

Após administração oral de uma dose única de Ryeqo em jejum, as concentrações de estradiol não conjugado aumentaram lentamente, com concentrações médias a atingir concentrações máximas às 8 horas pós-dose. Após a administração de Ryeqo depois de ingerir uma refeição com elevado índice de gordura e calorias, não foram observados efeitos clinicamente significativos dos alimentos sobre a exposição ao estradiol ou metabolitos estrogénicos.

Após administração oral, o acetato de noretisterona sofre uma rápida biotransformação no intestino e no fígado para noretisterona (NET). Após a administração oral de uma dose única de Ryeqo em jejum, as concentrações de NET foram inicialmente quantificáveis 0,5 horas após a dose, aumentando rapidamente em seguida com concentrações médias que atingiram concentrações máximas dentro de 1 hora.

Efeitos dos alimentos

A administração com alimentos reduziu a AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ de relugolix em 38% e 55%, respetivamente, em relação a condições em jejum; contudo, a diminuição na exposição a relugolix não é considerada clinicamente significativa. Não foram observados efeitos clinicamente significativos dos alimentos na exposição ao estradiol, metabolitos estrogénicos, ou noretisterona.

Distribuição

Relugolix liga-se 68% a 71% a proteínas do plasma humano com uma relação média de sangue total/plasma de 0,78. O estradiol e a noretisterona que circulam no sangue ligam-se em extensão semelhante à globulina transportadora da hormona sexual (SHBG; 36% a 37%) e à albumina (61%), enquanto apenas aproximadamente 1-2% não estão ligados. O valor para o volume de distribuição aparente (V_z) de 19×10^3 l proveniente do estudo de biodisponibilidade absoluta após administração intravenosa indica que relugolix se distribui amplamente pelos tecidos. A distribuição de estradiol exógeno e endógeno é semelhante. Os estrogénios estão amplamente distribuídos no corpo e encontram-se normalmente em concentrações mais elevadas nos órgãos alvo da hormona sexual.

Biotransformação

Estudos *in vitro* indicam que as enzimas CYP primárias que contribuem para o metabolismo oxidativo hepático geral de relugolix foram CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) com os metabolitos oxidativos, metabolito A e metabolito B, formados por CYP3A4/5 e CYP2C8, respetivamente.

O metabolismo de estradiol exógeno e endógeno é semelhante. O metabolismo do estradiol ocorre principalmente no fígado e no intestino, mas também em órgãos-alvo e envolve a formação de metabolitos menos ativos ou inativos, incluindo estrona, catecolestrogénios e vários sulfatos de estrogénio e glucuronidos. Os estrogénios são excretados com a bÍlis, hidrolisados e reabsorvidos (circulação enterohepática), e eliminados principalmente na urina na forma biologicamente inativa. A oxidação de estrona e estradiol envolve enzimas do citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extra hepática), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 e CYP2C9.

Os metabolitos mais importantes da noretisterona são isómeros de 5-alfa-dihidro-noretisterona e tetrahidro-noretisterona, que são excretados principalmente na urina como conjugados de sulfato ou glucuronido.

Eliminação

Uma vez absorvido, aproximadamente 20% de relugolix é eliminado como substância ativa inalterada na urina e 80% é eliminado através do metabolismo por múltiplas vias metabólicas menores e/ou secreção biliar de substância ativa inalterada. Aproximadamente 38% da dose administrada

é excretada como metabolitos (que não o metabolito-C) nas fezes e na urina. O metabolito-C, que é formado pela microflora intestinal, é o metabolito primário nas fezes (51%) e reflete também a substância ativa não absorvida.

A semivida média de eliminação da fase terminal ($t_{1/2}$) de relugolix, estradiol e noretisterona após administração de dose única do comprimido Ryeqo é de 61,5 horas, 16,6 horas e 10,9 horas, respetivamente. O estado estacionário de relugolix é atingido após 12 a 13 dias de uma administração diária. O grau de acumulação de relugolix após uma administração diária é aproximadamente 2 vezes maior, refletindo uma semivida efetiva de aproximadamente 25 horas e suportando uma administração de relugolix uma vez ao dia.

A acumulação para E2 e NET após administração uma vez ao dia é notificada como sendo de 33% a 47%, embora quando coadministrado com relugolix, um fraco indutor do metabolismo intestinal (pré-sistémico) mediado por CYP3A, se preveja que a acumulação para E2 seja semelhante ou ligeiramente inferior.

Linearidade/não linearidade

Relugolix está associado a aumentos superiores aos proporcionais na exposição no que diz respeito à dose, dentro do intervalo de doses de 1 a 80 mg, que é mais pronunciado em doses superiores a 20 mg; e pensa-se estar relacionado com a saturação da gp-P intestinal, resultando num aumento da biodisponibilidade oral.

A farmacocinética do relugolix após administração de 40 mg de relugolix uma vez ao dia é independente do tempo.

Populações especiais

Os parâmetros farmacocinéticos de dose única não foram diferentes entre indivíduos saudáveis japoneses e caucasianos, indicando a ausência de sensibilidade étnica na farmacocinética de relugolix. A análise farmacocinética populacional sugere que não existem diferenças clinicamente significativas na exposição de relugolix com base na idade, raça ou etnia, peso ou IMC. Como tanto o estradiol como o acetato de noretisterona são componentes bem conhecidos de medicamentos hormonais combinados, não foram realizados estudos em populações especiais.

Compromisso renal

Após a administração de uma dose única de 40 mg de relugolix a doentes com compromisso renal grave, a $AUC_{0-\infty}$ e a $C_{m\acute{a}x}$ de exposição de relugolix aumentaram 1,5 e 1,1 vezes respetivamente, em comparação com indivíduos de controlo saudáveis com função renal normal. Após a administração de uma dose única de 40 mg de relugolix a doentes com compromisso renal moderado, a $AUC_{0-\infty}$ e a $C_{m\acute{a}x}$ de exposição de relugolix aumentaram ambas 1,5 vezes, em comparação com indivíduos de controlo saudáveis com função renal normal. O compromisso renal ligeiro não era uma covariável significativa para nenhum dos parâmetros farmacocinéticos de relugolix num modelo farmacocinético populacional. Embora se deva ter precaução no tratamento de doentes com compromisso renal moderado ou grave (ver secção 4.4), não são necessários ajustes de dose com Ryeqo em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 4.2).

O efeito da doença renal em fase terminal com ou sem hemodiálise na farmacocinética do estradiol, noretisterona e relugolix, os componentes de Ryeqo, em mulheres na pré-menopausa, não foi avaliado. A quantidade de relugolix, estradiol ou noretisterona removida por hemodiálise é desconhecida.

Compromisso hepático

Ryeqo não tem de ser usado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Não são necessários ajustes de dose de Ryeqo em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 4.2). Após a administração de uma dose única de 40 mg de relugolix a doentes com compromisso hepático ligeiro, a $AUC_{0-\infty}$ e a $C_{m\acute{a}x}$ de relugolix diminuíram 31% e 24%, respetivamente, em comparação com indivíduos de controlo saudáveis com função hepática normal. Após a administração de uma dose única de 40 mg de relugolix a doentes com compromisso hepático

moderado, a $AUC_{0-\infty}$ e a $C_{m\acute{a}x}$ de relugolix diminuíram 5% e aumentaram 1,2 vezes, respetivamente, em comparação com indivíduos de controlo saudáveis com função hepática normal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram conduzidos estudos não clínicos com relugolix em combinação com estradiol e acetato de noretisterona. Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico.

Toxicidade reprodutiva e desenvolvimento

Em coelhas grávidas com doses orais de relugolix durante o período de organogénese, observou-se aborto espontâneo e perda total da ninhada a níveis de exposição (AUC) comparáveis com os obtidos com a dose humana recomendada de 40 mg/dia. Não foram observados efeitos no desenvolvimento embriofetal em ratos; contudo, relugolix não interage significativamente com os recetores da GnRH nessa espécie.

Em animais de laboratório, o estradiol ou valerato de estradiol apresentou um efeito letal no embrião já em doses relativamente baixas; foram observadas malformações do trato urogenital e feminização dos fetos masculinos.

A noretisterona, como outros progestagénios, causou a virilização dos fetos femininos em ratos e macacos. Após doses elevadas de noretisterona, foram observados efeitos letais no embrião.

Amamentação

Em ratos lactantes aos quais foi administrada uma única dose oral de 30 mg/kg de relugolix radiomarcado no 14.º dia pós-parto, registou-se a presença de relugolix e/ou dos seus metabolitos no leite em concentrações até 10 vezes superiores às do plasma às 2 horas pós-dose, diminuindo para níveis baixos em 48 horas pós-dose. A maioria da radioatividade derivada de relugolix no leite consistia em relugolix inalterado.

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Estudos de avaliação do risco ambiental revelaram que o relugolix pode constituir um risco para o compartimento aquático (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Manitol (E421)
Amido glicolato de sódio
Hidroxipropílico de celulose (E463)
Estearato de magnésio (E572)
Hipromelose tipo 2910 (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina (E1518)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Ryeqo são embalados em frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) com excicante e fechados com uma tampa selada por indução em polipropileno à prova de crianças. Cada frasco contém 28 comprimidos.

Dimensões da embalagem:
Um frasco (28 comprimidos)
Três frascos (84 comprimidos)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento pode constituir um risco para o ambiente (ver secção 5.3). Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapeste
Hungria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de julho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapeste
Hungria

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Tem de ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimidos revestidos por película
relugolix/estradiol/acetato de noretisterona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol (na forma de hemi-hidrato) e 0,5 mg de acetato de noretisterona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também lactose mono-hidratada.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película
3 × 28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM DE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não ingerir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapeste
Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ryeqo

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimidos revestidos por película
relugolix/estradiol/acetato de noretisterona

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

28 comprimidos

6. OUTRAS

Contém também lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informações.

Não ingerir o excicante.

Gedeon Richter Plc.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimidos revestidos por película relugolix/estradiol/acetato de noretisterona

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ryeqo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ryeqo
3. Como tomar Ryeqo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ryeqo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ryeqo e para que é utilizado

Ryeqo contém as substâncias ativas relugolix, estradiol e acetato de noretisterona. É utilizado para tratar sintomas moderados a graves de miomas uterinos (vulgarmente conhecidos como miomas), que são tumores não cancerígenos do útero. Ryeqo é utilizado em mulheres adultas (com mais de 18 anos de idade) antes de atingirem a menopausa.

Em algumas mulheres, os miomas uterinos podem provocar hemorragia menstrual abundante (o seu “período”) e dor pélvica (dor abaixo do umbigo). É utilizado para o tratamento dos miomas para parar ou reduzir a hemorragia e para diminuir a dor e o mal-estar pélvico associados aos miomas uterinos.

Este medicamento contém relugolix, que bloqueia certos recetores no cérebro reduzindo a produção de hormonas, que por sua vez estimulam os ovários a produzir estradiol e progesterona. Quando bloqueados, os níveis de estrogénio e progesterona que circulam no corpo são reduzidos. Este medicamento também contém dois tipos de hormonas femininas, estradiol, que pertence a um grupo de medicamentos chamados estrogénios e noretisterona, que pertence a um grupo de medicamentos chamados progestagénios. A inclusão destas hormonas em Ryeqo mantém um estado hormonal semelhante ao início do seu ciclo menstrual e alivia assim os seus sintomas enquanto ajuda a proteger a resistência dos seus ossos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ryeqo

Não tome Ryeqo

Não tome Ryeqo se tiver qualquer das situações listadas abaixo.

Se tiver qualquer das situações listadas abaixo, deve informar o seu médico:

- se tem **alergia** ao relugolix, estradiol, acetato de noretisterona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- se tem ou teve anteriormente um **coágulo num vaso sanguíneo** nas pernas (trombose venosa profunda), pulmões (embolia pulmonar), coração (ataque cardíaco), cérebro (AVC) ou alguma outra parte do corpo.
- se tem ou teve anteriormente uma doença causada por coágulos sanguíneos nas artérias, como um **ataque cardíaco, AVC ou angina**.
- se tem um **distúrbio de coagulação do sangue** (tal como deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina III ou Fator V Leiden).
- se tem **osteoporose**.
- se sofre de **dores de cabeça** com sintomas neurológicos focais, como paralisia ou perda de controlo muscular, ou **enxaquecas** com alterações da visão.
- se tem algum tipo de **cancro** que possa piorar pela exposição a hormonas sexuais femininas, como **cancro da mama ou dos órgãos genitais**.
- se tem ou alguma vez teve **tumores hepáticos**.
- se tem ou alguma vez teve **doença hepática** e os **exames da função hepática** não voltaram ao normal.
- se está **grávida** ou pensa que **possa estar grávida** ou se está a **amamentar**.
- se tem alguma **hemorragia genital** de origem desconhecida.
- se está a utilizar **contraceção hormonal** (por exemplo, pílula anticoncepcional) e não pretender interromper a sua utilização.

Se qualquer uma das situações acima surgir pela primeira vez enquanto estiver a tomar Ryeqo, pare de o tomar e consulte o seu médico imediatamente.

Se tiver quaisquer dúvidas acerca de qualquer um dos itens indicados acima, fale com o seu médico antes de tomar Ryeqo.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ryeqo.

Tenha presente que a maioria das mulheres reduziu ou não teve hemorragias menstruais (período) durante o tratamento e durante algumas semanas depois.

O seu médico irá discutir consigo o seu historial médico e antecedentes familiares. O seu médico também irá necessitar de verificar a sua tensão arterial e certificar-se de que não está grávida. Poderá também precisar de um exame físico e verificações adicionais, tais como exame mamário e um exame para avaliar a força dos seus ossos, que serão específicos consoante as suas necessidades e/ou preocupações médicas.

Pare de tomar Ryeqo e procure cuidados médicos urgentes se notar:

- qualquer uma das condições mencionadas na secção “Não tome Ryeqo”.
- se observar sinais de **doença hepática**:
 - amarelecimento da pele ou do branco dos olhos (icterícia).
 - náuseas ou vômitos, febre, cansaço intenso.
 - urina escura, comichão ou dor abdominal superior.
- uma acentuada subida da **tensão arterial** (os sintomas podem ser dores de cabeça, cansaço, tonturas).
- **enxaqueca** pela primeira vez ou **dores de cabeça** invulgarmente fortes com mais frequência do que anteriormente.
- se notar possíveis sinais de um **coágulo sanguíneo** que possa significar que está a sofrer de um coágulo na perna (ou seja, trombose venosa profunda), ou no pulmão (ou seja, embolia pulmonar), ataque cardíaco ou AVC. Para uma descrição dos sintomas destas condições graves, por favor consulte “Ryeqo e risco de coágulos sanguíneos”.
- se **engravidar**.

Informe o seu médico se alguma das condições seguintes se aplicar a si:

- se tem um ou mais dos **fatores de risco para desenvolvimento de um coágulo sanguíneo** indicados a seguir.
- se tem **tensão arterial alta**.
- se tem **osteoporose**.
- se sofre de **enxaquecas**.
- se pensa que pode estar **grávida**. O tratamento com Ryeqo leva geralmente a uma redução significativa ou pode mesmo parar a hemorragia menstrual (o seu "período"), tornando difícil o reconhecimento da gravidez.
- se tem ou sofreu anteriormente de **depressão**.
- se tem **doença renal (dos rins)**.

Ryeqo e risco de coágulos sanguíneos

A utilização de outros medicamentos contendo estrogénio e progestagénio aumenta o risco de coágulos sanguíneos. O risco de coágulos sanguíneos com Ryeqo não foi estabelecido. Ryeqo reduz o estrogénio a níveis semelhantes aos do início do seu ciclo menstrual normal.

Fatores que podem aumentar o seu risco de um coágulo sanguíneo numa veia e/ou artéria:

- à medida que **envelhece** (particularmente acima dos 35 anos de idade).
- se tiver excesso de peso (índice de massa corporal > **30 kg/m²**).
- se tiver sido submetida a **uma grande cirurgia** ou **tempo prolongado sem estar de pé** (por ex., perna engessada).
- se tiver **dado à luz recentemente**.
- se algum dos seus familiares próximos tiver tido um **coágulo sanguíneo na perna, pulmões ou outro órgão**, um **ataque cardíaco** ou um **AVC em idade jovem** (por ex., com idade inferior a 50 anos).
- se **fumar**.
- se tiver um problema com o coração (**perturbação nas válvulas**, distúrbio do ritmo denominado **fibrilhação auricular**).
- se tiver **diabetes**.
- se tiver determinadas condições médicas como **lúpus eritematoso sistémico** (LES - uma doença que afeta o sistema de defesa natural), doença de células falciformes (uma doença dos glóbulos vermelhos herdada), **doença de Crohn** ou **colite ulcerosa** (doenças inflamatórias intestinais crónicas) ou **cancro**.

O risco de desenvolver um coágulo sanguíneo aumenta conforme quanto mais fatores tiver.

Os sintomas de um coágulo sanguíneo irão depender de onde ocorreu o coágulo sanguíneo.

*Sintomas de um coágulo sanguíneo na perna (**trombose venosa profunda; TVP**)*

Os sintomas de um coágulo sanguíneo na perna, denominado trombose venosa profunda (TVP), podem incluir:

- inchaço da perna e/ou pé ou ao longo de uma veia da perna.
- dor ou sensibilidade na perna que se sente pior quando se levanta ou está a caminhar.
- calor aumentado na perna afetada com pele vermelha ou sem cor.

*Sintomas de um coágulo sanguíneo no pulmão (**embolia pulmonar; EP**)*

Os sintomas de um coágulo sanguíneo no pulmão, denominado embolia pulmonar (EP), podem incluir:

- início súbito de falta de ar inexplicável ou respiração rápida.
- tosse súbita que pode estar associada a uma dor aguda no peito.
- tossir sangue.
- tonturas graves ou atordoamento.
- batimento cardíaco rápido ou irregular.

Sintomas de ataque cardíaco

Os sintomas de um ataque cardíaco, também conhecido como enfarte do miocárdio, podem ser temporários e podem incluir:

- dor, desconforto, pressão, sensação de peso, sensação de aperto ou plenitude no peito, braço ou abaixo do esterno.
- desconforto que irradia para as costas, maxilar, garganta, braço, estômago.
- sensação de estar cheio, indigestão ou sensação de sufoco.
- transpiração, náuseas, vômitos ou tonturas.
- fraqueza extrema, ansiedade ou falta de ar.
- batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

Sintomas de AVC

Os sintomas de AVC podem incluir:

- fraqueza ou entorpecimento súbito da face, braço ou perna, especialmente de um lado do corpo.
- problemas súbitos ao andar, tonturas, perda de equilíbrio ou de coordenação.
- confusão súbita, problemas ao falar ou entender os outros.
- problemas súbitos de visão em um ou ambos os olhos.
- dor de cabeça súbita, grave ou prolongada, sem causa conhecida.
- perda de consciência ou desmaio com ou sem convulsão.

Cirurgia

Se vai ser submetida a uma cirurgia, diga ao cirurgião que está a tomar Ryeqo.

Tumores hepáticos ou doença hepática

Em casos raros foram notificados tumores hepáticos ou doenças hepáticas em mulheres que tomam estrogénios e progestagénios. Se sentir quaisquer sintomas de icterícia, contacte o seu médico para obter aconselhamento médico adicional.

Compromisso renal (dos rins)

Se sentir qualquer redução da produção de urina ou observar qualquer retenção de fluidos que provoque inchaço nas pernas, tornozelos ou pés, contacte o seu médico para obter aconselhamento médico adicional.

Alteração no padrão da hemorragia menstrual (o seu 'período')

O tratamento com Ryeqo leva geralmente a uma redução significativa ou pode mesmo parar a hemorragia menstrual (o seu "período"), nos primeiros 30 dias de tratamento. No entanto, se continuar a ter hemorragia excessiva, informe o seu médico.

Depressão

Se sentir alterações de humor ou algum sintoma de depressão, contacte o seu médico para aconselhamento médico adicional.

Aumento da tensão arterial

Em casos raros, o tratamento com Ryeqo pode levar a pequenos aumentos na tensão arterial. Se sentir quaisquer sintomas de aumento da tensão arterial, contacte o seu médico para aconselhamento médico adicional.

Prolapso e expulsão de mioma uterino

Os miomas uterinos podem desenvolver-se em qualquer parte do interior da parede muscular do útero, incluindo a submucosa, uma fina camada de tecido no útero. Em algumas mulheres, o mioma uterino pode sobressair ou deslizar do colo do útero para dentro da vagina e pode levar a um agravamento significativo da hemorragia uterina ou dor. Se voltar a ter hemorragia uterina grave após os seus sintomas terem melhorado enquanto estava a ser tratada com Ryeqo, contacte o seu médico para aconselhamento.

Afeções da vesícula biliar

Algumas mulheres que tomam hormonas de estrogénio e progestagénio, incluindo Ryeqo, notificaram afeções da vesícula biliar (cálculos biliares ou inflamação da vesícula biliar). Se sentir dores invulgarmente fortes abaixo da caixa torácica ou na parte superior do abdómen, contacte o seu médico para aconselhamento.

Crianças e adolescentes

Ryeqo não tem de ser tomado por crianças com idade inferior a 18 anos, uma vez que a segurança e eficácia de Ryeqo não foram estabelecidas neste grupo etário.

Outros medicamentos e Ryeqo

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Fale com o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos medicamentos listados abaixo, visto que estes medicamentos podem afetar Ryeqo ou ser afetados por Ryeqo:

- Determinados medicamentos utilizados para tratar **epilepsia** (por ex., carbamazepina, topiramato, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina, felbamato).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar uma infeção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome de imunodeficiência adquirida (**VIH/SIDA**) (por ex., ritonavir, efavirenz).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar o **vírus da hepatite C (VHC)** (por ex., boceprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, telaprevir, glecaprevir).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **infeções fúngicas** (por ex., cetoconazol, itraconazol, fluconazol, griseofulvina).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **infeções bacterianas** (por ex., rifampicina, rifabutina, claritromicina, eritromicina, gentamicina, tetraciclina, griseofulvina).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **tensão arterial alta nas artérias dos pulmões** (por ex., bosentano).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **tensão arterial alta** (por ex., diltiazem, carvedilol, verapamil).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **batimentos cardíacos irregulares** (por ex., amiodarona, dronedarona, propafenona, quinidina, verapamil).
- Determinados medicamentos utilizados para tratar **angina** (por ex., ranolazina, carvedilol, verapamil).
- Determinados medicamentos para prevenir a rejeição de órgãos **pós-transplante** (por ex., ciclosporina).
- Produtos à base de plantas contendo **hipericão** (*Hypericum perforatum*).

Gravidez e amamentação

Não tome Ryeqo se estiver grávida ou a amamentar. Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Se engravidar, pare de tomar Ryeqo e contacte o seu médico.

Ryeqo interrompe a ovulação e, portanto, não é provável que engravide enquanto estiver a usar Ryeqo, se usado como recomendado. A ovulação e a hemorragia menstrual regressarão rapidamente após a interrupção de Ryeqo e tem de ser iniciada contraceção alternativa imediatamente após a interrupção de Ryeqo.

Dependendo da altura do ciclo em que começa a tomar Ryeqo, pode demorar algum tempo a obter a inibição total da ovulação pelo Ryeqo; portanto, o controlo de natalidade não hormonal (por ex., preservativos) tem de ser utilizado durante o primeiro mês após o início de Ryeqo.

Se falhar as suas doses durante 2 ou mais dias consecutivos, o controlo de natalidade não hormonal (por ex., preservativos) tem de ser utilizado durante os 7 dias de tratamento seguintes.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Ryeqo não tem qualquer efeito conhecido sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Análises laboratoriais

Se precisar de uma análise de sangue ou urina, informe o seu médico ou o pessoal do laboratório que está a tomar Ryeqo porque este medicamento pode afetar os resultados de algumas análises.

Ryeqo contém lactose

Se foi informada pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Ryeqo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido por dia.

O comprimido tem de ser tomado oralmente todos os dias, aproximadamente à mesma hora, com ou sem alimentos com um pouco de líquido.

Recomenda-se que comece a tomar Ryeqo nos primeiros 5 dias após o início da hemorragia decorrente do seu período. Se começar noutra altura do ciclo menstrual, pode inicialmente ter uma hemorragia irregular ou mais intensa.

Se tomar mais Ryeqo do que deveria

Não houve notificações de efeitos nocivos graves decorrentes da ingestão de várias doses deste medicamento de uma só vez. Grandes doses de estrogénio podem causar náuseas e vômitos e hemorragia vaginal. Se tiver tomado demasiados comprimidos de Ryeqo, peça aconselhamento ao seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Ryeqo

Se falhar uma dose, tome-a assim que se lembrar e depois recomece a tomar o comprimido no dia seguinte, como de costume. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Ryeqo

Se quiser parar de tomar Ryeqo, fale primeiro com o seu médico. O seu médico explicar-lhe-á os efeitos da interrupção do tratamento e discutirá consigo outras possibilidades.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com Ryeqo e estão indicados abaixo de acordo com a frequência com que ocorrem.

Efeitos indesejáveis **frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- rubor facial.
- hemorragia excessiva, irregular ou prolongada do útero (hemorragia uterina).
- perda de cabelo.

- diminuição do interesse no sexo.
- irritabilidade.
- aumento do suor.
- um caroço no tecido mamário (nódulo na mama).
- indigestão.
- suores noturnos.

Efeitos indesejáveis **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- expulsão de mioma uterino (mioma que sai completa ou parcialmente pela vagina, normalmente com aumento de hemorragia da vagina).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ryeqo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ryeqo

- As substâncias ativas são relugolix, estradiol e acetato de noretisterona. Um comprimido revestido por película contém 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol e 0,5 mg de acetato de noretisterona.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, manitol (E421), amido glicolato de sódio, hidroxipropílico de celulose (E463), estearato de magnésio (E572), hipromelose tipo 2910 (E464), dióxido de titânio (E171), triacetina (E1518), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Ryeqo e conteúdo da embalagem

Ryeqo é um comprimido revestido por película redondo, amarelo claro a amarelo, de 8 mm com “415” num dos lados e liso no outro. Está disponível em frascos com 28 comprimidos revestidos por película. Cada frasco contém ainda excipiente e inclui uma tampa selada por indução à prova de crianças.

Dimensões da embalagem:

Um frasco (28 comprimidos)

Três frascos (84 comprimidos)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapeste
Hungria

Fabricante (locais de libertação do lote)

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapeste
Hungria

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.