

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat aproximativ 80 mg.

Pentru lista tuturor excipientilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

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

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Ryeqo este indicat la femei adulte de vîrstă fertilă pentru:

- tratamentul simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine,
- tratamentul simptomatic al endometriozei la femei cu antecedente de tratament medical sau chirurgical pentru endometrioză (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Ryeqo trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibromului uterin și/sau endometriozei.

#### Doze

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

Pierdere a DMO (densității minerale osoase) și osteoporoză

Se recomandă efectuarea unei DXA (osteodensitometrie) după 1 an de tratament. La pacientele cu factori de risc pentru osteoporoză sau pierdere osoasă, se recomandă efectuarea unei scanări DXA înainte de inițierea tratamentului cu Ryeqo (vezi pct. 4.4).

#### Inițierea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu Ryeqo trebuie stabilit un diagnostic de excludere a sarcinii.

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

Ryeqo poate fi luat fără intrerupere. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare atunci când pacienta ajunge la menopauză, deoarece se cunoaște că atât simptomele fibroamelor uterine cât și cele ale endometriozei regreseză la instalarea menopauzei.

#### Proprietăți contraceptive ale Ryeqo

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

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

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

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

#### Dacă uitați să administrați comprimatele

Dacă un comprimat este omis, acesta trebuie luat cât mai curând posibil și apoi continuați a doua zi cu administrarea unui alt comprimat la ora obișnuită.

Dacă două sau mai multe comprimate sunt omise în câteva zile consecutive, protecția contraceptivă poate fi redusă. O metodă contraceptivă nonhormonală trebuie utilizată în următoarele 7 zile de tratament (vezi pct. 4.6).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Ryeqo nu prezintă utilizare relevantă la femeile vârstnice pentru aceste indicații.

##### *Insuficiență renală*

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

##### *Insuficiență hepatică*

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

##### *Copii și adolescenti*

Ryeqo nu prezintă utilizare relevantă la fetițe și adolescente cu vîrstă sub 18 ani pentru tratamentul simptomelor fibroamelor uterine.

Siguranța și eficacitatea Ryeqo la fetițe și adolescente cu vîrstă sub 18 ani pentru tratamentul endometriozei nu a fost stabilit. Nu există date disponibile.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

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

#### **4.3 Contraindicații**

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

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Ryeqo trebuie prescris numai după un diagnostic atent.

##### Consult medical/examene medicale

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

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

##### Risc de tulburări tromboembolice

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

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

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

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

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

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

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

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

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

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

#### *Simptome de TEA*

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

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

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

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

Simptomele infarctului miocardic pot include:

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

#### Risc de pierdere a masei osoase

După o scădere inițială nesemnificativă clinic a DMO, aceasta s-a stabilizat după 12-24 săptămâni de tratament și a rămas ulterior stabilă (asa cum reiese din măsurători efectuate timp de până la 2 ani).

Scăderea medie a DMO în timpul primului an de tratament cu Ryeqo a fost 0,69%. Cu toate acestea au fost observate scăderi > 3% la 21% dintre pacienți. Prin urmare, se recomandă efectuarea unei scanări DXA după primele 52 săptămâni de tratament și ulterior la momentul adecvat. În funcție de gradul de modificare al DMO poate fi necesar să reconsiderați beneficiile și riscurile administrării Ryeqo.

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

#### Tumori hepatice sau boli hepatice

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

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

#### Insuficiență renală

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

#### Modificarea tiparului sângerărilor menstruale

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

A existat probabilitatea ca femeile cărora li s-a administrat Ryeqo pentru tratament al fibroamelor uterine să prezinte amenoree (51,6%) sau sângerare ciclică (15,4%), restul (31,9%) având un tipar neregulat de sângerare la evaluarea din Săptămâna 24. Mai mult, la evaluarea din Săptămâna 52 și Săptămâna 104, a existat probabilitatea ca 70,6% și 58,3% dintre femeile cărora li s-a administrat Ryeqo să prezinte amenoree.

În cazul pacientelor cu endometrioză, majoritatea dintre acestea (65,2%) au prezentat susceptibilitatea de amenoree la evaluarea din Săptămâna 24, cu procente ulterioare de 76,6% dintre paciente la evaluarea din Săptămâna 52 și 82,3% dintre paciente la evaluarea din Săptămâna 104.

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

#### Proprietăți contraceptive ale Ryeqo

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

#### Capacitate redusă de a recunoaște sarcina

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

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

## Prolapsul sau expulzarea fibromului uterin

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

## Depresie

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

## Hipertensiune arterială

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

## Afectiunea vezică biliară

În cazul utilizării de estrogeni și progestative, inclusiv Ryeqo, a fost raportată apariția sau agravarea unor afectiuni cum sunt afecțiunea vezică biliară, colelitiază și colecistita, dar dovezile unei asociere cu Ryeqo sunt neconclucente.

## Teste de laborator

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

## Lactoză

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

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

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

## Potențialul altor medicamente de a influența componentele Ryeqo

### ***Relugolix***

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

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

concentrația maximă ( $C_{max}$ ) a relugolix au crescut de 4,1 ori, respectiv de 3,8 ori. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor P-gp poate crește expunerea la relugolix, inclusiv anumite medicamente antiinfectioase (de exemplu: eritromicină, claritromicină, gentamicină, tetraciclină), medicamente antifungice (ketoconazol, itraconazol), medicamente antihipertensive (de exemplu: carvedilol, verapamil), medicamente antiaritmice (de exemplu: amiodaronă, dronedaronă, propafenonă, chinidină), medicamente antianginoase (de exemplu, ranolazină), ciclosporină, inhibitori ai proteazei virusului imunodeficienței umane (HIV) sau a virusului hepatitei C (VHC) (de exemplu ritonavir, telaprevir). Dacă utilizarea concomitentă cu inhibitori ai P-gp cu administrare orală o dată sau de două ori pe zi este inevitabilă (de exemplu, azitromicină), luați mai întâi Ryeqo și separați doza de inhibitor P-gp cu cel puțin 6 ore și monitorizați pacientele mai frecvent pentru apariția reacțiilor adverse.

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

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

#### *Inhibitori ai CYP3A4*

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

Efecte ale medicamentelor co-administrate asupra expunerii la relugolix, aşa cum rezultă din studii clinice și recomandări, sunt rezumate în Tabelul 3.

**Tabelul 3. Efecte ale medicamentelor co-administrate asupra expunerii la relugolix ( $ASC_{0-\infty}$ ,  $C_{max}$ ; în ordinea descrescătoare a mărimiilor) pe baza studiilor clinice și a recomandărilor**

Schema de administrare a medicamentelor care interacționează	Doza relugolix	Modificarea $ASC_{0-\infty}$ a relugolix	Modificarea $C_{max}$ a relugolix	Recomandări
Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, doze multiple	40 mg în doză unică	↑ 4,1 ori	↑ 3,8 ori	Utilizarea concomitentă Ryeqo cu eritromicină și alți inhibitori ai gp-P cu administrare orală nu este recomandată.  Dacă co-administrarea cu inhibitori orali ai gp-P o dată sau de două ori pe zi nu poate fi evitată (de exemplu, azitromicină), luați întâi Ryeqo, urmat apoi de inhibitorul gp-P după cel puțin 6 ore, și apoi monitorizați frecvent pacienții pentru reacții adverse.
Azitromicină 500 mg în doză unică	120 mg în doză unică**	↑ 1,5 ori	↑ 1,6 ori	
Azitromicină 500 mg în doză unică la 6 ore după administrarea de relugolix		↑ 1,4 ori	↑ 1,3 ori	
Voriconazol 200 mg	40 mg în doză	↑ 51%	↑ 21%	Nu se recomandă

de două ori pe zi, doze multiple	unică			modificarea dozei pentru co-administrarea relugolix cu inhibitori ai CYP3A4 (fără efect pe gp-P).
Fluconazol 200 mg o dată pe zi, doze multiple	40 mg în doză unică	↑ 19%	↑ 44%	
Atorvastatină 80 mg, o dată pe zi, doze multiple	40 mg în doză unică	↓ 5%	↓ 22%	
Rifampicină 600 mg, o dată pe zi, doze multiple	40 mg în doză unică	↓ 55%	↓ 23%	Co-administrarea Ryeqo cu rifampicină și alți inductori combinați, puternici ai CYP3A4, și ai gp-P, nu este recomandată deoarece pot reduce eficacitatea relugolix din Ryeqo.

\*Valorile date ca modificări de x-ori reprezintă raportul dintre administrarea concomitentă și relugolix în monoterapie. Valorile date ca modificare % reprezintă diferența relativă față de relugolix în monoterapie.

\*\*Pentru detalii suplimentare verificați RCP-ul Orgovyx, efectul dozei de 40 mg nu a fost investigat, dar este de așteptat să fie mai mare.

Creșterea este indicată ca "↑", scăderea este indicată ca "↓".

ASC = aria de sub curbă,  $C_{max}$  = concentrația maximă

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

#### *Inhibitori ai CYP3A4:*

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

#### *Inductori ai enzimelor CYP:*

Metabolizarea estrogenilor și progestativelor poate fi crescută prin utilizare concomitentă de substanțe cunoscute ca inductoare ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor, mai precis a enzimelor citocromului P450, cum sunt anticonvulsivantele (de exemplu: fenobarbital, fenitoină, carbamazepină) și antiinfecțioasele (de exemplu: rifampicină, rifabutină, nevirapină, efavirenz).

Ritonavirul, telaprevirul și nelfinavirul, deși sunt cunoscuți ca inhibitori puternici, sunt, de asemenea, inductori și pot scădea expunerea la estrogeni și progestative.

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

#### Potențialul componentelor Ryeqo de a influența acțiunea altor medicamente

#### *Relugolix:*

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

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

Relugolix poate cauza saturația gp-P intestinală la o doză de 40 mg deoarece relugolix prezintă proprietăți farmacocinetice care depășesc proporționalitatea dozei, pentru doze cuprinse în intervalul 10–120 mg, fapt ce ar putea cauza o absorbție crescută a medicamentelor co-administrate, care sunt substraturi sensibile ale gp-P. Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica dabigatran etexilat (substrat al gp-P) în co-administrare cu relugolix, nefiind de așteptat efecte semnificative clinic ale relugolix asupra altor substraturi ale gp-P.

*Estradiol și acetat de noretisteronă:*

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

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

##### Femeile aflate la vârsta fertilă

Ryeqo inhibă ovulația la femeile care iau doza recomandată și asigură contracepție adecvată.

Se recomandă utilizarea unei metode contraceptive nonhormonale timp de 1 lună după inițierea tratamentului și timp de 7 zile după 2 sau mai multe doze consecutive omise. Este contraindicată utilizarea concomitentă de contraceptive hormonale (vezi pct. 4.3).

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

##### Sarcina

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

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

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

##### Alăptarea

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

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

## Fertilitatea

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

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament la paciente tratate pentru fibrom uterin sau endometrioza au fost cefaleea (13,2%), bufeurile (10,3%) și hemoragia uterină (5,8%). Reacțile adverse la medicament enumerate în Tabelul 4 sunt clasificate în funcție de frecvență și pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse la medicament

**Tabelul 4. Reacții adverse la medicament, la pacientele cu fibrom uterin și endometrioza**

<b>Tulburări psihiice</b>	
Frecvente	Iritabilitate Scădere a libidoului*
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Cefalee
Frecvente	Ameteală
<b>Tulburări vasculare</b>	
Foarte frecvente	Bufeuri
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente	Greață
Mai puțin frecvente	Dispepsie
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Alopecia Hiperhidroza Transpirații nocturne
Mai puțin frecvente	Angioedem Urticarie
<b>Afecțiuni musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	Artralgie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sănului</b>	
Frecvente	Hemoragie uterină** Uscăciune vulvovaginală
Mai puțin frecvente	Chist mamar Expulzare a miomului uterin

\* include libidoul scăzut, pierderea libidoului și tulburări ale libidoului

\*\* include menoragie (sângerare menstruală abundentă), metroragie (sângerare intermenstruală), hemoragie vaginală, hemoragie uterină, polimenoree și menstruație neregulată

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

### **4.9 Supradozaj**

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

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

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

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

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

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

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

## Efecte farmacodinamice

### *Efecte asupra hormonilor hipofizari și ovarieni*

După administrarea relugolix, se observă scăderi rapide, dependente de doză ale concentrațiilor circulante de LH, FSH și estradiol. Se observă scăderi aproape maxime ale concentrațiilor de estradiol la administrarea unei doze de 40 mg în intervalul postmenopauză. În cadrul studiilor clinice, concentrațiile medii de estradiol s-au menținut constant cu cel puțin 10 pg/ml mai mari în cazul administrării Ryeqo comparativ cu relugolix administrat în monoterapie. În cadrul studiilor clinice de fază 3 efectuate cu Ryeqo la paciente cu fibrom uterin concentrațiile mediane de estradiol măsurate înaintea administrării dozei, după 24 săptămâni, au fost de aproximativ 33 pg/ml, iar la cele cu endometrioză au fost aproximativ 38 pg/ml corespunzând concentrațiilor de estradiol asociate cu faza folliculară precoce a ciclului menstrual. Nivelurile progesteronului la ambele populații au fost menținute la <3,0 ng/ml cu Ryeqo.

### *Efecte asupra funcției de ovulație*

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

### *Fibroame uterine*

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

Eficacitatea și siguranța administrării Ryeqo o dată pe zi la paciente cu fibroame uterine au fost evaluate în cadrul a două studii repetitive, cu durata de 24 săptămâni, multinaționale, randomizate, în dublu orb, controlate cu placebo, efectuate la paciente cu vârste cuprinse între 18 și 50 ani, cu sângeărări menstruale abundente asociate fibroamelor uterine (Studiile L1 și L2). A fost necesar ca pacientele să aibă fibroame uterine confirmate ecografic și volum al pierderii de sânge prin menstruație (PSM)  $\geq 80$  ml, conform evaluării prin metoda hematinei alcaline.

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

#### *Reducerea sângeărărilor menstruale abundente*

În cadrul ambelor studii, un procent semnificativ statistic mai mare de respondenți, definit ca volum PSM  $<80$  ml și o reducere de cel puțin 50% față de valoarea inițială a volumului PSM, a fost observat în favoarea femeilor tratate cu Ryeqo comparativ cu placebo (Tabelul 5). Reducerile volumului PSM au fost observate încă de la prima evaluare (Săptămâna 4). Rezultatele pentru alte criterii finale secundare de evaluare legate de sângeare sunt prezentate în Tabelul 5. Toate criteriile finale secundare de evaluare importante au fost controlate alfa.

**Tabelul 5. Rezultatele evaluărilor eficacității primare și secundare selectate în studiul L1 și studiul L2 (fibroame uterine)**

	Studiul L1		Studiul L2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Număr (%) de respondenți <sup>a,b</sup>	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Număr (%) de paciente cu SPM $<80$ ml	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Număr (%) de paciente cu o reducere $\geq 50\%$ a volumului SPM	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)

Număr (%) de paciente cu amenoree <sup>b,c</sup>	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Număr (%) de paciente cu o îmbunătățire >2 g/dl a valorilor hemoglobinei <sup>d</sup>	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Număr (%) de paciente care au atins NRS $\leq 1$ <sup>b,e</sup>	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Modificarea procentuală a volumului fibromului uterin primar	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Modificarea procentuală a volumului uterin	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

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

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

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

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

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

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

### *Endometrioză*

#### *Eficacitate și siguranță după 24 săptămâni*

Eficacitatea și siguranța administrării Ryeqo o dată pe zi la paciente cu endometrioză au fost evaluate în cadrul a două studii repetate, cu durată de 24 de săptămâni, multinnaționale, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, efectuate la paciente cu vârstă cuprinsă între 18 - 50 ani cu durere moderată până la severă asociată cu endometrioză (Studiile S1 și S2). Pacientele au fost diagnosticate cu endometrioză, iar diagnosticul a fost confirmat prin vizualizare directă în timpul intervenției chirurgicale și/sau confirmare histologică, și au prezentat durere moderată până la severă evaluată pe scale de evaluare numerică (NRS, numerical rating scale) de 11 puncte.

Ambele studii au avut trei grupuri de tratament: Femeile au fost randomizate pentru a li se administra relugolix 40 mg + estradiol 1 mg și acetat de noretisteronă 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) timp de 24 săptămâni sau placebo timp de 24 săptămâni sau relugolix 40 mg timp de 12 săptămâni, urmat de relugolix 40 mg administrat concomitant cu E2/NETA timp de 12 săptămâni. Pacientele au fost elegibile pentru includere dacă au prezentat durere moderată până la severă înainte de perioada de screening și până după perioada preliminară (adică cel puțin două cicluri). Un procent mare (83,2%) din populația studiată în Studiile S1 și S2 au raportat că au fost supuse intervențiilor chirurgicale/procedurilor anterioare pentru tratamentul endometriozei. Un procent mic (8%) din populația în studiu nu a raportat tratament chirurgical sau medical anterior incluzând în studiu. La momentul inițial, majoritatea pacientelor (92,6%) au utilizat analgezice pentru durere pelvină, respectiv 29,1% dintre pacientele din Studiul S1 și 48,4% dintre pacientele din Studiul S2 care au utilizat opioide. Alte tratamentele farmacologice utilizate cel mai frecvent pentru endometrioză au inclus dienogest (19,4%), contraceptive orale estroprogestative (15,2%) și agonisti ai GnRH (7,6%). Vârsta mediană a femeilor a fost 34 ani, iar indicele mediu de masă corporală a fost  $26 \text{ kg/m}^2$ . Aproximativ 91% dintre femei au aparținut rasei caucaziene, 6% au aparținut rasei negre și 3% au aparținut altor rase.

#### *Reducerea dismenoreei și a durerilor pelvine non-menstruale*

Studiile S1 și S2 au avut două obiective primare, constând în 2 analize de răspuns. În cadrul ambelor studii a fost observat un procent semnificativ statistic mai mare de responderi, definit ca o reducere față de valoarea inițială a dismenoreei cu cel puțin 2,8 puncte în ultimele 35 zile de tratament, fără o creștere a consumului de analgezice (ibuprofen sau opioide) respectiv definit ca o reducere față de valoarea inițială a scorului durerii pelvine non-menstruale cu cel puțin 2,1 puncte în ultimele 35 zile de tratament, fără o creștere a consumului de analgezice (ibuprofen sau opioide) (Tabelul 6).

**Tabelul 6. Rezultatele evaluărilor primare ale eficacității în studiu S1 și studiu S2 (endometrioză)**

Definirea obiectivului final	Studiul S1		Studiul S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Numărul în (%) de responderi pentru dismenoree <sup>a,c</sup>	158 (74,5%)	57 (26,9%)	155 (75,2%)	62 (30,4%)
Numărul în (%) de responderi pentru durere pelvină non-menstruală (DPNM) <sup>b,c</sup>	124 (58,5%)	84 (39,6%)	136 (66,0%)	87 (42,6%)

<sup>a</sup> Un responder este o pacientă al cărei scor NRS pentru dismenoree a scăzut de la momentul inițial la Săptămâna 24/(sfârșitul tratamentului) cu >2,8 puncte, iar pacienta nu a crescut utilizarea analgezicelor specificate în studiu pentru durere pelvină în Săptămâna 24/(sfârșitul tratamentului) față de momentul initial.

<sup>b</sup> Un responder este o pacientă al cărei scor NRS pentru DPNM a scăzut de la momentul inițial la Săptămâna 24/(sfârșitul tratamentului) cu >2,1 puncte, iar pacienta nu a crescut utilizarea analgezicelor specificate în studiu pentru durere pelvină în Săptămâna 24/(sfârșitul tratamentului) față de momentul initial.

<sup>c</sup> Valoarea p < 0,0001 este rezultatul comparației Ryeqo versus placebo ajustat în funcție de scorul inițial al durerii, intervalul de timp din momentul stabilirii diagnosticului chirurgical inițial de endometrioză și aria geografică.

Abrevieri: N = numărul de paciente; DPNM = durere pelvină non-menstruală; NRS = scală de evaluare numerică (numerical rating scale) (unde 0 = absența durerii, 10 = cea mai puternică durere imaginabilă).

Rezultatele pentru criteriile finale secundare de evaluare importante ale eficacității sunt prezentate în Tabelul 7. Toate criteriile finale secundare de evaluare importante au fost alfa controlate.

**Tabelul 7. Rezultatele evaluărilor secundare ale eficacității selectate în studiu S1 și studiu S2 (endometrioză)**

Definirea obiectivului final	Studiul S1		Studiul S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Modificarea scorului pentru evaluarea durerii EHP-30, Medie CMMP (SE) <sup>a,b</sup>	-33,8 (1,83)	-18,7 (1,83)	-32,2 (1,68)	-19,9 (1,69)
Modificarea scorului NRS mediu pentru dismenoree, Medie CMMP (SE) <sup>a,b</sup>	-5,1 (0,19)	-1,8 (0,19)	-5,1 (0,19)	-2,0 (0,19)
Modificarea scorului NRS mediu pentru DPNM, Medie CMMP (SE) <sup>a,b</sup>	-2,9 (0,18)	-2,0 (0,18)	-2,7 (0,17)	-2,0 (0,17)
Modificarea scorului mediu NRS pentru dispariune, Medie CMMP (SE) <sup>a,b</sup>	-2,4 (0,21)	-1,7 (0,22)	-2,4 (0,19)	-1,9 (0,19)

Numărul în (%) de paciente care nu utilizează opioide specificate în protocol pentru durerea asociată endometriozei, n (%) <sup>c</sup>	182 (85,8%)	162 (76,4%)	169 (82,0%)	135 (66,2%)
---	-------------	-------------	-------------	-------------

<sup>a</sup> Mediile CMMP au folosit modelul cu efecte mixte de tratament, valoarea inițială, vizita, aria geografică (America de Nord, Restul Lumii), timpul de la diagnosticul chirurgical inițial al endometriozei (< 5 ani, ≥ 5 ani) și interacțiunea tratamentului prin vizite inclusă ca efecte fixe; vizita a fost, de asemenea, inclusă în model ca efect aleatoriu la fiecare pacientă și a fost presupusă o matrice de covarianță nestructurată.

<sup>b</sup> Modificarea de la momentul inițial la Săptămâna 24 (sfârșitul tratamentului)

<sup>c</sup> La Săptămâna 24 (sfârșitul tratamentului)

Abrevieri: CMMP = media celor mai mici pătrate; N = număr de pacienți; NETA = acetat de noretisteronă; DPNM = durere pelvină non-menstruală; NRS = scală de evaluare numerică (numerical rating scale); SE = eroare standard.

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

Efectul Ryeqo asupra DMO a fost evaluat prin scanări DXA la săptămâna 12, 24, 36, 52 și 104. Un total de 477 femei cu fibroame uterine care au finalizat studiile pivot cu durata de 24 săptămâni (Studiul L1 și L2) au fost incluse într-un studiu deschis, de extensie cu un singur braț, cu durata de 28 săptămâni (Studiul L3), în care toate femeile au primit Ryeqo. Un total de 228 femei care au finalizat studiul de extensie au fost incluse într-un studiu suplimentar cu durata de 52 săptămâni (studiul de retragere randomizat), în care au fost re-randomizate pentru a primi fie Ryeqo, fie placebo. În total 802 femei cu endometrioză care au finalizat studiile pivot cu durata de 24 săptămâni (Studiul S1 și S2) au fost incluse în studiul de extensie (Studiul S3) în care toate pacientele au primit Ryeqo.

Măsurătorile DMO pe parcursul a 104 săptămâni la pacientele cu fibroame uterine și endometrioză sunt rezumate în Tabelul 8.

**Tabelul 8. Măsurători ale densității minerale osoase (DMO) pe o perioadă de 104 săptămâni la pacientele cu fibroame uterine și endometrioză**

	<i>Ryeqo (N = 672)</i>	<i>Placebo (N = 672)</i>
<b>Coloană lombară (L1 – L4)</b>		
<b>Studiul L1 și L2, S1 și S2</b>		
<b>Săptămâna 12</b>		
<b>N</b>	553	545
<b>Modificare % mediile celor mai mici pătrate<sup>a</sup></b>	-0,56	0,15
<b>(IÎ 95%)</b>	(-0,77; -0,36)	(-0,05; 0,36)
<b>Săptămâna 24</b>		
<b>N</b>	528	516
<b>Modificare % mediile celor mai mici pătrate<sup>a</sup></b>	-0,59	0,13
<b>(IÎ 95%)</b>	(-0,82; 0,37)	(-0,09; 0,36)
<b>Studiul L3 și S3</b>	<i>Ryeqo</i>	<i>Placebo → Ryeqo</i>
<b>Săptămâna 36</b>		
<b>N</b>	387	379
<b>Modificare % mediile celor mai mici pătrate<sup>a</sup></b>	-0,66	-0,00
<b>(IÎ 95%)</b>	(-0,93; -0,40)	(-0,27; 0,26)

	<u>Ryeqo</u> (N = 672)	<u>Placebo</u> (N = 672)
<b>Săptămâna 52</b>		
N	365	351
<b>Modificare % mediile celor mai mici pătrate<sup>a</sup></b>	-0,69	-0,30
<b>(Î 95%)</b>	(-1,00; -0,38)	(-0,61; 0,01)
<b>Studiu de retragere randomizat și Studiul S3</b>	<u>Ryeqo</u>	<u>Placebo<sup>b</sup></u>
<b>Săptămâna 104</b>		
N	221	229
<b>Modificare % mediile celor mai mici pătrate<sup>a</sup></b>	-0,40	-0,18
<b>(Î 95%)</b>	(-0,82; 0,02)	(-0,60; 0,23)

Abrevieri: Medie CMMP = media celor mai mici pătrate; Î = interval de încredere; N = număr de paciente

<sup>a</sup> modificare % față de momentul inițial; <sup>b</sup> Majoritatea pacientelor randomizate în grupul placebo în studiul de retragere randomizat au fost tratate cu Ryeqo în aproximativ 2 cicluri după reluarea HMB

În grupul Ryeqo, modificările procentuale ale mediei celor mai mici pătrate de la momentul inițial ale DMO până în săptămâna 52 și săptămâna 104 la nivelul coloanei lombare au fost de -0,69% și, respectiv, -0,40%.

Pe o perioadă de 12 luni după încheierea tratamentului cu Ryeqo, la pacientele cu endometrioză care au prezentat pierdere a DMO la nivelul coloanei lombare s-a observat recuperarea sau tendință de recuperare la 100% dintre femei.

#### *Măsurători ale DMO în curs de 12 săptămâni la femeile cu fibrom uterin și endometrioză, tratate cu relugolix în monoterapie*

La femeile tratate cu relugolix în monoterapie timp de 12 săptămâni, în cadrul studiilor L1 și L2, S1 și S2, DMO la nivelul coloanei lombare a scăzut cu 1,86% față de valoarea inițială. Diferența de modificare procentuală a DMO între femeile tratate cu Ryeqo și relugolix în monoterapie în Săptămâna 12 a fost semnificativă statistic, demonstrând eficacitatea utilizării relugolix în asociere cu E2/NETA (Ryeqo) pentru atenuarea pierderii osoase.

Pentru a oferi context pentru efectele Ryeqo asupra modificării procentuale a DMO pe parcursul a 52 săptămâni de tratament, a fost efectuat un studiu observațional la femei netratate, cu fibroame uterine și endometrioză, în funcție de vîrstă, pentru a caracteriza DMO longitudinală a femeilor aflate în premenopauză cu vîrstă cuprinsă între 18 și 50 ani (studiu al antecedentelor naturale). Pe durata celor 52 săptămâni de supraveghere au existat modificări minime ale DMO în cazul administrării Ryeqo comparativ cu cele din cohorta femeilor cu vîrstă echivalentă aflate în premenopauză cu fibroame uterine și endometrioză.

#### *Efecte asupra endometrului*

În studiile clinice nu au fost identificate cazuri de hiperplazie endometrială sau carcinom endometrial diagnosticat prin biopsie la femei tratate cu Ryeqo timp de până la 52 săptămâni.

#### Copii și adolescenți

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai relugolix, estradiol (E2), estronă totală (E1) și noretisteronă (NET) după administrarea orală a unui singur comprimat Ryeqo la femei sănătoase în postmenopauză, în condiții de repaus alimentar, sunt sintetizați în Tabelul 9.

**Tabelul 9. Parametrii farmacocinetici după administrarea unei doze unice de relugolix, estradiol, estronă totală și noretisteronă la femeile aflate în postmenopauză**

	<b>Relugolix</b>	<b>Estradiol (E2)</b>	<b>Estronă neconjugată (E1)</b>	<b>Noretisteronă (NET)</b>
ASC <sub>0-∞</sub> (ng*h/ml sau pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4126 (1650)	17,5 (8,46)
C <sub>max</sub> (ng/ml sau pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T <sub>max</sub> (h)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
Terminal t <sub>1/2</sub> (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Abrevieri: ASC<sub>0-∞</sub> = aria de sub curba concentrație-timp de la momentul 0 extrapolată la infinit; C<sub>max</sub> = concentrația maximă observată; E1 = estronă; E2 = estradiol; NET = noretisteronă; T<sub>max</sub> = timpul până la concentrația maximă observată; t<sub>1/2</sub> = timp de înjumătățire plasmatică  
Notă: Parametrii farmacocinetici ajustați la momentul inițial pentru estradiol și E1 neconjugată sunt prezentați în acest tabel. Mediile aritmetice și deviațiile standard sunt prezente, cu excepția t<sub>max</sub>, unde sunt prezente mediana și intervalul (minim, maxim). ASC<sub>0-∞</sub> este prezentată în ng\*h/ml pentru relugolix și NET și în pg\*h/ml pentru E2 neconjugat și E1 neconjugată. C<sub>max</sub> este prezentat în ng/ml pentru relugolix și NET și în pg/ml pentru E2 neconjugat și E1 neconjugată.

Parametrii farmacocinetici ai relugolix, estradiolului (E2), estronei totale (E1) și noretisteronei (NET) la starea de echilibru, după administrarea Ryeqo o dată pe zi timp de 6 săptămâni la femei sănătoase aflate în premenopauză, sunt sintetizați în Tabelul 10.

**Tabelul 10. Parametrii farmacocinetici după administrarea mai multor doze de relugolix, estradiol, estronă totală și noretisteronă la femeile aflate în premenopauză**

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

Abrevieri: ASC<sub>0-24</sub> = aria de sub curba concentrație-timp în timpul unui interval de dozare (24); C<sub>max</sub> = concentrația maximă observată; E1 = estronă; E2 = estradiol; NET = noretisteronă; T<sub>max</sub> = timpul până la concentrația maximă observată.

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

### Absorbție

Absorbția relugolix după administrarea orală este mediată, în principal, de transportorul de eflux P-gp, pentru care relugolix este un substrat. După administrarea pe cale orală, relugolix este absorbit rapid, atingând un vârf inițial la 0,25 ore după administrarea dozei, urmat de unul sau mai multe vârfuri de absorbție ulterioare până la 12 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a relugolix este de 11,6%. După administrarea Ryeqo în timpul unei mese bogate în grăsimi, bogate în calorii, ASC<sub>0-∞</sub> și C<sub>max</sub> ale relugolix au scăzut cu 38% și, respectiv, 55%, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

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

estrogenici.

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

#### *Efectele alimentelor*

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

#### Distribuție

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

#### Metabolizare

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

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

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

#### Eliminare

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

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

susținând administrarea relugolix o dată pe zi.

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

#### Linearitate/Non-linearitate

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

#### Grupe speciale de pacienti

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

#### *Insuficiență renală*

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

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

#### *Insuficiență hepatică*

Ryeqo nu trebuie utilizat la pacientele cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). Nu sunt necesare ajustări ale dozei de Ryeqo la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2). După administrarea unei doze unice de relugolix 40 mg la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară,  $AUC_{0-\infty}$  și  $C_{max}$  ale relugolix au scăzut cu 31% și, respectiv, 24%, comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control cu funcție hepatică normală. După administrarea unei doze unice de relugolix 40 mg la pacientele cu insuficiență hepatică moderată,  $AUC_{0-\infty}$  și  $C_{max}$  ale relugolix au scăzut cu 5% și, respectiv, au crescut de 1,2 ori, comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control cu funcție hepatică normală.

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

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

## Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

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

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

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

## Alăptarea

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

## Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare a riscului de mediu au demonstrat că acest produs medicinal poate prezenta un risc pentru compartimentul acvatic (vezi pct. 6.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipientilor**

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEID) cu desicant, închise cu capac din polipropilenă, sigilat prin inducție și prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii care conțin 28 comprimate filmate. Fiecare ambalaj conține 28 sau 84 comprimate filmate.  
Blister din PVC/Al cu desicant, ambalat în plic din folie triplex PET/Al/PE, conținând 14 comprimate filmate. Fiecare ambalaj conține 28 sau 84 comprimate filmate.

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

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

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3). Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

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

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

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

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

Data primei autorizări: Iulie 2021

### **10. DATA REVIZUIIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

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

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

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

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

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

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

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

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

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

## **A. ETICHETAREA**

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

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

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

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză monohidrat.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

28 comprimate filmate  
~~3 × 28 comprimate filmate~~  
28 comprimate filmate  
~~84 comprimate filmate~~

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĀ(E) ATENȚIONARE(ĀRI) SPECIALĀ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĀ(E)**

**Nu înghețați desicantul.**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

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

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

EU/1/21/1565/001	28
EU/1/21/1565/002	84 (3 ambalaje a 28)
EU/1/21/1565/003	28
EU/1/21/1565/004	84

**13. SERIA DE FABRICАȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ryeqo

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

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

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

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

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

**3. LISTA EXCIPIENTILOR**

Conține și lactoză monohidrat.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

14 comprimate filmate

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**Administrare orală.**

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**Nu înghițiți desicantul.**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

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

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

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

**13. SERIA DE FABRICАȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

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

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

**2. NUMELE DETINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICАȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Lu→Ma→Mi→Jo→Vi→Sb→Du→...→Du

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

**FLACON**

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

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

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICATIE**

Lot

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

28 comprimate

**6. ALTE INFORMAȚII**

Conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**Nu înghițiți desicantul.**

Gedeon Richter Plc.

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

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

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

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

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

#### Ce găsiți în acest prospect

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

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

Ryeqo conține substanțele active relugolix, estradiol și acetat de noretisteronă.

Acesta se utilizează pentru tratarea:

- simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine (cunoscute sub denumirea de mioame), care sunt tumorii necanceroase ale uterului.
- simptomelor asociate endometriozei la femei cu tratament medical sau chirurgical pentru endometrioză în trecut (endometrioza este frecvent o afecțiune dureroasă, în care țesutul asemănător celui care căptușește uterul la interior - endometrul - crește în afara uterului dumneavoastră).

Ryeqo este utilizat la femei adulte (cu vârstă peste 18 ani) înainte ca ele să intre la menopauză.

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

Femeile cu endometrioză pot avea dureri pelvine (sau în abdomenul inferior), dureri în timpul ciclului menstrual și dureri în timpul actului sexual. Ryeqo este utilizat în tratamentul endometriozei pentru a reduce simptomele datorate mucoasei prezente în afara uterului.

Acest medicament conține relugolix, care blochează anumiți receptori din creier, fapt ce cauzează reducerea producției de hormoni care, la rândul lor, stimulează ovarele să producă estradiol și progesteron. Când sunt blocați, nivelurile de estrogen și progesteron care circulă în organism sunt reduse. Acest medicament conține, de asemenea, două tipuri de hormoni feminini, estradiol care aparține unui grup de medicamente numite estrogeni și noretisteronă care aparține unui grup de medicamente numite progestative. Includerea acestor hormoni în Ryeqo menține o stare hormonală

similară cu începutul ciclului menstrual și, astfel, ameliorează simptomele, ajutând în același timp la protejarea tăriei oaselor.

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

### Nu luați Ryeqo

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

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

- dacă sunteți **alergic** la relugolix, estradiol, acetat de noretisteronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți sau ați avut vreodată **un cheag de sânge într-un vas de sânge** de la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă), al plămânilor (embolie pulmonară), al inimii (atac de cord), al creierului (accident vascular cerebral) sau al oricărei alte părți a corpului.
- dacă aveți sau ați avut vreodată o boală cauzată de cheaguri de sânge în artere, cum sunt **infarct miocardic, accident vascular cerebral sau angină pectorală**.
- dacă aveți o **tulburare de coagulare a sângelui** (cum sunt deficit de proteină C, deficit de proteină S, deficit de antitrombină III sau factor V Leiden).
- dacă aveți **osteoporoză**.
- dacă suferiți de **dureri de cap** cu simptome neurologice focale, cum sunt paralizie sau pierdere a controlului asupra mușchilor, sau **migrene** însotite de tulburări de vedere.
- dacă aveți orice tip de **cancer** care se poate agrava prin expunerea la hormoni sexuali feminini, cum sunt **cancerul de sân sau al organelor genitale**.
- dacă aveți sau ați avut vreodată **tumori la nivelul ficatului**.
- dacă aveți sau ați avut vreodată o **boală a ficatului și dacă valorile testelor hepatice** nu au revenit la normal.
- dacă sunteți **gravidă** sau credeți că ați putea fi **gravidă** sau dacă **alăptăți**.
- dacă aveți **sângerări genitale** de cauză necunoscută.
- dacă luați **contraceptie hormonală** (de exemplu comprimate contraceptive) și nu doriți să întrerupeți utilizarea acesteia.

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

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

### Atenționări și precauții

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

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

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

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

- oricare dintre condițiile menționate în secțiunea „Nu luați Ryeqo”.
- dacă observați semne de **boală a ficatului**:
  - îngălbirea pielii sau a albului ochilor (icter).
  - greață sau vărsături, febră, oboseală severă.
  - urină închisă la culoare, mâncărime sau dureri în partea superioară a abdomenului.
- o creștere mare a **tensiunii arteriale** (simptomele pot fi dureri de cap, oboseală, amețeli).

- **migrenă** apărută pentru prima dată sau **dureri de cap** neobișnuit de puternice, care apar mai des decât înainte.
- dacă observați semne posibile ale **unui cheag de sânge** care pot însemna că suferiți de un cheag la nivelul piciorului (adică tromboză venoasă profundă) sau al plămânilor (adică embolie pulmonară), un infarct miocardic sau accident vascular cerebral. Pentru o descriere a simptomelor acestor afecțiuni grave, vă rugăm să mergeți la „Ryeqo și riscul de apariție a cheagurilor de sânge”.
- dacă rămâneți **gravidă**.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Simptomele unui atac de cord*

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

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

### *Simptomele unui accident vascular cerebral*

Simptomele unui accident vascular cerebral pot include:

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

### **Intervenție chirurgicală**

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

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

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

### **Insuficiență renală**

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

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

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

### **Depresie**

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

### **Tensiune arterială crescută**

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

## **Prolapsul și expulzarea fibromului uterin**

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

## **Afectiuni ale veziciei biliare**

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

## **Copii și adolescenți**

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

## **Ryeqo împreună cu alte medicamente**

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

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

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

## **Sarcina și alăptarea**

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

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

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

Dacă omiteți să luați două sau mai multe comprimate în zile succesive, trebuie utilizate metode contraceptive non-hormonale (de exemplu, prezervative) pentru următoarele 7 zile de tratament.

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

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

### **Teste de laborator**

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

### **Ryeqo conține lactoză**

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

## **3. Cum să luați Ryeqo**

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

Doza recomandată este de un comprimat pe zi.

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

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

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

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

### **Dacă uitați să luați Ryeqo**

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

Dacă omiteți să luați două sau mai multe comprimate în zile succesive, cereți sfatul medicului dumneavoastră și folosiți un contraceptiv non-hormonal (de exemplu, prezervative) în următoarele 7 zile de tratament.

### **Dacă încetați să luați Ryeqo**

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

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

#### **4. Reacții adverse posibile**

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

Solicitați asistență medicală de urgență dacă aveți oricare dintre următoarele semne și simptome ale unei reacții alergice:

- umflarea buzelor, feței sau gâtului.

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

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere de cap,
- bufeuri.

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

- iritabilitate,
- scădere a dorinței sexuale,
- amețeală,
- greață,
- cădere a părului,
- transpirații abundente,
- transpirații în timpul nopții,
- dureri articulare,
- sângerare excesivă, neregulată sau prelungită din uter (hemoragie uterină),
- uscăciune la nivelul zonei genitale.

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

- indigestie,
- erupție pe piele cu mâncărime (urticarie),
- angioedem (umflarea rapidă a mucoaselor sau a pielii care poate apărea la nivelul feței, gurii, limbii, abdomenului sau brațelor și picioarelor),
- un nodul la nivelul sănului (chist mamar),
- eliminare a miomului uterin (fibromul iese complet sau parțial prin vagin, de obicei cu sângerare crescută din vagin).

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, aşa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### **5. Cum se păstrează Ryeqo**

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

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

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

### **Ce conține Ryeqo**

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

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

Ryeqo este un comprimat filmat rotund, de culoare galben deschis până la galben, cu diametrul de 8 mm, marcat cu „415” pe o față și neted pe cealaltă față. Este disponibil în flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEID) cu desicant, închise cu capac din polipropilenă, sigilat prin inducție și prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii sau blister din PVC/Al cu desicant ambalat în plic din folie triplex PET/Al/PE. Fiecare cutie conține unu sau trei flacoane cu câte 28 comprimate, sau două sau șase blistere cu câte 14 comprimate.

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

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

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

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

#### **Fabricantul (locurile de eliberare a seriei)**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

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