

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Руецо 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

Руецо е показан за лечение на умерени до тежки симптоми, свързани с миома на матката при възрастни жени в репродуктивна възраст.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

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

При пациенти с рискови фактори за остеопороза или костна загуба се препоръчва двойна рентгенова абсорбциометрия (DXA) преди започване на лечение с Руецо (вж. точка 4.4).

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.

Преди започване на лечение с Руецо трябва да бъде изключена евентуална бременност.

Руецо може да бъде приеман без прекъсване. Трябва да се обмисли прекъсване при навлизане в менопауза, тъй като е известно, че миомата на матката регресира с началото на менопаузата. Препоръчва се сканиране с DXA след 1 година лечение (вж. точка 4.4).

### Контрацептивни свойства на Руецо

Преди започване на лечение трябва да бъде спряна всяка хормонална контрацепция, тъй като едновременната употреба 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.

Инхибиране на овулацията, осигуряваща адекватна контрацепция, се постига при жени, които поне един месец приемат препоръчителната доза Руецо.

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 доза, то лекарството трябва да се приеме възможно най-скоро и след това да се продължи в обичайното време на следващия ден.

Ако са пропуснати дози в продължение на 2 или повече последователни дни, през следващите 7 дни от лечението трябва да се използват нехормонални методи на контрацепция (вж. точка 4.6).

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Няма съответна употреба на Руецо при популацията в старческа възраст за това показание.

#### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата Руецо при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата Руецо при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Руецо 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 Руецо при деца на възраст под 18 години за показанието – лечение на умерени до тежки симптоми на миома на матката при възрастни жени в репродуктивна възраст.

### Начин на приложение

#### Перорално приложение

Руецо може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се приемат с малко течност, ако е необходимо.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Венозна тромбоемболия, минала или настояща (например дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия).
- Артериална тромбоемболия, сърдечно-съдово заболяване, минало или настоящо (например инфаркт на миокарда, мозъчно-съдов инцидент, исхемична болест на сърцето).
- Известни тромбоемболични нарушения (напр. дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин или активирана устойчивост на протеин С (APC), включително Фактор V на Leiden) (вж. точка 4.4).
- Известна остеопороза.
- 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.
- Бременност или подозирана бременност и кърмене (вж. точка 4.6).
- Генитално кървене с неизвестна етиология.
- Едновременна употреба на хормонални контрацептиви.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Руецо трябва да се предписва само след внимателно поставена диагноза.

#### Медицински преглед/консултация

Преди започване или възобновяване на приема на Руецо трябва да се снесе пълна анамнеза (включително фамилна обремененост). Трябва да се измери кръвното налягане и да се направи физикален преглед, ръководейки се от 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 започване на приема на Руецо трябва да бъде спряна хормоналната контрацепция (вж. точка 4.3). В продължение на поне 1 месец след започване на лечението трябва да се използват нехормонални методи за контрацепция. Преди приложение или възобновяване на приема на Руецо 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 с когато не се използват.

Рискът от поява на АТЕ/ВТЕ при употребата на Руецо не е установен. Руецо съдържа дози естроген и прогестаген, по-ниски от дозите, използвани в комбинираните хормонални контрацептиви, в Руецо те са в комбинация с релуголикс, антагонист на рецептора гонадотропин-освобождаващ хормон (GnRH), който потиска производството на естроген и прогестерон в яйчниците. Нивата на естрадиол при прием на Руецо 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 Руецо 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**

<b>Рисков фактор</b>	<b>Коментар</b>
Затлъстяване (индекс на телесната маса [ИТМ] над 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 еритематодес, 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 информацията 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 Руецо.

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**

<b>Рисков фактор</b>	<b>Коментар</b>
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 <sup>2</sup> )	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, дислиппротеинемия и системен лупус еритематодес.

#### *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 Руево.

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 неправилен сърдечен ритъм.

### Риск от костна загуба

При някои жени, лекувани с Руецо, които са имали нормална костна минерална плътност (КМП) в началото на лечението, е съобщавана костна загуба, варираща от >3–8%.

Затова се препоръчва изследване с DXA след първите 52 седмици лечение, за да се потвърди, че пациентът няма загуба на КМП, в степен, която е нежелателна и не надхвърля ползите от лечението с Руецо.

Ползите и рисковете от Руецо при пациенти с анамнеза за фрактура от малка травма или други рискови фактори за остеопороза или костна загуба, включително тези, приемащи лекарства, 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 с Руецо. Лечението с Руецо не трябва да бъде започвано, ако рискът, свързан със загуба на КМП, надвишава потенциалната полза от лечението.

### Тумори на черния дроб или чернодробни заболявания

Руецо 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 изпитвания при <1% от участниците, лекувани с Руецо, 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 Руецо, 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 с Руецо обикновено води до намаляване на обилното менструално кървене или до аменорея през първите 2 месеца от лечението.

При оценката през седмица 24, жените, получаващи Руецо вероятно са получили аменорея (51,6%) или циклично кървене (15,4%), като останалите (31,9%) са имали нередовно кървене. Освен това при оценката през седмица 52, 70,6% от жените, лекувани с Руецо, вероятно са получили аменорея.

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

### Контрацептивни свойства на Руецо

Руецо 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 Руефо, 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.

### 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 с Руефо, и трябва да се свържат с техния лекар, ако отново се появи силно кървене след подобряване на симптомите на кървене, докато се лекуват с Руефо.

### Депресия

Внимателно наблюдавайте жени с анамнеза за депресия и прекратете Руефо, ако депресията се появи отново в сериозна форма. Данните относно връзката на Руефо 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 при жени, приемащи Руефо, е наблюдавано слабо повишение на кръвното налягане, случаите на клинично значимо повишение са редки. Ако обаче се развие устойчива клинично значима хипертония по време на употребата на Руефо, хипертонията трябва да се лекува и да се оцени ползата от продължаването на терапията. В случай на прекратяване на лечението с Руефо, употребата му може да бъде възобновена, ако могат да 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 Руефо, но данните за връзка с Руефо 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.



## Лактоза

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

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Препоръките относно взаимодействията с Ryeqo се основават на оценка на взаимодействията за индивидуалните компоненти.

#### Потенциал други лекарствени продукти да повлияят на компонентите на Ryeqo

##### ***Релуголикс***

###### *Перорални инхибитори на P-глицопротеин (P-гр)*

Не се препоръчва съпътстваща употреба на Ryeqo с перорални инхибитори на P-гр. Релуголикс е субстрат на P-гр (вж. точка 5.2) и в проучване на взаимодействието с еритромицин, който е инхибитор на P-гр и е умерен инхибитор на цитохром P450 (CYP) 3A4, е наблюдавано увеличение 6,2 пъти на областта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и максималната концентрация ( $C_{max}$ ) на релуголикс. Едновременната употреба на инхибитори на P-гр може да увеличи експозицията на релуголикс, включително и на определени антиинфекциозни лекарствени продукти (напр. еритромицин, кларитромицин, гентамицин, тетрациклин), противогъбични лекарствени продукти (кетоконазол, итраконазол), антихипертензивни лекарствени продукти (напр. карведилол, верапамил), антиаритмични лекарствени продукти (напр. амиодарон, дронедазон, пропafenон, хинидин), антиангинозни лекарствени продукти (напр. ранолазин), циклоспорин, протеазни инхибитори на човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) или вирус на хепатит С (HCV) (напр. ритонавир, телупревир). Ако едновременната употреба с перорални инхибитори на P-гр веднъж или два пъти дневно е неизбежна (напр. азитромицин), първо трябва да се приеме Ryeqo и отделно, поне след 6 часа, да се приложи дозата на инхибитора на P-гр, пациентите трябва по-често да се наблюдават за нежелани реакции.

###### *Силни индуктори на цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и/или P-гр*

Едновременният прием на Ryeqo със силни индуктори на CYP3A4 и/или P-гр не се препоръчва. В клинично проучване на взаимодействието с рифампицин, който е силен индуктор на CYP3A4 и P-гр,  $C_{max}$  и AUC и на релуголикс намаляват съответно с 23% и 55%. Лекарствени продукти, които водят до силна индукция на CYP3A4 и/или P-гр, 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, телупревир) и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц), може да намалят плазмените концентрации на релуголикс и да доведат до намаляване на терапевтичните ефекти.

###### *Инхибитори на CYP3A4*

Едновременната употреба на релуголикс със силни инхибитори на CYP3A4, които не са инхибитори на P-гр (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 CYP3A4 ензимите, не променя експозицията на релуголикс, което да е клинично значимо.

## ***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 Руецо – естроген и норетистерон.

### *Ензимни индуктори на CYP*

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

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 едновременна употреба на индуктори на чернодробните ензими с Руецо.

## Потенциал компонентите на Руецо 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 едновременна употреба. Клиничните ефекти на Руецо 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 проведени проучвания за клинично взаимодействие със субстрати на P-гр, като например дабигатран етексилат или фексофенадин. Затова едновременното приложение с чувствителни субстрати на P-гр не се препоръчва.

### *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 Руецо. Може да е необходимо коригиране на дозата на тези лекарствени продукти.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Руецо 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. Едновременната употреба 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 Руецо. 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 Руецо е противопоказана по време на бременност (вж. точка 4.3). Преустановете лечението, 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 Руецо трябва да се има предвид повишеният риск от ВТЕ в периода след раждането (вж. точка 4.4).

### Кърмене

Резултатите от неклинични проучвания показват, че релуголикс се екскретира в млякото на пълхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Липсват данни относно наличието на релуголикс или неговите метаболити в човешката кърма или ефекта му върху кърмачета на естествено хранене. Откриваемите 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.

Кърменето е противопоказано по време на употребата на Руецо (вж. точка 4.3) и в продължение на 2 седмици след прекратяване на приема на Руецо.

### Фертилитет

Руецо 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**

Руецо не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции са горещи вълни (8,3%) и маточно кръвотечение (4,7%).

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, изброени в Таблица 3, са класифицирани според честотата и по системо-органен клас. В рамките на всяка категория по честота, нежеланите лекарствени 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 ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 3. Нежелани лекарствени реакции**

<b>Психични нарушения</b>	
Чести	Раздразнителност
<b>Съдови нарушения</b>	
Чести	Горещи вълни
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести	Диспепсия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести	Алопеция Хиперхидроза Нощно изпотяване
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Чести	Маточно кръвотечение* Киста на гърдата Намалено либидо
Нечести	Експулсиране на миома на матката

\* включва менорагия и метрорагия

### 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 рецептор 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 Ruеqо 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 насърчават 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 Ruеqо в сравнение само с релуголикс. В клинични проучвания фаза 3 с Ruеqо медианата на концентрацията на естрадиол преди прилагане, след 24 седмици, е приблизително 33 pg/ml, съответстваща на концентрацията на естрадиол през ранната фоликуларна фаза на менструалния цикъл. Нивата на прогестерон се запазват <3,0 ng/ml при употреба на Ruеqо.

##### *Ефекти върху овулаторната функция*

В единично кохортно проучване при здрави жени в пременопауза приложението на Ruеqо 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) се е възстановила овулацията в рамките на 43 дни (средно 23,5 дни).

### Ефикасност и безопасност в продължение на 24 седмици

Ефикасността и безопасността на Ryeqo при прием веднъж дневно 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. Изискването е, пациентите да имат миома на матката, потвърдена с ултразвук и загуба на менструална кръв (menstrual blood loss, MBL)  $\geq 80$  ml, оценен по метода за определяне на алкалния хематин.

И двете проучвания са с 3 рамена 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/m<sup>2</sup>. 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, лекувани с Ryeqo в сравнение с плацебо (Таблица 4). 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 4. Всички ключови вторични крайни точки са алфа контролирани.

**Таблица 4. Резултати за първични и избрани вторични оценки за ефикасност в проучване 1 и проучване 2**

	Проучване 1		Проучване 2	
	Ryeqo (N=128)	Плацебо (N=127)	Ryeqo (N=125)	Плацебо (N=129)
Брой (%) респондери <sup>a,б</sup>	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 <sup>б,в</sup>	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Брой (%) пациенти с >2 g/dl подобрене в нивата на хемоглобин <sup>г</sup>	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Брой (%) пациенти, достигнали NRS $\leq 1$ <sup>б, д</sup>	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Процентна промяна в първичния обем на миома 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)

<sup>a</sup> 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.

<sup>б</sup> р-стойност <0,0001 в сравнение на Ryeqo спрямо плацебо, стратифицирано по обем на MBL на изходно ниво (<225 ml,  $\geq 225$  ml) и географски регион (Северна Америка, останалата част от света).

<sup>в</sup> 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.

<sup>г</sup> При пациенти с хемоглобин на изходно ниво  $\leq 10,5$  g/dl

<sup>д</sup> При пациенти с умерена или силна болка на изходно ниво

Съкращения: E2 = естрадиол; MBL = обилно менструално кървене; NETA = норетистеронов ацетат; NRS = числена рейтингова скала; UFSQoL = симптом на миома на матката и качество на живот

Измервания на костната минерална плътност (КМП) в продължение на 104 седмици  
Ефектът от лечението с Ryeqo по отношение на КМП е оценяван чрез DXA на всеки 12 седмици. Общо 477 жени, завършили 24-седмичните основни проучвания (проучване 1 и 2), са включени в 28-седмично отворено, разширено проучване с едно рамо (проучване 3), където всички жени са получили Ryeqo. Общо 228 жени, завършили разширеното проучване, са включени в допълнително 52-седмично проучване (проучване с рандомизирано оттегляне), където са рандомизирани отново да получават или да не получават Ryeqo, или на плацебо (вижте Таблица 5).

**Таблица 5. Измервания на костната минерална плътност (КМП) в продължение на 104 седмици**

	<u><i>Ryeqo</i></u> <i>(N=163)</i>	<u><i>Плацебо</i></u> <i>(N=164)</i>
<b>Лумбален отдел на гръбначния стълб (L1 – L4)</b>		
<i>Проучване 1 и 2</i>		
<i>Изходно ниво</i>		
N	163	164
Средна стойност на LS	1,2	1,3
(95% ДИ)	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
<i>Седмица 12</i>		
N	145	146
% промяна в средна стойност по LS <sup>a</sup>	-0,368	0,403
(95% ДИ)	(-0,8117; 0,0757)	(-0,0811; 0,8866)
<i>Седмица 24</i>		
N	153	156
% промяна в средна стойност по LS <sup>a</sup>	-0,229	0,241
(95% ДИ)	(-0,6930; 0,2358)	(-0,2432; 0,7164)
<b>Проучване 3</b>		
	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Плацебо</i></u> → <u><i>Ryeqo</i></u>
<i>Седмица 36</i>		
N	154	138
% промяна в средна стойност по LS <sup>a</sup>	-0,726	-0,246
(95% ДИ)	(-1,2329; -0,2185)	(-0,7906; 0,2983)
<i>Седмица 52</i>		
N	132	120
% промяна в средна стойност по LS <sup>a</sup>	-0,804	-0,775
(95% ДИ)	(-1,3578; -0,2503)	(-1,3246; -0,2261)
<b>Проучване с рандомизирано оттегляне</b>		
<i>Седмица 104</i>		
N	82	78
% промяна в средна стойност по LS <sup>b</sup>	0,81	0,10
(95% ДИ)	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Съкращения: Средна стойност на LS = средна стойност на най-малките квадрати; E2 = естрадиол; NETA = норетистеронов ацетат

<sup>a</sup> % промяна от изходното ниво

<sup>b</sup> % промяна от оценяването през седмица 52

В групата с Руефо процентна промяна в средната стойност на най-малките квадрати от изходното ниво в КМП до седмица 36 и седмица 52 в лумбалния отдел на гръбначния стълб са съответно -0,73% и -0,80%. Макар и горната граница на 95% ДИ за седмица 52 да е под 0, средната промяна от изходното ниво не се счита за клинично значима, тъй като долната граница остава по-голяма от -2,2%, прагът се счита за клинично значим. Групата на плацебо, която впоследствие е получила Руефо след 24 седмици третиране с плацебо, показва сходна процентна промяна в КМП от изходното ниво в лумбалния отдел на гръбначния стълб. По време на проучването с рандомизирано оттегляне промяната в средната стойност по LS от оценяването през седмица 52 в групата с Руефо е 0,81%, докато за тези пациенти, преминали през 104 седмици лечение с Руефо, промяната в средната стойност по LS от изходното ниво е 0,4% (n=32).

#### *Измервания на КМП в продължение на 12 седмици при жени, 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 съответно с -2,0% и -1,92% спрямо изходното ниво в проучвания 1 и 2. Разликата в процентната промяна в КМП между жени, лекувани с Руефо и монотерапия с релуголикс на 12-та седмица, е статистически значима, демонстрирайки ефективността от използването на релуголикс в комбинация с E2/NETA (Руефо) за намаляване на костната загуба.

За да се сравнят ефектите на Руефо върху процентната промяна в КМП в продължение на 52-седмично лечение, е проведено наблюдационно проучване на нелекувани, съответстващи по възраст жени с миома на матката, за да се характеризира дългосрочната промяна на КМП при жени в пременопауза на възраст 18–50 години (проучване с естествено протичане). Процентната промяната в КМП при жените, лекувани с Руефо до 52 седмици съответства на тази, наблюдавана в кохортата от съответстващите по възраст жени в пременопауза с миома на матката. Средната процентна промяна в КМП при лекуваните повече от 52 седмици жени показва лек спад в КМП във възрастовата група от 35-години и по-възрастни, който е само малко по-нисък при жени, получавали Руефо, в сравнение с жените от тази възрастова група от проучването с естествено протичане.

#### *Ефекти върху ендометриума*

Подгрупа жени са подложени на ендометриална биопсия на изходно ниво и през седмица 24 и седмица 52. Не са установени случаи на хиперплазия на ендометриума.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Руефо във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на лейомиом на матката (вж. точка 4.2 за информация 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 Руефо при здрави жени в постменопауза на гладно са обобщени в Таблица 6.



**Таблица 6. Фармакокинетични параметри на единична доза релуголикс, естрадиол, общ естрон и норетистерон при жени в постменопауза**

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

Съкращения: AUC<sub>0-∞</sub> = площ под кривата плазмена концентрация/време, екстраполирана от време 0 до безкрайност; C<sub>max</sub> = максималната наблюдавана концентрация; E1 = естрон; E2 = естрадиол; NET = норетистерон; T<sub>max</sub> = време до достигане на максималната наблюдавана концентрация; t<sub>1/2</sub> = 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<sub>max</sub>, където са показани медианата и диапазона (минимум, максимум). AUC<sub>0-∞</sub> е представена в ng\*hr/ml за релуголикс и NET и в pg\*hr/ml за неконюгиран E2 и неконюгиран E1. C<sub>max</sub> 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 Ruedo веднъж дневно в продължение на 6 седмици при здрави жени в пременопауза, са обобщени в Таблица 7.

**Таблица 7. 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 <sub>0-24</sub> (ng*hr/ml или pg*hr/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4450 (1980)	25,5 (11,4)
C <sub>max</sub> (ng/ml или pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T <sub>max</sub> (часа)	3 (0,5, 6)	3 (0,50, 12,00)	4 (1, 8,08)	1 (1, 2)
Ефективен t <sub>1/2</sub> (часа)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Съкращения: AUC<sub>0-24</sub> = площта под кривата концентрация-време по време на интервал на дозиране (24); C<sub>max</sub> = максималната наблюдавана концентрация; E1 = естрон; E2 = естрадиол; NET = норетистерон; T<sub>max</sub> = време до максималната наблюдавана концентрация.

Забележка: Показани са аритметични средни стойности и стандартни отклонения с изключение на T<sub>max</sub>, където са показани медиана и обхват (минимум, максимум). AUC<sub>0-24</sub> е представена в ng\*hr/ml за релуголикс и NET и в pg\*hr/ml за неконюгиран E2 и неконюгиран E1. C<sub>max</sub> 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 съотношенията на натрупване на базата на стойностите на AUC след многодозово приложение на релуголикс от 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 пика на абсорбция до 12 часа след дозата. Абсолютната бионаличност на релуголикс е 11,6%. След приложение на Ruedo с висококалорична храна с високо съдържание на мазнини AUC<sub>0-∞</sub> и C<sub>max</sub> на релуголикс намаляват съответно с 38% и 55% в сравнение с приложение на гладно.

След перорално приложение на единична доза R<sub>ueqo</sub> на гладно неконюгираните концентрации на естрадиол се увеличават бавно със средни концентрации, достигащи пикови концентрации 8 часа след дозата. След приложение на R<sub>ueqo</sub> 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 R<sub>ueqo</sub>, на гладно, концентрациите на NET първоначално са количествено измерими 0,5 часа след дозата, след което бързо нарастват със средни концентрации, достигащи пикови концентрации в рамките на 1 час.

#### *Ефекти на храната*

Приложението с храна намалява AUC и C<sub>max</sub> 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 албумина (61%), докато само около 1–2% не се свързват. Стойността на привидния обем на разпределение (V<sub>z</sub>) 19 x 10<sup>3</sup> 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.

#### 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 от 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. Естрона и естрадиола се окисляват от цитохром P450 ензимите, главно CYP1A2, CYP1A2 (извън черния дроб), CYP3A4, CYP3A5 и CYP1B1 и CYP2C9.

Най-важните метаболити на норетистерон са изомери на 5α-дихидро-норетистерон и тетраhydro-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 елиминира чрез метаболизъм с помощта на множество по-незначителни метаболитни пътища и/или жлъчна секреция на непроменено активно вещество. Приблизително 38% от приложената доза се екскретират 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) Ryeqo е съответно 61,5 часа, 16,6 часа и 10,9 часа. Стационарно състояние при 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 метаболитизъм в червата (пресистемен), кумулирането на E2 се очаква да е сходно или да е в 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 свързан с насищането на P-gp 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  $C_{max}$  (отразяват 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  $C_{max}$  (отразяват 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 Ryeqo 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*

Ryeqo не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Не са необходими корекции на дозата Ryeqo 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  $AUC_{0-\infty}$  и

$C_{\max}$  на релуголикс намаляват съответно с 5% и 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 котилото 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; все пак при релуголикс не се наблюдава значително взаимодействие с GnRH рецепторите при този вид.

При експериментални животни естрадиолът или естрадиол валератът проявява ембриолетален ефект вече при относително ниски дози; наблюдават се малформации на урогениталния 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 кърмещи плъхове, 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.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Манитол (E421)  
Натриев нишестен гликолат  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Магнезиев стеарат (E572)  
Хипромелоза тип 2910 (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Триацетин (E1518)  
Жълт железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките Ryeqo са опаковани в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със сушител и са затворени с индукционно запечатана полипропиленова капачка, защитена от деца. Всяка бутилка съдържа 28 таблетки.

Видове опаковки:

Една бутилка (28 таблетки)

Три бутилки (84 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Таблетките Ryeqo, които вече не са необходими, не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Активните вещества в таблетката, които са хормони, могат да имат вредни ефекти ако попаднат във водата в околната среда. Таблетките трябва да бъдат върнати в аптеката или да се изхвърлят по друг безопасен начин в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **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

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

Дата на първо разрешаване: 16.07.2021

### **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(И), ОТГОВОРЕН(НИ) 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(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) 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.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **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**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Руефо 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

**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  
EU/1/21/1565/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

гуго

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

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

**БУТИЛКА**

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

Rуeqо 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

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

#### **1. Какво представлява Руецо и за какво се използва**

Руецо съдържа активните вещества релуголикс, естрадиол и норетистеронов ацетат. Използва се за лечение на умерени до тежки симптоми, свързани с миома на матката, които са неракови тумори на матката. Руецо 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). Използва се при лечение на миоми за спиране или намаляване на кървенето и за намаляване на болката и дискомфорта в таза, свързани с миома 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 групата лекарства, наречени естрогени, и норетистерон, който принадлежи към групата на лекарства, наречени прогестагени. Включването на тези хормони в Руецо поддържа хормонално състояние, подобно на 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 Руецо

### Не приемайте Руецо

Не приемайте Руецо 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 уведомите 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 **мигрени** със зрителни смущения.
- ако имате някакъв вид **рак**, който може да се влоши при прием на женски полови хормони, като **рак на гърдата или гениталните органи**.
- ако имате или някога сте имали **чернодробни тумори**.
- ако имате или някога сте имали **чернодробно заболяване** и Вашите **изследвания на чернодробната функция** не са се нормализирали.
- ако сте **бременна** или ако мислите, че **може да сте бременна** или ако **кърмите**.
- 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 Руецо, 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 Руецо.

### Предупреждения и предпазни мерки

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

Трябва да знаете, че повечето жени имат намалено менструално кървене или то липсва (цикъл) 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 колко здрави са Вашите кости, които ще бъдат специфични според Вашите медицински нужди и/или притеснения.

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

- някое от състоянията, упоменати в точката „Не приемайте Руецо“.
- 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 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 „Руефо 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 Руефо обикновено води до значително намаляване или дори може да спре менструалното Ви кървене (Вашия „цикъл“), което затруднява разпознаването на бременност.
- ако имате или сте страдали преди от **депресия**.
- ако имате **бъбречно заболяване**.

### **Руефо 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 Руефо не е установен. Руефо 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:

- с **напредване на възрастта** (особено над 35-годишна възраст).
- ако сте с **наднормено тегло** (индекс на телесната маса  $>30 \text{ kg/m}^2$ ).
- 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, ритъмно нарушение, наречено предсърдно мъждене**).
- ако имате **диабет**.
- ако имате определени заболявания, като например **системен лупус еритематозус** (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)*

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 чувствителност 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)*

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 неправилен 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 неправилен 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 чернодробни заболявания**

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 подобрение на симптомите Ви, докато се лекувате с Руецо, свържете се с Вашия лекар за медицински съвет.

### **Нарушения на жлъчния мехур**

Някои жени, приемащи естрогенни и прогестагенни хормони, 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, телাপревир, глеапревир).
- 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, дронедарон, пропafenон, 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 Руецо, 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 Руецо.

Ако пропуснете дозите си в продължение на 2 или повече последователни дни, трябва да се използва нехормонален контрацептивен метод (напр. презервативи) през следващите 7 дни от лечението.

### **Шофиране и работа с машини**

Rueqo няма известно действие върху способността за шофиране и работа 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 Rueqo, тъй като това лекарство може да повлияе на резултатите от някои изследвания.

### **Rueqo съдържа лактоза**

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

## **3. Как да приемате Rueqo**

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 Rueqo 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 Rueqo**

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 Rueqo, попитайте Вашият лекар или фармацевт за съвет.

### **Ако сте пропуснали да приемете Rueqo**

Ако пропуснете доза, 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 сте спрели приема на Rueqo**

Ако искате да спрете приема на Rueqo, 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.

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

**Чести** нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- горещи вълни.
- прекомерно, нередовно или продължително кървене от матката (маточно кървотечение).
- косопад.
- намален интерес към секса.
- раздразнителност.
- повишено изпотяване.
- бучка в гърдата (киста на гърдата).
- лошо храносмилане.
- нощно изпотяване.

**Нечести** нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- експулсиране на миома на матката (миомата излиза изцяло или частично през влагалището, обикновено съпроводено с повишено кървене от влагалището).

### **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 и бутилката 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. Активните вещества в таблетката, които са хормони, могат да имат вредни ефекти при попадане във водата в околната среда. 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 (E421), натриев нишестен гликолат, хидроксипропилцелулоза (E463), магнезиев стеарат (E572), хипромелоза тип 2910 (E464), титанов диоксид (E171), триацетин (E1518), жълт железен оксид (E172).

### **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. Предлага се в бутилки, съдържащи 28 филмирани таблетки. Всяка бутилка съдържа и сушител и е затворена с индукционно запечатана капачка, защитена от деца.

Видове опаковки:

Една бутилка (28 таблетки)

Три бутилки (84 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител (обекти за освобождаване на партидите)**

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>.