

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera około 80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Jasnożółta do żółtej, okrągła, powlekana tabletką 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 i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu mięśniaków macicy i (lub) endometriozy.

Dawkowanie

Jedną tabletkę produktu leczniczego Ryeqo należy przyjmować raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, niezależnie od posiłku. Tabletki należy przyjmować popijając niewielką ilością wody, jeśli konieczne (patrz punkt 5.2).

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

Zaleca się wykonanie dwuwiązkowej 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).

Rozpoczęcie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo należy wykluczyć ciążę.

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.

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.

Antykoncepcyjne właściwości produktu leczniczego Ryeqo

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 produktem leczniczym Ryeqo**.

Produkt leczniczy Ryeqo hamuje owulację u kobiet przyjmujących zalecaną dawkę i zapewnia odpowiednie działanie antykoncepcyjne po co najmniej jednym miesiącu stosowania.

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 tabletek

W przypadku pominięcia jednej tabletki, pominietą tabletkę należy przyjąć jak najszybciej, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletki kolejnego 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).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego Ryeqo u pacjentek w podeszłym wieku nie jest właściwe we wskazaniach.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Ryeqo u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu leczniczego Ryeqo 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. Tabletki należy przyjmować, popijając niewielką ilością wody, jeśli konieczne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w wywiadzie lub obecnie występująca (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub obecnie występujące (np. zawał mięśnia sercowego, incydent mózgowo-naczyniowy, choroba niedokrwienna serca).
- 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.
- 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.
- Ciąża lub podejrzenie ciąży i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Krwawienie z narządów rodnych o nieznannej etiologii.
- Jednoczesne stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Ryeqo może zostać przepisany wyłącznie po wykonaniu szczegółowej diagnostyki.

Badanie lekarskie/konsultacja lekarska

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Ryeqo 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 leczenia produktem leczniczym Ryeqo konieczne jest przerwanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3). Niehormonalne metody antykoncepcji należy stosować przez co najmniej 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Ryeqo konieczne jest wykluczenie ciąży.

Ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Nie ustalono ryzyka wystąpienia ATE/VTE związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Ryeqo. Produkt leczniczy Ryeqo 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 (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone*), który hamuje wytwarzanie estrogenu i progesteronu w jajnikach. Stężenia estradiolu uzyskiwane w związku z leczeniem produktem leczniczym Ryeqo 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 produktu leczniczego Ryeqo 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 porodzie (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 produkt leczniczy Ryeqo.

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

- jednostronny obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkiwość 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 (PE, ang. *pulmonary embolism*) 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 produkt leczniczy Ryeqo.

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 produktem leczniczym Ryeqo 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 produktu leczniczego Ryeqo.

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

Nowotwory wątroby lub choroby wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Ryeqo 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 produktem leczniczym Ryeqo wystąpiło bezobjawowe i przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy co najmniej trzykrotnie przekraczające górną granicę zakresu referencyjnego. Ostre nieprawidłowości w testach czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania produktu leczniczego Ryeqo 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 relugoliku usuwana przez hemodializę.

Zmiana profilu krwawień miesięczkowych

Należy poinformować pacjentki, że leczenie produktem leczniczym Ryeqo 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 produkt leczniczy Ryeqo 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 przyjmujących produkt leczniczy Ryeqo 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 produktu leczniczego Ryeqo

Produkt leczniczy Ryeqo 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 produkt leczniczy Ryeqo 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.

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 produktem leczniczym Ryeqo. Powinny one skontaktować się z lekarzem w przypadku nawrotu obfitego krwawienia po tym, jak objawy związane z krwawieniem uległy poprawie podczas leczenia produktem leczniczym Ryeqo.

Depresja

Należy ściśle obserwować kobiety z depresją w wywiadzie i odstawić produkt leczniczy Ryeqo, jeśli dojdzie do nawrotu depresji o dużym nasileniu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące związku produktu leczniczego Ryeqo 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

U kobiet stosujących produkt leczniczy Ryeqo zgłaszano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Wzrost ciśnienia tętniczego o znaczeniu klinicznym występuje rzadko. Jednakże w razie wystąpienia utrzymującego się, klinicznie istotnego nadciśnienia tętniczego w trakcie stosowania produktu leczniczego Ryeqo, nadciśnienie tętnicze należy leczyć oraz należy ocenić korzyści związane z kontynuowaniem leczenia. Jeśli leczenie produktem leczniczym Ryeqo zostanie przerwane, można je wznowić, wtedy gdy możliwe będzie osiągnięcie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Choroba pęcherzyka żółciowego

W przypadku stosowania estrogenu i progestagenu, w tym produktu leczniczego Ryeqo, zgłaszano wystąpienie lub nasilenie stanów chorobowych, takich jak choroba pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa i zapalenie pęcherzyka żółciowego, ale dowody na związek ze stosowaniem produktu leczniczego Ryeqo 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.

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zalecenia dotyczące interakcji z produktem leczniczym Ryeqo 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 produktu leczniczego Ryeqo 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 przeciwniektynne produkty lecznicze (np. erytromycynę, klarytromycynę, gentamycynę, tetracyklinę), przeciwgrzybicze produkty lecznicze (ketokonazol, itraconazol), przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze (np. karwedilol, werapamil), przeciwartmyczne 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 podawania produktu leczniczego Ryeqo 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), przeciwwkaźne produkty lecznicze (np. ryfampicyna, 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 zalecenia 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 zalecenia

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 produktu leczniczego Ryeqo z erytromycyną i innymi doustnymi inhibitorami P-gp. 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	120 mg w dawce pojedynczej**	1,5 -krotnie ↑	1,6 -krotnie ↑	
azytromycyna 500 mg w dawce pojedynczej 6 godzin po podaniu relugoliku		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 relugoliku 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 produktu Ryeqo z ryfampicyną i innymi skojarzonymi induktorami P-gp i silnymi induktorami CYP3A4, ponieważ skuteczność relugoliku zawartego w produkcie leczniczym Ryeqo może być zmniejszona.

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

**** 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 produktem leczniczym Ryeqo.

Możliwość wpływu składników produktu leczniczego Ryeqo na inne produkty lecznicze

Relugoliks:

Relugoliks jest słabym induktorem CYP3A4. Po jednoczesnym podawaniu 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 podawaniu 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 produktu leczniczego Ryeqo 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 podaniu 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). W razie wystąpienia ciąży 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 żylnej 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 odstawieniu produktu Ryeqo.

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

Ryeqo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występującymi niepożądanymi działaniami leku 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 leku 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 leku

Tabela 4. Działania niepożądane leku u pacjentek z mięśniakami macicy i endometrioza

Zaburzenia psychiczne	
Często	Drażliwość Zmniejszone libido*
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Uderzenia gorąca
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 międzymiesięczkowe), 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 estrogeny. Zapobieganie wyrzutowi LH hamuje owulację i dojrzewanie ciała żółtego, co uniemożliwia wytwarzanie progesteronu. W związku z tym produkt leczniczy Ryego 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

stężenia 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 Ryeqo 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 Ryeqo 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 leczonej produktem leczniczym Ryeqo 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 miesiāczek ^{b,c}	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)

Liczba (%) pacjentek ze zwiększeniem stężenia hemoglobiny o > 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 produktu leczniczego Ryeqo 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, płamienie 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 $\leq 10,5$ 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 Ryeqo 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 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. 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 opioиду), 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 opioиду) (tabela 6).

Tabela 6. Wyniki pierwszorzędowej 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)
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. <i>non-menstrual pelvic pain</i> , 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 wyobrażalny 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

	<u>Ryego</u> (N = 672)	<u>Placebo</u> (N = 672)
Lędźwiowy odcinek kręgosłupa (L1–L4)		
Badanie L1 & L2, S1 & S2		
12. tydzień		
N	553	545
% zmiana ^a średnich LS	-0,56	0,15
(95% CI)	(-0,77; -0,36)	(-0,05; 0,36)
24. tydzień		
N	528	516
% zmiana ^a średnich LS	-0,59	0,13
(95% CI)	(-0,82; -0,37)	(-0,09; 0,36)
Badanie L3 and S3	<u>Ryego</u>	<u>Placebo → Ryego</u>
36. tydzień		
N	387	379
% zmiana ^a średnich LS	-0,66	-0,00
(95% CI)	(-0,93; -0,40)	(-0,27; 0,26)
52. tydzień		
N	365	351

	<u>Ryeqo</u> (N = 672)	<u>Placebo</u> (N = 672)
% zmiana ^a średnich LS	-0,69	-0,30
(95% CI)	(-1,00; -0,38)	(-0,61; 0,01)
Randomizowane badanie odstawienia i Badanie S3	<u>Ryeqo</u>	<u>Placebo^b</u>
104. tydzień		
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 produktem leczniczym Ryeqo w ciągu około 2 cykli po wznowieniu podawania HMB

W grupie stosującej produkt leczniczy Ryeqo 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 Ryeqo 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 Ryeqo a kobietami stosującymi relugoliks w monoterapii była w 12. tygodniu statystycznie istotna, co dowodzi skuteczności stosowania relugoliku w skojarzeniu z E2/NETA (Ryeqo) w celu zmniejszania ubytku masy kostnej.

Aby zapewnić odpowiednie porównanie wpływu produktu leczniczego Ryeqo 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 Ryeqo 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 Ryeqo 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 Ryeqo 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 Ryeqo 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 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
t _{1/2} w końcowej fazie eliminacji (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Skróty: AUC_{0-∞} = 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-∞} wyrażono w ng*h/ml w przypadku relugoliku i NET oraz w pg*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 Ryeqo 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*h/ml lub pg*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: AUC₀₋₂₄ = 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). AUC₀₋₂₄ wyrażono w ng*h/ml w przypadku relugoliku i NET oraz w pg*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 wypływu 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 (NET, ang. *norethisterone*). Po doustnym podaniu na czczo pojedynczej dawki produktu leczniczego Ryego 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 ilości relugoliku we krwi pełnej do ilości 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 egzogenego i endogenego 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 egzogenego i endogenego 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, katecholestenonów 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 (pozawątrobowy), 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 poprzez metabolizowanie z udziałem wielu drobnych szlaków metabolicznych i (lub) wydzielanie 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 relugolikiem będącym słabym induktorem metabolizmu jelitowego (przedukładowego), w którym pośredniczy CYP3A, kumulacja E2 będzie podobna lub nieco mniejsza.

Liniowość lub nieliniowość

Relugolik 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 relugolik 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 produktu leczniczego Ryeqo u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Ryeqo 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

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) ze środkiem osuszającym, zamykane indukcyjnie uszczelnioną zakrętką polipropylenową zabezpieczającą przed dostępem dzieci, zawierające 28 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 28 lub 84 tabletki powlekane.
Blister PVC/Al ze środkiem osuszającym w saszetce 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 Budapest
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA 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.

**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. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI 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. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych 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.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

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 osuszającego.

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. NUMER POZWOLENIA 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

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

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 osuszającego.

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. NUMER POZWOLENIA 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 polykać środka osuszającego

Gedeon Richter Plc.

B. ULOTKA DLA PACJENTA