

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ryeqo, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg relugoliksi, 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) i 0,5 mg noretysteronu octanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera około 80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Jasnożółta do żółtej, okrągła, powlekana tabletki o średnicy 8 mm, z oznaczeniem „415” po jednej stronie, druga strona jest gładka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ryeqo jest wskazany do stosowania u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym w:

- leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy,
- objawowym leczeniu endometriozy u kobiet, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Ryeqo powinno być rozpoczęte po przeprowadzeniu szczegółowej diagnostyki i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu mięśniaków macicy i (lub) endometriozy.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki przyjmowana raz na dobę.

Podczas rozpoczynania leczenia pierwszą tabletkę należy przyjąć w ciągu 5 dni od wystąpienia krwawienia miesięczkowego. Jeśli leczenie rozpoczyna się w innym dniu cyklu miesięczkowego, początkowo mogą wystąpić nieregularne i (lub) obfite krwawienia (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować bez przerwy. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy pacjentka wchodzi w okres menopauzy, ponieważ wiadomo, że objawy zarówno mięśniaków macicy, jak i endometriozy ustępują po rozpoczęciu menopauzy.

Utrata gęstości mineralnej kości (ang. bone mineral density, BMD) i osteoporoza

Zaleca się wykonanie dwuwieżkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) po 1 roku leczenia. U pacjentek z czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy lub ubytku masy kostnej zaleca się wykonanie badania DXA przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo (patrz punkt 4.4).

Antykoncepcyjne właściwości

Przed rozpoczęciem stosowania tego produktu leczniczego konieczne jest przerwanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, ponieważ jednoczesne stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Niehormonalne metody antykoncepcji należy stosować przez co najmniej 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Po co najmniej 1 miesiącu leczenia, owulacja u kobiet przyjmujących zalecaną dawkę jest zahamowana, co zapewnia odpowiednie działanie antykoncepcyjne.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że owulacja powraca szybko po przerwaniu leczenia. W związku z tym przed przerwaniem leczenia konieczna jest rozmowa z pacjentką na temat odpowiednich metod antykoncepcji, a rozpoczęcie stosowania alternatywnej metody antykoncepcji jest konieczne natychmiast po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Pominięcie przyjęcia dawki

W przypadku pominięcia dawki, pominietą tabletkę należy przyjąć jak najszybciej i kontynuować leczenie przyjmując kolejną tabletkę następnego dnia o zwykłej porze.

W przypadku pominięcia dwóch lub więcej tabletek przez kolejne dni, ochrona antykoncepcyjna może ulec zmniejszeniu. Należy zastosować niehormonalne metody antykoncepcji przez 7 kolejnych dni leczenia (patrz punkt 4.6).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest właściwe stosowanie tego produktu leczniczego u pacjentek w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u kobiet z ciężką chorobą wątroby, dopóki parametry czynności wątroby nie powrócą do normy (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Ryeqo u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe w leczeniu objawów mięśniaków macicy.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ryeqo u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu endometriozy. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować niezależnie od posiłków, najlepiej o tej samej porze. Tabletki należy przyjmować, popijając niewielką ilością wody, jeśli konieczne (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, w wywiadzie lub obecnie występująca (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) (patrz punkt 4.4).
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub obecnie występujące (np. zawał mięśnia sercowego, incydent mózgowo-naczyniowy, choroba niedokrwienna serca) (patrz punkt 4.4).
- Rozpoznana skłonność do zakrzepów (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny bądź oporność na aktywowane białko C (APC), w tym czynnik V Leiden (patrz punkt 4.4)).
- Rozpoznana osteoporoza (patrz punkt 4.4).
- Bóle głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi lub migrenowe bóle głowy z aurą (patrz punkt 4.4).
- Rozpoznane nowotwory złośliwe zależne od steroidowych hormonów płciowych lub podejrzenie takich nowotworów (np. narządów płciowych lub piersi).
- Nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe), obecnie występujące lub w wywiadzie (patrz punkt 4.4).
- Ciężka choroba wątroby, obecnie występująca lub w wywiadzie, chyba że parametry czynności wątroby powróciły do normy (patrz punkt 4.4).
- Ciąża lub podejrzenie ciąży i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Krwawienie z narządów rodnych o nieznanej etiologii (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badanie lekarskie/konsultacja lekarska

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia tym produktem leczniczym konieczne jest zebranie pełnego wywiadu lekarskiego (w tym wywiadu rodzinnego). Konieczne jest wykonanie pomiaru ciśnienia krwi oraz przeprowadzenie badania lekarskiego ukierunkowanego na przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia dotyczące stosowania (patrz punkt 4.4). W trakcie leczenia konieczne są okresowe kontrole przeprowadzane zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Ryego konieczne jest wykluczenie ciąży.

Ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Stosowanie produktów leczniczych zawierających estrogen i progestagen zwiększa ryzyko wystąpienia tętniczej lub żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. arterial thromboembolism, ATE lub ang. venous thromboembolism, VTE) w porównaniu do sytuacji, gdy takie produkty lecznicze nie są stosowane.

Nie ustalono ryzyka wystąpienia ATE/VTE związanego ze stosowaniem tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy zawiera estrogen i progestagen w dawkach mniejszych niż dawki stosowane w złożonych środkach antykoncepcyjnych, przy czym dawki te są skojarzone z relugoliksem, antagonistą receptora hormonu uwalniającego gonadotropinę (ang. gonadotropin-releasing hormone, GnRH), który hamuje wytwarzanie estrogenu i progesteronu w jajnikach. Stężenia estradiolu uzyskiwane w związku z leczeniem produktem leczniczym Ryego mieszczą się w zakresie obserwowanym we wczesnej fazie folikularnej cyklu miesięczkowego (patrz punkt 5.1).

W przypadku wystąpienia ATE/VTE leczenie należy natychmiast przerwać. Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u kobiet z żylną lub tętniczą chorobą zakrzepowo-zatorową występującą obecnie lub stwierdzoną w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących produkt zawierający estrogen i progestagen może znacząco wzrosnąć w przypadku obecności dodatkowych czynników ryzyka,

szczególnie w przypadku występowania wielu czynników ryzyka równocześnie (patrz tabela 1 poniżej).

Tabela 1. Czynniki ryzyka VTE

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI] powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko znacznie zwiększa się ze wzrostem BMI.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg chirurgiczny lub poważny uraz	W takich sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania produktu leczniczego (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i niewznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się dziedziczną predyspozycję, przed podjęciem decyzji o stosowaniu tego produktu leczniczego kobietę należy skierować na konsultację u specjalisty.
Inne choroby związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE)	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) i niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w okresie 6 tygodni po poporodzie (patrz punkt 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów, należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną i powiedzieć lekarzowi, że przyjmuje się ten produkt leczniczy.

Do objawów zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą należeć:

- jednostronny obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie podczas stania lub chodzenia;
- zwiększoną temperaturę w chorej nodze; czerwoną lub przebarwioną skórę nogi.

Do objawów zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą należeć:

- nagłe wystąpienie duszności lub przyspieszenia oddechu z niewyjaśnionych przyczyn;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- silne zamroczenie lub zawroty głowy;
- szybkie lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „duszność”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być błędnie zinterpretowane jako objawy występujących częściej lub mniej poważnych stanów (np. zakażenia układu oddechowego).

Czynniki ryzyka tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (ATE)

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem produktów zawierających estrogen/progestagen, a zwiększonym ryzykiem tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą zakończyć się zgonem.

Ryzyko tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących produkt zawierający estrogen i progestagen może znacząco wzrosnąć w przypadku obecności dodatkowych czynników

ryzyka, zwłaszcza w przypadku występowania wielu czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela 2 poniżej).

Tabela 2. Czynniki ryzyka ATE

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.
Palenie tytoniu	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować ten produkt leczniczy.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI] powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się dziedziczną predyspozycję, przed podjęciem decyzji o stosowaniu tego produktu leczniczego kobietę należy skierować na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania produktu leczniczego (które może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania produktu leczniczego.
Inne stany chorobowe związane z niepożądanymi incydentami naczyniowymi	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawek serca i migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (ATE)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się ten produkt leczniczy.

Do objawów napadu naczyniowo-mózgowego mogą należeć:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie mięśni twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utrata równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, silne lub długotrwałe bóle głowy bez znanej przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerują, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwinnym (ang. *transient ischaemic attack*, TIA).

Do objawów zawału mięśnia sercowego mogą należeć:

- ból, uczucie dyskomfortu, ucisk, ociążałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności w jamie brzusznej, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub duszność;
- szybkie lub nieregularne bicie serca.

Ryzyko ubytku masy kostnej

Po początkowym, nieistotnym klinicznie zmniejszeniu gęstości mineralnej kości (BMD), ustabilizowała się ona po 12-24 tygodniach leczenia, a następnie pozostawała stabilna (mierzona przez okres do 2 lat). Średnie zmniejszenie BMD podczas pierwszego roku leczenia wynosiło 0,69%. Jednak u 21% pacjentek zaobserwowano zmniejszenie o > 3%. W związku z tym zaleca się wykonanie badania DXA po pierwszych 52 tygodniach leczenia, a następnie w razie potrzeby. W

zależności od stopnia zmiany BMD może być konieczne ponowne rozważenie korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem tego produktu leczniczego.

Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i ryzyko wynikające ze stosowania tego produktu leczniczego u pacjentek z niskoenergetycznymi złamaniami kości w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy lub ubytku masy kostnej, w tym u kobiet przyjmujących produkty lecznicze mogące wpływać na BMD. U tych pacjentek zaleca się wykonanie DXA przed rozpoczęciem leczenia. Nie należy rozpoczynać stosowania tego produktu leczniczego, jeśli ryzyko związane z ubytkiem masy kostnej przewyższa potencjalne korzyści z leczenia (patrz punkt 4.2).

Nowotwory wątroby lub choroby wątroby

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u kobiet z łagodnymi lub złośliwymi nowotworami wątroby lub z chorobami wątroby, dopóki parametry czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych (patrz punkt 4.3). W przypadku wystąpienia żółtaczki należy przerwać leczenie.

W badaniach klinicznych u < 1% uczestników leczonych tym produktem leczniczym wystąpiło bezobjawowe i przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy co najmniej trzykrotnie przekraczające górną granicę zakresu referencyjnego. Ostre nieprawidłowości w testach czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania tego produktu leczniczego do czasu, gdy wyniki testów czynności wątroby powrócą do normy.

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na relugoliks jest zwiększona u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2), natomiast nie jest konieczne dostosowanie dawkowania (patrz punkt 4.2). Nie jest znana ilość relugoliksu usuwana przez hemodializę.

Zmiana profilu krwawień miesięczkowych

Należy poinformować pacjentki, że leczenie prowadzi zwykle do zmniejszenia utraty krwi miesięczkowej lub do braku miesiączki w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia.

W ocenie przeprowadzanej w 24. tygodniu u kobiet przyjmujących ten produkt leczniczy w leczeniu mięśniaków macicy wykazano prawdopodobieństwo braku miesiączek (51,6%) lub prawdopodobieństwo krwawienia menstruacyjnego (15,4%); pozostałe pacjentki (31,9%) miały nieregularny profil krwawień. Ponadto w ocenie przeprowadzanej w 52. tygodniu i 104. tygodniu odpowiednio u 70,6% i 58,3% kobiet wykazano prawdopodobieństwo braku miesiączek. W ocenie przeprowadzanej w 24. tygodniu u kobiet z endometriozą wykazano prawdopodobieństwo braku miesiączki u większości pacjentek (65,2%), a następnie w 52. tygodniu oceny u 76,6% , w 104. tygodniu oceny u 82,3%.

W przypadku uporczywego, nadmiernego krwawienia pacjentki muszą poinformować o tym lekarza.

Antykoncepcyjne właściwości

Ten produkt leczniczy zapewnia odpowiednią antykoncepcję, jeśli jest stosowany przez co najmniej 1 miesiąc (patrz punkt 4.2). Jednakże kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że owulacja szybko powróci po przerwaniu leczenia. W związku z tym po przerwaniu leczenia należy natychmiast rozpocząć stosowanie alternatywnej metody antykoncepcji.

Zmniejszona zdolność do rozpoznania ciąży

U kobiet przyjmujących ten produkt leczniczy często występuje brak miesiączek lub zmniejszenie ilości, nasilenia lub czasu trwania krwawień miesięczkowych.

Ta zmiana profilu krwawień miesięczkowych może zmniejszyć zdolność do szybkiego rozpoznania ciąży. W razie podejrzenia ciąży należy wykonać test ciążowy i przerwać leczenie, jeśli ciąża zostanie potwierdzona (patrz punkt 4.3).

Wypadnięcie lub wydalenie mięśniaka macicy

Podśluzówkowe mięśniaki macicy występują często (u 15% do 20% kobiet z mięśniakami macicy). Niektóre z nich mogą wypaść przez szyjkę macicy lub ulec wydaleniu, czasem z przemijającym nasileniem krwawienia z macicy. Kobiety z rozpoznanymi podśluzówkowymi mięśniakami macicy lub z ich podejrzeniem należy poinformować o możliwości wypadnięcia lub wydalenia mięśniaka macicy podczas leczenia. Powinny one skontaktować się z lekarzem w przypadku nawrotu obfitego krwawienia po tym, jak objawy związane z krwawieniem uległy poprawie podczas leczenia.

Depresja

Pacjentki z depresją w wywiadzie należy uważnie monitorować w trakcie leczenia i leczenie należy przerwać, jeśli nastąpi nawrót depresji w ciężkiej postaci.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące związku tego produktu leczniczego lub innych produktów zawierających estradiol i progestageny z wystąpieniem depresji lub nasileniem istniejącej depresji. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, w tym w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się ona z lekarzem.

Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.8). Wzrost ciśnienia tętniczego o znaczeniu klinicznym występuje rzadko. Jednakże w razie wystąpienia utrzymującego się, klinicznie istotnego nadciśnienia tętniczego w trakcie stosowania, nadciśnienie tętnicze należy leczyć oraz należy ocenić korzyści związane z kontynuowaniem leczenia. Jeśli leczenie zostanie przerwane, można je wznowić, wtedy gdy zostaną osiągnięte prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Choroba pęcherzyka żółciowego

W przypadku stosowania estrogenów i progestagenów, w tym tego produktu leczniczego, zgłaszano wystąpienie lub nasilenie stanów chorobowych, takich jak choroba pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa i zapalenie pęcherzyka żółciowego, ale dowody na związek ze stosowaniem tego produktu leczniczego są niejednoznaczne.

Badania laboratoryjne

Stosowanie estrogenów i progestagenów może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy oraz nerek, stężenie białek (nośnikowych) w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz frakcji lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj utrzymują się w prawidłowym zakresie wartości laboratoryjnych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zalecenia dotyczące interakcji z tym produktem leczniczym są oparte na ocenie interakcji poszczególnych składników.

Możliwość wpływu innych produktów leczniczych na działanie składników produktu leczniczego Ryeqo

Relugoliks

Doustne inhibitory glikoproteiny P (P-gp):

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z doustnymi inhibitorami P-gp. Relugoliks jest substratem P-gp (patrz punkt 5.2) i w badaniu interakcji z erytromycyną, inhibitorem P-gp i umiarkowanym inhibitorem cytochromu P450 (CYP) 3A4, pole pod krzywą (AUC) i maksymalne stężenie (C_{max}) relugoliku były zwiększone odpowiednio 4,1-krotnie i 3,8-krotnie. Jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp może powodować zwiększenie ekspozycji na relugoliks; obejmuje to niektóre przeciwinfekcyjne produkty lecznicze (np. erytromycynę, klarytromycynę, gentamycynę, tetracyklinę), przeciwgrzybicze produkty lecznicze (ketokonazol, itraconazol), przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze (np. karwedilol, werapamil), przeciwarytmiczne produkty lecznicze (np. amiodaron, dronedaron, propafenon, chinidynę), przeciwdławicowe produkty lecznicze (np. ranolazynę), cyklosporynę, inhibitory proteazy ludzkiego wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. rytonawir, telaprewir). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ryeqo z doustnymi inhibitorami P-gp stosowanymi raz lub dwa razy na dobę (np. azytromycyną), należy najpierw przyjąć produkt leczniczy Ryeqo, a dawkę inhibitora P-gp podawać w odstępie co najmniej 6 godzin; należy przy tym częściej monitorować występowanie działań niepożądanych u pacjentek.

Silne induktory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i (lub) P-gp:

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 i (lub) P-gp. W klinicznym badaniu interakcji z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4 i P-gp, wartości C_{max} i AUC relugoliku były zmniejszone o odpowiednio 23% i 55%. Produkty lecznicze powodujące silną indukcję CYP3A4 i (lub) P-gp, takie jak leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, topiramata, fenytoina, fenobarbital, prymidon, okskarbazepina, felbamat), przeciwzakazne produkty lecznicze (np. ryfampicina, ryfabutyna, gryzeofulwina); ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*); bozentan i inhibitory proteazy HIV lub HCV (np. rytonawir, boceprewir, telaprewir) oraz nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz), mogą zmniejszać stężenia relugoliku w osoczu i powodować zmniejszenie jego działania terapeutycznego.

Inhibitory CYP3A4:

Jednoczesne stosowanie relugoliku z silnymi inhibitorami CYP3A4 niewywołującymi hamowania P-gp (worykonazol) nie powoduje zwiększenia ekspozycji na relugoliks w stopniu znaczącym klinicznie. Ponadto w klinicznym badaniu interakcji jednoczesne podawanie z atorwastatyną, słabym inhibitorem enzymu CYP3A4, nie zmieniało ekspozycji na relugoliks w stopniu znaczącym klinicznie.

Wpływ jednoczesnego podawania produktów leczniczych na ekspozycję na relugoliks wynikający z badań klinicznych i zaleceń podsumowano w tabeli 3.

Tabela 3. Wpływ jednoczesnego podawania produktów leczniczych na ekspozycję na relugoliks ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} ; w kolejności malejącej) na podstawie badań klinicznych i zaleceń

Schemat dawkowania leków wchodzących w interakcje	Schemat dawkowania relugoliku	Zmiana $AUC_{0-\infty}$ relugoliku	Zmiana C_{max} relugoliku	Zalecenie

erytromycyna 500 mg QID, dawki wielokrotne	40 mg w dawce pojedynczej	4,1 -krotnie ↑	3,8 -krotnie ↑	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z erytromycyną i innymi doustnymi inhibitorami P-gp.
azytromycyna 500 mg w dawce pojedynczej	120 mg w dawce pojedynczej**	1,5 -krotnie ↑	1,6 -krotnie ↑	Jeśli jednoczesne stosowanie z doustnymi inhibitorami P-gp podawanymi raz lub dwa razy na dobę jest nieuniknione (np. azytromycyną), należy najpierw przyjąć produkt leczniczy Ryeqo, a następnie podać inhibitor P-gp co najmniej 6 godzin później i częściej monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych.
azytromycyna 500 mg w dawce pojedynczej 6 godzin po podaniu relugoliksu		1,4 -krotnie ↑	1,3 -fold ↑	
worykonazol 200 mg BID, dawki wielokrotne	40 mg w dawce pojedynczej	51% ↑	21%↑	Nie zaleca się zmiany dawki w przypadku jednoczesnego stosowania relugoliksu i inhibitorów CYP3A4 pozbawionych właściwości hamowania P-gp
flukonazol 200 mg QD, dawki wielokrotne	40 mg w dawce pojedynczej	19%↑	44% ↑	
atorwastatyna 80 mg QD, dawki wielokrotne	40 mg w dawce pojedynczej	5%↓	22%↓	
ryfampicyna 600 mg QD, dawki wielokrotne	40 mg w dawce pojedynczej	55%↓	23%↓	Nie zaleca się jednoczesnego podawania z ryfampicyną i innymi skojarzonymi induktorami P-gp i silnymi induktorami CYP3A4, ponieważ skuteczność relugoliksu zawartego w tym produkcie leczniczym może być zmniejszona.

*Dane podane jako zmiana x-krotna przedstawiają stosunek pomiędzy jednoczesnym stosowaniem a podawaniem samego relugoliksu. Dane podane jako zmiana % reprezentują % różnicę w stosunku do samego relugoliksu.

**Aby uzyskać szczegółowe informacje, należy sprawdzić ChPL produktu Orgovyx, efekt dla dawki 40 mg nie został zbadany, ale oczekuje się, że będzie większy.

Zwiększenie oznaczono jako "↑", zmniejszenie jako "↓".

AUC = pole pod krzywą; C_{max} = stężenie maksymalne; QD = raz na dobę; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę

Estradiol i octan noretysteronu

Inhibitory CYP3A4

Produkty lecznicze hamujące aktywność enzymów wątrobowych metabolizujących leki, np. ketokonazol, mogą zwiększać stężenia składników estrogenowych i noretysteronu produktu leczniczego Ryeqo we krwi.

Induktory enzymów CYP

Metabolizm estrogenów i progestagenów może być zwiększony w przypadku jednoczesnego stosowania substancji, o których wiadomo, że indukują enzymy metabolizujące leki, w szczególności enzymów cytochromu P450, takich jak leki przeciwdrgawkowe (np. fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i leki przeciwinfekcyjne (np. ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz). Rytonawir, telaprewir i nelfinawir, chociaż znane są jako silne inhibitory, są również induktorami i mogą zmniejszać ekspozycję na estrogeny i progestageny.

Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów. Klinicznie nasilenie metabolizmu estrogenów może prowadzić do zmniejszenia skuteczności ochrony przed ubytkiem masy kostnej. Dlatego nie zaleca się długotrwałego, jednoczesnego stosowania induktorów enzymów wątrobowych z tym produktem leczniczym.

Możliwość wpływu składników produktu leczniczego Ryeqo na inne produkty lecznicze

Relugoliks

Relugoliks jest słabym induktorem CYP3A4. Po jednoczesnym stosowaniu z relugoliksem w dawkach 40 mg na dobę wartości AUC i C_{max} midazolamu, wrażliwego substratu CYP3A4, były zmniejszone o odpowiednio 18% i 26%. Jednak na podstawie badania klinicznego dotyczącego midazolamu nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu relugoliku na inne substraty CYP3A4.

Relugoliks jest inhibitorem białka oporności raka piersi (BCRP) w warunkach *in vitro*, dlatego przeprowadzono badanie interakcji z rozuwastatyną, substratem BCRP i polipeptydu 1B1 transportującego aniony organiczne (OATP1B1). Po jednoczesnym stosowaniu z relugoliksem w dawkach 40 mg na dobę wartości AUC i C_{max} rozuwastatyny były zmniejszone o odpowiednio 13% i 23%. Działanie to nie zostało uznane za klinicznie istotne, a zatem nie zaleca się żadnego dostosowywania dawki rozuwastatyny podczas jednoczesnego stosowania z relugoliksem. Nie oceniono klinicznego wpływu tego produktu leczniczego na inne substraty BCRP, a znaczenie dla innych substratów BCRP jest nieznane.

Relugoliks w dawce 40 mg może powodować wysycenie jelitowej P-gp, ponieważ relugoliks wykazuje farmakokinetykę większą niż proporcjonalna do dawki w zakresie dawek 10-120 mg, co może spowodować zwiększone wchłanianie jednocześnie podawanych leków, które są wrażliwymi substratami P-gp. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce eteksylanu dabigatranu (substrat P-gp) po jednoczesnym stosowaniu relugoliku, nie należy spodziewać się klinicznie istotnego wpływu relugoliku na inne substraty P-gp.

Estradiol i octan noretysteronu

Produkty lecznicze zawierające estrogen i progestagen mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. W związku z tym podczas stosowania produktu leczniczego Ryeqo stężenia w osoczu mogą się albo zwiększać (np. w przypadku cyklosporyny), albo zmniejszać (np. w przypadku lamotryginy). Konieczne może być dostosowanie dawki tych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Ryeqo hamuje owulację u kobiet przyjmujących zalecaną dawkę i zapewnia odpowiednie działanie antykoncepcyjne. Stosowanie niehormonalnych metod antykoncepcji jest zalecane przez 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia i przez 7 dni w przypadku pominięcia 2 lub większej liczby kolejnych dawek. Jednoczesne stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że owulacja powraca szybko po odstawieniu produktu leczniczego Ryeqo. W związku z tym przed przerwaniem leczenia konieczna jest rozmowa z pacjentką na temat odpowiednich metod antykoncepcji, a po zakończeniu leczenia należy natychmiast rozpocząć stosowanie alternatywnej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania relugoliku u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że ekspozycja na relugolik we wczesnym okresie ciąży może zwiększać ryzyko utraty ciąży we wczesnej fazie (patrz punkt 5.3). Biorąc pod uwagę działania farmakologiczne nie można wykluczyć szkodliwego wpływu na ciążę.

Produkt Ryeqo jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, należy przerwać leczenie.

Podwyższone ryzyko szkodliwego wpływu na dzieci kobiet stosujących przypadkowo estrogeny i progestageny jako doustne środki antykoncepcyjne we wczesnej ciąży jest niewielkie lub w ogóle nie występuje. Podczas wznawiania leczenia produktem leczniczym Ryeqo należy uwzględnić zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) w okresie poporodowym (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że relugolik przenika do mleka szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Brak dostępnych danych dotyczących występowania relugoliku lub jego metabolitów w mleku ludzkim lub jego wpływu na niemowlę karmione piersią. Wykrywalne ilości estrogeny i progestagenów zostały zidentyfikowane w mleku kobiet otrzymujących leczenie estrogenem i progestagenem. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci karmionych piersią.

Karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas stosowania produktu leczniczego Ryeqo (patrz punkt 4.3) i przez 2 tygodnie po jego odstawieniu.

Płodność

Produkt leczniczy Ryeqo hamuje owulację i często powoduje brak miesiączki. Owulacja i miesiączka powracają szybko po przerwaniu leczenia (patrz punkt 5.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występującymi niepożądanymi działaniami u pacjentek leczonych z powodu mięśniaków macicy lub endometriozy były: ból głowy (13,2%), uderzenia gorąca (10,3%) i krwawienie z macicy (5,8%).

Działania niepożądane wymienione w tabeli 4 są sklasyfikowane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania niepożądane działania leku są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 4. Działania niepożądane u pacjentek z mięśniakami macicy i endometriozą

Zaburzenia psychiczne	
Często	Drażliwość Zmniejszone libido*
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Uderzenia gorąca
Rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności
Niezbyt często	Niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Łysienie Nadmierna potliwość Poty nocne
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Bóle stawów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Krwawienie z macicy** Suchość sromu i pochwy
Niezbyt często	Torbiel piersi Wydalenie mięśniaka macicy

* w tym zmniejszenie libido, utrata libido i zaburzenia libido.

** w tym krwotok miesięczkowy (obfite krwawienie miesięczkowe), krwotok maciczny (krwawienie międzymiesiączkowe), krwotok z pochwy, krwawienie z macicy, nadmierne częste miesiączkowanie i nieregularne miesiączki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Pojedyncze dawki relugoliku do 360 mg (9-krotność zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 40 mg) były podawane zdrowym mężczyznom oraz kobietom i były na ogół dobrze tolerowane.

W wyniku przyjęcia dwukrotnie większej dawki leku niż zalecana, które zgłoszono podczas badań klinicznych relugoliku w skojarzeniu z estradiolem i octanem noretysteronu, nie odnotowano doniesień o działaniach niepożądanych.

W razie przedawkowania zaleca się leczenie wspomagające. Ilość relugoliku, estradiolu lub noretysteronu usuwana za pomocą hemodializy nie jest znana.

Nie zgłaszano poważnych działań niepożądanych po przypadkowym przyjęciu dużych dawek produktów leczniczych zawierających estrogeny przez małe dzieci. Przedawkowanie estradiolu

i octanu noretysteronu może spowodować nudności i wymioty, a u kobiet może wystąpić krwawienie z odstawienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, antygonadotropiny uwalniające hormony, kod ATC: H01CC54

Mechanizm działania

Relugoliks jest niepeptydowym antagonistą receptora GnRH, który wiąże i hamuje receptory GnRH w przednim płacie przysadki mózgowej. U ludzi zahamowanie receptora GnRH prowadzi do zależnego od dawki zmniejszenia uwalniania hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) z przedniego płata przysadki mózgowej. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia stężeń LH i FSH we krwi. Zmniejszenie stężeń FSH zapobiega wzrostowi i dojrzewaniu pęcherzyków, zmniejszając w ten sposób wytwarzanie estrogenów. Zapobieganie wyrzutowi LH hamuje owulację i dojrzewanie ciała żółtego, co uniemożliwia wytwarzanie progesteronu. W związku z tym ten produkt leczniczy zapewnia odpowiednią antykoncepcję, jeśli jest przyjmowany przez co najmniej 1 miesiąc (patrz punkt 4.2).

Estradiol odpowiada hormonowi wytwarzanemu endogennie i jest silnym agonistą podtypów jądrowego receptora estrogenowego (ER). Egzogennie podawany estradiol łagodzi objawy związane ze stanem hipiestrogenowym, takie jak objawy naczynioruchowe i utrata gęstości mineralnej kości.

Octan noretysteronu jest syntetycznym progestagenem. Ponieważ estrogeny stymulują wzrost endometrium, niezrównoważone progestagenami zwiększają ryzyko przerostu endometrium i nowotworu. Dodanie progestagenu zmniejsza wywołane przez estrogen ryzyko przerostu endometrium u kobiet, które nie zostały poddane histerektomii.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na hormony przysadki i jajników

Po podaniu relugoliku obserwowano szybkie, zależne od dawki zmniejszenie stężeń LH, FSH i estradiolu we krwi. W przypadku dawki 40 mg relugoliku obserwowano maksymalne zmniejszenia stężeń estradiolu do zakresu stężeń obserwowanych po menopauzie. W badaniach klinicznych średnie stężenia estradiolu utrzymywały się odpowiednio na poziomie 10 pg/ml lub wyższym po zastosowaniu produktu leczniczego Ryego w porównaniu z relugoliksem w monoterapii. W badaniach klinicznych III fazy u pacjentek z mięśniakami macicy u których zastosowano produkt leczniczy Ryego, mediany stężeń estradiolu przed podaniem dawki leku po 24 tygodniach wynosiły około 33 pg/ml, a u pacjentek z endometriozą wynosiły 38 pg/ml, co odpowiada stężeniom estradiolu związanym z wczesną fazą folikularną cyklu miesięczkowego. W trakcie stosowania produktu leczniczego Ryego stężenia progesteronu w obu grupach utrzymywały się na poziomie < 3,0 ng/ml.

Wpływ na czynność jajników

W pojedynczym badaniu kohortowym z udziałem zdrowych kobiet w wieku przedmenopauzalnym podawanie produktu leczniczego Ryego raz na dobę przez 84 dni powodowało znaczne zahamowanie dojrzewania pęcherzyków w 84-dniowym okresie leczenia (średnia wielkość dominującego pęcherzyka: około 6 mm), a owulacja została zahamowana u 100% kobiet na podstawie oceny w skali Hooglanda-Skouby'ego. Po odstawieniu leczenia u wszystkich ocenianych kobiet (66 z 67) owulacja powróciła w ciągu 43 dni (średnio: 23,5 dnia).

Mięśniaki macicy

Skuteczność i bezpieczeństwo w ciągu 24 tygodni

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ryeqo podawanego raz na dobę pacjentkom z mięśniakami macicy oceniono w dwóch badaniach w schemacie powtórzonym, trwających 24 tygodnie, międzynarodowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u pacjentek w wieku 18–50 lat z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi związanymi z mięśniakami macicy (badanie L1 i L2). Pacjentki musiały uzyskać ultrasonograficzne potwierdzenie obecności mięśniaków macicy oraz objętość ubytku krwi menstruacyjnej (MBL) musiała być na poziomie ≥ 80 ml w ocenie metodą z użyciem hematyny alkalicznej.

W obu badaniach wyznaczono 3 grupy terapeutyczne: kobiety były losowo przypisywane do grupy otrzymującej relugoliks w dawce 40 mg + estradiol w dawce 1 mg i octan noretysteronu w dawce 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) przez 24 tygodnie, do grupy otrzymującej placebo przez 24 tygodnie lub do grupy otrzymującej relugoliks w dawce 40 mg przez 12 tygodni, a następnie relugoliks w dawce 40 mg podawany jednocześnie z E2/NETA przez 12 tygodni. Mediana wieku kobiet wyniosła 42 lata, a średni wskaźnik masy ciała wyniósł 31,7 kg/m². Około 49,4% kobiet było rasy czarnej, 44,7% kobiet było rasy białej, a 5,9% kobiet należało do innych ras.

Zmniejszenie obfitych krwawień miesięczkowych

W obu badaniach stwierdzono większy odsetek (w sposób istotny statystycznie) kobiet reagujących na leczenie, co zdefiniowano jako objętość MBL (utrata krwi miesięczkowej) < 80 ml i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej, na korzyść grupy kobiet aktywnie leczonej w porównaniu z placebo (tabela 5). Zmniejszenie objętości MBL stwierdzano już podczas pierwszej oceny (w 4. tygodniu). Wyniki pozostałych drugorzędowych punktów końcowych badania związanych z krwawieniem przedstawiono w tabeli 5. Wszystkie najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe były kontrolowane pod względem poziomu istotności (alfa).

Tabela 5. Wyniki ocen pierwszorzędowych i wybranych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w badaniu L1 i badaniu L2 (mięśniaki macicy)

	Badanie L1		Badanie L2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Liczba (%) osób reagujących na leczenie ^{a,b}	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Liczba (%) pacjentek z MBL < 80 ml	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Liczba (%) pacjentek ze zmniejszeniem objętości MBL o $\geq 50\%$	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Liczba (%) pacjentek z brakiem miesiączek ^{b,c}	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Liczba (%) pacjentek ze zwiększeniem stężenia hemoglobiny o $>1,24$ mmol/L (2 g/dl) ^d	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Liczba (%) pacjentek, które osiągnęły NRS ≤ 1 ^{b,e}	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Procentowa zmiana objętości pierwotnego mięśniaka macicy	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Procentowa zmiana objętości macicy	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a Osobę reagującą na leczenie zdefiniowano jako kobietę, która osiągnęła zarówno objętość MBL < 80 ml, jak i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia.

^b Wartość $p < 0,0001$ dotyczy porównania aktywnego leczenia z placebo ze stratyfikacją według początkowej objętości MBL (< 225 ml, ≥ 225 ml) i regionu geograficznego (Ameryka Północna, reszta świata).

^c Brak miesiączki zdefiniowano jako zgłoszony brak miesiączki, plamienie śródmiesiączkowe lub nieznaczne krwawienie (MBL < 5 ml) przy jednoczesnym stwierdzeniu regularnego wypełniania pomocniczego dzienniczka elektronicznego podczas 2 kolejnych wizyt.

^d U pacjentek ze stężeniem hemoglobiny na początku badania $\leq 6,52$ mmol/l (10,5 g/dl).

^e U pacjentek z umiarkowanym lub silnym bólem na początku badania.

Skróty: MBL = utrata krwi menstruacyjnej; NRS = skala numeryczna; UFSQoL = Objawy mięśniaków macicy a jakość życia.

Endometrioza

Skuteczność i bezpieczeństwo w ciągu 24 tygodni

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ryego raz na dobę u pacjentek z endometriozą oceniono w dwóch powtarzających się, 24-tygodniowych, międzynarodowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach z udziałem pacjentek w wieku od 18 do 50 lat z bólem umiarkowanym do silnego związanym z endometriozą (badania S1 i S2). Pacjentki musiały uzyskać pooperacyjne potwierdzenie endometriozy i (lub) potwierdzenie histologiczne oraz odczuwać ból umiarkowany do silnego oceniany na podstawie 11-punktowej numerycznej skali oceny (NRS).

W obu badaniach wyznaczono 3 grupy terapeutyczne: kobiety były losowo przypisywane do grupy otrzymującej relugoliks w dawce 40 mg + estradiol w dawce 1 mg i octan noretysteronu w dawce 0,5 mg (E2/NETA) (produkt leczniczy Ryego) przez 24 tygodnie, do grupy otrzymującej placebo przez 24 tygodnie lub do grupy otrzymującej relugoliks w dawce 40 mg przez 12 tygodni, a następnie relugoliks w dawce 40 mg podawany jednocześnie z E2/NETA przez 12 tygodni. Pacjentki kwalifikowały się do włączenia do badania, jeśli występował u nich ból o nasileniu od umiarkowanego do silnego przed okresem badań przesiewowych do okresu wstępnego (tj. co najmniej dwóch cykli). Wysoki odsetek (83,2%) badanej populacji w badaniach S1 i S2 zgłosił, że przeszedł wcześniejsze zabiegi chirurgiczne/procedury w celu leczenia endometriozy. Mały odsetek (8%) badanej populacji nie zgłosił wcześniejszego leczenia chirurgicznego lub medycznego przed włączeniem do badań. Na początku badania większość pacjentek (92,6%) stosowała leki przeciwbólowe z powodu bólu miednicy, w tym 29,1% pacjentek w badaniu S1 i 48,4% pacjentek w badaniu S2 stosowało opioidy. Najczęściej zgłaszane inne farmakoterapie w przypadku endometriozy obejmowały dienogest (19,4%), doustny środek antykoncepcyjny zawierający estrogen i progestagen (15,2%) i agonistów GnRH (7,6%). Mediana wieku kobiet wynosiła 34 lata, a średni wskaźnik masy ciała 26 kg/m². Około 91% kobiet było rasy białej, 6% rasy czarnej, a 3% innych ras.

Zmniejszenie częstości występowania bolesnego miesiączkowania i bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką

Badania S1 i S2 miały dwa główne punkty końcowe, składające się z 2 analiz odpowiedzi. W obu badaniach zaobserwowano statystycznie istotnie większy odsetek pacjentek odpowiadających na leczenie, zdefiniowany jako zmniejszenie nasilenia bolesnego miesiączkowania o co najmniej 2,8 punktu w ciągu ostatnich 35 dni leczenia w stosunku do wartości początkowej, bez zwiększonego stosowania leków przeciwbólowych (ibuprofenu lub opioidu), zdefiniowany jako zmniejszenie nasilenia bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką o co najmniej 2,1 punktu w ciągu ostatnich 35 dni leczenia w stosunku do wartości początkowej, bez zwiększonego stosowania leków przeciwbólowych (ibuprofenu lub opioidu) (tabela 6).

Tabela 6. Wyniki pierwszorzędowej oceny skuteczności w badaniu S1 i badaniu S2 (endometrioza)

Definicja punktu końcowego	Study S1		Study S2	
	Ryego (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryego (N = 206)	Placebo (N = 204)
Liczba (%) pacjentek z bolesnym miesiączkowaniem ^{a,c}	158 (74,5%)	57 (26,9%)	155 (75,2%)	62 (30,4%)

Liczba (%) pacjentek z bólem miednicy niezwiązanym z miesiączką (ang. non-menstrual pelvic pain, NMPP) ^{b,c}	124 (58,5%)	84 (39,6%)	136 (66,0%)	87 (42,6%)
---	-------------	------------	-------------	------------

^a Pacjentki odpowiadające na leczenie to kobiety, u których wynik NRS dla bolesnego miesiączkowania zmniejszył się od wartości początkowej do tygodnia 24./EOT o $\geq 2,8$ punktu, a pacjentki nie stosowały częściej określonych w badaniu leków przeciwbólowych z powodu bólu w obrębie miednicy w tygodniu 24./EOT w stosunku do wartości początkowej.

^b Pacjentki odpowiadające na leczenie to kobiety, u których wynik w skali NRS dla NMPP zmniejszył się od wartości początkowej do tygodnia 24./EOT o $\geq 2,1$ punktu, a u pacjentek nie stwierdzono zwiększonego stosowania określonych w badaniu leków przeciwbólowych z powodu bólu w obrębie miednicy w tygodniu 24./EOT w stosunku do wartości początkowej.

^c wartość $p < 0,0001$ to porównanie produktu leczniczego Ryeqo z placebo skorygowane o początkową ocenę bólu, czas od pierwszego chirurgicznego rozpoznania endometriozy i region geograficzny.

Skróty: N = liczba pacjentek; NMPP = ból miednicy niezwiązany z miesiączką; NRS = punktacja w Numerycznej Skali Oceny (0=brak bólu, 10=najsilniejszy wyobraźalny ból).

Wyniki dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w tabeli 7. Wszystkie kluczowe drugorzędowe punkty końcowe były kontrolowane alfa.

Tabela 7. Wyniki wybranej drugorzędowej oceny skuteczności w badaniu S1 i badaniu S2 (endometrioza)

Definicja punktu końcowego	Study S1		Study S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Zmiana w skali poziomu bólu kwestionariusza EHP-30, średnia LS (SE) ^{a,b}	-33,8 (1,83)	-18,7 (1,83)	-32,2 (1,68)	-19,9 (1,69)
Zmiana w średniej bolesnego miesiączkowania w skali NRS, średnia LS (SE) ^{a,b}	-5,1 (0,19)	-1,8 (0,19)	-5,1 (0,19)	-2,0 (0,19)
Zmiana w średnich NMPP w skali NRS, średnia LS (SE) ^{a,b}	-2,9 (0,18)	-2,0 (0,18)	-2,7 (0,17)	-2,0 (0,17)
Zmiana w średniej dyspareunii w skali NRS, średnia LS (SE) ^{a,b}	-2,4 (0,21)	-1,7 (0,22)	-2,4 (0,19)	-1,9 (0,19)
Odsetek pacjentek, które nie stosują określonych w protokole opioidów z powodu bólu związanego z endometriozą, N (%) ^c	182 (85,8%)	162 (76,4%)	169 (82,0%)	135 (66,2%)

^a Średnie LS oparto na modelu mieszanych efektów z leczeniem, wartością początkową, wizytą, regionem geograficznym (Ameryka Północna, reszta świata), czasem od wstępnego chirurgicznego rozpoznania endometriozy (< 5 lat, ≥ 5 lat) oraz interakcją leczenie-wizyta, włączonymi jako efekty stałe; wizyta została również włączona do modelu jako efekt losowy u każdej pacjentki i założono nieuporządkowaną macierz kowariancji.

^b Zmiana od wartości początkowej do tygodnia 24./EOT

^c W tygodniu 24./EOT

Skróty: EOT = koniec leczenia; LS = najmniejszy kwadrat; N = liczba pacjentek; NETA = octan noretysteronu; NMPP = ból miednicy niezwiązany z miesiączką; NRS = Numeryczna Skala Oceny, SE = błąd standardowy.

Pomiary gęstości mineralnej kości (BMD) w ciągu 104 tygodni

Wpływ produktu leczniczego Ryego na BMD oceniano w 12., 24., 36., 52. i 104. tygodniu metodą DXA. Ogółem 477 kobiet z mięśniakami macicy, które ukończyły 24-tygodniowe kluczowe badania (Badanie L1 i L2), zakwalifikowano do trwającego 28 tygodni przedłużonego otwartego badania z pojedynczą grupą terapeutyczną (Badanie L3), w której wszystkie kobiety przyjmowały produkt leczniczy Ryego. Ogółem 228 kobiet, które ukończyły przedłużone badanie, zakwalifikowano do dodatkowego, trwającego 52 tygodni badania (randomizowane badanie odstawienia), w którym zostały ponownie przydzielone losowo do grupy otrzymującej produkt leczniczy Ryego lub placebo. Łącznie 802 kobiety z endometriozą, które ukończyły 24-tygodniowe kluczowe badania (badania S1 i S2), zostały włączone do badania rozszerzonego (badanie S3), w którym wszystkie pacjentki otrzymywały produkt leczniczy Ryego. Pomiary BMD w ciągu 104 tygodni u pacjentek z mięśniakami macicy i endometriozą podsumowano w tabeli 8.

Tabela 8. Pomiary gęstości mineralnej kości (BMD) w ciągu 104 tygodni u pacjentek z mięśniakami macicy i endometriozą

	Ryego (N = 672)	Placebo (N = 672)
Lędźwiowy odcinek kręgosłupa (L1–L4)		
<i>Badanie L1 & L2, S1 & S2</i>		
<i>12. tydzień</i>		
N	553	545
% zmiana ^a średnich LS	-0,56	0,15
(95% CI)	(-0,77; -0,36)	(-0,05; 0,36)
<i>24. tydzień</i>		
N	528	516
% zmiana ^a średnich LS	-0,59	0,13
(95% CI)	(-0,82; -0,37)	(-0,09; 0,36)
<i>Badanie L3 and S3</i>	Ryego	Placebo → Ryego
<i>36. tydzień</i>		
N	387	379
% zmiana ^a średnich LS	-0,66	-0,00
(95% CI)	(-0,93; -0,40)	(-0,27; 0,26)
<i>52. tydzień</i>		
N	365	351
% zmiana ^a średnich LS	-0,69	-0,30
(95% CI)	(-1,00; -0,38)	(-0,61; 0,01)
<i>Randomizowane badanie odstawienia i Badanie S3</i>	Ryego	Placebo^b
<i>104. tydzień</i>		
N	221	229
% zmiana ^a średnich LS	-0,40	-0,18
(95% CI)	(-0,82; 0,02)	(-0,60; 0,23)

Skróty: średnia LS = średnia najmniejszych kwadratów; CI = przedział ufności, N = liczba pacjentów.

^a % zmiana w porównaniu z początkiem badania;

^b Większość pacjentów randomizowanych do grupy placebo w randomizowanym badaniu dotyczącym odstawienia leku była leczona aktywnie w ciągu około 2 cykli po wznowieniu podawania HMB.

W grupie stosującej produkt leczniczy Ryego procentowe zmiany średniej LS pomiarów BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa od początku badania do 52. i 104. tygodnia wyniosły odpowiednio -0,69% i -0,40%.

W okresie 12 miesięcy po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Ryego u pacjentek z endometriozą, które spełniały kryteria utraty BMD, u 100% kobiet w odcinku lędźwiowym kręgosłupa zaobserwowano poprawę lub tendencję do poprawy.

Pomiary BMD w ciągu 12 tygodni u kobiet z mięśniakami macicy i endometriozą leczonych relugoliksem w monoterapii

U kobiet leczonych relugoliksem w monoterapii przez 12 tygodni w badaniach L1 i L2, S1 i S2, wartość BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa zmniejszyła się o odpowiednio -1,86% w porównaniu z początkiem badania. Różnica procentowej zmiany BMD pomiędzy kobietami leczonymi produktem leczniczym Ryego a kobietami stosującymi relugoliks w monoterapii była w 12. tygodniu statystycznie istotna, co dowodzi skuteczności stosowania relugoliku w skojarzeniu z E2/NETA (Ryego) w celu zmniejszania ubytku masy kostnej.

Aby zapewnić odpowiednie porównanie wpływu produktu leczniczego Ryego na procentową zmianę wartości BMD w trakcie leczenia trwającego 52 tygodnie przeprowadzono obserwacyjne badanie u nieleczonych kobiet dopasowanych wiekowo, u których występowały mięśniaki macicy i endometrioza, tak, aby w perspektywie długoterminowej scharakteryzować BMD u kobiet przed menopauzą w wieku 18-50 lat (badanie naturalnego przebiegu). W ciągu 52 tygodni obserwacji stwierdzono minimalne zmiany BMD w przypadku stosowania produktu leczniczego Ryego w porównaniu do zmian w dopasowanej wiekowo kohorcie kobiet przed menopauzą z mięśniakami macicy i endometriozą.

Wpływ na endometrium

W badaniach klinicznych u kobiet leczonych produktem leczniczym Ryego przez okres do 52 tygodni nie obserwowano przypadków hiperplazji endometrium ani raka endometrium ocenianych na podstawie biopsji.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ryego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu mięśniaka gładkokomórkowego macicy lub endometriozy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyczne parametry relugoliku, estradiolu (E2), estronu całkowitego (E1) oraz noretysteronu (NET) po doustnym podaniu na czczo pojedynczej tabletki produktu leczniczego Ryego zdrowym kobietom w wieku pomenopauzalnym podsumowano w tabeli 9.

Tabela 9. Parametry farmakokinetyczne pojedynczej dawki relugoliku, estradiolu, estronu całkowitego oraz noretysteronu u kobiet w wieku pomenopauzalnym

	Relugoliks	Estradiol (E2)	Niesprężony estron (E1)	Noretysteron (NET)
AUC _{0-∞} (ng*h/ml lub pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4126 (1650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/ml lub pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T _{max} (h)	2,00	7,00	6,00	1,01

	Relugoliks	Estradiol (E2)	Niesprężony estron (E1)	Noretysteron (NET)
	(0,25; 5,00)	(0,25; 24,00)	(2,00; 12,00)	(0,50; 4,00)
$t_{1/2}$ w końcowej fazie eliminacji (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Skróty: $AUC_{0-\infty}$ = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w czasie, od czasu 0 z ekstrapolacją do nieskończoności; C_{max} = maksymalne stężenie leku; E1 = estron; E2 = estradiol; NET = noretysteron; T_{max} = czas, po którym osiągane jest maksymalne stężenie; $t_{1/2}$ = okres półtrwania
 Uwaga: w tej tabeli przedstawiono parametry farmakokinetyczne estradiolu i niesprężonego E1 skorygowane o wartości początkowe. Przedstawiono średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe, z wyjątkiem t_{max} , gdzie przedstawiono medianę i zakres (minimum, maksimum). $AUC_{0-\infty}$ wyrażono w $ng \cdot h/ml$ w przypadku relugoliku i NET oraz w $pg \cdot h/ml$ w przypadku niesprężonego E2 i niesprężonego E1. C_{max} wyrażono w ng/ml w przypadku relugoliku i NET oraz w pg/ml w przypadku niesprężonego E2 i niesprężonego E1.

Farmakokinetyczne parametry relugoliku, estradiolu (E2), estronu całkowitego (E1) oraz noretysteronu (NET) w stanie stacjonarnym po podawaniu produktu leczniczego Ryego raz na dobę przez 6 tygodni u zdrowych kobiet w wieku przedmenopauzalnym podsumowano w tabeli 10.

Tabela 10. Parametry farmakokinetyczne wielokrotnej dawki relugoliku, estradiolu, estronu całkowitego oraz noretysteronu u kobiet w wieku przedmenopauzalnym

	Relugoliks	Estradiol (E2)	Niesprężony estron (E1)	Noretysteron (NET)
AUC_{0-24} ($ng \cdot h/ml$ lub $pg \cdot h/ml$)	157 (94,7)	784 (262)	4450 (1980)	25,5 (11,4)
C_{max} (ng/ml lub pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T_{max} (h)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
Efektywny $t_{1/2}$ (h)	ok. 25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Skróty: AUC_{0-24} = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w czasie okresu dawkowania (24); C_{max} = maksymalne stężenie leku; E1 = estron; E2 = estradiol; NET = noretysteron; t_{max} = czas, po którym osiągalne jest maksymalne stężenie.

Uwaga: przedstawiono średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe, z wyjątkiem t_{max} , gdzie przedstawiono medianę i zakres (minimum, maksimum). AUC_{0-24} wyrażono w $ng \cdot h/ml$ w przypadku relugoliku i NET oraz w $pg \cdot h/ml$ w przypadku niesprężonego E2 i niesprężonego E1. C_{max} wyrażono w ng/ml w przypadku relugoliku i NET oraz w pg/ml w przypadku niesprężonego E2 i niesprężonego E1. Efektywny okres półtrwania relugoliku oszacowano na podstawie współczynników kumulacji w oparciu o wartości AUC po podaniu wielokrotnej dawki relugoliku wynoszącej 40 mg.

Wchłanianie

Wchłanianie relugoliku po podaniu doustnym odbywa się głównie za pośrednictwem transportera wpływu P-gp, dla którego relugolik jest substratem. Po podaniu doustnym relugolik jest szybko wchłaniany, osiągając pierwszy poziom maksymalny po 0,25 godziny od podania dawki, po czym występuje co najmniej jeden kolejny poziom maksymalny wchłaniania w okresie do 12 godzin od podania dawki. Biodostępność bezwzględna relugoliku wynosi 11,6%. Po podaniu produktu leczniczego Ryego z bogatotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} relugoliku zmniejszyły się o odpowiednio 38% i 55% w porównaniu z podaniem na czczo.

Po doustnym podaniu na czczo pojedynczej dawki produktu leczniczego Ryego stężenia niesprężonego estradiolu wzrastały wolno, przy czym średnie stężenia osiągały wartości maksymalne po 8 godzinach od podania dawki. Po podaniu produktu leczniczego Ryego po spożyciu bogatotłuszczowego, wysokokalorycznego posiłku nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu pokarmu na ekspozycję na estradiol lub metabolity estrogenów.

Po podaniu doustnym octan noretysteronu ulega szybkiemu metabolizmowi w jelitach i wątrobie do noretysteronu (ang. norethisteron, NET). Po doustnym podaniu na czczo pojedynczej dawki produktu leczniczego Ryeqo stężenia NET były początkowo oznaczalne po upływie 0,5 godziny od podania dawki, a następnie szybko zwiększały się, przy czym stężenia średnie osiągały wartości maksymalne w ciągu 1 godziny.

Wpływ pokarmu

Podanie z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} relugoliku o odpowiednio 38% i 55% w porównaniu z podaniem na czczo; jednakże zmniejszenie ekspozycji na relugolik nie jest uznawane za istotne klinicznie. Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu pokarmu na ekspozycję na estradiol, metabolity estrogenów ani noretysteron.

Dystrybucja

Relugolik wiąże się w 68% do 71% z białkami osocza ludzkiego, przy czym średni stosunek stężenia relugoliku we krwi pełnej do stężenia w osoczu wynosi 0,78. Estradiol i noretysteron krążące we krwi wiążą się w podobnym stopniu z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG; 36-37%) i albuminą (61%), podczas gdy jedynie 1-2% dawki pozostaje niezwiązane. Wartość pozornej objętości dystrybucji (V_z) wynosząca 19×10^3 l, uzyskana z badania biodostępności bezwzględnej po podaniu dożylnym, wskazuje, że relugolik ulega szerokiej dystrybucji do tkanek. Dystrybucja egzogennej i endogennej estradiolu wygląda podobnie. Estrogeny ulegają szerokiej dystrybucji w organizmie i występują zasadniczo w większych stężeniach w narządach docelowych dla hormonów płciowych.

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazują, że głównymi enzymami CYP uczestniczącymi w ogólnym oksydacyjnym metabolizmie relugoliku w wątrobie były CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) z metabolitami oksydacyjnymi, metabolitem A i metabolitem B, wytwarzanymi przez odpowiednio CYP3A4/5 i CYP2C8.

Metabolizm egzogennej i endogennej estradiolu przebiega podobnie. Metabolizm estradiolu przebiega głównie w wątrobie i jelitach, ale także w narządach docelowych, i obejmuje wytworzenie mniej aktywnych lub nieaktywnych metabolitów, w tym estronu, katecholestrogenów oraz kilku siarczanów i glukuronidów estrogenów. Estrogeny są wydalone z żółcią, hydrolizowane i zwrótnie wchłaniane (krążenie jelitowo-wątrobowe) oraz eliminowane głównie z moczem w postaci nieaktywnej biologicznie. W utlenianiu estronu i estradiolu uczestniczą enzymy cytochromu P450, głównie CYP1A2, CYP1A2 (pozwątrobowy), CYP3A4, CYP3A5 oraz CYP1B1 i CYP2C9.

Najważniejszymi metabolitami noretysteronu są izomery 5-alfa-dihydronoretysteron i tetrahydronoretysteron, które są wydalone głównie z moczem w postaci sprzężonej (w postaci siarczanów lub glukuronidów).

Eliminacja

Po wchłonięciu, około 20% relugoliku jest wydalone w postaci niezmienionej substancji czynnej z moczem, a 80% ulega eliminacji w wyniku metabolizmu z udziałem wielu drobnych szlaków metabolicznych i (lub) wydzielania niezmienionej substancji czynnej z żółcią. Około 38% podanej dawki jest wydalone w postaci metabolitów (innych niż metabolit C) z kałem i moczem. Metabolit C, który jest wytwarzany przez mikroflorę jelitową, jest głównym metabolitem w kale (51%) i dodatkowo odzwierciedla niewchłoniętą substancję czynną.

Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) relugoliku, estradiolu i noretysteronu w końcowej fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Ryeqo w tabletkach wynosi odpowiednio 61,5 godziny, 16,6 godziny oraz 10,9 godziny. Stan stacjonarny relugoliku jest osiągany po upływie 12 do 13 dni podawania raz na dobę. Stopień kumulacji relugoliku podawanego raz na dobę jest mniej więcej 2-krotny, co odzwierciedla efektywny okres półtrwania wynoszący około 25 godzin i uzasadnia podawanie relugoliku raz na dobę.

Zgłaszano kumulację podawanych raz na dobę E2 i NET w zakresie 33-47%, chociaż oczekuje się, że w przypadku jednoczesnego podawania z relugoliksem będącym słabym induktorem metabolizmu jelitowego (przedukładowego), w którym pośredniczy CYP3A, kumulacja E2 będzie podobna lub nieco mniejsza.

Liniowość lub nieliniowość

Relugoliks jest związany z większymi niż proporcjonalne wzrostami ekspozycji w zależności od dawki w zakresie dawek od 1 do 80 mg, co jest najbardziej wyraźne przy dawkach powyżej 20 mg; uznaje się, że jest to związane z wysyceniem jelitowej P-gp, co powoduje zwiększenie biodostępności po podawaniu doustnym.

Farmakokinetyka relugoliku podawanego raz na dobę w dawce 40 mg jest niezależna od czasu.

Specjalne grupy pacjentów

Parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki nie różniły się w przypadku zdrowych osób pochodzących z Japonii i zdrowych osób rasy białej, co wskazuje na brak wpływu pochodzenia etnicznego na farmakokinetykę relugoliku. Analiza PK w populacji sugeruje, że nie ma klinicznie istotnych różnic w ekspozycji na relugoliks w zależności od wieku, rasy lub pochodzenia etnicznego, masy ciała i BMI. Ponieważ zarówno estradiol, jak i octan noretysteronu są dobrze znanymi składnikami złożonych produktów hormonalnych, nie przeprowadzono badań obejmujących specjalne grupy pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg relugoliku pacjentkom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, związane z ekspozycją wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dla relugoliku zwiększyły się odpowiednio 1,5-krotnie oraz 1,1-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością nerek. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg relugoliku pacjentkom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek związane z ekspozycją wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dla relugoliku zwiększyły się 1,5-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością nerek. Łagodne zaburzenia czynności nerek były nieistotną zmienną towarzyszącą w przypadku wszystkich farmakokinetycznych parametrów relugoliku w populacyjnym modelu farmakokinetycznym. Chociaż należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4), nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego Ryeqo u pacjentek z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Nie badano wpływu schyłkowej niewydolności nerek z hemodializą lub bez hemodializy na farmakokinetykę estradiolu, noretysteronu i relugoliku, składników produktu leczniczego Ryeqo, u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Ilość relugoliku, estradiolu lub noretysteronu usuwana za pomocą hemodializy nie jest znana.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg relugoliku pacjentkom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dla relugoliku zmniejszyły się o odpowiednio 31% i 24% w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg relugoliku pacjentkom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości $AUC_{0-\infty}$ dla relugoliku zmniejszyły się o 5%, a wartości C_{max} dla relugoliku zwiększyły się 1,2-krotnie, w obu przypadkach w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących relugoliku w skojarzeniu z estradiolem i octanem noretysteronu. Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

U ciężarnych samic królika, którym drogą doustną podawano relugolik w okresie organogenezy, samoistne poronienia i utratę całego miotu obserwowano przy poziomach ekspozycji (AUC) porównywalnych z osiąganymi w przypadku zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 40 mg/dobę. U szczurów nie zaobserwowano wpływu na rozwój zarodka i płodu; jednakże relugolik nie wchodzi w istotne interakcje z receptorami GnRH u tego gatunku.

U zwierząt doświadczalnych estradiol lub walerianian estradiolu miał letalne działanie na zarodek już we względnie małych dawkach; zaobserwowano wady rozwojowe układu moczowo-płciowego i feminizację płodów męskich.

Noretysteron, podobnie jak inne progestageny, powodował wirylizację płodów żeńskich u szczurów i małp. Po podaniu dużych dawek noretysteronu zaobserwowano letalny wpływ na zarodek.

Laktacja

U szczurów w okresie laktacji, którym w 14. dniu po porodzie podano pojedynczą doustną dawkę relugoliku znakowanego radioizotopem wynoszącą 30 mg/kg, relugolik i (lub) jego metabolity występowały w mleku w stężeniach do 10 razy większych niż stężenia w osoczu 2 godziny po podaniu dawki, po czym stężenia te zmniejszały się do niskich poziomów w ciągu do 48 godzin po podaniu dawki. Większość radioaktywności związanej z relugoliksem w mleku pochodziła z niezmienionego relugoliku.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Mannitol (E421)
Karboksymetyloskrobia sodowa
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Magnezu stearynian (E572)
Hypromeloza typu 2910 (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna (E1518)
Żelaza tlenek, żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zamykane indukcyjnie uszczelnioną zakrętką polipropylenową zabezpieczającą przed dostępem dzieci, zawierające 28 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 28 lub 84 tabletki powlekane.

Blister

Blister PVC/Al ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zapakowany w saszetkę z folii potrójnej PET/Al/PE, zawierający 14 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 28 lub 84 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapeszt
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 2021 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ryeqo, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane
relugoliks + estradiol + noretysteronu octan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg relugoliku, 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) i 0,5 mg noretysteronu octanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę jednowodną.
Dodatkowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych
3 x 28 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
84 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1565/001	28
EU/1/21/1565/002	84 (3 opakowania po 28)
EU/1/21/1565/003	28
EU/1/21/1565/004	84

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ryeqo

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ryego, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane
relugoliks + estradiol + noretysteronu octan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg relugoliku, 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) i 0,5 mg noretysteronu octanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę jednowodną.
Dodatkowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ryeqo, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane
relugoliks + estradiol + noretysteronu octan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gedeon Richter Plc.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot:

5. INNE

pn.→wt.→śr.→czw.→pt.→sob.→ndz.→...→ndz.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ryeqo, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane
relugoliks + estradiol + noretysteronu octan

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

28 tabletek

6. INNE

Zawiera również laktozę jednowodną. Dodatkowe informacje, patrz ulotka.

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

Gedeon Richter Plc.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ryeqo, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane relugoliks + estradiol + noretysteronu octan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ryeqo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ryeqo
3. Jak przyjmować lek Ryeqo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ryeqo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ryeqo i w jakim celu się go stosuje

Lek Ryeqo zawiera substancje czynne: relugoliks, estradiol i noretysteronu octan.

Jest on stosowany w leczeniu:

- umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy (powszechnie zwanych jako włókniaki), które są niezłośliwymi nowotworami macicy.
- objawów endometriozy u kobiet, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie (endometrioza jest często bolesną chorobą, w którym tkanka podobna do tej, która normalnie wyściela wewnątrz macicy – endometrium – rozrasta się poza macicą).

Lek Ryeqo jest przeznaczony do stosowania u dorosłych kobiet (w wieku powyżej 18 lat) zanim osiągną one menopauzę.

U niektórych kobiet mięśniaki macicy mogą powodować obfite krwawienia miesięczne (miesiączki) oraz ból w podbrzuszu (ból poniżej pępka). Lek Ryeqo jest stosowany w leczeniu mięśniaków w celu zahamowania lub zmniejszenia krwawienia oraz zmniejszenia bólu i dyskomfortu w podbrzuszu związanego z mięśniakami macicy.

U kobiet z endometriozą może występować ból miednicy lub dolnej części brzucha, ból podczas miesiączki i ból podczas stosunku. Lek Ryeqo jest stosowany w leczeniu endometriozy w celu zmniejszenia objawów spowodowanych przemieszczeniem tkanki wyścielającej macicę.

Lek Ryeqo zawiera relugoliks, który blokuje określone receptory w mózgu, a to prowadzi do zmniejszenia wytwarzania hormonów, które z kolei stymulują jajniki do wytwarzania estradiolu i progesteronu. Po ich zablokowaniu stężenia estrogenu i progesteronu we krwi są zmniejszone. Lek ten zawiera dwa rodzaje żeńskich hormonów, estradiol należący do grupy leków nazywanych estrogenami oraz noretysteron należący do grupy leków nazywanych progestagenami. Włączenie tych hormonów do leku Ryeqo pozwala utrzymać stan hormonalny podobny do występującego na początku cyklu miesięcznego, co łagodzi objawy, a jednocześnie przyczynia się do zachowania wytrzymałości kości.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ryeqo

Kiedy nie przyjmować leku Ryeqo

Nie należy stosować leku Ryeqo, jeśli u pacjentki występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów.

Jeśli u pacjentki występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów, należy poinformować o tym lekarza:

- jeśli pacjentka ma **uczulenie** na relugoliks, estradiol, octan noretysteronu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjentki obecnie występuje lub występował w przeszłości **zakrzep krwi w naczyniach krwionośnych nóg** (zakrzepica żył głębokich), płucach (zatorowość płucna), sercu (zawał mięśnia sercowego), mózgu (udar mózgu) lub w innych narządach;
- jeśli u pacjentki obecnie występuje lub występowała w przeszłości choroba spowodowana przez zakrzepy krwi w tętnicach, np. **zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub dławica piersiowa**;
- jeśli u pacjentki występują **zaburzenia krzepnięcia krwi** (np. niedobór białka C, niedobór białka S, niedobór antytrombiny III lub obecność czynnika V Leiden);
- jeśli u pacjentki występuje **osteoporoza**;
- jeśli u pacjentki występują **bóle głowy** z ogniskowymi objawami neurologicznymi, takimi jak porażenie lub utrata kontroli nad mięśniami lub **migreny** z zaburzeniami widzenia;
- jeśli u pacjentki występuje jakikolwiek rodzaj **nowotworu**, który mógłby ulec pogorszeniu w wyniku ekspozycji na żeńskie hormony płciowe, np. **rak piersi lub narządów rodnych**;
- jeśli u pacjentki obecnie występują lub kiedykolwiek występowały **nowotwory wątroby**;
- jeśli u pacjentki obecnie występuje lub kiedykolwiek występowała **choroba wątroby**, a **wyniki badań czynności wątroby** w dalszym ciągu są nieprawidłowe;
- jeśli pacjentka jest w **ciąży** lub przypuszcza, że **może być w ciąży**, lub **karmi piersią**;
- jeśli u pacjentki występuje **krwawienie z narządów rodnych** o nieznannej etiologii;
- jeśli pacjentka przyjmuje **hormonalne środki antykoncepcyjne** (np. pigułki antykoncepcyjne) i nie chce przerwać ich stosowania.

Jeśli którykolwiek z powyższych stanów wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania leku Ryeqo, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

W razie wątpliwości co do któregoś z powyższych punktów należy porozmawiać z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ryeqo.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ryeqo należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Należy pamiętać, że większość kobiet ma zmniejszone krwawienia miesięczne (miesiączki) lub nie ma ich w ogóle w trakcie leczenia i przez kilka tygodni po jego zakończeniu.

Lekarz przeprowadzi z pacjentką wywiad chorobowy i wywiad rodzinny. Lekarz sprawdzi również ciśnienie krwi i upewni się, że pacjentka nie jest w ciąży. Pacjentka może również wymagać dodatkowych badań lekarskich i badań diagnostycznych, takich jak badanie piersi i skan sprawdzający wytrzymałość kości, które będą wskazane biorąc pod uwagę jej obawy i (lub) problemy medyczne.

Należy przerwać przyjmowanie leku Ryeqo i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjentki:

- wystąpi którykolwiek ze stanów wymienionych w punkcie „Kiedy nie przyjmować leku Ryeqo”;
- wystąpią objawy **choroby wątroby**:
 - żółćnienie skóry lub białkówki oczu (żółtaczką);
 - nudności lub wymioty, gorączkę, silne zmęczenie;
 - ciemne zabarwienie moczu, świąd lub ból w nadbrzuszu;
- wystąpi duży wzrost **ciśnienia krwi** (objawami mogą być: ból głowy, zmęczenie, zawroty głowy);

- wystąpi po raz pierwszy **migrena** lub wyjątkowo silne **bóle głowy** występujące częściej niż do tej pory;
- wystąpią objawy mogące być objawami wystąpienia **zakrzepu krwi**, co może wskazywać na to, że u pacjentki występują zakrzepy krwi w nodze (zakrzepica żył głębokich), zakrzepy krwi w płucach (zatorowość płucna), zawał serca lub udar (patrz punkt poniżej „Lek Ryeqo a ryzyko zakrzepów krwi”, aby zapoznać się z opisem objawów tych poważnych schorzeń);
- jeśli pacjentka zajdzie w **ciążę**.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjentki występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów:

- jeśli u pacjentki występuje co najmniej jeden z wymienionych poniżej **czynników ryzyka wystąpienia zakrzepu krwi**;
- jeśli u pacjentki występuje **wysokie ciśnienie krwi**;
- jeśli u pacjentki występuje **osteoporoza**;
- jeśli u pacjentki występują **migreny**;
- jeśli pacjentka sądzi, że może być w **ciąży**; leczenie lekiem Ryeqo prowadzi zazwyczaj do istotnego zmniejszenia lub nawet zahamowania krwawienia miesięczkowego (miesiączki), co utrudnia rozpoznanie ciąży;
- jeśli u pacjentki występuje lub występowała w przeszłości **depresja**;
- jeśli u pacjentki występuje **choroba nerek**.

Lek Ryeqo a ryzyko zakrzepów krwi

Zastosowanie innych leków zawierających estrogen i progestagen zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi. Nie ustalono ryzyka występowania zakrzepów krwi w związku z lekiem Ryeqo. Lek Ryeqo zmniejsza stężenie estrogenu do wartości podobnych do obserwowanych na początku prawidłowego cyklu miesięczkowego.

Czynniki, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepu krwi w żyłę i (lub) tętnicy:

- **wiek** (szczególnie powyżej 35. roku życia);
- **nadwaga** (wskaźnik masy ciała $> 30 \text{ kg/m}^2$);
- **duży zabieg chirurgiczny lub przedłużone unieruchomienie** (np. noga w gipsie);
- **niedawno przebyty poród**;
- jeśli u kogoś z najbliższej rodziny pacjentki stwierdzono obecność **zakrzepów krwi w nogach, płucach lub innych narządach, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu w młodym wieku** (np. w wieku poniżej 50 lat);
- **palenie tytoniu**;
- problemy dotyczące serca (**choroba zastawek, zaburzenia rytmu nazywane migotaniem przedsionków**);
- **cukrzyca**;
- określone choroby, takie jak **toczeń rumieniowaty układowy** [SLE (ang. systemic lupus erythematosus) - choroba wpływająca na układ odpornościowy], **niedokrwistość sierpowatokrwinkowa** (dziedziczna choroba czerwonych krwinek), **choroba Leśniowskiego-Crohna** lub **wrzedzające zapalenie jelita grubego** (przewlekłe zapalne choroby jelit) albo **nowotwór**.

Ryzyko wystąpienia zakrzepu krwi wzrasta z liczbą tych czynników.

Objawy zakrzepu krwi będą zależeć od miejsca, w którym doszło do zakrzepu krwi.

Objawy zakrzepu krwi w nodze (zakrzepica żył głębokich, ang. deep vein thrombosis; DVT)

Do objawów zakrzepu krwi w nodze, znanego jako zakrzepica żył głębokich (DVT) mogą należeć:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które nasilają się podczas stania lub chodzenia;
- zwiększone ciepło w chorej nodze, z zaczerwienioną lub odbarwioną skórą.

Objawy zakrzepu krwi w płucach (zatorowość płucna, ang. pulmonary embolism; PE)

Do objawów zakrzepu krwi w płucach, znanego jako zatorowość płucna (PE) mogą należeć:

- nagły napad niewyjaśnionej duszności lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być związany z ostrym bólem w klatce piersiowej;
- odkrztuszanie krwi;
- silne zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Objawy zawału mięśnia sercowego

Objawy zawału serca, znanego również jako zawał mięśnia sercowego, mogą być tymczasowe i mogą obejmować:

- ból, uczucie dyskomfortu, uczucie ucisku, odcieżałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności w jamie brzusznej, niestrawność lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub duszność;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Objawy udaru mózgu

Do objawów udaru mózgu mogą należeć:

- nagłe osłabienie lub zdrętwienie twarzy, ręki lub nogi, zwłaszcza po jednej stronie ciała;
- nagłe zaburzenia chodzenia, zawroty głowy, utrata równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, zaburzenia mówienia lub rozumienia;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym lub obojgu oczach;
- nagły, silny lub długotrwały ból głowy bez znanej przyczyny;
- utrata świadomości lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Zabieg chirurgiczny

Jeżeli pacjentka ma zostać poddana zabiegowi chirurgicznemu, należy poinformować chirurga o przyjmowaniu leku Ryeqo.

Nowotwory wątroby lub choroby wątroby

U kobiet przyjmujących estrogeny i progestageny w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie nowotworów wątroby lub chorób wątroby. W razie wystąpienia objawów żółtaczki należy skontaktować się z lekarzem, aby uzyskać dalszą poradę medyczną.

Zaburzenia czynności nerek

W razie zauważenia zmniejszenia ilości wytwarzania moczu lub zatrzymywania płynów w organizmie powodującego obrzęki nóg, kostek lub stóp, należy skontaktować się z lekarzem, aby uzyskać dalszą poradę medyczną.

Zmiana schematu krwawień miesięczkowych (miesiączek)

Leczenie lekiem Ryeqo prowadzi zazwyczaj do istotnego zmniejszenia lub nawet zahamowania krwawienia miesięczkowego (miesiączki) w ciągu pierwszych 30 dni leczenia. Jednakże w przypadku utrzymywania się obfitych miesiączek, należy poinformować o tym lekarza.

Depresja

W razie wystąpienia zmian nastroju lub jakichkolwiek objawów depresyjnych należy skontaktować się z lekarzem, aby uzyskać dalszą poradę medyczną.

Podwyższone ciśnienie krwi

W rzadkich przypadkach leczenie lekiem Ryeqo może prowadzić do niewielkich wzrostów ciśnienia krwi. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów podwyższonego ciśnienia krwi należy skontaktować się z lekarzem, aby uzyskać dalszą poradę medyczną.

Wypadnięcie i wydalenie mięśniaka macicy

Mięśniaki macicy mogą występować w dowolnym miejscu mięśniowej ściany macicy, w tym w warstwie podśluzówkowej która jest cienką warstwą tkanki macicy. U niektórych kobiet mięśniak

macicy może wystawać lub wysunąć się przez szyjkę macicy do pochwy, co może doprowadzić do znacznego nasilenia krwawienia z macicy lub bólu. W razie ponownego wystąpienia ciężkiego krwawienia z macicy po wcześniejszym złagodzeniu objawów podczas leczenia lekiem Ryeqo należy skontaktować się z lekarzem, aby uzyskać poradę medyczną.

Choroby pęcherzyka żółciowego

U niektórych kobiet przyjmujących estrogeny i progestageny, w tym lek Ryeqo, zgłaszano choroby pęcherzyka żółciowego (kamienie żółciowe lub zapalenie pęcherzyka żółciowego). W razie wystąpienia niezwykle silnego bólu poniżej klatki piersiowej lub w nadbrzuszu należy skontaktować się z lekarzem, aby uzyskać poradę medyczną.

Dzieci i młodzież

Leku Ryeqo nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Ryeqo w tej grupie wiekowej.

Lek Ryeqo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje stosować.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych poniżej leków, ponieważ leki te mogą wpływać na działanie leku Ryeqo lub lek Ryeqo może wpływać na działanie innych leków:

- niektóre leki stosowane do leczenia **padaczki** (np. karbamazepina, topiramet, fenytoina, fenobarbital, prymidon, okskarbazepina, felbamat);
- niektóre leki stosowane do leczenia zakażenia ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności/zespołu nabytego niedoboru odporności (**HIV/AIDS**) (np. rytonawir, efawirenz);
- niektóre leki stosowane do leczenia **zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)** (np. boceprewir, sofosbuvir, welpataswir, woksylaprewir, telaprewir, glekaprewir);
- niektóre leki stosowane do leczenia **zakażeń grzybiczych** (np. ketokonazol, itakonazol, flukonazol, gryzeofulwina);
- niektóre leki stosowane do leczenia **zakażeń bakteryjnych** (np. ryfampicyna, ryfabutyna, klarytromycyna, erytromycyna, gentamycyna, tetracyklina, gryzeofulwina);
- niektóre leki stosowane do leczenia **wysokiego ciśnienia krwi w tętnicach płucnych** (np. bozentan);
- niektóre leki stosowane do leczenia **wysokiego ciśnienia krwi** (np. diltiazem, karwedilol, werapamil);
- niektóre leki stosowane do leczenia **nieregularnego bicia serca** (np. amiodaron, dronedaron, propafenon, chinidyna, werapamil);
- niektóre leki stosowane do leczenia **dławicy piersiowej** (np. ranolazyna, karwedilol, werapamil);
- niektóre leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu narządu **po przeszczepieniu** (np. cyklosporyna);
- leki ziołowe zawierające **ziele dziurawca zwyczajnego** (*Hypericum perforatum*).

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Ryeqo, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią. Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, należy przerwać przyjmowanie leku Ryeqo i skontaktować się z lekarzem.

Lek Ryeqo hamuje owulację i w związku z tym zajście w ciążę w trakcie stosowania leku Ryeqo zgodnie z zaleceniami jest mało prawdopodobne. Owulacja i krwawienie miesięczne powracają szybko po odstawieniu leku Ryeqo i natychmiast po odstawieniu leku Ryeqo należy rozpocząć alternatywną antykoncepcję.

W zależności od momentu rozpoczęcia przyjmowania leku Ryeqo w trakcie cyklu uzyskanie pełnego zahamowania owulacji przez lek Ryeqo może wymagać czasu, dlatego przez pierwszy miesiąc od

rozpoczęcia przyjmowania leku Ryeqo należy stosować niehormonalne metody antykoncepcji (np. prezerwatywy).

W razie pominięcia dwóch lub więcej tabletek z rzędu, należy stosować niehormonalne metody antykoncepcji (np. prezerwatywy) przez kolejnych 7 dni leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany wpływ leku Ryeqo na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Badania laboratoryjne

W przypadku konieczności wykonania badania krwi lub moczu należy poinformować lekarza lub personel laboratorium o przyjmowaniu leku Ryeqo, ponieważ lek ten może wpływać na wyniki niektórych badań.

Lek Ryeqo zawiera laktozę i sól

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjentki nietolerancję niektórych cukrów, pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkach, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Ryeqo

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletka na dobę.

Tabletkę należy przyjmować doustnie, raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, z posiłkiem lub bez posiłku, popijając niewielką ilością płynu.

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania leku Ryeqo w ciągu pierwszych 5 dni od rozpoczęcia krwawienia miesięczkowego. Jeśli przyjmowanie leku zostanie rozpoczęte w innym dniu cyklu miesięczkowego, początkowo mogą wystąpić nieregularne lub bardziej obfite krwawienia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ryeqo

Nie zgłaszano przypadków poważnego, szkodliwego działania po jednorazowym przyjęciu kilku dawek tego leku. Duże dawki estrogenów mogą spowodować nudności i wymioty oraz krwawienie z pochwy. W przypadku przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek leku Ryeqo należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Ryeqo

W przypadku pominięcia jednej tabletki należy przyjąć ją tak szybko, jak jest to możliwe, a następnie powrócić do przyjmowania leku o zwykłej porze kolejnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

W przypadku pominięcia dwóch lub więcej tabletek z rzędu należy skonsultować się z lekarzem i stosować niehormonalne środki antykoncepcyjne (np. prezerwatywy) przez kolejne 7 dni leczenia.

Przerwanie przyjmowania leku Ryeqo

W razie zamiaru przerwania przyjmowania leku Ryeqo najpierw należy skonsultować się z lekarzem. Lekarz wyjaśni konsekwencje przerwania leczenia i omówi inne dostępne opcje.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów obrzęku naczynioruchowego (reakcji alergicznej):

- gwałtowny obrzęk pod skórą w takich obszarach jak twarz, gardło, ramiona i nogi, który może zagrażać życiu, jeśli obrzęk gardła spowoduje zablokowanie dróg oddechowych.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane podczas stosowania leku Ryeqo i są wymienione poniżej zgodnie z częstością ich występowania.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy;
- uderzenia gorąca.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- drażliwość;
- zmniejszony popęd płciowy;
- zawroty głowy;
- nudności;
- wypadanie włosów;
- wzmożona potliwość;
- nocne poty;
- bóle stawów;
- nadmierne, nieregularne lub długotrwałe krwawienia z macicy (krwawienie maciczne);
- suchość w okolicy narządów płciowych

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- niestrawność;
- pokrzywka;
- obrzęk naczynioruchowy (gwałtowny obrzęk pod skórą w takich obszarach jak twarz, gardło, ramiona i nogi);
- guzek w tkance piersi (torbiel piersi);
- wydalenie mięśniaka macicy (częściowe lub całkowite wypadnięcie mięśniaka przez pochwę, zazwyczaj z nasileniem krwawienia z pochwy).

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- wysokie ciśnienie tętnicze krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. **Jak przechowywać lek Ryeqo**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku zewnętrznym i butelce po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ryeqo

- Substancjami czynnymi tego leku są relugoliks, estradiol i noretysteronu octan. Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg relugoliku, 1 mg estradiolu i 0,5 mg noretysteronu octanu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, mannitol (E421), karboksymetyloskrobia sodowa, hydroksypropyloceluloza (E463), magnezu stearynian (E572), hypromeloza typu 2910 (E464), tytanu dwutlenek (E171), triacetyna (E1518), żelaza tlenek żółty (E172). Patrz punkt 2 „Ryeqo zawiera laktozę i sól”.

Jak wygląda lek Ryeqo i co zawiera opakowanie

Lek Ryeqo to jasnożółta do żółtej, okrągła, powlekana tabletka o średnicy 8 mm, z oznaczeniem „415” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Ryeqo jest dostępny w butelkach z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zamykanych indukcyjnie uszczelnioną zakrętką polipropylenową zabezpieczającą przed dostępem dzieci lub w blisterze PVC/Al ze środkiem pochłaniającym wilgoć w saszetce z folii potrójnej PET/Al/PE. Każde opakowanie zawiera jedną lub trzy butelki z 28 tabletkami każda; dwa lub sześć blisterów z 14 tabletkami każda.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapeszt

Węgry

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.