

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руефо 40 mg/1 mg/0,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg релуголикс (relugolix), 1 mg естрадиол (estradiol) (като хемихидрат) и 0,5 mg норетистеронов ацетат (norethisterone acetate).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа приблизително 80 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светложълта до жълта, кръгла филмирана таблетка с размер 8 mm с надпис „415“ от едната страна и гладка повърхност от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Руефо е показан при възрастни жени в репродуктивна възраст за:

- лечение на умерени до тежки симптоми, свързани с миома на матката,
- симптоматично лечение на ендометриоза при жени с анамнеза за предшестващо лекарствено или хирургично лечение на ендометриоза (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Руефо трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в диагностицирането и лечение на миома на матката и/или ендометриоза, след внимателна диагноза.

Преди започване на лечението трябва да бъде изключена евентуална бременност.

Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка, приемана веднъж дневно.

При започване на лечение първата таблетка трябва да се приеме в рамките на 5 дни от началото на менструалното кървене. Ако лечението бъде започнато в друг ден от менструалния цикъл, първоначално може да се получи нередовно и/или обилно кървене (вж. точка 4.8).

Руефо може да бъде приеман без прекъсване. Трябва да се обмисли прекъсване при навлизане в менопауза, тъй като е известно, че симптомите както на миома на матката, така и на ендометриоза регресират с началото на менопаузата.

Загуба на костна минерална плътност (КМП) и остеопороза

Препоръчва се изследване с двойна рентгенова абсорбциометрия (dual X ray absorptiometry, DXA) след 1 година лечение. При пациенти с рискови фактори за остеопороза или костна загуба се препоръчва изследване с DXA преди започване на лечение с Ruеqо (вж. точка 4.4).

Контрацептивни свойства

Преди започване на лечение трябва да бъде спряна всяка хормонална контрацепция, тъй като съпътстващото приложение на хормонални контрацептиви е противопоказна (вж. точка 4.3).

В продължение на поне 1 месец след започване на лечението трябва да се използват нехормонални методи на контрацепция (вж. точка 4.4).

След поне 1 месец от лечението инхибиране на овулацията, осигуряваща адекватна контрацепция, се постига при жени, приемащи препоръчителната доза.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че овулацията ще се възобнови бързо след прекратяване на лечението. Затова преди прекратяване на лечението с пациента трябва да се обсъдят подходящи методи на контрацепция и след прекратяване на лечението е необходимо незабавно да се започне прилагане на алтернативен метод на контрацепция (вж. точка 4.4).

Пропуснати дози

Ако се пропусне една доза, пропуснатата таблетка трябва да се приеме възможно най-скоро и лечението трябва да продължи с прием на следващата таблетката в обичайното време на следващия ден.

Ако са пропуснати две или повече таблетки в последователни дни, контрацептивната защита може да бъде намалена. През следващите 7 дни от лечението трябва да се използват нехормонални методи на контрацепция (вж. точка 4.6).

Старческа възраст

Няма съответна употреба на този лекарствен продукт при популацията в старческа възраст (≥ 65 години).

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Този лекарствен продукт е противопоказан при жени с тежко чернодробно заболяване, ако стойностите на чернодробните функционални показатели не са се нормализирали (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Ruеqо при деца на възраст под 18 години за лечение на симптоми на миома на матката.

Безопасността и ефикасността на Ruеqо при деца на възраст под 18 години за лечение на ендометриоза не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Ruеqо може да се приема със или без храна, приблизително по едно и също време. Таблетките трябва да се приемат с малко течност, ако е необходимо (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Венозна тромбоемболия, минала или настояща (например дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия) (вж. точка 4.4).
- Артериална тромбоемболия, сърдечно-съдово заболяване, минало или настоящо (например инфаркт на миокарда, мозъчно-съдов инцидент, исхемична болест на сърцето) (вж. точка 4.4).
- Известни тромбоемболични нарушения (напр. дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин или резистентност на активизиран протеин С (APC), включително Фактор V на Leiden) (вж. точка 4.4).
- Известна остеопороза (вж. точка 4.4).
- Главоболия с фокални неврологични симптоми или мигренозно главоболие с аура (вж. точка 4.4).
- Известни или подозирани злокачествени заболявания, влияещи се от полови хормони (напр. на половите органи или гърдите).
- Наличие или анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени) (вж. точка 4.4).
- Наличие или анамнеза за тежко чернодробно заболяване, в случай че стойностите на чернодробните функционални показатели не са се нормализирали (вж. точка 4.4).
- Бременност или подозирана бременност (вж. точка 4.6).
- Генитално кървене с неизвестна етиология (вж. точка 4.4).
- Съпътстващото приложение на хормонални контрацептиви.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Медицински преглед/консултация

Преди започване или възобновяване на приема на този лекарствен продукт трябва да се снесе пълна анамнеза (включително фамилна обремененост). Трябва да се измери кръвното налягане и да се направи физикален преглед, като се вземат предвид противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията при употреба (вж. точка 4.4). По време на лечение трябва да се правят периодични прегледи в съответствие със стандартната клинична практика.

Преди приложение или възобновяване на приема на Ryeqo трябва да бъде изключена евентуална бременност.

Риск от тромбоемболични нарушения

Употребата на лекарствени продукти, съдържащи естроген и прогестаген, увеличава риска от артериална или венозна тромбоемболия (arterial or venous thromboembolism, АТЕ или ВТЕ) в сравнение със случаите, когато не се използват.

Рискът от поява на АТЕ/ВТЕ при употребата на този лекарствен продукт не е установен. Той съдържа дози естроген и прогестаген, по-ниски от дозите, използвани в комбинирани хормонални контрацептиви, в комбинация с релуголикс, антагонист на рецептора на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH), който потиска производството на естроген и прогестерон в яйчниците. Нивата на естрадиол при прием на Ryeqo са в диапазона, наблюдаван в ранната фоликуларна фаза на менструалния цикъл (вж. точка 5.1).

Ако възникне АТЕ/ВТЕ, лечението трябва да бъде прекратено незабавно. Употребата на този лекарствен продукт е противопоказан при жени с минала или настояща венозна или артериална тромбоемболия (вж. точка 4.3).

Рискови фактори за венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Рискът от венозни тромбоемболични усложнения при употребата на продукт, съдържащ естроген и прогестаген, може съществено да се увеличи при жените, при които има допълнителни рискови фактори, особено ако рисковите фактори са много (вж. Таблица 1 по-долу).

Таблица 1. Рискови фактори за ВТЕ

Рисков фактор	Коментар
Затлъстяване (индекс на телесната маса [ИТМ] над 30 kg/m ²)	Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесната маса (ИТМ).
Продължителна имобилизация, голяма операция или голяма травма	При тези условия е препоръчително употребата на лекарствения продукт да се прекрати (в случай на планова операция поне четири седмици предварително) и приложението му да не се възобновява до изтичане на две седмици след пълното раздвижване.
Наличие на фамилна анамнеза (венозна тромбоемболия) при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. под 50 години.	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист, преди да използва лекарствения продукт.
Други заболявания, свързани с ВТЕ	Рак, системен лупус еритематозес, хемолитично-уремичен синдром, хронична възпалителна болест на червата (болест на Chron или улцерозен колит) и сърповидноклетъчна анемия.
Напредване на възрастта	Особено над 35 години.

Трябва да се има предвид повишеният риск от тромбоемболия по време на бременност и особено през 6-седмичния период на пуерпериума (за информация относно „Бременност и кърмене“ вж. точка 4.6).

Симптоми на ВТЕ (дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия)

Жените трябва да бъдат посъветвани, в случай на поява на симптоми, да потърсят спешна медицинска помощ и да информират лекаря, че приемат този лекарствен продукт.

Симптомите на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) могат да включват:

- едностранен оток на крака и/или ходилото, или оток по хода на вена на крака;
- болка или чувствителност на крака, която може да се усеща само при ставане или ходене;
- силно затопляне на засегнатия крак; зачервяване или промяна в цвета на кожата на крака.

Симптомите на белодробна емболия (БЕ) могат да включват:

- внезапна поява на необясним задух или учестено дишане;
- внезапна кашлица, която може да бъде свързана с хемоптиза;
- остра болка в гръдния кош;
- силна замаяност или виене на свят;
- ускорен или неравномерен сърдечен ритъм.

Някои от тези симптоми (напр. „задух“, „кашлица“) не са специфични и биха могли да бъдат погрешно интерпретирани като по-често срещани или не толкова тежки събития (напр. инфекции на дихателните пътища).

Рискови фактори за артериална тромбоемболия (АТЕ)

При епидемиологични проучвания е установена връзка между употребата на продукти, съдържащи естроген/прогестаген и увеличен риск от артериална тромбоемболия (инфаркт на миокарда) или от мозъчно-съдов инцидент (напр. преходна исхемична атака, инсулт). Артериалните тромбоемболични събития могат да бъдат летални.

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения при употребата на продукт, съдържащ естроген и прогестаген, може съществено да се увеличи при жените, при които има допълнителни рискови фактори, особено ако рисковите фактори са много (вж. Таблица 2 по-долу).

Таблица 2. Рискови фактори за АТЕ

Рисков фактор	Коментар
Напредване на възрастта	Особено над 35 години.
Тютюнопушене	Жените трябва да бъдат съветвани да не пушат, ако желаят да използват лекарствения продукт.
Хипертония	
Затлъстяване (индекс на телесната маса [ИТМ] над 30 kg/m ²)	Рискът значително се увеличава с увеличаването на индекса на телесната маса (ИТМ).
Наличие на фамилна анамнеза (артериална тромбоемболия) при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. под 50 години.	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист, преди да използва лекарствения продукт.
Мигрена	Увеличаването на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи по време на приема на лекарствения продукт (което може да е продромално състояние на мозъчно-съдов инцидент) може да стане причина за незабавно прекратяване на приема.
Други заболявания, свързани с нежелани съдови събития	Захарен диабет, хиперхомоцистеинемия, клапно сърдечно заболяване и предсърдно мъждене, дислипопропротеинемия и системен лупус еритематозес.

Симптоми на АТЕ

Жените трябва да бъдат посъветвани, в случай на поява на симптоми, да потърсят спешна медицинска помощ и да информират лекаря, че приемат този лекарствен продукт.

Симптомите на мозъчно-съдов инцидент могат да включват:

- внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръцете или краката, особено от едната страна на тялото;
- внезапно затруднение при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация;
- внезапна обърканост, затруднен говор или затруднено разбиране;
- внезапно затруднено виждане с едното или и с двете очи;
- внезапно, тежко или продължително главоболие без известна причина;
- загуба на съзнание или припадък със или без гърч.

Преходните симптоми предполагат, че събитието е преходна исхемична атака (ПИА).

Симптомите на инфаркт на миокарда (ИМ) могат да включват:

- болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за стягане или тежест в гърдите, ръката или под гръдната кост;
- дискомфорт, разпространяващ се към гърба, челюстта, гърлото, ръката, стомаха;
- усещане за ситост, лошо храносмилане или задавяне;
- изпотяване, гадене, повръщане или замаяност;
- прекомерна слабост, безпокойство или задух;
- ускорен или неравномерен сърдечен ритъм.

Риск от загуба на костно вещество

След първоначално неклинично значимо понижение на костната минерална плътност (КМП), тя се стабилизира след 12-24 седмици лечение и остава стабилна (измерена до 2 години). Средното намаление на КМП през първата година от лечението е 0,69%.

Въпреки това намаление от > 3% е наблюдавано при 21% от пациентите. Затова се препоръчва изследване с DXA след първите 52 седмици лечение и ако се счита за подходящо след това. В зависимост от степента на промяна в КМП може да се наложи преразглеждане на ползите и рисковете от продължаване на лечението с този лекарствен продукт.

Ползите и рисковете от този лекарствен продукт при пациенти с анамнеза за фрактура от малка травма или други рискови фактори за остеопороза или костна загуба, включително тези, приемащи лекарствени продукти, които може да засегнат КМП, трябва да бъдат обмислени преди започване на лечение. При тези пациенти се препоръчва изследване с DXA преди започване на лечение. Лечението с този лекарствен продукт не трябва да бъде започвано, ако рискът, свързан със загуба на КМП, надвишава потенциалната полза от лечението (вж. точка 4.2).

Тумори на черния дроб или чернодробни заболявания

Този лекарствен продукт е противопоказан при жени с тумори на черния дроб, доброкачествени или злокачествени, или чернодробно заболяване, ако стойностите на чернодробните функционални показатели не са се нормализирали (вж. точка 4.3). Лечението трябва да се прекрати, ако се развие жълтеница.

В клинични проучвания при < 1% от участниците, лекувани с този лекарствен продукт, се наблюдават асимптоматични преходни повишения на серумната аланин аминотрансфераза (ALT) най-малко 3 пъти над горната граница на референтния диапазон. При внезапно настъпили отклонения в чернодробните функционални показатели може да се наложи прекратяване на употребата на този лекарствен продукт, докато резултатите се нормализират.

Бъбречно увреждане

Експозицията на релуголикс се повишава при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2), въпреки че не се изисква корекция на дозата (вж. точка 4.2). Не е известно количеството релуголикс, което се отстранява чрез хемодиализа.

Промяна в менструалното кървене

Пациентите трябва да бъдат информирани, че лечението обикновено води до намаляване на обилното менструално кървене или до аменорея през първите 2 месеца от лечението.

При оценката на седмица 24 по-голямата част от жените, получаващи този лекарствен продукт за лечение на миома на матката, е вероятно да получат аменорея (51,6%) или циклично кървене (15,4%), а останалите (31,9%) да имат нередовно кървене. Освен това при оценката на седмица 52 и седмица 104 съответно 70,6% и 58,3% от жените е вероятно да получат аменорея. При пациентите с ендометриоза, повечето пациенти (65,2%) при оценката на седмица 24 е вероятно да получат аменорея, след това 76,6% при оценката през седмица 52 и 82,3% при оценката през седмица 104.

В случай на упорито прекомерно кървене пациентите трябва да уведомят своя лекар.

Контрацептивни свойства

Този лекарствен продукт осигурява адекватна контрацепция, когато се използва в продължение на поне 1 месец (вж. точка 4.2). Все пак жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че овулацията ще се възстанови бързо след прекратяване на лечението. Затова

веднага след прекратяване на лечението трябва да започнат да се използват алтернативна контрацепция.

Намалена способност за разпознаване на бременност

Жените, които приемат този лекарствен продукт, често имат аменорея или намаляване на количеството, интензивността или продължителността на менструалното кървене.

Тази промяна в менструалното кървене може да намали възможността за своевременно разпознаване на настъпила бременност. Направете тест за бременност, ако има съмнение за бременност, и прекратете лечението, ако бременността се потвърди (вж. точка 4.3).

Пролапс или експулсиране на миома на матката

Субмукозните миоми на матката са често срещани (15% до 20% от жените с миома на матката), а някои могат да пролабират през шийката на матката или да бъдат експулсирани, понякога с преходно влошаване на маточното кръвотечение. Жените, при които е известно или има съмнение, че имат субмукозна миома на матката, трябва да бъдат информирани относно възможността за пролапс или експулсиране на миомата на матката, когато се лекуват, и трябва да се свържат със своя лекар, ако отново се появи силно кървене след подобряване на симптомите на кървене, докато се лекуват.

Депресия

Жените с анамнеза за депресия трябва да бъдат внимателно наблюдавани и лечението трябва да се прекрати, ако депресията се появи отново в сериозна форма. Данните относно връзката на този или други продукти, съдържащи естрадиол и прогестини, с настъпването на депресия или обостряне на съществуваща депресия са ограничени. Жените трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекаря си в случай на промени в настроението и депресивни симптоми, включително скоро след започване на лечението.

Хипертония

Въпреки че е наблюдавано слабо повишение на кръвното налягане, случаите на клинично значимо повишение са редки (вж. точка 4.8). Ако обаче се развие устойчива клинично значима хипертония по време на употребата, хипертонията трябва да се лекува и да се оцени ползата от продължаването на терапията. В случай на прекратяване на лечението, употребата му може да бъде възобновена, ако бъдат достигнати нормотензивни стойности с антихипертензивна терапия.

Болест на жлъчния мехур

Съобщено е, че състояния като болест на жлъчния мехур, холелитиаза и холецистит, възникват или се влошават при употреба на естроген и прогестаген, включително този лекарствен продукт, но данните за връзка с този лекарствен продукт са неубедителни.

Лабораторни тестове

Употребата на естрогени и прогестагени може да повлияе върху резултатите от някои лабораторни тестове, включително биохимичните параметри, отразяващи функцията на черния дроб, щитовидната жлеза, надбъбречните жлези и бъбреците, плазмените нива на (транспортните) протеини, напр. кортикостероид-свързващия глобулин и липидните/липопротеиновите фракции, параметрите на въглехидратния метаболизъм и параметрите на коагулация и фибринолиза. Като цяло промените остават в рамките на нормалните лабораторни граници.

Помощни вещества с известен ефект

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръките относно взаимодействията с този лекарствен продукт се основават на оценка на взаимодействията за индивидуалните компоненти.

Потенциал други лекарствени продукти да повлияят на компонентите на Ryego

Релуголикс

Перорални инхибитори на Р-глицопротеин (Р-gr)

Не се препоръчва съпътстващо приложение с перорални инхибитори на Р-gr. Релуголикс е субстрат на Р-gr (вж. точка 5.2) и в проучване на взаимодействието с еритромицин, който е инхибитор на Р-gr и е умерен инхибитор на цитохром Р450 (СYP) 3А4, е наблюдавано увеличение съответно 4,1 и 3,8 пъти на площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) и максималната концентрация (C_{max}) на релуголикс. Съпътстващото приложение на инхибитори на Р-gr може да увеличи експозицията на релуголикс, включително и на определени антиинфекциозни лекарствени продукти (напр. еритромицин, кларитромицин, гентамицин, тетрациклин), противогъбични лекарствени продукти (кетоназол, итраконазол), антихипертензивни лекарствени продукти (напр. карведилол, верапамил), антиаритмични лекарствени продукти (напр. амиодарон, дронедазон, пропафенон, хинидин), антиангинозни лекарствени продукти (напр. ранолазин), циклоспорин, протеазни инхибитори на човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) или вирус на хепатит С (НСV) (напр. ритонавир, теллапревир). Ако съпътстващото приложение с перорални инхибитори на Р-gr веднъж или два пъти дневно е неизбежна (напр. азитромицин), първо трябва да се приеме Ryego и отделно, поне след 6 часа, да се приложи дозата на инхибитора на Р-gr, пациентите трябва по-често да се наблюдават за нежелани реакции.

Силни индуктори на цитохром Р450 3А4 (СYP3А4) и/или Р-gr

Съпътстващото приложение със силни индуктори на СYP3А4 и/или Р-gr не се препоръчва. В клинично проучване на взаимодействието с рифампицин, който е силен индуктор на СYP3А4 и Р gr, C_{max} и AUC на релуголикс намаляват съответно с 23% и 55%. Лекарствени продукти, които водят до силна индукция на СYP3А4 и/или Р-gr, като антиконвулсанти (напр. карбамазепин, топирамат, фенитоин, фенобарбитал, примидон, окскарбазепин, фелбамат), антиинфекциозни лекарствени продукти (напр. рифампицин, рифабутин, гризеофулвин); жълт кантарион (*Hypericum perforatum*); бозентан и протеазни инхибитори на HIV или HCV (напр. ритонавир, боцепревир, теллапревир) и ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц), може да намалят плазмените концентрации на релуголикс и да доведат до намаляване на терапевтичните ефекти.

Инхибитори на СYP3А4

Съпътстващото приложение на релуголикс със силни инхибитори на СYP3А4, които не са инхибитори на Р-gr (вориконазол), не води до увеличаване на експозицията на релуголикс, което да е клинично значимо. Освен това в клинично проучване на взаимодействието, едновременното приложение с аторвастатин, слаб инхибитор на СYP3А4 ензимите, не променя експозицията на релуголикс, което да е клинично значимо.

Ефектите на едновременно приложени лекарствени продукти върху експозицията на релуголикс от клинични проучвания и препоръките са обобщени в Таблица 3.

Таблица 3. Ефекти на едновременно приложени лекарствени продукти върху експозицията на релуголикс ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} ; подредени по намаляваща сила) от клинични проучвания и препоръки

Схема на прилагане на взаимодействиращото лекарство	Схема на прилагане на релуголикс	Промяна на $AUC_{0-\infty}$ на релуголикс	Промяна на C_{max} на релуголикс	Препоръка
еритромицин 500 mg QID, многократно дозиране	40 mg единична доза	4,1 -пъти ↑	3,8 -пъти ↑	Не се препоръчва съпътстващо приложение с еритромицин и други перорални инхибитори на Р-гр
азитромицин 500 mg единична доза	120 mg единична доза**	1,5 -пъти ↑	1,6 -пъти ↑	Ако съпътстващото приложение с веднъж или два пъти дневно прилагане на перорални инхибитори на Р-гр е неизбежна (напр. азитромицин), Рyeqo трябва да се приеме първо, последвано от приложение на инхибитора на Р-гр най-малко 6 часа след това и пациентът да се проследява по-често за нежелани реакции.
азитромицин 500 mg единична доза 6 часа след приложение на релуголикс		1,4 -пъти ↑	1,3 -пъти ↑	
вориконазол 200 mg BID, многократно дозиране	40 mg единична доза	51% ↑	21%↑ ↓	Няма препоръки за коригиране на дозата при съпътстващо приложение на релуголикс и CYP3A4 инхибитори без Р-гр инхибиране
флуконазол 200 mg QD, многократно дозиране	40 mg единична доза	19%↑	44% ↑	
аторвастатин 80 mg QD, многократно дозиране	40 mg единична доза	5%↓	22%↓	
рифампицин 600 mg QD, многократно дозиране	40 mg единична доза	55%↓	23%↓	Съпътстващото приложение с рифампицин с други комбинирани Р-гр и силни CYP3A4 индуктори не се препоръчва, понеже ефикасността на компонента релуголикс в този лекарствен продукт може да се понижи.

*Данните, дадени като х-пъти промяна, представят съотношението при съпътстващо приложение и релуголикс самостоятелно. Данните, дадени като % промяна, представят % разлика, свързана с приложение само на релуголикс.

**За допълнителни подробности проверете КХП на Orgovux, ефектът за дозата от 40 mg не е проучен, но се очаква да бъде по-голям.

Повишаването е показано като “↑”, понижаването - като “↓”.

AUC = площ под кривата; C_{max} = максимална концентрация; QD = веднъж дневно; BID = два пъти дневно; TID = три пъти дневно; QID = четири пъти дневно

Естрадиол и норетистерон ацетат

Инхибитори на CYP3A4

Лекарствени продукти, които инхибират активността на лекарство-метаболизиращите ензими в черния дроб, напр. кетоконазол, може да повишат концентрацията в кръвообращението на компонентите в Ryeqo – естроген и норетистерон.

Ензимни индуктори на CYP

Метаболизмът на естрогените и прогестагените може да се увеличи при съпътстващото приложение на вещества, за които е известно, че индуцират лекарство-метаболизиращите ензими, по-специално цитохром P450 ензимите, като антиконвулсанти (напр. фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин) и антиинфекциозни средства (напр. рифампицин, рифабутин, невирапин, ефавиренци).

Ритонавир, телапревир и нелфинавир, макар и известни като силни инхибитори, също са индуктори и могат да намалят експозицията на естрогени и прогестагени.

Билковите препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), могат да индуцират метаболизма на естрогените и прогестагените. От клинична гледна точка ускоряването на метаболизма на естрогените може да доведе до намалена ефективност по отношение на защитата от костна загуба. Затова не се препоръчва продължителна съпътстващо приложение на индуктори на чернодробните ензими с този лекарствен продукт.

Потенциал компонентите на Ryeqo да повлияят на други лекарствени продукти

Релуголикс

Релуголикс е слаб индуктор на CYP3A4. След едновременно приложение на релуголикс с дневна доза 40 mg, AUC и C_{max} на мидазолам, чувствителен субстрат на CYP3A4, намаляват съответно с 18% и 26%. Въпреки това, въз основа на клиничното проучване с мидазолам, не се очакват клинично значими ефекти на релуголикс върху други субстрати на CYP3A4.

Релуголикс е инхибитор на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) *in vitro*, поради което е проведено проучване на взаимодействието с розувастатин, субстрат на BCRP и на транспортиращ органични аниони полипептид 1B1 (OATP1B1). След едновременно приложение с дневна доза 40 mg релуголикс, AUC и C_{max} на розувастатин намаляват съответно с 13% и 23%. Ефектите не се считат за клинично значими и поради това не се препоръчват корекции на дозата на розувастатин при съпътстващо приложение. Клиничните ефекти на този лекарствен продукт върху други субстрати на BCRP не са оценени и значимостта за други субстрати на BCRP е неизвестна.

Употребата на релуголикс в доза 40 mg може да доведе до насищане на P-гр в червата, тъй като в дозовия диапазон от 10–120 mg релуголикс показва фармакокинетични параметри, които са над тези, пропорционални на дозата, което може да доведе до увеличаване на абсорбцията на едновременно прилагани лекарства, които са чувствителни субстрати на P-гр. Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на дабигатран етексилат (субстрат на P-гр) при едновременното приложение с релуголикс, не се очакват клинично значими ефекти на релуголикс върху други субстрати на P-гр.

Естрадиол и норетистеронов ацетат

Лекарствените продукти, съдържащи естроген и прогестаген могат да повлияят на метаболизма на определени други активни вещества. Съответно, плазмените концентрации могат или да се повишат (напр. циклоспорин), или да се понижат (напр. ламотрижин) по време на употребата на Ryeqo. Може да е необходимо коригиране на дозата на тези лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Руефо инхибира овулацията при жени, които приемат препоръчителната доза, и осигурява адекватна контрацепция. Препоръчва се употребата на нехормонален контрацептивен метод за период от 1 месец след започване на лечението и в продължение на 7 дни след 2 или повече пропуснати последователни дози. Съпътстващото приложение на хормонални контрацептиви е противопоказана (вж. точка 4.3).

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че овулацията ще се възстанови бързо след прекратяване на приема на Руефо. Затова преди прекратяване на лечението с пациента трябва да се обсъдят подходящи методи на контрацепция и след прекратяване на лечението е необходимо незабавно да започне прилагане на алтернативен метод на контрацепция (вж. точка 4.4).

Бременност

Има ограничени данни от употребата на релуголикс при бременни жени. Проучвания при животни показват, че експозицията на релуголикс в началото на бременността може да увеличи риска от ранна загуба на бременност (вж. точка 5.3). Въз основа на фармакологичните ефекти не може да се изключи неблагоприятен ефект върху бременността.

Употребата на Руефо е противопоказана по време на бременност (вж. точка 4.3). Лечението трябва да се прекрати, ако настъпи бременност.

Изглежда, че има малък риск от поява на вредни ефекти или той не е повишен при деца, родени от жени, които са използвали неволно естрогени и прогестагени като перорален контрацептив в периода на ранна бременност. При повторно започване на приема на Руефо трябва да се има предвид повишеният риск от ВТЕ в периода след раждането (вж. точка 4.4).

Кърмене

Малки количества релуголикс се екскретират в кърмата (вж. точка 5.2). Ефектът върху новородени/кърмачета е неизвестен.

Откриваеми количества естроген и прогестагени са идентифицирани в кърмата на жени, получаващи терапия с естроген плюс прогестаген. Не може да се изключи ефект върху новородените/кърмачетата, които са на естествено хранене.

Руефо не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Руефо инхибира овулацията и често води до аменорея. Овулацията и менструалното кървене ще се възстановят бързо след прекратяване на лечението (вж. точка 5.1).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Този лекарствен продукт повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се появи замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при пациенти, лекувани за миома на матката или ендометриоза, са главоболие (13,2%), горещи вълни (10,3%) и маточно кръвотечение (5,8%).

Нежеланите реакции, изброени в Таблица 4, са класифицирани според честотата и по системно-органен клас. В рамките на всяка категория по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 4. Нежелани реакции при пациенти с миома на матката и ендометриоза

Психични нарушения	
Чести	Раздразнителност Намалено либидо*
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Замайване
Съдови нарушения	
Много чести	Горещи вълни
Редки	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене
Нечести	Диспепсия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Алопеция Хиперхидроза Нощно изпотяване
Нечести	Ангиедем Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	Маточно кръвотечение** Вулвовагинална сухота
Нечести	Киста на гърдата Експулсиране на миома на матката

* включва намалено либидо, липса на либидо и нарушено либидо.

** включва менорагия (силно менструално кървене), метрорагия (менструално кървене между циклите), вагинален кръвоизлив, маточен кръвоизлив, полименорея и нередовна менструация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Единични дози релуголикс до 360 mg (9 пъти препоръчителната клинична доза 40 mg) са прилагани при здрави мъже и жени и като цяло се понасят добре.

Предозиране с до 2 пъти препоръчителната доза е съобщено по време на клиничното разработване на релуголикс в комбинация с естрадиол и норетистерон ацетат без съобщения за нежелани лекарствени реакции.

При предозиране се препоръчва поддържаща терапия. Не е известно количеството релуголикс, естрадиол или норетистерон, което се отстранява чрез хемодиализа.

Не са съобщавани сериозни вредни ефекти след поглъщане на големи дози естроген-съдържащи лекарствени продукти от малки деца. Предозирането с естрадиол и норетистерон ацетат може да причини гадене и повръщане, а при жени може да доведе до спиране на кръвотечението.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хормони на хипофизата и хипоталамуса и аналози, антагонисти на гонадотропин-рилизинг хормона, АТС код: N01CC54

Механизъм на действие

Релуголикс е непептиден антагонист на рецептора на GnRH, който се свързва и инхибира GnRH рецепторите в предната част на хипофизната жлеза. При хората инхибирането на GnRH рецепторите води до дозозависимо намаляване на освобождаването на лутеинизиращ хормон (ЛХ) и фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) от предната част на хипофизната жлеза. В резултат на това концентрациите на ЛХ и ФСХ в кръвообращението намаляват. Намаляването на концентрацията на ФСХ спира фоликуларния растеж и развитие, като по този начин намалява производството на естроген. Предотвратяването на повишаването на концентрацията на ЛХ инхибира овулацията и развитието на жълтото тяло, което спира производството на прогестерон. Затова този лекарствен продукт осигурява адекватна контрацепция, когато е използван за период от поне 1 месец (вж. точка 4.2).

Естрадиолът е аналогичен на ендогенно произведения хормон и е мощен агонист на естрогенните рецептори (ER), подтип на ядрените рецептори. Екзогенно прилаганият естрадиол облекчава симптомите, свързани с хипоестрогенно състояние, като вазомоторни симптоми и загуба на костна минерална плътност.

Норетистеронов ацетат е синтетичен прогестаген. Тъй като естрогените стимулират растежа на ендометриума, самостоятелната употреба на естрогени увеличава риска от ендометриална хиперплазия и рак. Добавянето на прогестаген намалява естроген-индуцирания риск от ендометриална хиперплазия при нехистеректомирани жени.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху хормоните на хипофизата и яйчниците

След приложение на релуголикс се наблюдава бързо, дозозависимо намаляване на концентрациите на ЛХ, ФСХ и естрадиол в кръвообращението. Почти максимално намаление на концентрациите на естрадиол се отбелязва при доза 40 mg, което е в рамките на постменопаузалния диапазон. По време на клиничните проучвания средните концентрации на естрадиол са поддържани последователно най-малко с 10 pg/ml по-високи с P_{ueq} в сравнение само с релуголикс. В клинични проучвания фаза 3 при пациенти с миома на матката с P_{ueq} медианата на концентрацията на естрадиол преди прилагане, след 24 седмици, е приблизително

33 pg/ml, и съответно при тези с ендометриоза 38 pg/ml, съответстваща на концентрацията на естрадиол през ранната фоликуларна фаза на менструалния цикъл. Нивата на прогестерон при двете популации пациенти се запазват < 3,0 ng/ml при употреба на Ryeqo.

Ефекти върху овулаторната функция

В проучване с една кохорта при здрави жени в пременопауза приложението на Ryeqo веднъж дневно в продължение на 84 дни значително потиска фоликуларния растеж през целия 84-дневен период на лечение (средният размер на доминиращия фоликул е приблизително 6 mm) и овулацията е инхибирана при 100% от жените според оценката по скалата на Hoogland-Skouby. След прекратяване на лечението при всички оценявани жени (66 от 67) овулацията се е възстановила в рамките на 43 дни (средно 23,5 дни).

Миома на матката

Ефикасност и безопасност в продължение на 24 седмици

Ефикасността и безопасността на Ryeqo при прием веднъж дневно при пациенти с миома на матката са оценени в две 24-седмични, многонационални, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, като едното е повторение на другото, при пациенти на възраст 18–50 години с обилно менструално кървене, свързано с миома на матката (Проучвания L1 и L2). Изискването е, пациентите да имат миома на матката, потвърдена с ултразвук, и загуба на менструална кръв (menstrual blood loss, MBL) ≥ 80 ml, оценено по метода за определяне на алкалния хематин.

И двете проучвания са с 3 групи на лечение: жените са рандомизирани да получават релуголикс 40 mg + естрадиол 1 mg и норетистерон ацетат 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) за 24 седмици или плацебо за 24 седмици, или релуголикс 40 mg за 12 седмици, последвано от релуголикс 40 mg едновременно с E2/NETA за 12 седмици. Медианата на възрастта на жените е 42 години, а средният индекс на телесна маса е 31,7 kg/m². Приблизително 49,4% от жените са чернокожи, 44,7% от европейската раса, а 5,9% от други раси.

Намаляване на обилно менструално кървене

И в двете проучвания е наблюдаван статистически значимо по-висок процент на респондерите, дефинирани като обем на MBL < 80 ml и поне 50% намаление от изходното ниво на обем на MBL в полза на жени, активно лекувани, в сравнение с плацебо (Таблица 5). Намаляване на обема на MBL е наблюдавано още при първата оценка (седмица 4). Резултатите за други вторични крайни точки, свързани с кървене, са показани в Таблица 5. Всички ключови вторични крайни точки са алфа контролирани.

Таблица 5. Резултати за първични и избрани вторични оценки за ефикасност в проучване L1 и проучване L2 (миома на матката)

	Проучване L1		Проучване L2	
	Ryeqo (N=128)	Плацебо (N=127)	Ryeqo (N=125)	Плацебо (N=129)
Брой (%) респондери ^{a,б}	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Брой (%) пациенти с MBL < 80 ml	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Брой (%) пациенти с $\geq 50\%$ намаление в обема на MBL	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Брой (%) пациенти с аменорея ^{б,в}	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Брой (%) пациенти с > 1.24 mmol/l (2 g/dl) подобрение в нивата на хемоглобин ^г	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Брой (%) пациенти, достигнали NRS ≤ 1 ^{б, д}	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)

	Проучване L1		Проучване L2	
	Руефо (N=128)	Плацебо (N=127)	Руефо (N=125)	Плацебо (N=129)
Процентна промяна в обема на основния миомен възел на матката	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Процентна промяна в обема на матката	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a Респондер се дефинира като жена, която е постигнала едновременно обем на MBL < 80 ml и поне 50% намаление от изходното ниво на обема на MBL през последните 35 дни от лечението.

^b р-стойност < 0,0001 е сравнение на активно лечение спрямо плацебо, стратифицирано по обем на MBL на изходно ниво (< 225 ml, ≥ 225 ml) и географски регион (Северна Америка, останалата част от света).

^b Аменорея се дефинира като съобщена аменорея, зацапване или незначително кървене (MBL < 5 ml), което е подкрепено със спазване на воденето на електронен дневник при 2 последователни визити.

^f При пациенти с хемоглобин на изходно ниво ≤ 6,52 mmol/l (10,5 g/dl).

^d При пациенти с умерена или силна болка на изходно ниво.

Съкращения: MBL = обилно менструално кървене; NRS = числена рейтингова скала; UFSQoL = симптом на миома на матката и качество на живот.

Ендометриоза

Ефикасност и безопасност в продължение на 24 седмици

Ефикасността и безопасността на Руефо при прием веднъж дневно при пациенти с ендометриоза са оценени в две 24 седмични, многонационални, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, като едното е повторение на другото, при пациенти на възраст 18–50 години с умерена до тежка болка, свързана с ендометриоза (Проучвания S1 и S2). Изискването е, пациентите да имат ендометриоза, потвърдена с директна визуализация по време на операция и/или потвърдена хистологично, като е имало изискване за умерена до силна болка, оценена чрез 11-точкова числена рейтингова скала (numerical rating scale, NRS).

И двете проучвания са с три групи на лечение: жените са рандомизирани да получават релуголикс 40 mg + естрадиол 1 mg и норетистерон ацетат 0,5 mg (E2/NETA) (Руефо) за 24 седмици или плацебо за 24 седмици, или релуголикс 40 mg за 12 седмици, последвано от релуголикс 40 mg едновременно с E2/NETA за 12 седмици. Пациентите отговарят на условията за включване, ако са имали умерена до силна болка преди периода на скрининг до след периода на въвеждане (т.е. поне два цикъла). Голям процент (83,2%) от проучваната популация в проучвания S1 и S2 са съобщили за предшестващи операции/процедури за лечение на ендометриоза. Нисък процент (8%) от проучваната популация не съобщава за предшестващо хирургично или медицинско лечение преди включването в проучванията. На изходно ниво повечето пациенти (92,6%) са използвали аналгетици поради болка в таза, включително 29,1% от пациентите в проучването S1 и 48,4% от пациентите в проучването S2 са използвали опиоиди. Най-често съобщаваните други медикаментозни лечения на ендометриоза включват диеногест (19,4%), естроген прогестин перорални контрацептиви (15,2%) и агонисти на GnRH (7,6%). Медианата на възрастта на жените е 34 години, а средният индекс на телесна маса е 26 kg/m². Приблизително 91% от жените са от европейската раса, 6% са чернокожи, а 3% от други раси.

Намаляване на дисменореята и неменструалната болка в таза

Проучванията S1 и S2 са имали две копървични крайни точки, състоящи се от 2 анализа на респондерите. В двете проучвания е наблюдаван статистически значим по-висок процент на респондери, определен като намаляване от изходното ниво на дисменореята с поне 2,8 точки през последните 35 дни от лечението, без да се повишава употребата на аналгетици (ибупрофен или опиоиди), и определен като намаляване от изходното ниво на неменструалната болка в таза с поне 2,1 точки през последните 35 дни от лечението, без да се повишава употребата на аналгетици (ибупрофен или опиоиди) (Таблица 6).

Таблица 6. Резултати за копървичните оценки за ефикасност в проучванията S1 и S2 (ендометриоза)

Определение на крайна точка	Проучване S1		Проучване S2	
	Ryeqo (N = 212)	Плацебо (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Плацебо (N = 204)
Брой (%) респондери за дисменорея ^{a,b}	158 (74,5%)	57 (26,9%)	155 (75,2%)	62 (30,4%)
Брой (%) респондери за неменструална болка в таза (NMPP) ^{b,b}	124 (58,5%)	84 (39,6%)	136 (66,0%)	87 (42,6%)

^a Респондери са пациенти, чийто скор по NRS за дисменорея е понижен от изходното ниво до Седмица 24/ЕОТ с $\geq 2,8$ точки, като пациентите не са имали повишена употреба на специфични за проучването аналгетици за болка в таза на Седмица 24/ЕОТ спрямо изходното ниво.

^b Респондери са пациенти, чийто скор по NRS за NMPP е понижен от изходното ниво до Седмица 24/ЕОТ с $\geq 2,1$ точки, като пациентите не са имали повишена употреба на специфични за проучването аналгетици за болка в таза на Седмица 24/ЕОТ спрямо изходното ниво.

^b р-стойност $< 0,0001$ е сравнение на Ryeqo спрямо плацебо, коригирана спрямо скор за болка на изходно ниво, времето от първоначалната хирургична диагноза ендометриоза и географския регион.

Съкращения: N = брой пациенти; NMPP = неменструална болка в таза; NRS = числена рейтингова скала (0=без болка, 10=най-лошата болка, която може да си представите).

Резултатите за ключовите вторични крайни точки за ефикасност са посочени в Таблица 7. Всички ключови вторични крайни точки са алфа контролирани.

Таблица 7. Резултати от избрани вторични оценки за ефикасност в проучване S1 и проучване S2 (ендометриоза)

Определение на крайна точка	Проучване S1		Проучване S2	
	Ryeqo (N = 212)	Плацебо (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Плацебо (N = 204)
Промяна в EHP-30 основния скор за болка, средна стойност по LS (SE) ^{a,b}	-33,8 (1,83)	-18,7 (1,83)	-32,2 (1,68)	-19,9 (1,69)
Промяна на средния NRS скор за дисменорея, средна стойност по LS (SE) ^{a,b}	-5,1 (0,19)	-1,8 (0,19)	-5,1 (0,19)	-2,0 (0,19)
Промяна на средния NRS скор за NMPP, средна стойност по LS (SE) ^{a,b}	-2,9 (0,18)	-2,0 (0,18)	-2,7 (0,17)	-2,0 (0,17)
Промяна на средния NRS скор за диспареуния, средна стойност по LS (SE) ^{a,b}	-2,4 (0,21)	-1,7 (0,22)	-2,4 (0,19)	-1,9 (0,19)
Процент пациенти, които не са използвали протокол-специфичните опиоиди при болка, свързана с ендометриоза, n (%) ^b	182 (85,8%)	162 (76,4%)	169 (82,0%)	135 (66,2%)

^a Средните стойности по LS се основават на модел със смесени ефекти, стойност на изходно ниво, посещение, географски регион (Северна Америка, останалата част от света), времето от първоначалната хирургична диагноза ендометриоза (< 5 години, ≥ 5 години), взаимодействие лечение-посещение,

включващо фиксирани ефекти; посещението е включено също в модела като случаен ефект при всеки пациент, като е приета неструктурирана ковариантна матрица.

⁶ Промяна от изходното ниво до седмица 24//ЕОТ

^в На седмица 24/ЕОТ

Съкращения: ЕОТ = край на лечението; LS = метод на най-малките квадрати; N = брой пациенти; NETA = норетистеронов ацетат; NMPP = неменструална болка в таза; NRS = числена рейтингова скала, SE = стандартна грешка.

Измервания на костната минерална плътност (КМП) в продължение на 104 седмици

Ефектът върху КМП е оценяван чрез DXA на седмици 12, 24, 36, 52 и 104. Общо 477 жени с миома на матката, които са завършили 24-седмичните основни проучвания (Проучване L1 и L2), са включени в 28-седмично отворено продължение на проучването с едно рамо (Проучване L3), където всички жени са получили Ryeqo. Общо 228 жени, които са завършили продължението на проучването, са включени в допълнително 52-седмично проучване (проучване с рандомизирано оттегляне), където са рандомизирани отново да получават Ryeqo или плацебо. Общо 802 жени с ендометриоза, които са завършили 24-седмичните основни проучвания (Проучване S1 и S2), са включени в продължението на проучването (Проучване S3), където всички пациенти са получавали Ryeqo.

Измерванията на КМП в продължение на 104 седмици при пациенти с миома на матката и ендометриоза са обобщени в Таблица 8.

Таблица 8. Измервания на костната минерална плътност (КМП) в продължение на 104 седмици при пациенти с миома на матката и ендометриоза

	<u><i>Ryeqo</i></u> <u><i>(N=672)</i></u>	<u><i>Плацебо</i></u> <u><i>(N=672)</i></u>
Лумбален отдел на гръбначния стълб (L1 – L4)		
<i>Проучване L1 и L2, S1 и S2</i>		
<i>Седмица 12</i>		
N	553	545
% промяна в средната стойност по LS^a	-0,56	0,15
(95% ДИ)	(-0,77; -0,36)	(-0,05; 0,36)
<i>Седмица 24</i>		
N	528	516
% промяна в средната стойност по LS^a	-0,59	0,13
(95% ДИ)	(-0,82; -0,37)	(-0,09; 0,36)
<i>Проучване L3 и S3</i>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Плацебо → Ryeqo</i></u>
<i>Седмица 36</i>		
N	387	379
% промяна в средната стойност по LS^a	-0,66	-0,00
(95% ДИ)	(-0,93; -0,40)	(-0,27; 0,26)
<i>Седмица 52</i>		
N	365	351
% промяна в средната стойност по LS^a	-0,69	-0,30
(95% ДИ)	(-1,00; -0,38)	(-0,61; 0,01)

	<u><i>Ryeqo</i></u> <u><i>(N=672)</i></u>	<u><i>Плацебо</i></u> <u><i>(N=672)</i></u>
<i>Проучване с рандомизирано оттегляне и Проучване S3</i>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Плацебо</i></u> ^б
Седмица 104		
N	221	229
% промяна в средната стойност по LS^а	-0,40	-0,18
(95% ДИ)	(-0,82; 0,02)	(-0,60; 0,23)

Съкращения: Средна стойност по LS = средна стойност по метод на най-малките квадрати; ДИ = доверителен интервал, N = брой пациенти

^а % промяна от изходното ниво;

^б Повечето пациенти, рандомизирани в плацебо-групата в проучването с рандомизирано оттегляне, са активно лекувани в рамките на около 2 цикъла преди възобновяване на НМВ.

В групата на Ryeqo процентна промяна в средната стойност по LS от изходното ниво в КМП до седмица 52 и седмица 104 в лумбалния отдел на гръбначния стълб са съответно -0,69% и -0,40%.

При пациентите с ендометриоза, които отговарят на критериите за загуба на КМП, се наблюдават доказателства за възстановяване или тенденция към възстановяване в лумбалния отдел на гръбначния стълб при 100% от жените, за период от 12 месеца след спиране на Ryeqo

Измервания на КМП в продължение на 12 седмици при жени с миома на матката и ендометриоза, лекувани с монотерапия с релуголикс

При жени, лекувани с монотерапия с релуголикс в продължение на 12 седмици, КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб намалява с -1,86% спрямо изходното ниво в проучвания L1 и L2, S1 и S2. Разликата в процентната промяна в КМП между жени, лекувани с Ryeqo и с монотерапия с релуголикс, на 12-та седмица е статистически значима, демонстрирайки ефективността от използването на релуголикс в комбинация с E2/NETA (Ryeqo) за намаляване на костната загуба.

За да се осигурят данни за ефектите на Ryeqo върху процентната промяна в КМП в продължение на 52-седмично лечение, е проведено обсервационно проучване при нелекувани, съответстващи по възраст жени с миома на матката и ендометриоза, за да се характеризира дългосрочната промяна на КМП при жени в пременопауза на възраст 18–50 години (проучване с естествено протичане). По време на наблюденията през тези 52 седмици е наблюдавана минимална промяна в КМП с Ryeqo в сравнение с тази при жени, съответстващи по възраст, в кохортата на жени в пременопауза с миома на матката и ендометриоза.

Ефекти върху ендометриума

При клинични проучвания не са наблюдавани случаи на хиперплазия на ендометриума или ендометриален карцином, оценени чрез биопсия, при жени, лекувани с Ryeqo в продължение на 52 седмици.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ryeqo във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на лейомиом на матката или ендометриоза (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетични параметри на релуголикс, естрадиол (E2), общ естрон (E1) и норетистерон (NET) след перорално приложение на една таблетка Ryeqo при здрави жени в постменопауза на гладно са обобщени в Таблица 9.

Таблица 9. Фармакокинетични параметри на единична доза релуголикс, естрадиол, общ естрон и норетистерон при жени в постменопауза

	Релуголикс	Естрадиол (E2)	Неконюгиран Естрон (E1)	Норетистерон (NET)
AUC _{0-∞} (ng*hr/ml или pg*hr/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4126 (1650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/ml или pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T _{max} (часа)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
Елиминационен t _{1/2} (часа)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Съкращения: AUC_{0-∞} = площ под кривата плазмена концентрация-време, екстраполирана от време 0 до безкрайност; C_{max} = максимална наблюдавана концентрация; E1 = естрон; E2 = естрадиол; NET = норетистерон; T_{max} = време до достигане на максималната наблюдавана концентрация; t_{1/2} = полуживот

Забележка: Фармакокинетичните параметри, коригирани спрямо изходно ниво за естрадиол и неконюгиран E1, са представени в тази таблица. Показани са аритметични средни стойности и стандартни отклонения с изключение на t_{max}, където са показани медианата и диапазона (минимум, максимум). AUC_{0-∞} е представена в ng*hr/ml за релуголикс и NET и в pg*hr/ml за неконюгиран E2 и неконюгиран E1. C_{max} е представена в ng/ml за релуголикс и NET и в pg/ml за неконюгиран E2 и неконюгиран E1.

Фармакокинетичните параметри на релуголикс, естрадиол (E2), общ естрон (E1) и норетистерон (NET) в стационарно състояние, след приложение на Ryeqo веднъж дневно в продължение на 6 седмици при здрави жени в пременопауза, са обобщени в Таблица 10.

Таблица 10. Фармакокинетични параметри при многократно приложение на релуголикс, естрадиол, общ естрон и норетистерон при жени в пременопауза

	Релуголикс	Естрадиол (E2)	Неконюгиран Естрон (E1)	Норетистерон (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*hr/ml или pg*hr/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4450 (1980)	25,5 (11,4)
C _{max} (ng/ml или pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T _{max} (часа)	3 (0,5, 6)	3 (0,50, 12,00)	4 (1, 8,08)	1 (1, 2)
Ефективен t _{1/2} (часа)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Съкращения: AUC₀₋₂₄ = площ под кривата концентрация-време по време на интервал на прилагане (24); C_{max} = максималната наблюдавана концентрация; E1 = естрон; E2 = естрадиол; NET = норетистерон; T_{max} = време до максималната наблюдавана концентрация.

Забележка: Показани са аритметични средни стойности и стандартни отклонения с изключение на T_{max}, където са показани медиана и обхват (минимум, максимум). AUC₀₋₂₄ е представена в ng*hr/ml за релуголикс и NET и в pg*hr/ml за неконюгиран E2 и неконюгиран E1. C_{max} е представена в ng/ml за релуголикс и NET и в pg/ml за неконюгиран E2 и неконюгиран E1. Ефективният полуживот за релуголикс се изчислява от индексите на кумулиране на базата на стойностите на AUC след многократно приложение на релуголикс 40 mg.

Абсорбция

Абсорбцията на релуголикс след перорално приложение е основно повлияна от ефлуксия транспортър P-gp, на който релуголикс е субстрат. След перорално приложение релуголикс се абсорбира бързо, като достига начален пик до 0,25 часа след прием на дозата, последван от един или повече последващи пикове на абсорбция до 12 часа след дозата. Абсолютната бионаличност на релуголикс е 11,6%. След приложение на Ryeqo с висококалорична храна с високо съдържание на мазнини AUC_{0-∞} и C_{max} на релуголикс намаляват съответно с 38% и 55% в сравнение с приложение на гладно.

След перорално приложение на единична доза Ryeqo на гладно концентрациите на неконюгиран естрадиол се увеличават бавно, като средните концентрации, достигат пикови стойности 8 часа след дозата. След приложение на Ryeqo след консумация на висококалорична храна с високо съдържание на мазнини не се наблюдават клинично значими ефекти на храната върху експозицията на естрадиол или метаболитите на естрогена.

След перорално приложение норетистеронов ацетат претърпява бърза биотрансформация в червата и черния дроб до норетистерон (NET). След перорално приложение на единична доза Ryeqo, на гладно, концентрациите на NET първоначално са количествено измерими 0,5 часа след дозата, след което бързо нарастват като средните концентрации, достигат пикови стойности в рамките на 1 час.

Ефекти на храната

Приложението с храна намалява AUC и C_{max} на релуголикс със съответно 38% и 55% в сравнение с приложение на гладно; намаляването на експозицията на релуголикс обаче не се счита за клинично значимо. Не са наблюдавани клинично значими ефекти на храната върху експозицията на естрадиол, естрогенни метаболити или норетистерон.

Разпределение

Релуголикс се свързва 68% до 71% с човешките плазмени протеини със средно съотношение на цяла кръв/плазма 0,78. Намиращите се в кръвта естрадиол и норетистерон се свързват в подобна степен с глобулина, свързващ половите хормони, (SHBG; 36% до 37%) и с албумин (61%), докато само около 1–2% остават несвързани. Стойността на привидния обем на разпределение (V_z) 19×10^3 l, получена в проучването за абсолютна бионаличност след интравенозно приложение, показва, че релуголикс се разпределя широко в тъканите. Разпределението на екзогенния и ендогенния естрадиол е сходно. Естрогените са широко разпространени в организма и като цяло са установени в по-високи концентрации в таргетните органи на половите хормони.

Кърмене

В проучване за лактацията само в кърмата с единична доза релуголикс при 8 здрави възрастни кърмачки е определена средна дневна доза релуголикс за кърмачето 0,00116 mg/kg/ден след единична перорална доза релуголикс 40 mg при майката, въз основа на стандартен прием на кърма при кърмачето 150 ml/kg/ден и при средно телесно тегло на кърмачето 5 kg. Средната геометрична относителна доза за кърмачето (RID) е приблизително 0,20% за релуголикс при съответните, коригирани спрямо теглото дози при майката.

Средното общо количество релуголикс, установено в кърмата за 120 часа (5 дни), е 0,0042 mg след единична перорална доза 40 mg при майката. Приблизително 70% от общото количество релуголикс се екскретира в кърмата в рамките на 24 часа след прилагане на единична доза.

Като се вземе предвид два пъти по-високият индекс на кумулиране при приложение на релуголикс веднъж дневно, се очаква концентрациите в кърмата по време на редовно лечение да бъдат приблизително два пъти по-високи спрямо наблюдаваните след единична доза, което води до очаквана средна геометрична стойност на RID приблизително 0,39%.

Биотрансформация

Проучвания *in vitro* показват, че основните CYP ензими, допринасящи за общия чернодробен окислителен метаболизъм на релуголикс, са CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) като се получават метаболитите – метаболит-А и метаболит-В, в резултат от окислението съответно чрез CYP3A4/5 и CYP2C8.

Метаболизмът на екзогенния и ендогенния естрадиол е сходен. Метаболизмът на естрадиола протича главно в черния дроб и червата, но също така и в таргетните органи, и включва образуването на по-малко активни или неактивни метаболити, включително естрон, катехолестрогени и няколко естроген сулфати и глюкурониди. Естрогените се екскретират

с жлъчката, хидролизират се и се реабсорбират (ентерохепатална циркулация) и се елиминират главно с урината в биологично неактивна форма. Естроген и естрадиол се окисляват чрез цитохром P450 ензимите, главно CYP1A2, CYP1A2 (извън черния дроб), CYP3A4, CYP3A5 и CYP1B1 и CYP2C9.

Най-важните метаболити на норетистерон са изомери на 5 α -дихидро-норетистерон и тетрахидро-норетистерон, които се екскретират главно с урината като сулфатни или глюкуронидни конюгати.

Елиминиране

След абсорбция приблизително 20% от релуголикс се елиминира като непроменено активно вещество в урината, а 80% се елиминират чрез метаболизъм с помощта на множество по-незначителни метаболитни пътища и/или жлъчна секреция на непроменено активно вещество. Приблизително 38% от приложената доза се екскретира като метаболити (различни от метаболит-С) с фекалиите и урината. Метаболит-С, който се образува от чревната микрофлора, е основният метаболит във фекалиите (51%) и допълнително е показателен за неабсорбираното количество активно вещество.

Средният полуживот на елиминиране в терминална фаза ($t_{1/2}$) на релуголикс, естрадиол и норетистерон след приложение на единична доза (таблетка) $R_{\text{уево}}$ е съответно 61,5 часа, 16,6 часа и 10,9 часа. Стационарно състояние на релуголикс се достига след 12 до 13 дни на приложение веднъж дневно. Степента на кумулиране на релуголикс при приложение веднъж дневно е приблизително 2 пъти, като тя отразява ефективен полуживот приблизително 25 часа и е в подкрепа на еднократното дневно приложение на релуголикс.

Съобщава се, че кумулирането на E2 и NET при приложение веднъж дневно е от 33% до 47%, въпреки че при едновременно приложение с релуголикс, слаб индуктор на CYP3A-медиацията метаболизъм в червата (пресистемен), кумулирането на E2 се очаква да е сходно или в малко по-малка степен.

Линейност/нелинейност

При релуголикс се наблюдава увеличение на експозицията повече от пропорционално на дозата в рамките на дозовия диапазон от 1 до 80 mg, което е най-силно изразено при дози над 20 mg, и се смята, че е свързано с насищането на P-гр в червата, което води до увеличаване на пероралната бионаличност.

Фармакокинетиката на релуголикс при приложение веднъж дневно при доза 40 mg релуголикс не зависи от времето.

Специални популации

Фармакокинетичните параметри при еднократно приложение не се различават при здрави участници от японски произход и при тези от европейската раса, което показва липса на етническа зависимост по отношение на фармакокинетиката на релуголикс. От популационния фармакокинетичен анализ се предполага, че няма клинично значими разлики в експозицията на релуголикс въз основа на възраст, раса или етническа принадлежност, тегло или ИТМ. Тъй като естрадиолът и норетистероновият ацетат са добре познати компоненти на хормонални комбинирани продукти, не са провеждани проучвания при специални популации.

Бъбречно увреждане

След приложение на единична доза 40 mg релуголикс при пациенти с тежко бъбречно увреждане, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} (експозицията) на релуголикс нарастват съответно 1,5 и 1,1 пъти в сравнение със здрави контроли с нормална бъбречна функция. След приложение на единична доза 40 mg релуголикс при пациенти с умерено бъбречно увреждане $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} (експозицията) на релуголикс нарастват 1,5 пъти в сравнение със здрави контроли с нормална бъбречна функция. Лекото бъбречно увреждане не е значима ковариата за нито един от

фармакокинетичните параметри на релуголикс в популационен фармакокинетичен модел. Въпреки че трябва да се подхожда с внимание при лечение на пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4), не са необходими корекции на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Ефектът на терминален стадий на бъбречна болест, със или без хемодиализа, върху фармакокинетиката на естрадиол, норетистерон и релуголикс, компонентите на Ryeqo, при жени в пременопауза не е оценен. Не е известно количеството релуголикс, естрадиол или норетистерон, което се отстранява чрез хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Не са необходими корекции на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). След приложение на единична доза 40 mg релуголикс при пациенти с леко чернодробно увреждане $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} на релуголикс намаляват съответно с 31% и 24% в сравнение със здрави контроли с нормална чернодробна функция. След приложение на единична доза 40 mg релуголикс при пациенти с умерено чернодробно увреждане $AUC_{0-\infty}$ на релуголикс намалява с 5%, а C_{max} нараства 1,2 пъти в сравнение със здрави контроли с нормална чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани неклинични проучвания с релуголикс в комбинация с естрадиол и норетистеронов ацетат. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал.

Репродуктивна токсичност и развитие

При бременни зайци, на които перорално е прилаган релуголикс по време на периода на органогенеза, са наблюдавани спонтанен аборт и тотална загуба на поколението при нива на експозиция (AUC), сравними с постигнатите при препоръчителната за хора доза 40 mg/ден. Не са наблюдавани ефекти върху ембриофеталното развитие при плъхове; при релуголикс обаче не се наблюдава значително взаимодействие с GnRH рецепторите при този вид.

При експериментални животни естрадиолът или естрадиол валератът проявява ембриолетален ефект още при относително ниски дози; наблюдават се малформации на уrogenиталния тракт и феминизация на мъжки фетуси.

Норетистеронът, подобно на други прогестагени, причинява вирилизация на женските фетуси при плъхове и маймуни. След високи дози норетистерон са наблюдавани ембриолетални ефекти.

Кърмене

След перорално приложение на единична доза 30 mg/kg радиомаркиран релуголикс при плъхове в период на лактация на 14-тия ден след раждането, релуголикс и/или неговите метаболити са налични в млякото в концентрации до 10 пъти по-високи от тези в плазмата 2 часа след дозата, като намаляват до ниски нива до 48 часа след дозата. По-голямата част от радиоактивността на релуголикс в млякото се дължи на непроменен релуголикс.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучвания за оценка на риска за околната среда показват, че този лекарствен продукт може да представлява риск за водната среда (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Манитол (Е 421)
Натриев нишестен гликолат
Хидроксипропилцелулоза (Е 463)
Магнезиев стеарат (Е 572)
Хипромелоза тип 2910 (Е 464)
Титанов диоксид (Е 171)
Триацетин (Е 1518)
Жълт железен оксид (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със сушител, затворени с индукционно запечатана полипропиленова капачка, защитена от деца, съдържащи 28 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 28 или 84 филмирани таблетки.

Блистер

PVC/Al блистер със сушител, опакован в саше от триплексно фолио PET/Al/PE, съдържащо 14 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 28 или 84 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1565/001

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16.07.2021
Дата на последно подновяване: 26.03.2026

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руепо 40 mg/1 mg/0,5 mg филмирани таблетки
релуголикс/естрадиол/норетистеронов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg релуголикс, 1 mg естрадиол (като хемихидрат) и 0,5 mg норетистеронов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Освен това съдържа лактоза монохидрат.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

28 филмирани таблетки
3x28 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1565/001	28
EU/1/21/1565/002	84 (3 опаковки по 28)
EU/1/21/1565/003	28
EU/1/21/1565/004	84

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

гугуо

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**САШЕ****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Руепо 40 mg/1 mg/0,5 mg филмирани таблетки
релуголикс/естрадиол/норетистеронов ацетат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg релуголикс, 1 mg естрадиол (като хемихидрат) и 0,5 mg норетистеронов ацетат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Освен това съдържа лактоза монохидрат.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

14 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rueqo 40 mg/1 mg/0,5 mg филмирани таблетки
релуголикс/естрадиол/норетистеронов ацетат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Lot

5. ДРУГО

пн→вт→ср→чт→пт→сб→нд→...→нд

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Руепо 40 mg/1 mg/0,5 mg филмирани таблетки
релуголикс/естрадиол/норетистеронов ацетат

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

28 таблетки

6. ДРУГО

Освен това съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

Не поглъщайте сушителя.

Gedeon Richter Plc.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg филмирани таблетки релуголикс/естрадиол/норетистеронов ацетат (relugolix/estradiol/norethisterone acetate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ryeqo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ryeqo
3. Как да приемате Ryeqo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ryeqo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ryeqo и за какво се използва

Ryeqo съдържа активните вещества релуголикс, естрадиол и норетистеронов ацетат.

Използва се за лечение на:

- умерени до тежки симптоми, свързани с миома на матката, която е нераков тумор на матката.
- симптоми, свързани с ендометриоза при жени с анамнеза за предшестващо лекарствено или хирургично лечение на ендометриоза (ендометриозата често е болезнено заболяване при което тъкан, подобна на тъканта, която нормално покрива вътрешната част на матката – ендометриум – се разраства извън матката).

Ryeqo се използва при възрастни жени (над 18-годишна възраст) преди достигането на менопауза.

При някои жени миомата на матката може да причини тежко менструално кървене (Вашия цикъл) и болка в таза (болка под пъпа). Ryeqo се използва при лечение на миоми за спиране или намаляване на кървенето и за намаляване на болката и дискомфорта в таза, свързани с миома на матката.

Жени с ендометриоза може да имат болка в таза или в долната част на корема, болка по време на менструалния цикъл и болка по време на полов акт. Ryeqo се използва при лечение на ендометриоза, за да се намалят симптомите, дължащи се на изместената тъкан на лигавицата на матката.

Това лекарство съдържа релуголикс, който блокира определени рецептори в мозъка и това намалява производството на хормони, които от своя страна стимулират яйчниците да произвеждат естрадиол и прогестерон. При блокирането на рецепторите нивата на естроген и прогестерон, циркулиращи в организма, намаляват. Това лекарство съдържа и два вида женски полови хормони, естрадиол, който принадлежи към група лекарства, наречени естрогени, и

норетистерон, който принадлежи към група лекарства, наречени прогестагени. Включването на тези хормони в Руефо поддържа хормонално състояние, подобно на това в началото на Вашия менструален цикъл, и по този начин облекчава симптомите Ви, като същевременно спомага да се запази здравината на Вашите кости.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Руефо

Не приемайте Руефо

Не приемайте Руефо ако някое от изброените по-долу състояния се отнася за Вас.

Ако някое от изброените по-долу състояния се отнасят за Вас, трябва веднага да кажете на Вашия лекар:

- ако сте **алергични** към релуголикс, естрадиол, норетистеронов ацетат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако имате или преди сте имали **кръвен съсирек в кръвоносен съд** в краката (дълбока венозна тромбоза), белите дробове (белодробна емболия), сърцето (сърдечен удар), мозъка (инсулт) или други части на тялото;
- ако имате или преди сте имали заболяване, причинено от кръвни съсиреци в артериите, като **инфаркт, инсулт или стенокардия**;
- ако имате **нарушение на кръвосъсирването** (като недостиг на протеин С, недостиг на протеин S, недостиг на антитромбин III или Фактор V на Лайден);
- ако имате **остеопороза**;
- ако страдате от **главоболия** с фокални неврологични симптоми, като парализа или загуба на мускулен контрол или **мигрена** със зрителни смущения;
- ако имате някакъв вид **рак**, който може да се влоши при прием на женски полови хормони, като **рак на гърдата или половите органи**;
- ако имате или някога сте имали **чернодробни тумори**;
- ако имате или някога сте имали **чернодробно заболяване и чернодробните функционални показатели** не са се нормализирали;
- ако сте **бременна** или ако мислите, че **може да сте бременна**;
- ако имате **генитално кръвотечение** с неизвестен произход;
- ако приемате **хормонална контрацепция** (например противозачатъчни хапчета) и не желаете да прекратите употребата ѝ.

Ако някое от горните състояния се появи за първи път, докато приемате Руефо, спрете да го приемате веднага и се консултирайте незабавно с Вашия лекар.

Ако не сте сигурни за някоя от горните точки, говорете с Вашия лекар, преди да приемете Руефо.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Руефо.

Трябва да знаете, че повечето жени имат намалено менструално кървене (цикъл) или то липсва по време на лечението и няколко седмици след това.

Вашият лекар ще обсъди с Вас Вашата медицинска и фамилна анамнеза. Вашият лекар също ще трябва да провери кръвното Ви налягане и да се увери, че не сте бременна. Може да се нуждаете и от физикален преглед и допълнителни проверки, като преглед на гърдите и сканиране, измерващо здравината на Вашите кости, които ще бъдат специфични според Вашите медицински нужди и/или притеснения.

Спрете приема на Руефо и потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите:

- някое от състоянията, упоменати в точката „Не приемайте Руефо“;
- ако забележите признаци на **чернодробно заболяване**:
 - пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница);
 - гадене или повръщане, треска, силна умора;

- тъмна урина, сърбеж или болка в горната част на корема;
- значително повишаване на **кръвното Ви налягане** (симптомите могат да бъдат главоболие, умора, замаяност);
- че за първи път имате **мигрена** или необичайно силни **главоболия**, проявяващи се по-често от преди;
- ако забележите възможни признаци на **кръвен съсирек**, което може да означава, че имате съсирек в крака (т.е. дълбока венозна тромбоза) или в белия дроб (т.е. белодробна емболия), сърдечен удар или инсулт. За описание на симптомите на тези сериозни състояния, моля вижте „Риско и риск от кръвни съсиреци“;
- ако **забременеете**.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако някое от следните състояния се отнася за Вас:

- ако имате един или повече от изброените по-долу **рискови фактори за развитие на кръвен съсирек**;
- ако имате **високо кръвно налягане**;
- ако имате **остеопороза**;
- ако страдате от **мигрена**;
- ако мислите, че може да сте **бременна**. Лечението с Руеко обикновено води до значително намаляване или дори може да спре менструалното кървене (Вашия цикъл), което затруднява разпознаването на бременност;
- ако имате или сте страдали преди от **депресия**;
- ако имате **бъбречно заболяване**.

Руеко и риск от кръвни съсиреци

Употребата на други лекарства, съдържащи естроген и прогестаген, увеличава риска от кръвни съсиреци. Рискът от образуване на кръвни съсиреци при прием на Руеко не е установен. Руеко намалява естрогена до нива, подобни на тези в началото на нормалния Ви менструален цикъл.

Фактори, които могат да увеличат риска при Вас от образуване на кръвен съсирек във вена и/или артерия:

- напредване **на възрастта** (особено над 35-годишна възраст);
- ако сте с наднормено тегло (индекс на телесната маса **>30 kg/m²**);
- ако сте претърпели **голяма хирургична операция** или сте били **продължително време обездвижени** (напр. кракът Ви е гипсиран);
- ако **наскоро сте родили**;
- ако някой от близките Ви е имал **кръвен съсирек в крака, белия дроб или друг орган, сърдечен удар или инсулт на Вашата възраст** (напр. под 50-годишна възраст);
- ако **пушите**;
- ако имате проблем със сърцето (**клапно заболяване, ритмично нарушение, наречено предсърдно мъждене**);
- ако имате **диабет**;
- ако имате определени заболявания, като например **системен лупус еритематозес** (болест, засягаща естествената защитна система на организма), **сърповидноклетъчна анемия** (наследствена болест на червените кръвни клетки), **болест на Крон** или **улцерозен колит** (хронични възпалителни заболявания на червата) или **рак**.

Рискът от развитие на кръвен съсирек се увеличава с нарастването на броя на факторите.

Симптомите на образуван кръвен съсирек зависят от това къде е възникнал той.

Симптоми на наличие на кръвен съсирек в крака Ви (дълбока венозна тромбоза, ДВТ)

Симптомите на наличие на кръвен съсирек в крака, болест, известна като дълбока венозна тромбоза, могат да включват:

- оток на крака и/или ходилото, или по хода на вена на крака Ви;
- болка или болезненост на крака, която се усеща по-силно, когато се изправите или ходите;
- силно затопляне на засегнатия крак със зачервена кожа или промяна в цвета ѝ.

Симптоми на кръвен съсирек в белия Ви дроб (белодробна емболия, БЕ)

Симптомите на кръвен съсирек в белия дроб, наричан белодробна емболия, могат да включват:

- внезапна поява на необясним задух или учестено дишане;
- внезапна кашлица, която може да бъде свързана с остра болка в гърдите;
- откашляне на кръв;
- силен световъртеж или замаяност;
- ускорен или неравномерен сърдечен ритъм.

Симптоми на сърдечен удар

Симптомите на сърдечен удар, известен и като инфаркт на миокарда, могат да бъдат временни и могат да включват:

- болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за стягане или тежест в гърдите, ръката или под гръдната кост;
- дискомфорт, разпространяващ се към гърба, челюстта, гърлото, ръката, стомаха;
- усещане за ситост, лошо храносмилане или задавяне;
- изпотяване, гадене, повръщане или замаяност;
- прекомерна слабост, безпокойство или задух;
- ускорен или неравномерен пулс.

Симптоми на инсулт

Симптомите на инсулт могат да включват:

- внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръцете или краката, особено от едната страна на тялото;
- внезапно затруднение при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация;
- внезапна обърканост, затруднен говор или затруднено разбиране на другите;
- внезапно затруднено виждане с едното или и с двете очи;
- внезапно, тежко или продължително главоболие без известна причина;
- загуба на съзнание или припадък със или без гърч.

Хирургична операция

Ако Ви предстои хирургична операция, информирайте хирурга, че приемате Руецо.

Тумори на черния дроб или чернодробно заболяване

В редки случаи се съобщава за чернодробни тумори или чернодробно заболяване при жени, приемащи естрогени и прогестагени. Ако имате някакви симптоми на жълтеница, свържете се с Вашия лекар за допълнителен медицински съвет.

Бъбречно увреждане

Ако при Вас има намаляване на количеството отделена урина или забележите задържане на течности, причиняващо подуване на краката, глезените или ходилата, се свържете с Вашия лекар за допълнителен медицински съвет.

Промяна в менструалното кървене (Вашия цикъл)

Лечението с Руецо обикновено води до значително намаляване или дори може да спре менструалното Ви кървене (Вашия цикъл) в рамките на първите 30 дни от лечението. Все пак, ако продължите да имате прекомерно кървене, информирайте Вашия лекар.

Депресия

Ако имате промени в настроението или депресивни симптоми, свържете се с Вашия лекар за допълнителен медицински съвет.

Повишено кръвно налягане

В редки случаи лечението с Руецо може да доведе до слабо повишаване на кръвното налягане. Ако имате някакви симптоми на повишено кръвно налягане, свържете се с Вашия лекар за допълнителен медицински съвет.

Пролапс или експулсиране на миома на матката

Миома на матката може да се развие навсякъде в мускулната стена на матката, включително в субмукозата, тънък слой тъкан в матката. При някои жени миомата на матката може да се подаде или да се плъзне през маточната шийка във влагалището и може да доведе до значително влошаване на маточното кръвотечение или болка. Ако имате силно маточно кръвотечение след подобрене на симптомите Ви, докато се лекувате с Руецо, свържете се с Вашия лекар за медицински съвет.

Нарушения на жлъчния мехур

Някои жени, приемащи хормоните естроген и прогестаген, включително Руецо, съобщават за нарушения на жлъчния мехур (камъни в жлъчката или възпаление на жлъчния мехур). Ако изпитвате необичайно силна болка под гръдния кош или в горната част на корема, свържете се с Вашия лекар за медицински съвет.

Деца и юноши

Руецо не трябва да се приема от деца под 18-годишна възраст, тъй като безопасността и ефикасността на Руецо не са установени в тази възрастова група.

Други лекарства и Руецо

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Говорете с Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства, тъй като тези лекарства могат да повлияят на Руецо или да бъдат повлияни от Руецо:

- Някои лекарства, използвани за лечение на **епилепсия** (напр. карбамазепин, топирамат, фенитоин, фенобарбитал, примидон, окскарбазепин, фелбамат);
- Някои лекарства, използвани за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус/синдром на придобита имунна недостатъчност (**ХИВ/СПИН**) (напр. ритонавир, ефавиренц);
- Някои лекарства, използвани за лечение на **вируса на хепатит С (HCV)** (напр. боцепревир, софосбувир, велпатасвир, воксилапревир, телапревир, глекапревир);
- Някои лекарства, използвани за лечение на **гъбични инфекции** (напр. кетоконазол, итраконазол, флуконазол, гризеофулвин);
- Някои лекарства, използвани за лечение на **бактериални инфекции** (напр. рифампицин, рифабутин, кларитромицин, еритромицин, гентамицин, тетрациклин, гризеофулвин);
- Някои лекарства, използвани за лечение на **високо кръвно налягане в артериите на белия дроб** (напр. бозентан);
- Някои лекарства, използвани за лечение на **високо кръвно налягане** (напр. дилтиазем, карведилол, верапамил);
- Някои лекарства, използвани за лечение на **неравномерен сърдечен ритъм** (напр. амиодарон, дронедазон, пропафенон, хинидин, верапамил);
- Някои лекарства, използвани за лечение на **стенокардия** (напр. ранолазин, карведилол, верапамил);
- Някои лекарства за предотвратяване на отхвърляне на органи **след трансплантация** (напр. циклоспорин);
- Билкови лекарства, съдържащи **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*).

Бременност и кърмене

Не приемайте Руецо, ако сте бременна или кърмите. Ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Ако забременеете, спрете приема на Руецо и се свържете с Вашия лекар.

Руецо спира овулацията и по този начин няма вероятност да забременеете, докато използвате Руецо, ако се използва според препоръките. Овулацията и менструалното кървене ще се възстановят бързо след прекратяване на приема на Руецо и незабавно след прекратяване на лечението с Руецо трябва да се започне прилагане на алтернативен метод на контрацепция.

В зависимост от това в кой момент от цикъла Ви започнете да приемате Руето, може да мине време докато се постигне пълно инхибиране на овулацията; затова, трябва да се използва нехормонален контрацептивен метод (напр. презервативи) през първия месец след започване на приема на Руето.

Ако пропуснете две или повече таблетки в последователни дни, трябва да се използва нехормонален контрацептивен метод (напр. презервативи) през следващите 7 дни от лечението.

Шофиране и работа с машини

Руето повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Възможно е понякога да се появи замаяване. Ако се почувствате замаяни, не шофирайте и не работете с машини.

Лабораторни тестове

Ако е необходимо да Ви се направи изследване на кръв или урина, информирайте Вашия лекар или персонала в лабораторията, че приемате Руето, тъй като това лекарство може да повлияе на резултатите от някои изследвания.

Руето съдържа лактоза и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Руето

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка на ден.

Таблетката трябва да се приема перорално всеки ден, приблизително по едно и също време, със или без храна с малко течност.

Препоръчително е да започнете да приемате Руето в рамките на първите 5 дни след началото на кървенето от месечния Ви цикъл. Ако започнете в друг момент от менструалния Ви цикъл, първоначално може да получите нередовно или по-силно кървене.

Ако сте приели повече от необходимата доза Руето

Няма съобщения за сериозни вредни ефекти от приемането на няколко дози от това лекарство наведнъж. Големите дози естроген могат да причинят гадене и повръщане и вагинално кървене. Ако сте приели твърде много таблетки Руето, попитайте Вашият лекар или фармацевт за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Руето

Ако пропуснете една таблетка, вземете я веднага щом си спомните и след това продължете с приема на таблетката на следващия ден, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако пропуснете две или повече таблетки в последователни дни, консултирайте се с Вашия лекар и използвайте нехормонален контрацептивен метод (напр. презервативи) през следващите 7 дни от лечението.

Ако сте спрели приема на Руето

Ако искате да спрете приема на Руето, първо говорете с Вашия лекар. Вашият лекар ще обясни ефектите от спирането на лечението и ще обсъди с Вас други възможности.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Потърсете спешна медицинска помощ, ако получите някой от следните признаци и симптоми на ангиоедем (алергична реакция):

- внезапно подуване под кожата в области като лицето, гърлото, ръцете и краката, което може да бъде животозастрашаващо, ако подуването на гърлото блокира дихателните пътища.

Следните нежелани реакции са съобщени при Rucor и са изброени по-долу според честотата на проявата им.

Много често нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- главоболие,
- горещи вълни.

Често нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека):

- раздразнителност,
- намален интерес към секса,
- виене на свят,
- гадене,
- косопад,
- повишено изпотяване,
- нощно изпотяване,
- болка в ставите,
- прекомерно, нередовно или продължително кървене от матката (маточно кървотечение),
- вагинална сухота.

Нечесто нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- лошо храносмилане,
- копривна треска (уртикария),
- ангиоедем (внезапно подуване под кожата в области като лицето, гърлото, ръцете и краката),
- бучка в гърдата (киста на гърдата),
- експулсиране на миома на матката (миомата излиза изцяло или частично през влагалището, обикновено съпроводено с повишено кървене от влагалището).

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- високо кръвно налягане.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Руефо

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, бутилката и блистера след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Руефо

- Активните вещества са релуголикс, естрадиол и норетистеронов ацетат. Една филмирана таблетка съдържа 40 mg релуголикс, 1 mg естрадиол и 0,5 mg норетистеронов ацетат.
- Другите съставки са лактоза монохидрат, манитол (E 421), натриев нишестен гликолат, хидроксипропилцелулоза (E 463), магнезиев стеарат (E 572), хипромелоза тип 2910 (E 464), титанов диоксид (E 171), триацетин (E 1518), жълт железен оксид (E 172). Вижте точка 2 „Руефо съдържа лактоза и натрий“.

Как изглежда Руефо и какво съдържа опаковката

Руефо е светложълта до жълта, кръгла филмирана таблетка с размер 8 mm с надпис „415“ от едната страна и гладка повърхност от другата страна.

Руефо се предлага в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със сушител, затворени с индукционно запечатана полипропиленова капачка, защитена от деца, или PVC/Al блистер със сушител, опакован в саше от триплексно фолио PET/Al/PE.

Всяка опаковка съдържа една или три бутилки с 28 таблетки; или два или шест блистера с 14 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Унгария

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.