Листок-вкладыш – информация для пациента

Риэко, 0,5 мг+40 мг+1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующие вещества: норэтистерон + релуголикс + эстрадиол

▼Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.
Способ сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе 4 листка-вкладыша.

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.

Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки.

Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.

Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Риэко, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Риэко.
3. Прием препарата Риэко.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Риэко.
6. Содержимое упаковки и дополнительные сведения.

1. Что из себя представляет препарат Риэко и для чего его применяют

Препарат Риэко содержит действующие вещества релуголикс, эстрадиол и норэтистерон.

Фармакотерапевтическая группа: гормоны гипофиза и гипоталамуса и их аналоги; гормоны гипоталамуса; антигонадотропин-рилизинг гормоны.

Показания к применению

Препарат Риэко применяется у взрослых женщин старше 18 лет репродуктивного возраста и до наступления менопаузы для лечения:

- среднетяжелых и тяжелых симптомов миомы матки (доброкачественное образование из мышечной стенки матки);

- симптомов эндометриоза у женщин, которые ранее получали лекарственное лечение или перенесли хирургическую операцию по поводу эндометриоза (эндометриоз, заболевание, часто сопровождающееся болевым синдромом, при котором ткань, сходная по строению с внутренней оболочкой матки (эндометрием), разрастается за пределами матки).

Способ действия препарата Риэко

В состав препарата входит релуголикс, который блокирует определенные рецепторы в головном мозге и тем самым снижает высвобождение гормонов, стимулирующих выработку эстрадиола и прогестерона яичниками. Блокировка рецепторов вызывает снижение содержания эстрогена и прогестерона в организме. Препарат также содержит два типа женских гормонов: эстрадиол, который относится к группе лекарственных препаратов, называемых эстрогены, и норэтистерон, который относится к группе лекарственных препаратов, называемых прогестагены. Эти гормоны в составе препарата Риэко поддерживают гормональный фон на уровне, соответствующем началу менструального цикла, и таким образом уменьшают выраженность симптомов, одновременно помогая сохранить прочность костной ткани.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к лечащему врачу.

2. О чем следует знать перед приемом препарата Риэко

Противопоказания

Не принимайте препарат Риэко:

- если у Вас **аллергия** на релуголикс, эстрадиол, норэтистерона ацетат или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у Вас есть или когда-либо был **тромб в кровеносных сосудах на** ногах (тромбоз глубоких вен), в легких (эмболия легочной артерии), в сердце (инфаркт), в мозге (инсульт) или любой другой части тела;
- если у Вас есть или когда-либо было заболевание, связанное с образованием тромбов в артериях, например, **инфаркт миокарда, инсульт** или **стенокардия**;
- если у Вас есть **нарушение свертываемости крови** (например, дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит антитромбина III или фактора V Лейдена);
- если у Вас диагностирован **остеопороз**;
- если у Вас бывают **головные боли** с очаговыми неврологическими симптомами, такими как паралич или нарушение мышечного тонуса, или приступы **мигренозной головной боли** с аурой (сопровождающиеся нарушением зрения и т.д.);
- если у Вас один из типов **злокачественных новообразований**, течение которого может ухудшиться под действием женских половых гормонов, например, **рак молочной железы или половых органов**;
- если у Вас есть или когда-либо была **опухоль печени**;
- если у Вас есть или когда-либо было заболевание **печени, и функциональные пробы печени** отклоняются от нормы;
- если Вы **беременны** или **предполагаете, что беременны**, или в настоящее время **кормите грудью**;
- если у Вас отмечаются **кровотечения из половых путей** по неясной причине;
- если Вы принимаете **гормональные контрацептивы** (например, противозачаточные таблетки) и не планируете прекращать их прием.

Если какое-либо из вышеперечисленных состояний появилось на фоне приема препарата Риэко впервые, немедленно прекратите прием препарата и обратитесь к лечащему врачу.

Если Вы не уверены, относится ли к Вам что-либо из перечисленного выше, поговорите с лечащим врачом, прежде чем начать принимать препарат Риэко.

Особые указания и меры предосторожности

Перед приемом препарата Риэко проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

Следует помнить, что у большинства женщин на фоне приема препарата или в течение нескольких недель после окончания терапии возможно снижение интенсивности менструальных кровотечений («месячных») вплоть до их полного исчезновения.

Перед назначением препарата лечащий врач расспросит Вас о перенесенных ранее заболеваниях, а также о состоянии здоровья Ваших родственников. Кроме того, врач измерит Ваше артериальное давление и убедится, что Вы не беременны. Также может потребоваться медицинский осмотр и дополнительное обследование, в частности осмотр и пальпация молочных желез, а также исследование костей для определения их прочности, в зависимости от Вашего анамнеза и состоянии здоровья.

Следует прекратить прием препарата и немедленно проконсультироваться с лечащим врачом, если у Вас появились перечисленные ниже симптомы:
- любые состояния, описанные в разделе «Противопоказания» (см. раздел 2 листка-вкладыша);
- если Вы заметили возможные симптомы **заболевания печени**:
  - желтушность кожи или белков глаз (желтуха);
  - тошнота или рвота, лихорадка, сильная утомляемость;
  - потемнение мочи, кожный зуд или боль в верхних отделах живота;
- выраженное повышение **артериального давления** (симптомами могут быть головная боль, усталость, головокружение);
- у Вас впервые появилась **мигрень** или необычно сильные **головные боли**, возникающие чаще, чем раньше;
- Если Вы заметили возможные признаки **тромбоза**, это может означать, что у Вас тромб в вене ноги (т. е. тромбоз глубоких вен), в легких (т. е. тромбоэмболия легочной артерии), инфаркт миокарда или инсульт. Симптомы этих серьезных состояний описаны в разделе «Препарат Риэко и риск тромбоза»;
- если Вы **забеременели.**

Сообщите лечащему врачу, если какие-либо из указанных ниже состояний относятся к Вам:
- если у Вас есть один или несколько из указанных ниже **факторов риска развития тромбоза**;
- если у Вас **высокое артериальное давление**;
- если у Вас **остеопороз**;
- если у Вас **мигрень**;
- если Вы подозреваете, что можете быть **беременны.** На фоне приема препарата Риэко может наблюдаться снижение интенсивности менструальных кровотечений («месячных») или даже их полное исчезновение, что может затруднять распознавание беременности;
- если у Вас есть или когда-либо была **депрессия**;
- если у Вас **заболевание почек**.

Препарат Риэко и риск тромбоза

Применение других препаратов, содержащих эстроген и прогестаген, повышает риск тромбообразования. Риск развития тромбоза при применении препарата Риэко не установлен. Препарат Риэко снижает уровень эстрогена до уровня, соответствующего началу нормального менструального цикла.

Факторы, увеличивающие риск венозного и/или артериального тромбоза:
- **возраст** (особенно старше 35 лет);
- избыточная масса тела (индекс массы тела> **30 кг/м^2**);
- если Вы перенесли **обширное хирургическое вмешательство** или если Вы **длительное время вынуждены соблюдать постельный режим** (например, во время ношения гипса);

- если Вы **недавно родили**;
- если у Вашего ближайшего родственника был **тромбоз сосудов ног**, **легких** или **другого органа**, **инфаркт миокарда** или **инсульт** в **молодом возрасте** (например, в возрасте младше 50 лет);
- если Вы **курите**;
- если у Вас есть заболевание сердца (**пороки клапанов сердца,** нарушение сердечного ритма, которое называется **фибрилляцией предсердий**);
- если у Вас **сахарный диабет**;
- если у Вас есть такие заболевания как **системная красная волчанка** (заболевание, влияющее на иммунную систему), **серповидноклеточная анемия** (врожденное заболевание, связанное с нарушением строения эритроцитов)**, болезнь Крона**, **язвенный колит** (хроническое воспалительное заболевание кишечника) или злокачественное новообразование.

Чем больше факторов риска, тем выше риск тромбоза.

Симптомы тромбоза зависят от места формирования тромба.

*Симптомы тромба в ноге (**тромбоза глубоких вен**; **ТГВ**)*

Симптомы наличия тромба в сосудах ноги, также известного как тромбоз глубоких вен (ТГВ), могут включать:

- отек голени и/или стопы или припухлость ноги по ходу вены;
- боль или болезненную чувствительность в ноге, которая может усиливаться в положении стоя или при ходьбе;
- повышение температуры в области пораженной ноги; местное покраснение или изменение цвета кожи.

*Симптомы тромба в легком (**тромбоэмболия легочной артерии**; **ТЭЛА**)*

Симптомы наличия тромба в сосудах легкого, также известного как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), могут включать:

- внезапную беспричинную одышку или учащенное дыхание;
- внезапный кашель с возможной острой болью в груди;
- кровохарканье;
- выраженное ухудшение общего самочувствия или головокружение;
- учащенное или неритмичное сердцебиение.

*Симптомы **сердечного приступа***

Симптомы сердечного приступа, (инфаркт миокарда) могут быть преходящими и включают:

- боль, чувство дискомфорта, сдавления или тяжести, ощущение стеснения или распирания в груди, руке или за грудиной;
- ощущение дискомфорта, распространяющееся на область спины, нижней челюсти, горла, руки, живота;
- чувство переполнения желудка, нарушения пищеварения или удушья;
- потливость, тошноту, рвоту или головокружение;
- сильно выраженную слабость, тревожность или одышку;
- учащенное или неритмичное сердцебиение.

*Симптомы **инсульта***

Симптомы инсульта могут включать:

- внезапное онемение или слабость лица, руки или ноги, особенно на одной стороне тела;
- внезапное нарушение походки, головокружение, потерю равновесия или координации;

- внезапно возникшую спутанность сознания, нарушение речи или ее понимания;
- внезапное нарушение зрения в одном или в обоих глазах;
- внезапную, сильную или длительную головную боль без видимых причин;
- потерю сознания или обморок, которые могут сопровождаться судорогами.

Хирургическое вмешательство

Если Вам требуется проведение хирургического вмешательства, уведомите хирурга о том, что вы принимаете препарат Риэко.

Опухоли или заболевания печени

В редких случаях у женщин, принимающих эстрогены и прогестагены, отмечались опухоли или заболевания печени. Если у Вас наблюдается любой из симптомов желтухи, обратитесь к лечащему врачу за дополнительной консультацией.

Почечная недостаточность

Если Вы заметили снижение объема выделяемой мочи или признаки задержки жидкости, такие как отек ног, лодыжек или стоп, обратитесь к лечащему врачу за дополнительной консультацией.

Изменение характера менструальных кровотечений (менструального цикла)

На фоне приема препарата Риэко, особенно в течение первых 30 дней может наблюдаться снижение интенсивности менструальных кровотечений («месячных») или даже их полное исчезновение. При интенсивных кровотечениях необходимо обратиться к лечащему врачу.

Депрессия

Если Вы заметите перепады настроения и симптомы депрессии, обратитесь к лечащему врачу за дополнительной консультацией.

Повышение артериального давления

В редких случаях прием препарата Риэко может сопровождаться небольшим повышением артериального давления. Если у Вас наблюдается любой из симптомов повышенного артериального давления, обратитесь к лечащему врачу за дополнительной консультацией.

Экспульсия миоматозного узла

Миомы матки могут образоваться в любом месте мышечной стенки матки, включая подслизистую оболочку — тонкий слой ткани в матке. У некоторых женщин миомы матки могут пролабировать или выходить из матки через канал шейки матки во влагалище, что может вести к значительному увеличению объема маточного кровотечения или появлению болей. Если после ослабления симптоматики на фоне терапии препаратом Риэко возникает обильное маточное кровотечение, обратитесь к лечащему врачу за консультацией.

Заболевания желчного пузыря

У некоторых женщин на фоне терапии эстрогенами или прогестагенами, в том числе препаратом Риэко, были зарегистрированы заболевания желчного пузыря (желчнокаменная болезнь и холецистит). Если Вы испытываете необычно сильные боли в подреберье или верхней части живота, обратитесь к лечащему врачу за консультацией.

Контрацептивные свойства препарата

Препарат Риэко обеспечивает надежный контрацептивный эффект при условии применения в течение не менее одного месяца. В течение месяца после начала приема препарата следует применять негормональные методы контрацепции. (см. раздел «Беременность, грудное вскармливание и фертильность»).

Лабораторные анализы

Если Вам назначили анализ крови или мочи, уведомите лечащего врача или сотрудника лаборатории о том, что Вы принимаете препарат Риэко, поскольку он может влиять на результаты некоторых анализов.

Дети и подростки

Препарат Риэко противопоказан к применению у детей и подростков, не достигших 18 лет.
Препарат Риэко не применяется для лечения симптомов миомы матки у детей младше 18 лет.
Безопасность и эффективность применения препарата Риэко для лечения эндометриоза у детей младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Другие препараты и препарат Риэко

Сообщите лечащему врачу или работнику аптеки о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты, поскольку они могут повлиять на эффективность препарата Риэко или препарат Риэко может повлиять на их эффективность:

- некоторые лекарственные средства для лечения **эпилепсии** (например, карбамазепин, топирамат, фенитоин, фенобарбитал, примидон, окскарбазепин, фелбамат, ламотриджин);
- некоторые лекарственные средства для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека/синдрома приобретенного иммунодефицита человека (**ВИЧ/СПИД**) (например, ритонавир, невирапин, нелфинавир, эфавиренз);
- некоторые лекарственные средства против **вируса гепатита С** (**HCV**) (например, боцепревир, софосбувир, велпатасвир, воксилапревир, телапревир, глекапревир);
- некоторые лекарственные средства, используемые для лечения **грибковых инфекций** (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазал, флуконазол, гризеофульвин);
- некоторые лекарственные средства для лечения **бактериальных инфекций** (например, рифампицин, рифабутин, кларитромицин, эритромицин, азитромицин, гентамицин, тетрациклин, гризеофульвин);
- некоторые лекарственные средства для лечения **повышенного давления в легочных артериях** (например, бозентан);
- некоторые лекарственные средства для лечения **повышенного артериального давления** (например, дилтиазем, карведилол, верапамил);
- некоторые лекарственные средства для лечения **аритмий** (например, амиодарон, дронедарон, пропафенон, хинидин, верапамил);
- некоторые лекарственные средства для лечения **стенокардии** (например, ранолазин, карведилол, верапамил);
- некоторые лекарственные средства для профилактики отторжения органа **после трансплантации** (например, циклоспорин);
- растительные препараты, содержащие **зверобой продырявленный** (*Hypericum perforatum*).

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Применение препарата противопоказано во время беременности и кормления грудью.

Если Вы беременны или кормите грудью, предполагаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

Если Вы забеременеете во время терапии препаратом Риэко, прекратите прием препарата и обратитесь к лечащему врачу.

Препарат Риэко подавляет овуляцию, поэтому возникновение беременности на фоне лечения препаратом маловероятно при условии его применения по назначению. Овуляция и менструальное кровотечение возобновятся вскоре после отмены препарата Риэко, при этом

после прекращения терапии необходимо немедленно начать использование альтернативных методов контрацепции.

В зависимости от того, в какой момент цикла Вы начали прием препарата Риэко, срок наступления полного подавления овуляции может быть разным, поэтому в течение первого месяца приема препарата следует использовать негормональные средства контрацепции (например, презервативы).

Если прием препарата пропущен в течение двух или более дней подряд, следует использовать негормональные методы контрацепции (например, презервативы) в течение последующих 7 дней приема препарата.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Препарат Риэко не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Препарат Риэко содержит лактозу и натрий

Если у Вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.
Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

3. Прием препарата Риэко

Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача или работника аптеки.
При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая доза — 1 таблетка в сутки.

Прием препарата Риэко рекомендуется начинать в течение первых 5 дней после начала менструации. Если Вы начинаете принимать препарат в другой день менструального цикла, то первое время кровотечения могут быть нерегулярными или более интенсивными.

Путь и (или) способ введения

Таблетку необходимо принимать внутрь, каждый день примерно в одно и то же время до или после еды, запивая небольшим количеством воды.

Если Вы приняли препарата Риэко больше, чем следовало

Отсутствуют сообщения о серьезных вредных последствиях одновременного применения слишком большого количества таблеток препарата Риэко. Большие дозы эстрогена могут вызвать тошноту, рвоту или кровотечение из влагалища. Если Вы приняли больше таблеток препарата Риэко, чем следовало, проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки.
Случаев серьезных нарушений здоровья у детей младшего возраста, случайно проглотивших большие количества лекарственных препаратов, содержащих эстрогены, зарегистрировано не было.

Если Вы забыли принять препарат Риэко

Если Вы пропустили прием препарата, его следует принять как можно скорее. Следующую таблетку необходимо принять на следующий день в обычное время. Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную таблетку.
Если Вы пропустите прием двух или более таблеток подряд, проконсультируйтесь с лечащим врачом и используйте негормональный метод контрацепции (например, презервативы) в

течение следующих 7 дней приема препарата.

Если Вы прекратили прием препарата Риэко

Если Вы хотите прекратить принимать препарат Риэко, проконсультируйтесь перед этим со своим лечащим врачом. Врач расскажет Вам о последствиях отмены препарата и предложит другие варианты лечения.
При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Прекратите прием препарата Риэко и немедленно обратитесь за медицинской помощью, в случае возникновения одного из следующих признаков **аллергической реакции, которая наблюдалась нечасто** (может возникать не более чем у 1 человека из 100):

- ангионевротический отек (стремительное нарастание отека слизистых оболочек или кожи лица, ротовой полости, языка, живота, рук или ног).

Возможно развитие тяжелых нежелательных реакций, которые наблюдались нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100). **Немедленно** сообщите лечащему врачу, если заметите появление следующих симптомов:

– экспульсия миоматозного узла (полный или частичный выход миоматозного узла через влагалище, обычно сопровождающийся интенсивным кровотечением из влагалища).

Другие возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при приеме препарата Риэко:

Очень часто (могут возникать более чем у 1 человека из 10):

– головная боль;
– «приливы».

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- раздражительность;
- снижение полового влечения;
- головокружение;
- тошнота;
- выпадение волос;
- повышенное потоотделение;
- ночная потливость;
- боль в суставах;
- интенсивные, нерегулярные или длительные маточные кровотечения;
- сухость в области половых органов.

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- расстройство пищеварения;
- крапивница;
- уплотнения (кисты) молочных желез.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или работником аптеки. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также

можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения
ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
Отдел мониторинга безопасности лекарств
Телефон: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05
Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: http://www.pharm.am

Республика Беларусь
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский 2а
Отдел фармаконадзора
Телефон: +375 17 242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.rceth.by

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13
Телефон: +7 7172 235-135
Электронная почта: pdlc@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.ndda.kz

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Телефон: 0800 800-26-26
Электронная почта: pharm@dlsmi.kg
Интернет-сайт (Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»): http:// www.dlsmi.kg

5. Хранение препарата Риэко

Храните лекарственный препарат в недоступном для детей месте.

Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на блистере, пакетике и картонной пачке после «Годен до:».

Датой истечения срока годности является последний день месяца.

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Не выбрасывайте препарат в канализацию или вместе с бытовым мусором. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать препараты, которые больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и дополнительные сведения

Препарат Риэко содержит

Действующими веществами являются норэтистерон (в виде норэтистерона ацетат), релуголикс и эстрадиол (в виде эстрадиола гемигидрата).

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,5 мг норэтистерона ацетата, 40 мг релуголикса и 1 мг эстрадиола.

Прочими вспомогательными веществами являются: лактозы моногидрат, маннитол (Е421), карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), гипролоза (Е463), магния стеарат, Опадрай II желтый (гипромеллоза-2910, титана диоксид (Е171), лактозы моногидрат, триацетин (Е1518), краситель железа оксид желтый (Е172)).

Препарат содержит лактозу и натрий (см. раздел 2).

Внешний вид препарата Риэко и содержимое его упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого или желтого цвета, с гладкой поверхностью, с гравировкой «415» на одной стороне. На разломе должно быть видно ядро белого или почти белого цвета.

14 таблеток в блистере из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. 1 блистер вместе с осушителем (силикагель) в пакетике из комбинированного материала (ПЭТ/Ал/ПЭ). 2 или 6 пакетиков вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

Категория отпуска лекарственного препарата

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

Венгрия
ОАО «Гедеон Рихтер»
Gedeon Richter Plc.
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21
1103 Gyomroi st. 19-21, Budapest, Hungary

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
Адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Телефон: +7 495 987-15-55
Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения
Адрес: 0010, г. Ереван, ул. Закяна, д. 2
Телефон: +374 10 53-00-71
Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

Адрес: 220004, г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505
Телефон, факс: +375 17 272-64-87
Телефон, факс: +375 17 215-25-21
Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан
Адрес: 050008, г. Алматы, ул. Толе Би 187
Телефон: +7 7272 58-26-22
Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике
Адрес: 720005, г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1А,
бизнес-центр «Аврора», офис 703
Телефон: +996 312 98-81-16
Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

Прочие источники информации

Листок-вкладыш доступен на всех языках государств – членов Евразийского экономического союза в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://www.grls.rosminzdrav.ru (https://www.lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Риэко, 0,5 мг + 40 мг + 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: норэтистерон (в виде норэтистерона ацетат) + релуголикс + эстрадиол (в виде эстрадиола гемигидрата).

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,5 мг норэтистерона ацетата, 40 мг релуголикса и 1 мг эстрадиола.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого или желтого цвета, с гладкой поверхностью, с гравировкой «415» на одной стороне. На разломе должно быть видно ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Риэко применяется у взрослых женщин (старше 18 лет) репродуктивного возраста:

- для лечения среднетяжелых и тяжелых симптомов миомы матки;

- для симптоматического лечения эндометриоза у женщин, которые ранее получали лекарственное лечение или перенесли хирургическую операцию по поводу эндометриоза (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Риэко должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт в вопросах диагностики и лечения миомы матки и (или) эндометриоза.

Режим дозирования

Одну таблетку препарата Риэко необходимо принимать 1 раз в сутки примерно в одно и то же время независимо от приема пищи. При необходимости можно запить небольшим количеством жидкости (см. раздел 5.2.).

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) и остеопороз

После 1 года лечения рекомендуется выполнить двухэнергетическую рентгеноденситометрию (DXA-сканирование). У пациенток с факторами риска развития остеопороза или потери костной ткани перед началом лечения препаратом Риэко рекомендуется выполнить DXA - сканирование (см. раздел 4.4.).

Начало лечения

Перед началом приема препарата Риэко необходимо исключить беременность.

В начале лечения первую таблетку следует принять в течение 5 дней с момента начала менструального кровотечения. Если прием препарата начат в другой день менструального цикла, то в начале лечения возможно появление нерегулярных и/или обильных кровотечений. Препарат Риэко можно принимать непрерывно. При наступлении менопаузы следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата, поскольку известно, что с наступлением менопаузы симптомы миомы матки и эндометриоза регрессируют.

Контрацептивные свойства препарата Риэко

Перед началом лечения необходимо прекратить прием любых гормональных контрацептивных препаратов, поскольку одновременное применение препарата Риэко с гормональными контрацептивами противопоказано (см. раздел 4.3.).
Как минимум в течение одного месяца после начала приема препарата Риэко следует применять негормональные методы контрацепции.
После по меньшей мере одного месяца применения в рекомендованной дозе препарат Риэко подавляет овуляцию и обеспечивает надежный контрацептивный эффект.
Женщин, способных к деторождению, следует предупредить о том, что овуляция возобновится вскоре после прекращения лечения. Поэтому перед прекращением приема с пациенткой необходимо обсудить вопрос об использовании надлежащих методов контрацепции, а сразу после прекращения приема женщине необходимо начать использовать альтернативные методы контрацепции (см. раздел 4.4.).

Пропуск приема таблетки

При пропуске приема одной таблетки необходимо принять пропущенную таблетку как можно скорее и на следующий день продолжить прием таблеток в обычное время.
Если пропущен прием двух или более таблеток подряд, контрацептивный эффект препарата может быть снижен, необходимо использовать негормональные методы контрацепции в течение последующих 7 дней лечения (см. раздел 4.6.).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

По указанным показаниям препарат Риэко не применяется у пациенток пожилого возраста.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы препарата Риэко у пациенток с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы препарата Риэко у пациенток с нарушением функции печени легкой или средней степени не требуется (см. раздел 5.2). Препарат Риэко противопоказан у женщин с

нарушением функции печени тяжелой степени до нормализации показателей функции печени (см. раздел 4.3.).

Дети

Препарат Риэко не применяется для лечения симптомов миомы матки у детей младше 18 лет. Безопасность и эффективность применения препарата Риэко для лечения эндометриоза у детей младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.
Препарат Риэко можно принимать независимо от приема пищи. При необходимости можно запить небольшим количеством жидкости.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к норэтистерону ацетату, релуголиксу, эстрадиолу и/или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Венозная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии).
- Артериальная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца).
- Подтвержденные тромбофилические нарушения (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина, или резистентность к активированному протеину С (АПС-резистентность), включая фактор V Лейдена (см. раздел 4.4.)).
- Подтвержденный остеопороз.
- Головные боли с очаговой неврологической симптоматикой или мигренозные головные боли с аурой (см. раздел 4.4.).
- Подтвержденные или предполагаемые злокачественные новообразования, чувствительные к стероидным половым гормонам (например, злокачественные новообразования половых органов или молочной железы).
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе (см. раздел 4.4.).
- Тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе до нормализации показателей функции печени.
- Подтвержденная или предполагаемая беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Кровотечение из половых органов неясной этиологии.
- Одновременное применение гормональных контрацептивов.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Риэко может быть назначен только после проведения тщательной диагностики.

Медицинские осмотры/консультации

Перед началом или возобновлением приема препарата Риэко необходимо собрать подробный медицинский анамнез (в том числе семейный анамнез). Необходимо измерить артериальное давление, провести физикальное обследование, руководствуясь информацией о противопоказаниях (см. раздел 4.3.), особых указаниях и мерах предосторожности (см. раздел 4.4.). Во время лечения необходимо проводить периодические медицинские обследования пациентки в соответствии со стандартами клинической практики.
Прием любых гормональных контрацептивов должен быть прекращен перед началом приема препарата Риэко (см. раздел 4.3.). Как минимум в течение одного месяца после начала лечения

следует применять негормональные методы контрацепции. Перед началом или возобновлением приема препарата Риэко необходимо исключить наличие беременности.

Риск тромбоэмболических нарушений

Применение лекарственных препаратов, содержащих эстрогены и прогестагены, увеличивает риск артериальной или венозной тромбоэмболии (АТЭ или ВТЭ) по сравнению с отсутствием терапии.
Риск развития АТЭ/ВТЭ при применении препарата Риэко не установлен. Содержание эстрогена и прогестагена в препарате Риэко ниже, чем в комбинированных гормональных контрацептивах, при этом в состав препарата Риэко входит релуголикс, представляющий собой антагонист рецепторов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), который подавляет продукцию эстрогенов и прогестерона яичниками. Содержание эстрадиола на фоне применения препарата Риэко находятся в пределах диапазона, характерного для ранней фолликулярной фазы менструального цикла (см. раздел 5.1.).
При возникновении АТЭ/ВТЭ лечение должно быть немедленно прекращено. Препарат Риэко противопоказан к применению у женщин с венозными или артериальными тромбоэмболическими нарушениями в настоящее время или в анамнезе (см. раздел 4.3.).

Факторы риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений у женщин, применяющих препараты, в состав которых входят эстрогены и прогестагены, может существенно возрастать при наличии дополнительных факторов риска, особенно при сочетании нескольких факторов (см. таблицу 1 ниже).

Таблица 1. Факторы риска ВТЭ

Фактор риска	**Комментарий**
Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2)	Риск существенно возрастает при увеличении ИМТ.
Длительная иммобилизация, обширное хирургическое вмешательство или травма	В таких ситуациях рекомендуется прекратить прием препарата (в случае планового оперативного вмешательства не менее, чем за 4 недели) и возобновить его не ранее, чем через 2 недели после полного восстановления подвижности.
Отягощенный семейный анамнез (случаи ВТЭ у родного брата, родной сестры или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет).	При подозрении на наследственную предрасположенность к ВТЭ женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения о назначении лекарственного препарата.
Другие заболевания, связанные с риском развития ВТЭ	Злокачественное новообразование, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидноклеточная анемия.
Возраст	Особенно после 35 лет.

Необходимо учитывать повышенный риск тромбоэмболии во время беременности и особенно в течение первых 6 недель послеродового периода (информацию о беременности и грудном вскармливании см. в разделе 4.6.).

Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)

При появлении симптомов женщине необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью и сообщить врачу о том, что она принимает препарат Риэко.
Возможные симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ):
- односторонний отек голени и/или стопы или отек ноги вдоль вены;
- боль или болезненность в ноге в положении стоя или при ходьбе;
- повышение температуры пораженной ноги;
- покраснение или изменение цвета кожи на ноге.

Возможные симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):
- внезапное появление необъяснимой одышки или учащенного дыхания;
- внезапный кашель, который может быть связан с кровохарканьем;
- резкая боль в грудной клетке;
- тяжелое предобморочное состояние или головокружение;
- учащенное или неритмичное сердцебиение.

Некоторые из этих симптомов (такие как одышка, кашель) неспецифичны и могут быть неверно расценены как признаки более частых или менее тяжелых заболеваний (например, инфекций дыхательных путей).

Факторы риска артериальной тромбоэмболии (АТЭ)

В ходе эпидемиологических исследований была выявлена связь между применением препаратов, содержащих эстрогены/прогестагены, и повышенным риском развития артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда) или острых нарушений мозгового кровообращения (например, транзиторная ишемическая атака, инсульт). Случаи артериальной тромбоэмболии могут привести к летальному исходу.
Риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений у женщин, применяющих препараты, в состав которых входят эстрогены и прогестагены, может существенно возрастать при наличии дополнительных факторов риска, особенно при сочетании нескольких факторов (см. таблицу 2 ниже).

Таблица 2. Факторы риска АТЭ

Фактор риска	**Комментарий**
Возраст	Особенно после 35 лет.
Курение	Женщинам необходимо рекомендовать воздержаться от курения в случае применения препарата Риэко.
Артериальная гипертензия	
Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2)	Риск существенно возрастает при увеличении ИМТ.
Отягощенный семейный анамнез (случаи АТЭ у родного брата, родной сестры или родителей, особенно в относительно молодом возрасте, например до 50 лет).	При подозрении на наследственную предрасположенность к ВТЭ женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения о назначении лекарственного препарата.
Мигрень	Увеличение частоты или тяжести приступов мигрени на фоне применения препарата является основанием для его немедленной отмены, поскольку эти симптомы могут быть предвестниками нарушения мозгового кровообращения.

Фактор риска	Комментарий
Другие заболевания, сопровождающиеся нежелательными сосудистыми явлениями	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, клапанный порок сердца и фибрилляция предсердий, дислипопротеинемия и системная красная волчанка.

Симптомы АТЭ

При появлении симптомов женщине необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью и сообщить врачу о том, что она принимает препарат Риэко.
Возможные симптомы нарушения мозгового кровообращения:
- внезапное онемение или слабость лица, руки или ноги, особенно на одной стороне тела;
- внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации;
- внезапно возникшая спутанность сознания, нарушение речи или ее понимания;
- внезапное нарушение зрения в одном или в обоих глазах;
- внезапная, сильная или длительная головная боль без видимых причин;
- потеря сознания или обморок, которые могут сопровождаться судорогами.

Преходящий характер симптомов указывает на транзиторную ишемическую атаку.

Возможные симптомы инфаркта миокарда:
- боль, чувство дискомфорта, сдавления или тяжести, ощущение стеснения или распирания в груди, руке или за грудиной;
- ощущение дискомфорта, распространяющееся на область спины, нижней челюсти, горла, руки, живота;
- ощущение переполненности живота, нарушения пищеварения или удушья;
- потливость, тошнота, рвота или головокружение;
- сильно выраженная слабость, тревожность или одышка;
- учащенное или неритмичное сердцебиение.

Риск снижения минеральной плотности костной ткани (МПК)

После первоначального клинически незначимого снижения через 12–24 недели приема препарата МПК стабилизируется и в дальнейшем остается стабильной (по результатам наблюдений за 2 года). Среднее снижение МПК в течение первого года приема препарата Риэко составляет 0,69 %.
Тем не менее у 21 % пациенток наблюдалось снижение МПК более чем на 3 %. Поэтому через 52 недели лечения рекомендуется провести денситометрию (DXA-сканирование) и повторять ее по необходимости. В зависимости от степени изменения МПК может потребоваться пересмотр соотношения польза – риск препарата Риэко.
У пациенток с переломом вследствие незначительной травмы в анамнезе или другими факторами риска развития остеопороза или потери костной ткани, в том числе у пациенток, получающих медикаментозную терапию, которая может повлиять на МПК, перед началом лечения необходимо оценить пользу и риск приема препарата Риэко. У таких пациенток рекомендуется выполнить DXA -сканирование перед началом лечения препаратом Риэко. Не следует начинать лечение препаратом Риэко, если риск, связанный с потерей МПК, превышает потенциальную пользу от лечения.

Опухоли или заболевания печени

Противопоказано применение препарата Риэко у женщин с доброкачественными и злокачественными опухолями печени или заболеваниями печени до нормализации показателей ее функции (см. раздел 4.3.). При развитии желтухи необходимо прекратить прием препарата.
В ходе клинических исследований бессимптомное транзиторное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови по меньшей мере в 3 раза относительно

верхней границы диапазона референтных значений наблюдалось у <1 % участников, получавших препарат Риэко. При резких отклонениях показателей печеночных проб может потребоваться отмена препарата Риэко до нормализации этих показателей.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациенток с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени происходит увеличение уровня системного воздействия релуголикса (см. раздел 5.2.), тем не менее коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.2.). Количество релуголикса, удаляемое из организма путем гемодиализа, неизвестно.

Изменение характера менструальных кровотечений

Пациентки должны быть проинформированы о том, что в течение первых двух месяцев приема препарата Риэко может наблюдаться уменьшение объема менструальной кровопотери или аменорея.
В ходе осмотра на 24-й неделе у женщин, получавших препарат Риэко по поводу миомы матки, часто наблюдались аменорея (51,6 %) или циклические кровотечения (15,4 %), тогда как у остальных (31,9 %) отмечались нерегулярные кровотечения. Кроме того, во время осмотров на 52-й и 104-й неделях у 70,6 % и 58,3 % женщин, принимавших препарат Риэко, соответственно наблюдалась аменорея.
У большинства пациенток с эндометриозом (65,2 %) на 24-й неделе лечения наблюдалась аменорея. На 52-й и 104-й неделях их доля увеличилась до 76,6 % и 82,3 % соответственно.
При стойких обильных кровотечениях пациенткам необходимо сообщить об этом лечащему врачу.

Контрацептивные свойства препарата Риэко

Препарат Риэко обеспечивает надежный контрацептивный эффект при его использовании в течение не менее 1 месяца (см. раздел 4.2.). Однако женщин, способных к деторождению, следует предупредить о том, что овуляция возобновится вскоре после прекращения лечения. Таким образом, сразу после прекращения лечения женщине необходимо начать использовать альтернативные методы контрацепции.

Затруднение распознавания беременности

У женщин, принимающих препарат Риэко, часто наблюдается аменорея, уменьшение объема, интенсивности или длительности менструальных кровотечений.

Изменения характера менструального кровотечения могут затруднять своевременное распознавание беременности. При подозрении на наличие беременности следует выполнить тест на беременность, и в случае положительного результата — прекратить прием препарата Риэко.

Экспульсия миоматозного узла

Подслизистые миомы матки наблюдаются часто (у 15–20 % женщин с миомами матки), и иногда они могут пролабировать через шейку матки или изгоняться, что может сопровождаться преходящим усилением маточного кровотечения. Женщины с диагностированными подслизистыми миомами матки или подозрением на них должны быть проинформированы о возможности пролапса или экспульсии миоматозного узла во время приема препарата Риэко, поэтому в случае, если после улучшения симптомов на фоне лечения препаратом Риэко вновь возникает тяжелое кровотечение, им следует обратиться к своему лечащему врачу.

Депрессия

Женщины с депрессией в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением и прекращать лечение препаратом Риэко при рецидиве серьезного депрессивного эпизода. На

сегодняшний день объем имеющихся данных о взаимосвязи между приемом препарата Риэко или других препаратов, содержащих эстрадиол и прогестины, и развитием депрессии или ухудшением течения уже имеющейся у женщины депрессии ограничен. При появлении перепадов настроения и симптомов депрессии, в том числе вскоре после начала лечения, женщине необходимо обратиться к своему лечащему врачу.

Артериальная гипертензия

Хотя у многих женщин, принимающих препарат Риэко, отмечается небольшое повышение артериального давления, случаи клинически значимого повышения артериального давления наблюдаются редко. Однако при развитии стойкой клинически значимой артериальной гипертензии на фоне применения препарата Риэко следует назначить женщине гипотензивную терапию и оценить целесообразность дальнейшего приема препарата. Если прием препарата Риэко был временно прекращен, его можно возобновить при условии, что на фоне гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Заболевания желчного пузыря

Были получены сообщения о развитии или ухудшении течения таких состояний как заболевание желчного пузыря, желчнокаменная болезнь и холецистит при использовании эстрогенов или прогестагенов, в том числе препарата Риэко, однако связь этих заболеваний с приемом препарата Риэко не доказана.

Лабораторные анализы

Использование эстрогенов и прогестагенов может влиять на результаты ряда лабораторных исследований, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрацию в плазме крови транспортных белков, таких как кортикостероид-связывающий глобулин и фракции липидов/липопротеинов, некоторые показатели углеводного обмена и показатели свертывания крови и фибринолиза. Эти изменения лабораторных показателей, как правило, остаются в пределах диапазона нормальных значений.

Вспомогательные вещества

Препарат Риэко содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациенткам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Рекомендации в отношении лекарственных взаимодействий препарата Риэко основаны на исследованиях лекарственных взаимодействий отдельных компонентов, входящих в его состав.

Вероятность влияния других лекарственных препаратов на компоненты препарата Риэко

Релуголикс

Пероральные ингибиторы Р-гликопротеина (P-gp)

Не рекомендуется одновременное применение препарата Риэко с пероральными ингибиторами P-gp. Релуголикс является субстратом P-gp (см. раздел 5.2.), и в исследовании лекарственного взаимодействия релуголикса с эритромицином, умеренным ингибитором P-gp и цитохрома P450 (CYP) 3A4, площадь под фармакокинетической кривой (AUC) и

максимальная концентрация (C_{max}) релуголикса возрастали в 4,1 и 3,8 раза соответственно. Одновременное применение ингибиторов P-gp может приводить к увеличению экспозиции релуголикса. К таким препаратам относятся некоторые противомикробные лекарственные препараты (например, эритромицин, кларитромицин, гентамицин, тетрациклин), противогрибковые лекарственные препараты (кетоконазол, итраконазол), антигипертензивные лекарственные препараты (например, карведилол, верапамил), антиаритмические лекарственные препараты (например, амиодарон, дронедарон, пропафенон, хинидин), антиангинальные лекарственные препараты (например, ранолазин), циклоспорин, ингибиторы протеаз вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) или вируса гепатита С (HCV) (например, ритонавир, телапревир). Если одновременного применения с пероральными ингибиторами P-gp (например, азитромицин) 1 или 2 раза в сутки избежать невозможно, следует разделить прием препарата Риэко и ингибитора P-gp. Препарат Риэко необходимо принять в первую очередь, а ингибитор P-gp — не менее чем через 6 часов. Также необходимо осуществлять более тщательное наблюдение за пациентками в отношении развития нежелательных реакций.

Сильные индукторы цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) и/или P-gp

Одновременное применение препарата Риэко с сильными индукторами CYP3A4 и/или P-gp не рекомендуется. В клиническом исследовании взаимодействия с рифампицином, представляющим собой сильный индуктор CYP3A4 и P-gp, показатели C_{max} и AUC релуголикса снижались на 23 % и 55 %, соответственно. Лекарственные препараты, вызывающие сильную индукцию CYP3A4 и/или P-gp, такие как противосудорожные препараты (например, карбамазепин, топирамат, фенитоин, фенобарбитал, примидон, окскарбазепин, фелбамат), противомикробные лекарственные препараты (например, рифампицин, рифабутин, гризеофульвин), зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), бозентан и ингибиторы протеаз ВИЧ или вируса гепатита С (например, ритонавир, боцепревир, телапревир), а также ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренз), могут уменьшать плазменные концентрации релуголикса и приводить к снижению терапевтического эффекта.

Ингибиторы CYP3A4

Одновременное применение релуголикса с сильными ингибиторами CYP3A4, не ингибирующими P-gp (вориконазол), не приводило к клинически значимому увеличению экспозиции релуголикса. Кроме того, согласно результатам исследования взаимодействия, одновременное применение препарата Риэко с аторвастатином, представляющим собой слабый ингибитор фермента CYP3A4, не приводило к клинически значимому изменению экспозиции релуголикса.

Оценка влияния одновременного приема лекарственных препаратов на экспозицию релуголикса по результатам клинических исследований и рекомендации по применению обобщены в таблице 3.

Таблица 3. Влияние одновременного приема лекарственных препаратов на экспозицию релуголикса ($AUC_{0-\infty}$, C_{max}; в порядке убывания величины экспозиции) по данным клинических исследований и соответствующие рекомендации

Режим дозирования сопутствующего препарата	Режим дозирования релуголикса	Изменение $AUC_{0-\infty}$ релуголикса*	Изменение C_{max} релуголикса*	Рекомендации
Эритромицин 500 мг 4 р/сут многократно	40 мг однократно	Увеличение в 4,1 раза	Увеличение в 3,8 раза	Одновременное применение препарата Риэко с эритромицином и другими пероральными ингибиторами P-gp не рекомендуется.

Азитромицин 500 мг однократно	120 мг однократно**	Увеличение в 1,5 раза	Увеличение в 1,6 раза	Если одновременного применения с пероральными ингибиторами P-gp (например, азитромицином) один или два раза в сутки избежать нельзя, следует принять препарат Риэко в первую очередь, а ингибитор P-gp — не менее чем через 6 часов. Также необходимо осуществлять более тщательное наблюдение за пациентками в отношении развития нежелательных реакций.
Азитромицин 500 мг однократно через 6 часов после приема релуголикса		Увеличение в 1,4 раза	Увеличение в 1,3 раза	
Вориконазол 200 мг 2 р/сут многократно	40 мг однократно	Увеличение на 51%	Увеличение на 21%	При одновременном применении релуголикса с ингибиторами изофермента CYP3A4, не обладающими ингибирующим действием на P-gp, коррекция дозы не рекомендуется.
Флуконазол 200 мг 1 р/сут многократно	40 мг однократно	Увеличение на 19%	Увеличение на 44%	
Аторвастатин 80 мг 1 р/сут многократно	40 мг однократно	Снижение на 5%	Снижение на 22%	
Рифампицин 600 мг 1 р/сут многократно	40 мг однократно	Снижение на 55%	Снижение на 23%	Одновременное применение препарата Риэко с рифампицином и другими комбинированными индукторами P-gp и мощными индукторами изофермента CYP3A4 не рекомендуется, поскольку эффективность релуголикса, входящего в состав препарата Риэко, может быть снижена.

* Данные, представленные в виде кратного изменения, являются отношением значения показателя на фоне сопутствующей терапии к значению показателя при монотерапии релуголиксом. Данные, представленные в виде процентного изменения, являются разницей в процентах между значением показателя на фоне сопутствующей терапии и значением показателя при монотерапии релуголиксом.
** Взаимодействие с дозой 40 мг не изучалось, но предполагается, что влияние будет выражено сильнее.
AUC — площадь под фармакокинетической кривой; C_{max} — максимальная концентрация; 1 р/сут — один раз в сутки; 2 р/сут — два раза в сутки; 4 р/сут — четыре раза в сутки.

Эстрадиол и норэтистерона ацетат

Ингибиторы CYP3A4

Лекарственные препараты, ингибирующие активность печеночных ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, например, кетоконазол, могут повышать концентрацию циркулирующих эстрогена и норэтистерона, являющихся компонентами препарата Риэко.

Индукторы фермента CYP

Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может увеличиваться при одновременном применении субстанций с установленной способностью индуцировать ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, особенно ферменты системы цитохрома P450, например, противосудорожных средств (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) или противомикробных средств (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз).
Ритонавир, телапревир и нелфинавир, хотя и известны как сильные ингибиторы, также

являются индукторами и могут снижать экспозицию эстрогенов и прогестагенов.
Растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), могут индуцировать метаболизм эстрогенов и прогестагенов. Усиление метаболизма эстрогенов в клинических условиях может привести к снижению эффективности в отношении предотвращения потери костной ткани. В связи с этим длительное одновременное применение индукторов печеночных ферментов с препаратом Риэко не рекомендуется.

Вероятность влияния компонентов препарата Риэко на другие лекарственные препараты

Релуголикс

Релуголикс является слабым индуктором CYP3A4. После одновременного применения с релуголиксом в суточной дозе 40 мг значения AUC и C_{max} мидазолама, чувствительного субстрата CYP3A4, снижались на 18 % и 26 %, соответственно. Однако на основании данных клинического исследования с мидазоламом, клинически значимого влияния релуголикса на другие субстраты CYP3A4 не ожидается.
Релуголикс ингибирует белок резистентности рака молочной железы (BCRP) *in vitro*. Было проведено исследование его взаимодействия с розувастатином, являющимся субстратом BCRP и транспортного полипептида органических анионов 1B1 (OATP1B1). После одновременного применения с релуголиксом в суточной дозе 40 мг значения AUC и C_{max} розувастатина снижались на 13 % и 23 %, соответственно. Эти эффекты расцениваются как клинически незначимые, поэтому коррекция дозы розувастатина при одновременном применении с препаратом Риэко не требуется. Клиническое влияние препарата Риэко на другие субстраты BCRP не изучалось, и его значимость для других субстратов BCRP неизвестна.
Применение релуголикса в дозе 40 мг может вызывать сатурацию P-gp в кишечнике, поскольку релуголикс обладает сверхлинейной дозозависимой фармакокинетикой в диапазоне доз 10–120 мг, что может увеличивать всасывание одновременно применяемых препаратов, представляющих собой чувствительные субстраты P-gp. При одновременном применении с релуголиксом клинически значимых изменений в фармакокинетике дабигатрана этексилата (субстрата P-gp) не наблюдалось. Клинически значимого влияния релуголикса на другие субстраты P-gp не ожидается.

Эстрадиол и норэтистерона ацетат

Лекарственные препараты, содержащие эстрогены и прогестагены, могут влиять на метаболизм некоторых других действующих веществ. Соответственно, при одновременном применении с препаратом Риэко их концентрации в плазме крови могут увеличиваться (например, циклоспорин) или уменьшаться (например, ламотриджин). Может потребоваться коррекция дозы этих лекарственных препаратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

При приеме в рекомендованной дозе препарат Риэко ингибирует овуляцию у женщин и обеспечивает надежный контрацептивный эффект. Рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции в течение 1 месяца после начала лечения и на протяжении 7 дней после двух или более пропущенных подряд таблеток. Одновременное применение гормональных контрацептивов противопоказано (см. раздел 4.3.).
Женщин с детородным потенциалом следует предупредить о том, что овуляция возобновится вскоре после прекращения приема препарата Риэко. Перед отменой препарата с пациенткой необходимо обсудить использование надлежащих методов контрацепции, а сразу после прекращения лечения женщине необходимо начать применение альтернативных средств контрацепции (см. раздел 4.4.).

Беременность

Данные о применении релуголикса у беременных женщин ограничены. Исследования на животных показали, что релуголикс на ранних сроках беременности может увеличивать риск ранней потери беременности (см. раздел 5.3.). Принимая во внимание фармакологические эффекты препарата, нельзя исключить его нежелательное влияние на течение беременности.
Применение препарата Риэко во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3.). При наступлении беременности применение препарата должно быть прекращено.
По всей вероятности, риск вредного воздействия на детей, рожденных женщинами, непреднамеренно принимавшими комбинированные пероральные контрацептивы (содержащие эстрогены и прогестагены) на ранних сроках беременности, незначителен или отсутствует. При возобновлении приема препарата Риэко необходимо учитывать высокий риск развития ВТЭ в послеродовом периоде (см. раздел 4.4.).

Лактация

Результаты доклинических исследований показали, что релуголикс выделяется с грудным молоком лактирующих крыс (см. раздел 5.3.). Данные о присутствии релуголикса или его метаболитов в грудном молоке женщин и влиянии препарата на здоровье детей, находящихся на грудном вскармливании, отсутствуют. Известно, что у женщин, получающих терапию эстроген-прогестагенными препаратами, последние обнаруживаются в грудном молоке. Влияние препарата Риэко на новорожденных/младенцев не может быть исключено.
На время применения препарата Риэко и в течение 2 недель после его отмены грудное вскармливание противопоказано (см. раздел 4.3.).

Фертильность

Препарат Риэко ингибирует овуляцию и часто вызывает аменорею. Овуляция и менструальное кровотечение возобновятся вскоре после прекращения лечения (см. раздел 5.1.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Риэко не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациенток, получавших препарат для лечения миомы матки или эндометриоза, были головная боль (13,2 %), «приливы» (10,3 %) и маточные кровотечения (5,8 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицировали по системно-органным классам и частоте с использованием следующих категорий:

очень часто (≥ 1/10),

часто (≥ 1/100, но < 1/10),

нечасто (≥ 1000, но < 1/100),

редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000),

очень редко (< 1/10 000),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациенток с миомой матки и эндометриозом

Психические нарушения	
Часто	Раздражительность Снижение либидо*
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головная боль
Часто	Головокружение
Нарушения со стороны сосудов	
Очень часто	Приливы
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Тошнота
Нечасто	Расстройство пищеварения
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Алопеция Гипергидроз Ночная потливость
Нечасто	Ангионевротический отек Крапивница
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
Часто	Артралгия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Часто	Маточные кровотечения** Сухость в области влагалища и наружных половых органов
Нечасто	Кисты молочных желез Экспульсия миоматозного узла матки

*включая снижение либидо, отсутствие либидо и нарушение либидо

** включая менорргагии (обильные менструальные кровотечения) и метрорргагии (межменструальные кровотечения), вагинальное кровотечение, маточное кровотечение, полименорею и нерегулярные менструальные кровотечения

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Интернет-сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения
ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Отдел мониторинга безопасности лекарств
Телефон: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05
Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am
Интернет-сайт: http://www.pharm.am

Республика Беларусь
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а
Отдел фармаконадзора
Телефон: +375 17 242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Интернет-сайт: https://www.rceth.by

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13
Телефон: +7 7172 235 135
Электронная почта: pdlc@dari.kz
Интернет-сайт: https://www.ndda.kz

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044 г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Телефон: 0800 800-26-26
Электронная почта: pharm@dlsmi.kg
Интернет-сайт: http://www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Здоровые мужчины и женщины однократно принимали релуголикс в дозе до 360 мг (в 9 раз больше рекомендованной клинической дозы 40 мг), в целом, препарат хорошо переносился.
В ходе клинических исследований релуголикса в комбинации с эстрадиолом и норэтистерона ацетатом были зарегистрированы случаи приема препарата в дозах, двукратно превышающих терапевтические, без развития каких-либо нежелательных явлений.

Симптомы

Передозировка эстрадиолом и норэтистерона ацетатом может вызвать тошноту и рвоту, а у женщин может отмечаться кровотечение отмены.

Лечение

В случае передозировки рекомендуется поддерживающая терапия. Количество релуголикса, эстрадиола или норэтистерона, удаляемое из организма путем гемодиализа, неизвестно.

Дети

Случаев серьезных нарушений здоровья у детей младшего возраста, случайно проглотивших большие количества лекарственных препаратов, содержащих эстрогены, зарегистрировано не было.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гормоны гипофиза и гипоталамуса и их аналоги; гормоны гипоталамуса; антигонадотропин-рилизинг гормоны.

Код АТХ: H01CC54.

Механизм действия

Релуголикс является непептидным антагонистом рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), который связывается с рецепторами ГнРГ в передней доле гипофиза и ингибирует их активность. У человека ингибирование рецепторов ГнРГ приводит к дозозависимому уменьшению секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) клетками передней доли гипофиза. В результате снижаются концентрации циркулирующих ЛГ и ФСГ. На фоне снижения концентрации ФСГ отсутствует рост и развитие фолликулов в яичниках, что подавляет продукцию эстрогенов. Отсутствие пика секреции ЛГ препятствует овуляции и последующему образованию желтого тела, соответственно, выработка прогестерона не происходит. Таким образом, препарат Риэко обеспечивает надежный контрацептивный эффект при условии применения в течение не менее 1 месяца (см. раздел 4.2.).
Эстрадиол в составе препарата идентичен эндогенно продуцируемому гормону и является мощным агонистом подтипов ядерных рецепторов эстрогенов (РЭ). Экзогенное поступление эстрадиола в организм уменьшает выраженность клинических проявлений дефицита эстрогенов, в частности вазомоторных симптомов, и препятствует снижению минеральной плотности костной ткани.
Норэтистерона ацетат является синтетическим прогестагеном. Поскольку эстрогены способствуют росту эндометрия, терапия эстрогенами в режиме монотерапии повышает риск гиперплазии и рака эндометрия. Добавление прогестагена снижает индуцированный эстрогенами риск гиперплазии эндометрия у женщин с сохраненной маткой.

Фармакодинамические эффекты

Влияние на секрецию гормонов гипофизом и яичниками

После применения релуголикса происходит быстрое дозозависимое уменьшение концентраций циркулирующих ЛГ, ФСГ и эстрадиола. Близкое к максимальному снижение концентрации эстрадиола отмечается при приеме препарата в дозе 40 мг до уровня, характерного для состояния постменопаузы. По данным клинических исследований, средние концентрации эстрадиола при приеме препарата Риэко стабильно поддерживались на уровне, который как минимум на 10 пг/мл превышал уровень такового на фоне монотерапии релуголиксом. В клинических исследованиях 3 фазы по изучению препарата Риэко у пациенток с миомой матки медианные концентрации эстрадиола до приема препарата через 24 недели составили приблизительно 33 пг/мл, а у женщин с эндометриозом — приблизительно 38 пг/мл, что соответствовало уровню, характерному для ранней фолликулярной фазы менструального цикла. Концентрации прогестерона в обоих популяциях на фоне терапии препаратом Риэко поддерживались на уровне <3,0 нг/мл.

Влияние на овуляцию

В одном когортном исследовании с участием здоровых женщин, не достигших менопаузы, применение препарата Риэко один раз в сутки в течение 84 дней вело к существенному подавлению роста фолликулов на протяжении всего периода лечения (средние размеры доминантного фолликула составляли около 6 мм), при этом подавление овуляции согласно оценке по шкале Хугланда — Скоуби наблюдалось у 100% женщин. После прекращения лечения препаратом Риэко у всех обследованных женщин (66 из 67) отмечалось восстановление овуляции в течение 43 дней (в среднем в течение 23,5 дней).

Клиническая эффективность и безопасность

Миома матки

Эффективность и безопасность терапии в течение 24 недель

Эффективность и безопасность терапии препаратом Риэко у пациенток с миомой матки при его применении один раз в сутки была изучена в ходе двух репликативных 24-недельных международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием женщин в возрасте 18–50 лет с обильными менструальными кровотечениями, связанными с миомой матки (Исследования L1 и L2). Критериями включения в исследование были наличие миомы матки, подтвержденное с помощью УЗИ, и объем менструальной кровопотери (МКП), составляющий ≥ 80 мл (методом определения щелочного гематина).

В обоих исследованиях было предусмотрено 3 группы лечения: женщины были рандомизированы в группы лечения релуголиксом в дозе 40 мг в комбинации с эстрадиолом в дозе 1 мг и норэтистерона ацетатом в дозе 0,5 мг (E2/NETA) (препарат Риэко) в течение 24 недель, или плацебо в течение 24 недель или релуголиксом в дозе 40 мг в течение 12 недель с последующим переводом на комбинированную терапию релуголиксом в дозе 40 мг и E2/NETA в течение 12 недель. Медиана возраста женщин составила 42 года, средний индекс массы тела составил 31,7 кг/м^2. Приблизительно 49,4 % женщин были чернокожими, 44,7 % — представительницами европеоидной расы, и 5,9 % имели другую расовую принадлежность.

Лечение обильных менструальных кровотечений

В обоих исследованиях статистически достоверно более высокий процент женщин, ответивших на лечение (объем МКП <80 мл и уменьшение объема МКП относительно исходного уровня минимум на 50%), был зарегистрирован в группе лечения препаратом Риэко по сравнению с группой плацебо (таблица 5). Уменьшение объема МКП наблюдалось уже при первом обследовании участниц (неделя 4). Результаты анализа других вторичных конечных точек, связанных с маточными кровотечениями, представлены в таблице 5. Все основные вторичные конечные точки контролировались по уровню достоверности альфа.

Таблица 5. Результаты анализа первичной и выбранных вторичных конечных точек эффективности в исследованиях L1 и L2 (миома матки).

	Исследование L1		**Исследование L2**	
	Риэко (N = 128)	**Плацебо (N = 127)**	**Риэко (N = 125)**	**Плацебо (N = 129)**
Количество (%) женщин, ответивших на лечение[a,b]	94 (73,4 %)	24 (18,9 %)	89 (71,2 %)	19 (14,7 %)
Количество (%) женщин с объемом МКП <80 мл	97 (75,8 %)	34 (26,8 %)	97 (73,6 %)	25 (19,4 %)
Количество (%) женщин с уменьшением объема МКП на ≥50%	101 (78,9 %)	28 (22,1 %)	96 (76,8 %)	28 (21,7 %)
Количество (%) женщин с аменореей[b,c]	67 (52,3 %)	7 (5,5 %)	63 (50,4 %)	4 (3,1 %)
Количество (%) женщин с повышением уровня гемоглобина на >2 г/л[d]	15 (50,0 %)	5 (21,7 %)	19 (61,3 %)	2 (5,4 %)
Количество (%) женщин с оценкой по шкале NRS ≤1[b,e]	25 (43,1 %)	7 (10,1 %)	32 (47,1 %)	14 (17,1 %)
Процентное изменение объема первичного миоматозного узла, % (см^3)	–12,4 (5,62)	–0,3 (5,40)	–17,4 (5,93)	–7,4 (5,92)
Процентное изменение объема матки, % (см^3)	–12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	–13,8 (3,39)	–1,5 (3,37)

[a] Ответом на лечение считалось уменьшение объема МКП <80 мл и уменьшение объема МКП как минимум на 50% относительно исходного значения в течение последних 35 дней лечения.

[b] p-значение <0,0001 при сравнении группы препарата Риэко с группой плацебо после стратификации по объему МКП на исходном уровне (<225 мл, ≥225 мл) и географическому региону (Северная Америка, остальные страны мира).

[c] Аменореей считалось отсутствие месячных кровотечений, наличие мажущих кровянистых выделений или минимального кровотечения (объем МКП <5 мл) с подтвержденной приверженностью по данным электронного дневника (eDiary) на двух визитах подряд.

[d] У женщин с исходным уровнем гемоглобина ≤10,5 г/л

[e] У женщин с умеренным или тяжелым болевым синдромом на исходном уровне

Сокращения: МКП — менструальная кровопотеря; NRS — цифровая рейтинговая шкала

Эндометриоз

Эффективность и безопасность терапии в течение 24 недель

Эффективность и безопасность терапии препаратом Риэко при его применении один раз в сутки у пациенток с эндометриозом были изучены в ходе двух 24-недельных международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с повторяющимся дизайном с участием женщин в возрасте 18–50 лет с умеренным или выраженным болевым синдромом, связанным с эндометриозом (исследования S1 и S2). Критериями включения в исследования были наличие эндометриоза, подтвержденного непосредственной визуализацией во время хирургического вмешательства и (или) гистологическим исследованием, и наличие умеренного или выраженного болевого синдрома, оцениваемого по 11-балльной цифровой рейтинговой шкале (NRS).
В обоих исследованиях было предусмотрено три группы лечения. Женщины были рандомизированы в группы лечения релуголиксом в дозе 40 мг в комбинации с эстрадиолом в дозе 1 мг и норэтистерона ацетатом в дозе 0,5 мг (E2/NETA) (препарат Риэко) в течение 24 недель, или плацебо в течение 24 недель, или релуголиксом в дозе 40 мг в течение 12 недель с последующим переводом на комбинированную терапию релуголиксом в дозе 40 мг и E2/NETA в течение 12 недель. Пациенток включали в исследования при наличии умеренного или выраженного болевого синдрома до начала скрининга, который сохранялся после завершения вводного периода (то есть как минимум в течение двух циклов подряд). Большинство (83,2 %) участниц исследований S1 и S2 ранее перенесли операцию/инвазивное вмешательство по поводу эндометриоза. Только 8 % участниц исследований не проходили консервативного или хирургического лечения до включения в исследования. В начале исследований большинство пациенток (92,6 %) принимали анальгетики для устранения тазовой боли, в том числе 29,1 % пациенток в исследовании S1 и 48,4 % пациенток в исследовании S2 принимали опиоидные анальгетики. Другими наиболее часто применяемыми препаратами для лечения эндометриоза были диеногест (19,4 %), комбинированные пероральные контрацептивы (15,2 %) и агонисты ГнРГ (7,6 %). Медиана возраста женщин составила 34 года, средний индекс массы тела — 26 кг/м^2. Приблизительно 91 % женщин были представительницами европеоидной расы, 6 % — чернокожими, а 3 % имели другую расовую принадлежность.

Уменьшение дисменореи и тазовой боли, не связанной с менструацией

В исследованиях S1 и S2 были предусмотрены две комбинированные первичные конечные точки, включавшие в себя два анализа женщин, ответивших на лечение. В обоих исследованиях наблюдалось статистически значимое увеличение доли пациенток, ответивших на лечение. Ответом на лечение считалось снижение оценки дисменореи как минимум на 2,8 балла и снижение оценки тазовой боли, не связанной с менструацией, как минимум на 2,1 балла за последние 35 дней лечения без увеличения потребления анальгетиков (ибупрофена или опиоидов) (таблица 6).

Таблица 6. Результаты оценки двух комбинированных первичных конечных точек эффективности в исследованиях S1 и S2 (эндометриоз)

Определение конечной точки	**Исследование S1**		**Исследование S2**	
	Риэко (N = 212)	**Плацебо (N = 212)**	**Риэко (N = 206)**	**Плацебо (N = 204)**
Количество (%) пациенток, ответивших на лечение, по оценке дисменореи[a,c]	158 (74,5 %)	57 (26,9 %)	155 (75,2 %)	62 (30,4 %)
Количество (%) пациенток, ответивших на лечение, по оценке	124 (58,5 %)	84 (39,6 %)	136 (66,0 %)	87 (42,6 %)

тазовой боли, не связанной с менструацией (НМТБ)[b,c]				

[a] Пациентки считались ответившими на лечение при снижении оценки дисменореи по шкале NRS не менее чем на 2,8 балла без увеличения потребности в анальгетиках, разрешенных к применению в исследовании, для купирования тазовой боли к неделе 24 /завершению лечения.
[b] Пациентки считались ответившими на лечение при снижении оценки НМТБ по шкале NRS не менее чем на 2,1 балла без увеличения потребности в анальгетиках, разрешенных к применению в исследовании, для купирования тазовой боли к неделе 24 / завершению лечения.
[c] *P*-значение <0,0001 для сравнения препарата Риэко с плацебо с поправкой на исходную балльную оценку боли, время, прошедшее с первичной постановки хирургического диагноза эндометриоза, и географический регион.
Сокращения: N — количество пациенток; НМТБ — тазовая боль, не связанная с менструацией; NRS — цифровая рейтинговая шкала (0 баллов = боль отсутствует; 10 баллов= сильнейшая боль, какую можно представить).

Результаты оценки ключевых вторичных конечных точек эффективности представлены в таблице 7. Все ключевые вторичные конечные точки контролировались по уровню достоверности альфа.

Таблица 7. Результаты анализа избранных вторичных конечных точек эффективности в исследованиях S1 и S2 (эндометриоз).

Определение конечной точки	**Исследование S1**		**Исследование S2**	
	Риэко (N = 212)	**Плацебо (N = 212)**	**Риэко (N = 206)**	**Плацебо (N = 204)**
Изменение оценки по шкале боли опросника EHP-30, МНК-среднее (SE)[a,b]	–33,8 (1,83)	–18,7 (1,83)	–32,2 (1,68)	–19,9 (1,69)
Изменение средней оценки дисменореи по шкале NRS, МНК-среднее (SE)[a,b]	–5,1 (0,19)	–1,8 (0,19)	–5,1 (0,19)	–2,0 (0,19)
Изменение средней оценки НМТБ по шкале NRS, МНК-среднее (SE)[a,b]	–2,9 (0,18)	–2,0 (0,18)	–2,7 (0,17)	–2,0 (0,17)
Изменение средней оценки диспареунии по шкале NRS, МНК-среднее (SE)[a,b]	–2,4 (0,21)	–1,7 (0,22)	–2,4 (0,19)	–1,9 (0.19)
Доля пациенток, не применявших разрешенные протоколом опиоидные анальгетики для устранения боли, связанной с эндометриозом, n (%)[c]	182 (85,8 %)	162 (76,4 %)	169 (82,0 %)	135 (66,2 %)

[a] МНК-средние рассчитаны с использованием модели смешанных эффектов, в которой лечение, исходное значение, визит, географический регион (Северная Америка, остальные страны мира), время, прошедшее после установления хирургического диагноза эндометриоза (<5 лет, ≥ 5 лет) и соотношение эффекта с лечением в зависимости от визита (treatment-by-visit interaction) были включены в качестве фиксированных эффектов; визит также был включен как случайный эффект для каждой пациентки. Была принята неструктурированная ковариационная матрица.
[b] Изменение исходного значения к неделе 24 / ЗЛ.
[c] На неделе 24 / ЗЛ.
Сокращения: ЗЛ — завершение лечения; МНК — метод наименьших квадратов; N — количество пациенток; НМТБ — тазовая боль, не связанная с менструацией; NRS — цифровая рейтинговая шкала; SE — стандартная ошибка.

Измерения минеральной плотности костной ткани (МПК) в течение 104 недель

Влияние препарата Риэко на МПК оценивали с помощью DXA-сканирования на неделе 12, 24, 36, 52 и 104. В общей сложности в 28-недельное открытое несравнительное расширенное исследование препарата Риэко (исследование L3), в котором все женщины получали препарат Риэко, было включено 477 женщин с миомой матки, завершивших 24-недельные опорные исследования (исследование L1 и L2). 228 женщин, завершивших расширенное исследование, были включены в дополнительное 52-недельное исследование (исследование с рандомизированной отменой препарата) и повторно рандомизированы в группу препарата Риэко или плацебо. В общей сложности 802 женщины с эндометриозом, завершившие участие в 24-недельных опорных исследованиях (исследованиях S1 и S2), были включены в исследование продолжения терапии (исследование S3), в рамках которого все пациентки получали препарат Риэко.

Оценки МПК за 104 недели у женщин с миомой матки и эндометриозом приведены в таблице 8.

Таблица 8. Измерения минеральной плотности костной ткани (МПК) за 104 недели у пациенток с миомой матки и эндометриозом

	Риэко (N = 672*)	***Плацебо (N = 672*)***
Поясничный отдел позвоночника (L1–L4)		
Исследования L1 и L2, S1 и S2		
Неделя 12		
N	553	545
Изменение МНК-среднего (%)[a]	–0,56	0,15
(95 % ДИ)	(–0,77; –0,36)	(–0,05; 0,36)
Неделя 24		
N	528	516
Изменение МНК-среднего (%)[a]	–0,59	0,13
(95 % ДИ)	(–0,82; –0,37)	(–0,09; 0,36)
Исследования L3 и S3	***Риэко***	***Плацебо → Риэко***
Неделя 36		
N	387	379
Изменение МНК-среднего (%)[a]	–0,66	–0,00
(95 % ДИ)	(–0,93; –0,40)	(–0,27; 0,26)
Неделя 52		
N	365	351
Изменение МНК-среднего (%)[a]	–0,69	–0,30
(95 % ДИ)	(–1,00; –0,38)	(–0,61; 0,01)
Исследование с рандомизированной отменой препарата и исследование S3	***Риэко***	***Плацебо[b]***
Неделя 104		
N	221	229
Изменение МНК-среднего (%)[a]	–0,40	–0,18
(95 % ДИ)	(–0,82; 0,02)	(–0,60; 0,23)

* количество пациенток, изначально включенных в анализ
Сокращения: МНК — метод наименьших квадратов; ДИ — доверительный интервал; N — количество пациенток.
[a] Процентное изменение от исходного значения.
[b] Большинство пациенток, рандомизированных в группу плацебо исследования с рандомизированной отменой препарата, принимали препарат Риэко примерно в течение двух циклов после возобновления обильных менструальных кровотечений.

В группе препарата Риэко процентное изменение МНК-среднего для МПК в поясничном отделе позвоночника к 52-й и 104-й неделе составило –0,69 % и –0,40 % соответственно.
В течение 12 месяцев после прекращения приема препарата Риэко у всех женщин с эндометриозом, имевших критерии потери МПК, наблюдалось восстановление или тенденция к восстановлению МПК в поясничном отделе позвоночника.

Оценка МПК у женщин с миомой матки или эндометриозом, получавших релуголикс в виде монотерапии в течение 12 недель

У женщин, получавших релуголикс в виде монотерапии в течение 12 недель в рамках исследований L1, L2, S1 и S2 показатели МПК в поясничном отделе позвоночника снизились относительно исходного уровня на –1,86 %. Различия в процентном изменении показателей МПК у женщин, получавших препарат Риэко и релуголикс в виде монотерапии, на 12-й неделе были статистически значимыми, что свидетельствует об эффективности применения релуголикса в комбинации с E2/NETA (препарат Риэко) в целях минимизации потери костной ткани.
Для анализа влияния препарата Риэко на процентное изменение МПК в течение 52-недельного курса лечения было проведено наблюдательное исследование с участием подобранных по возрасту женщин с нелеченой миомой матки, цель которого заключалась в продольной оценке МПК у женщин, не достигших менопаузы, в возрасте 18–50 лет (исследование естественного развития заболевания). За 52 недели наблюдения в когорте препарата Риэко отмечались минимальные изменения МПК по сравнению с контрольной когортой подобранных по возрасту женщин, не достигших менопаузы, с миомой матки или эндометриозом.

Влияние на эндометрий

В клинических исследованиях у женщин, принимавших препарат Риэко до 52 недель, не было выявлено ни одного случая гиперплазии эндометрия или рака эндометрия по результатам биопсии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические показатели релуголикса, эстрадиола (E2), общего эстрона (E1) и норэтистерона (NET) после однократного приема препарата Риэко внутрь натощак здоровыми женщинами в постменопаузе представлены в таблице 9.

Таблица 9. Фармакокинетические показатели релуголикса, эстрадиола, общего эстрона и норэтистерона у женщин в постменопаузе

	Релуголикс	**Эстрадиол (E2)**	**Неконъюгированный эстрон (E1)**	**Норэтистерон (NET)**
$AUC_{0-\infty}$ (нг·ч/мл или пг·ч/мл)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4126 (1650)	17,5 (8,46)
C_{max} (нг/мл или пг/мл)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T_{max} (ч)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
Терминальный $t_{1/2}$ (ч)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Сокращения: $AUC_{0-\infty}$ — площадь под кривой «концентрация-время» от точки 0 с экстраполяцией на бесконечность; C_{max} — максимальная наблюдаемая концентрация; E1 — эстрон; E2 — эстрадиол; NET —

норэтистерон; T_{max} — время до достижения максимальной наблюдаемой концентрации; $t_{1/2}$ — период полувыведения

Примечание. В таблице приведены фармакокинетические параметры, скорректированные с учетом исходных значений, для эстрадиола и неконъюгированного E1. Представлены арифметические средние и стандартные отклонения, за исключением t_{max}, для которого приведены медиана и диапазон значений (минимум, максимум). $AUC_{0-\infty}$ приведена в нг·ч/мл для релуголикса и NET, и в пг·ч/мл — для неконъюгированного E2 и неконъюгированного E1. C_{max} приведена в нг/мл для релуголикса и NET, и в пг/мл — для неконъюгированного E2 и неконъюгированного E1.

Фармакокинетические показатели релуголикса, эстрадиола (E2), общего эстрона (E1) и норэтистерона (NET) в равновесном состоянии после приема препарата Риэко 1 раз в сутки в течение 6 недель здоровыми женщинами, не достигшими менопаузы, представлены в таблице 10.

Таблица 10. Фармакокинетические показатели релуголикса, эстрадиола, общего эстрона и норэтистерона после многократного приема препарата Риэко женщинами, не достигшими менопаузы

	Релуголикс	**Эстрадиол (E2)**	**Неконъюгированный эстрон (E1)**	**Норэтистерон (NET)**
$AUC_{0–24}$ (нг·ч/мл или пг·ч/мл)	157 (94,7)	784 (262)	4450 (1980)	25,5 (11,4)
C_{max} (нг/мл или пг/мл)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T_{max} (ч)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
Эффективный $t_{1/2}$ (ч)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Сокращения: $AUC_{0–24}$ — площадь под кривой «концентрация-время» в течение интервала между приемами препарата (24 часа); C_{max} — максимальная наблюдаемая концентрация; E1 — эстрон; E2 — эстрадиол; NET — норэтистерон; t_{max} — время до достижения максимальной наблюдаемой концентрации.

Примечание. Представлены арифметические средние значения и стандартные отклонения, за исключением t_{max}, для которого приведены медиана и диапазон значений (минимум, максимум). AUC_{0-24} приведена в нг·ч/мл для релуголикса и NET, и в пг·ч/мл — для неконъюгированного E2 и неконъюгированного E1. C_{max} приведена в нг/мл для релуголикса и NET, и в пг/мл — для неконъюгированного E2 и неконъюгированного E1. Эффективный период полувыведения релуголикса оценивали с помощью коэффициентов накопления на основании значений AUC после многократного применения препарата в дозе 40 мг.

Абсорбция

Абсорбция релуголикса после перорального приема главным образом опосредуется эффлюксным транспортером P-gp, субстратом которого является релуголикс. После перорального применения релуголикс быстро абсорбируется, первый пик наблюдается через 0,25 часа после приема, затем на протяжении до 12 часов после приема регистрируются еще один или несколько пиков абсорбции. Абсолютная биодоступность релуголикса составляет 11,6 %. После приема препарата Риэко вместе с высококалорийной пищей с большим содержанием жиров $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} релуголикса уменьшались на 38 % и 55 %, соответственно, по сравнению с приемом препарата натощак.

После однократного перорального приема препарата Риэко натощак отмечалось медленное увеличение концентрации неконъюгированного эстрадиола, при этом его средние концентрации достигали пиковых значений через 8 часов после приема. В случае приема препарата Риэко после употребления высококалорийной пищи с большим содержанием жиров она не оказывала никакого клинически значимого влияния на уровень системного воздействия эстрадиола или метаболитов эстрогенов.

После перорального приема норэтистерона ацетат подвергается быстрой биотрансформации в кишечнике и печени с образованием норэтистерона (NET). После однократного перорального приема препарата Риэко натощак концентрации NET достигали порога количественного определения через 0,5 часов после приема с быстрым последующим увеличением и достижением пиковых значений в течение 1 часа.

Влияние приема пищи

Одновременное применение с пищей вело к уменьшению AUC и C_{max} релуголикса на 38 % и 55 %, соответственно, по сравнению с приемом препарата натощак, однако соответствующее уменьшение уровня системного воздействия релуголикса считается клинически незначимым. Какого-либо клинически значимого влияния приема пищи на уровни системного воздействия эстрадиола, метаболитов эстрогенов или норэтистерона выявлено не было.

Распределение

Релуголикс на 68–71 % связывается с белками плазмы крови, при этом среднее соотношение его содержания в цельной крови и плазме крови, составляет 0,78. Циркулирующие в крови эстрадиол и норэтистерон в аналогичной степени связываются с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ; 36–37 %) и альбумином (61 %), тогда как примерно 1–2% препарата находится в свободной форме. Значение кажущегося объема распределения (Vz) 19×10^3 л, полученное в исследовании абсолютной биодоступности после внутривенного введения препарата, указывает на широкое распределение релуголикса по тканям. Экзогенный и эндогенный эстрадиол распределяются одинаковым образом. Эстрогены широко распределяются в организме и в основном обнаруживаются в повышенных концентрациях в органах, являющихся мишенями для воздействия половых гормонов.

Биотрансформация

Исследования in vitro показали, что основными ферментами цитохромной системы, участвующими в общем окислительном метаболизме релуголикса в печени, были: CYP3A4/5(45 %)>CYP2C8(37 %)>CYP2C19(<1 %) с образованием окислительных метаболитов, метаболита-A и метаболита-B, под влиянием CYP3A4/5 и CYP2C8 соответственно.
Экзогенный и эндогенный эстрадиол метаболизируются одинаковым образом. Метаболизм эстрадиола происходит, главным образом, в печени и кишечнике, но также и в органах-мишенях с образованием менее активных или неактивных метаболитов, включая эстрон, катехолэстрогены и различные сульфаты и глюкурониды эстрогенов. Эстрогены экскретируются с желчью, гидролизуются и реабсорбируются (энтерогепатическая циркуляция) и выводятся из организма преимущественно с мочой в биологически неактивной форме. Окисление эстрона и эстрадиола происходит с участием ферментов системы цитохрома P450, главным образом CYP1A2, CYP1A2 (внепеченочный метаболизм), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 и CYP2C9.
Наиболее важными метаболитами норэтистерона являются изомеры 5-альфа-дигидронорэтистерона и тетрагидронорэтистерона, которые выделяются преимущественно с мочой в виде конъюгатов с сульфатами или глюкуронидами.

Элиминация

После абсорбции приблизительно 20 % релуголикса элиминируется из организма в неизменном виде с мочой и 80 % подвергается метаболизму различными второстепенным путями и/или выводится с желчью в виде неизмененного действующего вещества. Приблизительно 38 % от принятой дозы выводится в виде метаболитов (помимо метаболита-C) с калом и мочой. Метаболит-C, который образуется под влиянием кишечной микрофлоры, является основным метаболитом, обнаруживаемым в кале (51 %), и в дальнейшем является показателем неабсорбированного действующего вещества.
Средняя длительность терминальных периодов полувыведения ($t_{1/2}$) релуголикса, эстрадиола и норэтистерона после однократного приема таблетки препарата Риэко составляет 61,5 часа, 16,6 часа и 10,9 часа соответственно. Равновесное состояние релуголикса достигается через 12–13 дней ежедневного однократного применения. При приеме один раз в сутки релуголикс характеризуется приблизительно 2-кратной степенью накопления, что соответствует

примерно 25-часовому эффективному периоду полувыведения и подтверждает возможность применения препарата один раз в сутки.
Накопление E2 и NET при приеме один раз в сутки варьируется от 33 % до 47 %, хотя при одновременном применении с релуголиксом, являющимся слабым индуктором кишечного (пресистемного) метаболизма, опосредованного CYP3A, можно ожидать, что накопление E2 не изменится или немного уменьшится.

Линейность (нелинейность)

Релуголикс характеризуется сверхлинейным дозозависимым увеличением уровня системного воздействия в диапазоне доз 1–80 мг, что становится наиболее заметным при его приеме в дозах, превышающих 20 мг; при этом считается, что это связано с сатурацией кишечного P-gp и соответственным увеличением биодоступности препарата при приеме внутрь.
Фармакокинетические свойства релуголикса при приеме 1 раз в сутки в дозе 40 мг не зависят от времени.

Особые группы пациентов

Этнические группы

Различий в отношении фармакокинетических параметров при однократном приеме препарата между здоровыми добровольцами из Китая и стран Европы выявлено не было, что указывает на отсутствие этнической чувствительности фармакокинетики релуголикса. Результаты популяционного ФК анализа указывают на отсутствие клинически значимых различий в уровне системного воздействия релуголикса в зависимости от возраста, расовой или этнической принадлежности, массы тела или ИМТ. Поскольку как эстрадиол, так и норэтистерона ацетат являются хорошо изученными компонентами комбинированных гормональных препаратов, никаких исследований в особых группах пациентов не проводилось.

Почечная недостаточность

После однократного приема релуголикса в дозе 40 мг пациентами с почечной недостаточностью тяжелой степени отмечалось увеличение $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} в 1,5 и 1,1 раза, соответственно, по сравнению со здоровыми участниками с нормальной функцией почек в контрольной группе. После однократного приема релуголикса в дозе 40 мг пациентами с почечной недостаточностью средней степени тяжести отмечалось увеличение обоих ФК показателей ($AUC_{0-\infty}$ и C_{max}) в 1,5 раза по сравнению со здоровыми участниками с нормальной функцией почек в контрольной группе. По данным анализа популяционной фармакокинетической модели нарушение функции почек легкой степени не являлась значимой ковариатой ни для одного из ФК параметров релуголикса. Следует с осторожностью применять препарат Риэко у пациенток с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (см. раздел 4.4.), коррекция дозы у пациенток с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени не требуется (см. раздел 4.2.).
Влияние терминальной почечной недостаточности (вне зависимости от проведения гемодиализа) на фармакокинетику эстрадиола, норэтистерона и релуголикса, являющихся компонентам препарата Риэко, у женщин, не достигших менопаузы, не изучено. Количество релуголикса, эстрадиола или норэтистерона, удаляемое из организма путем гемодиализа, неизвестно.

Печеночная недостаточность

Препарат Риэко не должен применяться у пациенток с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3.). У пациенток с печеночной недостаточностью легкой или средней степени коррекция дозы препарата Риэко не требуется (см. раздел 4.2.). После однократного приема релуголикса в дозе 40 мг пациентами с печеночной недостаточностью легкой степени отмечалось уменьшение $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} на 31 % и 24 % соответственно, по сравнению со

здоровыми участниками группы контроля с нормальной функцией печени. После однократного приема релуголикса в дозе 40 мг пациентами с печеночной недостаточностью средней степени $AUC_{0-\infty}$ уменьшалась на 5 %, а C_{max} увеличивалась в 1,2 раза по сравнению со здоровыми участниками с нормальной функцией печени в контрольной группе.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования применения релуголикса в комбинации с эстрадиолом и норэтистерона ацетатом не проводились. В стандартных доклинических исследованиях общей фармакологии, токсичности при многократном применении, генотоксичности и канцерогенного потенциала не было выявлено особых опасностей для человека.

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

У беременных самок кроликов, которым перорально вводили релуголикс в период органогенеза, при уровнях системного воздействия (AUC), сравнимых с уровнями, достигаемыми у людей при приеме рекомендуемой дозы 40 мг/сутки, наблюдались самопроизвольные аборты и полная гибель потомства. Никакого воздействия на эмбриофетальное развитие у крыс не наблюдалось; однако релуголикс не проявляет значимого взаимодействия с рецепторами ГнРГ у этого вида.
У экспериментальных животных эстрадиол или эстрадиола валерат вызывали эмбриональную летальность при введении даже в относительно низких дозах; наблюдались пороки развития мочеполовой системы и феминизация мужских плодов.
Норэтистерон, аналогично другим прогестагенам, вызывал вирилизацию плодов женского пола в исследованиях на крысах и обезьянах. После введения норэтистерона в высоких дозах вызывал эмбриональную летальность.

Лактация

У лактирующих крыс однократное пероральное введение радиоактивно меченого релуголикса в дозе 30 мг/кг на 14-й день после рождения потомства приводило к тому, что релуголикс и/или его метаболиты определялись в грудном молоке в концентрациях, до 10 раз превышающих концентрации в плазме крови, через 2 часа после приема с постепенным снижением в течение последующих 48 часов. При введении радиоактивно меченого релуголикса основная его часть в грудном молоке находилась в неизмененном виде.

Оценка рисков для окружающей среды (ERA)

По результатам оценки рисков для окружающей среды установлено, что релуголикс может представлять опасность для водной среды (см. раздел 6.6.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат
маннитол (Е421)
карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)
гипролоза (Е463)
магния стеарат
Опадрай II желтый (гипромеллоза-2910, титана диоксид (Е171), лактозы моногидрат, триацетин (Е1518), краситель железа оксид желтый (Е172))

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

14 таблеток препарата Риэко в блистере из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. 1 блистер вместе с осушителем (силикагель) в пакетике из комбинированного материала (ПЭТ/Ал/ПЭ). 2 или 6 пакетиков вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Этот лекарственный препарат может представлять опасность для окружающей среды (см. раздел 5.3.). Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия
ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
Адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Телефон: +7 495 987-15-55
Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения
Адрес: 0010, г. Ереван, ул. Закяна, д. 2
Телефон: +374 10 53-00-71
Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь
Адрес: 220004, г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505
Телефон, факс: +375 17 272-64-87
Телефон, факс: +375 17 215-25-21
Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан

Адрес: 050008, г. Алматы, ул. Толе Би 187
Телефон: +7 7272 58-26-22
Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике
Адрес:720005, г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 А,
бизнес-центр «Аврора», офис 703
Телефон: +996 312 98-81-16
Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация: ЛП-№(012129)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Риэко доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа https://eec.eaeunion.org. (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).