

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg relugoliksiit, 1 mg östradioli (hemihüdraadina) ja 0,5 mg noretisteroonatsetaati.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab ligikaudu 80 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Helekollane kuni kollane õhukese polümeerikattega ümmargune tablett läbimõõduga 8 mm, mille ühel küljel on märgistus „415“ ja teine külj on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ryeqo on näidustatud emaka leiomüoomide mõõdukate kuni raskete sümptomite raviks fertiilses eas täiskasvanud naistel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ryeqot tuleb võtta üks tablett üks kord ööpäevas, umbes samal kellaajal, koos toiduga või ilma. Tablett tuleb sisse võtta koos vajaliku koguse vedelikuga (vt lõik 5.2).

Osteoporoosi või luukoe hõrenemise riskifaktoritega patsientidel soovitatakse enne Ryeqoga ravi alustamist läbi viia luudensitomeetria uuring (*dual X-ray absorptiometry*, DXA) (vt lõik 4.4).

Ravi alustades tuleb esimene tablett võtta 5 päeva jooksul pärast menstruaalveritsuse algust. Kui ravi alustatakse mõnel muul menstruaaltsükli päeval, võib esialgu tekkida ebaregulaarne ja/või tugev verejooks.

Enne Ryeqoga ravi alustamist tuleb välistada rasedus.

Ryeqot võib võtta katkestusteta. Ravi katkestamist tuleb kaaluda, kui patsiendil saabub menopaus, kuna on teada, et menopausi saabumisel emaka leiomüoomid kahanevad. Luutiheduse uuring on soovitatud pärast 1 aasta kestnud ravi (vt lõik 4.4).

Ryeqo rasestumisvastased omadused

Enne ravi alustamist tuleb lõpetada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine, kuna hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Vähemalt 1 kuu jooksul pärast ravi alustamist tuleb kasutada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Soovitavat annust võtvatel naistel pärsib Ryeqo vähemalt pärast ühekuulist kasutamist ovulatsiooni ja avaldab piisavat rasestumisvastast toimet.

Fertiilses eas naistele peab ütlema, et pärast ravi lõpetamist taastub ovulatsioon kiiresti. Seetõttu peab patsiendiga aegsasti enne ravi lõpetamist arutama sobivaid rasestumisvastaseid meetodeid ning pärast ravi lõpetamist peab viivitamatult alustama alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisega (vt lõik 4.4).

Vahelejäänud annused

Kui annus jääb vahele, tuleb ravim manustada niipea kui võimalik ja jätkata järgmisel päeval tavalisel ajal.

Kui annused jäävad vahele 2 või enamal järjestikusel päeval, tuleb järgmise 7 ravipäeva jooksul kasutada mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Erirühmad

Eakad

Selle näidustuse korral puudub Ryeqo asjakohane kasutus eakatel.

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja Ryeqo annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja Ryeqo annust kohandada (vt lõik 5.2). Raske maksahaigusega naistele on Ryeqo vastunäidustatud, kui maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Ryeqo asjakohane kasutus alla 18-aastastel lastel puudub järgneval näidustusel: fertiilses eas täiskasvanud naiste emaka leiomüoomide mõõdukate kuni raskete sümptomite ravi.

Manustamisviis

Suukaudne.

Ryeqot võib võtta koos toiduga või ilma. Tablett tuleb sisse võtta koos vajaliku koguse vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Venosne trombembooliline haigus, varasem või praegune (nt süvaveenitromboos, kopsuemboolia).
- Arteriaalne trombembooliline kardiovaskulaarne haigus, varasem või praegune (nt müokardiinfarkt, äge tserebrovaskulaarne haigus, isheemiline südamehaigus).

- Teadaolevad trombofiilsed häired (nt proteiin C, proteiin S või antitrombiini vaegus või aktiveeritud proteiin C (*activated protein C*, APC) resistentsus, sealhulgas V faktori Leideni mutatsioon (vt lõik 4.4)).
- Teadaolev osteoporoos
- Fokaalsete neuroloogiliste sümptomitega peavalud või auraga migreenipeavalud (vt lõik 4.4).
- Teadaolevad või kahtlustatavad pahaloomulised kasvajakud, mida mõjutavad steroidised suguhormoonid (nt suguelundites või rinnas).
- Maksakasvajakud (hea- või pahaloomulised) praegu või anamneesis (vt lõik 4.4).
- Raske maksahaigus anamneesis või praegu, seni kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Rasedus või kahtlustatav rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).
- Teadmata etioloogiaga veritsus suguelunditest.
- Samaaegne hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ryeqot tohib välja kirjutada ainult pärast hoolikat diagnoosimist.

Arstlik läbivaatus/konsultatsioon

Enne Ryeqoga ravi alustamist või taasalustamist tuleb võtta täielik anamnees (sh perekonnaanamnees). Tuleb mõõta vererõhku ja teha arstlik läbivaatus juhindudes vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Ravi ajal peab vastavalt kliinilisele tavale tegema regulaarseid kontrolle.

Enne Ryeqo-ravi alustamist tuleb lõpetada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine (vt lõik 4.3). Vähemalt 1 kuu jooksul pärast ravi alustamist tuleb kasutada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid. Enne Ryeqo manustamist või taasalustamist tuleb välistada rasedus.

Trombembooliliste haiguste risk

Östrogeeni ja progestageeni sisaldavate ravimpreparaatide kasutamine suurendab arteriaalse või venoosse trombemboolia (ATE või VTE) tekke riski võrreldes nende mittekasutamisega.

Ryeqoga seotud ATE/VTE riski ei ole tõestatud. Ryeqo sisaldab östrogeeni ja progestageeni väiksemas annuses kui kombineeritud hormonaalsetes rasestumisvastastes vahendites kasutatavad annused, ning need on kombinatsioonis relugoliksiiga (gonadotropiini vabastava hormooni (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) retseptori antagonist), mis pärsib östrogeeni ja progesterooni tootmist munasarjades. Ryeqo foonil mõõdetud östradioolisisaldus on vahemikus, mis on täheldatav menstruaaltsükli varases follikulaarfaasis (vt lõik 5.1).

Kui tekib ATE/VTE, peab ravi kohe katkestama. Ryeqo on vastunäidustatud naistel, kellel on varem olnud või on venoosne või arteriaalne trombembooliline haigus (vt lõik 4.3).

Venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktorid

Östrogeeni ja progestageeni sisaldava preparaadi kasutajatel võib venoosse trombemboolia tüsistuste risk märkimisväärselt suurenedada naistel, kellel esinevad riskifaktorid, eriti, kui neid on mitu (vt tabel 1 allpool).

Tabel 1. VTE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Rasvumine (kehamassiindeks [KMI] üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur või ulatuslik trauma	Nendel juhtudel on soovitatav ravimpreparaadi kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taasalustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat.
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne ravimpreparaadi määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti 6-nädala vältel pärast sünnitust (teave raseduse ja imetamise kohta vt lõigust 4.6).

VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)

Sümptomite ilmnemisel tuleb soovitada naistel kohe arsti poole pöörduda ning teavitada tervishoiutöötajaid Ryeqo kasutamisest.

Süvaveenitromboosi (SVT) sümptomid võivad olla:

- ühepoolne jala ja/või jalalaba paistetus või paistetus piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur; jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia (KATE) sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud kõha, millega võib kaasneda verikõha;
- terav valu rinnakeres;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Mõned nendest sümptomitest (nt õhupuudus, kõha) on mittespetsiifilised ja neid võidakse ekslikult tõlgendada tavalisemate või vähemtõsiste haigustena (nt hingamisteede nakkused).

Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk

Epidemioloogilised uuringud on seostanud östrogeeni/progestageeni sisaldavate preparaatide kasutamist arteriaalse trombemboolia (müokardiinfarkt) või tserebrovaskulaarse haiguse (nt mööduv isheemiline atakk, insult) suurema tekkeriskiga. Arteriaalne trombemboolia võib lõppeda surmaga.

Östrogeeni ja progestageeni sisaldava preparaadi kasutajatel võib arteriaalse trombemboolia tüsistuste risk märkimisväärselt suureneeda naistel, kellel esinevad täiendavad riskifaktorid, eriti kui neid on mitu (vt tabel 2 allpool).

Tabel 2. ATE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada seda ravimpreparaati.
Hüpertensioon	
Rasvumine (kehamassiindeks [KMI] üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne ravimpreparaadi määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) ravimpreparaadi kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

ATE sümptomid

Sümptomite ilmnemisel tuleb soovitada naistel kohe arsti poole pöörduda ning teavitada tervishoiutöötajaid sellest, et ta kasutab Ryeqot.

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalgas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimisraskus, pearinglus, tasakaalu- või koordinatsioonihäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

Ajutised sümptomid viitavad mööduvale isheemilisele atakile (TIA).

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pitsitus- või täistunne rindkeres, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, seedehäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Luukoe hõrenemise risk

Osadel Ryeqoga ravitud naistel, kellel oli ravi alguses tavapärane luu mineraaltihendus (LMT), on teatatud luukoe hõrenemisest > 3...8% ulatuses.

Seetõttu soovitatakse esimese 52 ravinädala järel DXA-uuringut veendumaks, et patsiendil ei ole soovimatut luu mineraaltiheduse kadu, mis ületab Ryeqoga ravist saadava kasu.

Enne ravi alustamist tuleb patsientidel, kellel on anamneesis väikese trauma tagajärjel tekkinud luumurd või muud osteoporoosi või luukoe hõrenemise riskitegurid, sealhulgas LMT-d vähendavate ravimite võtmine, hinnata Ryeqo kasulikkust ja riske. Neil patsientidel on enne Ryeqo-ravi alustamist

soovitatud teostada DXA-uuring. Ravi Ryeqoga ei tohi alustada, kui luutiheduse kaoga seotud risk on suurem kui ravi potentsiaalne kasulikkus.

Maksakasvajad või maksahaigus

Hea- või pahaloomuliste maksakasvajatega või maksahaigusega naistele on Ryeqo vastunäidustatud seni, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud (vt lõik 4.3). Ikteruse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Kliinilistes uuringutes esines < 1% Ryeqoga ravitud patsientidestalaniini aminotransferaasi (ALAT) asümptomaatiline pöörduv kõrgenemine vähemalt 3 korda üle referentsväärtuse. Tõsised muutused maksafunktsiooni analüüsides võivad vajada Ryeqo-ravi katkestamist kuni maksafunktsiooni analüüside normaliseerumiseni.

Neerukahjustus

Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel on relugoliksi ekspositsioon suurem (vt lõik 5.2), kuid annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.2). Relugoliksi hemodialüüsiga eemaldatav kogus on teadmata.

Menstruaalveritsuse muutused

Patsientidele tuleb öelda, et tavaliselt tekib Ryeqoga ravimise esimese 2 kuu jooksul menstruaaltsükli ebaregulaarse verekaotuse vähenemine või amenorröa.

Ryeqot saavatel naistel oli 24. nädalaks suure tõenäosusega tekkinud amenorröa (51,6%) või tsükliline vereeritus (15,4%), ülejäänutel (31,9%) ebaregulaarne vereeritus. Lisaks oli 52. nädalaks 70,6%-l Ryeqot saavatest naistest suure tõenäosusega tekkinud amenorröa.

Juhul kui liigne vereeritus püsib, peab patsient sellest arstile rääkima.

Ryeqo rasestumisvastased omadused

Kui Ryeqot on kasutatud vähemalt 1 kuu, avaldab see piisavat rasestumisvastast toimet (vt lõik 4.2). Kuid fertiilses eas naistele peab ütleva, et pärast ravi lõpetamist taastub ovulatsioon kiiresti. Seepärast tuleb viivitamatult pärast ravi lõpetamist alustada alternatiivse kontratseptsiooni kasutamisega.

Väiksem võimalus raseduse äratundmiseks

Ryeqot võtvatel naistel tekib sageli amenorröa või menstruaaltsükli ebaregulaarse vereerituse koguse, tugevuse või kestuse vähenemine.

Sellised muutused menstruaalveritsuses võivad vähendada raseduse õigeaegse äratundmise võimalust. Raseduse kahtluse korral tuleb teha rasedustest ja kui rasedus leiab kinnitust, ravi katkestada.

Emaka leiomüoomi prolaps või ekspulsioon

Emaka submukoossed leiomüoomid on sagedad (15% kuni 20% emaka leiomüoomidega naistest) ja vahel võivad need läbi emakakaela välja langeda või välja tungida, mõnikord kaasneb sellega mööduv emakaverejooksu tugevnemine. Naistele, kellel on teadaolev emaka submukoosne leiomüoom või selle kahtlus, tuleb selgitada, et ravi ajal Ryeqoga on võimalik emaka leiomüoomi prolaps või ekspulsioon ning kui pärast Ryeqoga ravimise alustamist on verejooksusümptomid paranenud, kuid tekib uuesti tugev verejooks, tuleb pöörduda arsti poole.

Depressioon

Naisi, kellel on anamneesis depressioon, tuleb hoolikalt jälgida ning ravi Ryeqoga katkestada, kui depressioon kordub raskel kujul. Andmed Ryeqo või muude östradiooli ja progestiini sisaldavate preparaatide ja depressiooni avaldumise või olemasoleva depressiooni ägenemise vahelise seose kohta on piiratud. Naistele tuleb öelda, et nad meeleolumuutuste ja depressioonisümptomite korral võtaksid ühendust oma arstiga, ka siis, kui need tekivad varsti pärast ravi alustamist.

Hüpertensioon

Kuigi Ryeqot võtvatel naistel on teatatud vähesest vererõhu tõusust, on kliiniliselt oluline tõus harv. Kuid kui Ryeqo kasutamise ajal kujuneb püsiv kliiniliselt oluline hüpertensioon, tuleb hüpertensiooni ravida ning hinnata ravi jätkamise kasulikkust. Kui ravi Ryeqoga on katkestatud, võib seda jätkata siis, kui antihüpertensiivse raviga on saavutatud normaalsed vererõhuväärtused.

Sapipõie haigus

Östrogeeni ja progestageeni, sealhulgas Ryeqo kasutamisega seoses on teatatud sapipõie haiguste, sapikivitõve ja koletsüstiidi tekkimisest või ägenemisest, kuid kindlaid tõendeid seoste kohta Ryeqo kasutamisega ei ole.

Laboratoorsed analüüsid

Östrogeenide ja progestageenide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete uuringute tulemusi, sealhulgas maksa, kilpnäärme, neerupealiste ja neerude funktsiooni biokeemilisi näitajaid, (kandur) valkude sisaldust plasmas, nt kortikosteroidide siduv globuliin ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioonid, süsivesikute ainevahetuse parameetrid ning koagulatsiooni- ja fibrinolüüsi parameetrid. Üldiselt jäävad muutused laboratoorsete normaalväärtuste vahemikku.

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ryeqo koostoimeid puudutavad soovitusel põhinevad üksikkomponentide koostoimete hinnangutel.

Teiste ravimite võimalik toime Ryeqo komponentidele

Relugoliks

Suukaudsed P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorid

Ryeqo samaaegne kasutamine suukaudsete P-gp inhibiitoritega ei ole soovitatav. Relugoliks on P-gp substraat (vt lõik 5.2) ja koostoimeuuringus erütromütsiiniga, mis on P-gp ja mõõdukas tsütokroom P450 (CYP) 3A4 inhibiitor, suurenes nii relugoliksi kõveraalne pindala (AUC) kui ka maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) 6,2 korda. Relugoliksi ekspositsiooni võib suurendada samaaegne P-gp inhibiitorite kasutamine, sealhulgas teatud infektsioonivastased ravimpreparaadid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin, gentamütsiin, tetratsükliin), seenevastased ravimpreparaadid (ketokonasool, itrakonasool), hüpertensioonivastased ravimpreparaadid (nt karvedilool, verapamiil), antiarütmikumid (nt amiodaroon, dronedaroon, propafenoon, kinidiin), stenokardiavastased ravimpreparaadid (nt ranolasiin), tsüklosporiin, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) või C-hepatiidi viiruse (HCV) proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviiir, telapreviir). Kui samaaegne manustamine üks või kaks korda ööpäevas manustatava suukaudse P-gp inhibiitoriga on vältimatu (nt asitromütsiin), tuleb esmalt võtta Ryeqot ja siis eraldi vähemalt 6-tunnise vahega P-gp inhibiitorit, ning patsienti tuleb kõrvaltoimete suhtes sagedamini kontrollida.

Tugevad P450 3A4 (CYP3A4) ja/või P-gp indutseerijad

Ryeqo manustamine koos tugevate CYP3A4 ja/või P-gp indutseerijatega ei ole soovitatav. Kliinilises koostoimete uuringus rifampitsiiniga, mis on tugev CYP3A4 ja P-gp indutseerija, vähenesid relugoliksi C_{max} ja AUC vastavalt 23% ja 55%. Ravimpreparaadid, mis põhjustavad tugevat CYP3A4 ja/või P-gp induksiooni, nagu antikonvulsandid (nt karbamasepiin, topiramaat, fenütoiin, fenobarbitaal, primidoon, okskarbasepiin, felbamaat), infektsioonivastased ravimpreparaadid (nt rifampitsiin, rifabutiin, griseofulviin); liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*); bosentaan ja HIV või HCV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, botsepreviir, telapreviir) ning mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt efavirens) võivad vähendada relugoliksi plasmakontsentratsiooni, mille tagajärjel võib ravitoime väheneda.

CYP3A4 inhibiitorid

Relugoliksi samaaegne kasutamine CYP3A4 inhibiitoritega, mis ei pärsi P-gp-d (vorikonasool), ei suurendanud relugoliksi ekspositsiooni kliiniliselt olulisel määral. Lisaks ei muutnud kliinilises koostoimete uuringus samaaegne manustamine atorvastatiiniga, mis on nõrk CYP3A4 ensüümi inhibiitor, kliiniliselt olulisel määral relugoliksi ekspositsiooni.

Östradiol ja noretisteroonatsetaat

CYP3A4 inhibiitorid

Ravimite metabolismis osalevate maksaensüümide aktiivsust pärssivad ravimpreparaadid, näiteks ketokonasool, võivad Ryeqo koostisse kuuluva östrogeeni ja noretisterooni ringlevat kontsentratsiooni suurendada.

CYP-ensüümide indutseerijad

Teadaolevalt ravimite metabolismis osalevaid ensüüme, täpsemalt tsütokroom P450 ensüüme indutseerivate ainete, nagu antikonvulsantide (nt fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin) ja infektsioonivastaste ravimite (nt rifampitsiin, rifabutiin, nevirapiin, efavirens) samaaegne kasutamine võib östrogeenide ja progestageenide ainevahetust kiirendada.

Ritonaviir, telapreviir ja nelfinaviir, mis on teadaolevalt tugevad inhibiitorid, on samas ka indutseerijad ja võivad vähendada östrogeenide ja progestageenide ekspositsiooni.

Liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid võivad indutseerida östrogeenide ja progestageenide metabolismi. Kliiniliselt võib östrogeenide ainevahetuse kiirenemine vähendada luukoe hõrenemise eest kaitsva toime tõhusust. Seepärast ei ole maksaensüümide indutseerijate pikaajaline kasutamine samaaegselt Ryeqoga soovitatav.

Ryeqo komponentide võimalik toime teistele ravimitele

Relugoliks

Relugoliks on CYP3A4 nõrk indutseerija. Pärast relugoliksi igapäevaste 40 mg-ste annustega koosmanustamist vähenesid midasolaami, mis on tundlik CYP3A4 substraat, AUC ja C_{max} vastavalt 18% ja 26%. Kuid midasolaamiga tehtud kliinilise uuringu põhjal ei ole oodata relugoliksi kliiniliselt olulist toimet teistele CYP3A4 substraatidele.

Relugoliks on rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) inhibiitor *in vitro*, seetõttu tehti koostoimete uuring rosuvastatiiniga, mis on BCRP ja orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi 1B1 (*organic anion-transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1) substraat. Pärast relugoliksi igapäevaste 40 mg annustega koosmanustamist vähenesid rosuvastatiini AUC ja C_{max} vastavalt 13% ja 23%. Seda mõju ei peeta kliiniliselt oluliseks ja seepärast ei ole rosuvastatiini samaaegseks manustamiseks annuse kohandamise soovitusi. Teistel BCRP substraatidel ei ole Ryeqo kliinilist toimet hinnatud ja tähtsus teiste BCRP substraatide korral on teadmata.

Relugoliks võib põhjustada intestinaalse P-gp küllastust 40 mg annuse juures, kuna relugoliksi farmakokineetika annusevahemikus 10...120 mg on annusele vastavast suurem. Selle tulemusena võib koosmanustamisel P-gp tundlike substraatidena tuntud ravimite imendumine suurened. P-gp substraatidega (nagu dabigatraaneteksilaat või feksofenadiin) ei ole kliiniliste koostoimete uuringuid läbi viidud. Seetõttu ei soovitata tundlike P-gp substraatide koosmanustamist.

Östradiol ja noretisteroonatsetaat

Östrogeneeni ja progestageeni sisaldavad ravimpreparaadid võivad mõjutada teatud teiste toimeainete ainevahetust. Järelikut võib Ryeqo kasutamisel plasmakontsentratsioon kas suurened (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin). Võib olla vajalik nende ravimpreparaatide annuse kohandamine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Soovitavat annust võtvatel naistel pärsib Ryeqo ovulatsiooni ja avaldab piisavat rasestumisvastast toimet. Ühe kuu jooksul pärast ravi alustamist ja 7 päeva jooksul pärast 2 või enama järjestikuse annuse vahelejäämist on soovitatav kasutada mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit. Samaaegne hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naistele peab ütlema, et pärast Ryeqo võtmise lõpetamist taastub ovulatsioon kiiresti. Seetõttu peab patsiendiga aegsasti enne ravi lõpetamist arutama sobivaid rasestumisvastaseid meetodeid ning pärast ravi lõpetamist peab viivitamatult alustama alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisega (vt lõik 4.4).

Rasedus

Andmeid relugoliksi kasutamise kohta rasedatel on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud, et raseduse varases järgus võib kokkupuude relugoliksiga suurendada raseduse varase katkemise riski (vt lõik 5.3). Farmakoloogiliste omaduste põhjal ei saa kahjulikku toimet rasedusele välistada.

Ryeqo on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Rasestumise korral tuleb ravi katkestada.

Raseduse varases järgus tahtmatult rasestumisvastaste vahenditena suukaudseid östrogene ja progestageene kasutanud naistel sündinud lastel paistab risk kahjulike toimete tekkeks olevat suurenenud vaid vähesel määral või üldse mitte. Ryeqo-ravi uuesti alustades tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski sünnitusjärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

Imetamine

Mittekliiniliste uuringute tulemused viitavad, et relugoliksi eritub lakteerivate rottide piima (vt lõik 5.3). Andmed relugoliksi/metaboliitide eritumise kohta rinnapiima või selle toime kohta rinnaga toidetavale imikule puuduvad. Östrogeneeni pluss progestageeniga ravitud naistel on rinnapiimas tuvastatud määratavas koguses östrogeneeni ja progestageene. Toimet vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmine on vastunäidustatud Ryeqo kasutamise ajal (vt lõik 4.3) ja 2 nädala jooksul pärast Ryeqo võtmise lõpetamist.

Fertiilsus

Ryeqo pärsib ovulatsiooni ja põhjustab sageli amenorröad. Ovulatsioon ja menstruaalveritsus taastuvad kiiresti pärast ravi lõpetamist (vt lõik 5.1).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ryeqo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamad ravimi kõrvaltoimed olid kuumahood (8,3%) ja emakaverejooks (4,7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 loetletud kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse ja organsüsteemi klasside kaupa. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. Kõrvaltoimed

Psühhiaatrilised häired	
Sage	Ärritus
Vaskulaarsed häired	
Sage	Kuumahood
Seedetrakti häired	
Sage	Düspepsia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Alopeetsia Hüperhidroos Õine higistamine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage	Emakaverejooks* Rinnatsüst Vähenenud libiido
Aeg-ajalt	Emaka leiomüoomi ekspulsioon

* sh menorraagia ja metrorraagia

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetele meestele ja naistele on manustatud relugoliksi ühekordsete kuni 360 mg annustena (9-korda suurem kui soovitatav kliiniline annus 40 mg) ja see oli üldiselt hästi talutav.

Relugoliksi pluss östradioli ja noretisteroonatsetaadi kombinatsiooni kliinilise arendamise ajal on teatatud üleannustamistest soovitatavast kuni 2 korda suurema annusega ilma, et oleks teateid kõrvaltoimetest. Üleannustamise korral on soovitatav toetav ravi. Relugoliksi, östradioli või noretisterooni hemodialüüsiga eemaldatav kogus on teadmata.

Väikelastel ei ole pärast östrogeeni sisaldavate ravimpreparaatide suurte annuste sissevõtmist rasketest kahjulikest toimetest teatatud. Östradioli ja noretisteroonatsetaadi üleannustamine võib põhjustada iiveldust ja oksendamist ning naistel võib tekkida menstruaaltsükli ebaregulaarsus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpofüüsi ja hüpotalamuse hormoonid ja nende analoogid, antigonadotropiini vabastavad hormoonid, ATC-kood: H01CC54

Toimemehhanism

Relugoliks on mittepeptiidne GnRH retseptori antagonist, mis seondub hüpofüüsi eessagaras GnRH retseptoritega ja pärsib neid. Inimesel tekib GnRH retseptorite pärssimise tulemusel annusest sõltuv luteiniseeriva hormooni (LH) ja folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) vabanemise vähenemine hüpofüüsi eessagarast. Selle tagajärjel vähenevad ringleva LH ja FSH kontsentratsioonid. FSH kontsentratsiooni vähenemine takistab folliikulite kasvu ja arengut, vähendades seeläbi östrogeeni tootmist. LH sisalduse suurenemise ärahoidmine pärsib ovulatsiooni ja kollaskeha arengut, mis omakorda takistab progesterooni tootmist. Seega, kui Ryeqot on võetud vähemalt 1 kuu, avaldab see piisavat rasestumisvastast toimet (vt lõik 4.2).

Östradiool on sama mis endogeenselt toodetav hormoon ja sellel on tugev agonistlik toime östrogeeni tuumaretseptorite (ER) alatüüpidele. Eksogeenselt manustatud östradiool leevendab hüpoöstrogeense seisundiga seotud sümptomeid, näiteks vasomotoorseid sümptomeid ja luu mineraaltiheduse vähenemist.

Noretisteroonatsetaat on sünteetiline progestageen. Kuna östrogeenid soodustavad endomeetriumi kasvu, suurendavad tasakaalustamata östrogeenid endomeetriumi hüperplaasia ja vähkkasvajate tekke riski. Naistel, kellele ei ole tehtud hüsterektoomiat, vähendab progesterooni lisamine östrogeenist tingitud endomeetriumi hüperplaasia riski.

Farmakodünaamilised toimed

Toimed hüpofüüsi ja munasarja hormoonidele

Pärast relugoliksi manustamist on täheldatav kiire annusest sõltuv LH, FSH ja östradioli ringleva kontsentratsiooni vähenemine. 40 mg annuse korral on märgatud östradioli kontsentratsiooni peaaegu maksimaalset vähenemist kuni postmenopausaalsesse vahemikku. Kliinilistes uuringutes püsisid östradioli keskmised kontsentratsioonid Ryeqoga vähemalt 10 pg/ml suuremad kui ainult relugoliksiga. Ryeqo III faasi kliinilistes uuringutes oli 24 nädala pärast annustamiseelne östradioli kontsentratsiooni mediaanväärtus ligikaudu 33 pg/ml, mis vastab menstruaaltsükli varase follikulaarfaasiga seotud östradioli kontsentratsioonile. Ryeqoga püsis progesteroonisisaldus < 3,0 ng/ml.

Toime ovulatsioonile

Ühe kohordiga uuringus, kus tervetele premenopausis naistele manustati Ryeqot üks kord ööpäevas 84 päeva jooksul, pärssis see 84-päevasel raviperioodil oluliselt folliikulite kasvu (domineeriva folliikuli keskmine suurus ligikaudu 6 mm) ja Hooglandi-Skouby skoori järgi hinnatuna oli ovulatsioon pärsitud 100%-l naistest. Pärast ravi katkestamist taastus ovulatsioon kõigil hinnatud naistel (66/67) 43 päeva jooksul (keskmine 23,5 päeva).

24-nädalane efektiivsus ja ohutus

Üks kord ööpäevas manustatava Ryeqo efektiivsust ja ohutust hinnati kahes dubleeritud 24-nädalases mitmeriigilises randomiseeritud, kahepoolse pimemenetlusega, platseeboga kontrollitud uuringus 18...50 aasta vanustel patsientidel, kellel olid emaka leiomüoomiga seotud vererohked menstruatsioonid. Patsientidel pidid olema ultraheliuuringuga kinnitatud emaka leiomüoomid ja menstruatsiooniaegne verekaotus mahuga ≥ 80 ml, hinnatuna alkaalse hematüüni meetodil.

Mõlemas uuringus oli 3 ravirühma: naised randomiseeriti saama 24 nädala jooksul relugoliksiti 40 mg + östradioli 1 mg ja noretisteroonatsetaati 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) või 24 nädala jooksul platseebot või 12 nädala jooksul relugoliksiti 40 mg, millele järgnes 12 nädala jooksul relugoliksiti 40 mg

manustatuna koos E2/NETA-ga. Naiste mediaanvanus oli 42 aastat ja keskmine kehamassiindeks 31,7 kg/m². Ligikaudu 49,4% naistest olid mustanahalised, 44,7% valgenahalised ja 5,9% muudest rassidest.

Tugeva menstruaalveritsuse vähenemine

Mõlemas uuringus leiti, et Ryeqoga ravitute hulgas oli statistiliselt oluliselt suurem protsent ravivastusega naisi võrreldes platseeborühmaga (tabel 4); ravivastus oli määratletud kui menstruaaltsiooniäegse verekaotuse maht < 80 ml ja vähemalt 50%-line vähenemine menstruaaltsiooniäegse verekaotuse mahu algväärtusest. Menstruaaltsiooniäegse verekaotuse vähenemist täheldati juba esimesel hindamisel (4. nädalal). Verejooksuga seotud muud teised tulemusnäitajad on näidatud tabelis 4. Kõik peamised teised tulemusnäitajad on alfa-kontrollitud.

Tabel 4. 1. ja 2. uuringu esmaste ja valitud teiseste efektiivsushindamiste tulemused

	1. uuring		2. uuring	
	Ryeqo (N = 128)	Platseebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Platseebo (N = 129)
Ravivastusega patsientide arv (%) ^{a,b}	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Patsientide arv (%), kellel MBL < 80 ml	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Patsientide arv (%), kellel MBL-i maht vähenes ≥ 50%	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Amenorröaga patsientide arv (%) ^{b,c}	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Patsientide arv (%), kellel hemoglobiinisaldus paranes > 2 g/dl ^d	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Patsientide arv (%), kes saavutasid NRS ≤ 1 ^{b,e}	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Esmase emaka leiomüoomi mahu protsentuaalne muutus	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Emaka mahu protsentuaalne muutus	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a Ravivastusega patsient on määratletud kui naine, kes saavutas viimase 35 ravipäevaga nii menstruaaltsiooniäegse verekaotuse mahu < 80 ml kui ka vähemalt 50% vähenemise võrreldes menstruaaltsiooniäegse verekaotuse mahu algväärtusega.

^b p-väärtus < 0,0001 on Ryeqo võrdlus platseeboga, stratifitseeritud menstruaaltsiooniäegse verekaotuse mahu (< 225 ml, ≥ 225 ml) ja geograafilise piirkonna (Põhja-Ameerika, muu maailm) järgi.

^c Amenorröa on määratletud kui teatatud amenorröa, määriv vereeritus või ebaoluline vereeritus (MBL < 5 ml), mida toetab e-päeviku järgne ravisoostumus vähemalt 2 järjestikusel visiidil.

^d Patsientidel, kellel hemoglobiini algväärtus oli ≤ 10,5 g/dl

^e Patsientidel, kellel uuringu alguses oli mõõdukas või tugev valu

Lühendid: E2 = östradiool; MBL = menstruaaltsiooniäegse verekaotus (*menstrual blood loss*);

NETA = noretisteroonatsetaat; NRS = numbriline hindamiskaala (*numerical rating scale*)

UFSQoL = emaka leiomüoomi sümptom ja elukvaliteet (*uterine fibroid symptom and quality of life*)

Luu mineraaltiheduse (LMT) mõõtmine 104 nädala jooksul

Ryeqo mõju LMT-le hinnati iga 12 nädala tagant DXA-uuringu abil. Kokku 477 naist, kes olid lõpetanud 24-nädalased kesksed uuringud (1. uuring ja 2. uuring), kaasati 28-nädalasse ühe ravirühmaga avatud jätku-uuringusse (3. uuring), kus Ryeqot said kõik naised. Jätku-uuringu läbinud 228 naist kaasati täiendavasse 52-nädalasesse uuringusse (randomiseeritud katkestamisuuuring), kus uuritavad randomiseeriti uuesti saamaks kas Ryeqot või platseebot (vt tabelit 5).

Tabel 5. Luu mineraaltiheduse (LMT) mõõtmised 104 nädala jooksul

	<u>Ryeqo</u> (N = 163)	<u>Platseebo</u> (N = 164)
Lülisamba nimmelülid (L1 kuni L4)		
1. ja 2. uuring		
<i>Algväärtus</i>		
N	163	164
LS keskmised	1,2	1,3
(95% CI)	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
12. nädal		
N	145	146
LS keskmiste % muutus ^a	-0,368	0,403
(95% CI)	(-0,8117; 0,0757)	(-0,0811; 0,8866)
24. nädal		
N	153	156
LS keskmiste % muutus ^a	-0,229	0,241
(95% CI)	(-0,6930; 0,2358)	(-0,2432; 0,7164)
3. uuring	<u>Ryeqo</u>	<u>Platseebo</u> → <u>Ryeqo</u>
36. nädal		
N	154	138
LS keskmiste % muutus ^a	-0,726	-0,246
(95% CI)	(-1,2329; -0,2185)	(-0,7906; 0,2983)
52. nädal		
N	132	120
LS keskmiste % muutus ^a	-0,804	-0,775
(95% CI)	(-1,3578; -0,2503)	(-1,3246; -0,2261)
Randomiseeritud katkestamisuuring	<u>Ryeqo</u>	<u>Platseebo</u>
104. nädal		
N	82	78
LS keskmiste % muutus ^b	0,81	0,1
(95% CI)	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Lühendid: LS keskmine = vähimruutude keskmine; E2 = östradiol; NETA = noretisteroonatsetaat

^a % muutus algtasemest

^b % muutus alates 52. nädala hindamisest

Ryeqo rühmas oli lülisamba nimmelülid LMT vähimruutude keskmise protsentuaalne muutus võrreldes algväärtusega 36. nädalaks ja 52. nädalaks vastavalt -0,73% ja -0,80%. Kuigi 52. nädala 95% usaldusvahemik oli alla 0, ei peetud keskmist muutust algväärtusest kliiniliselt oluliseks, sest alumine piir oli siiski suurem kui kliinilist tähtsust näitav lüviväärtus -2,2%. Platseeborühmas, kes hakkasid Ryeqot saama pärast 24-nädalast platseeboravi, täheldati lülisamba nimmelülid LMT väärtustes võrreldes algväärtustega samasugust protsentuaalset muutust. Randomiseeritud katkestamisuuringu jooksul oli LS keskmiste protsentuaalne muutus Ryeqo rühmas 52. hindamisinädalal 0,81%, samal ajal kui 104 nädalat kestnud Ryeqo-ravi lõpetanutel oli LS keskmiste protsentuaalne muutus algtasemest 0,04% (n = 32).

LMT mõõtmised 12 nädala jooksul relugoliksit monoteeraapiana saanud naistel

Naistel, kes said 12 nädalat relugoliksi ainuravimina, vähenes 1. ja 2. uuringus lülisamba nimmelülid LMT algväärtusega võrreldes vastavalt -2,0% ja -1,92%. Erinevus Ryeqot või relugoliksi ainuravimina saanud naiste vahel LMT protsentuaalses muutuses 12. nädalal oli statistiliselt oluline, mis tõestab relugoliksi ja E2/NETA kombinatsiooni (Ryeqo) luukoe hõrenemist vähendavat efektiivsust.

Et võrrelda Ryeqo toimet LMT protsentuaalsele muutusele 52-nädalase ravi jooksul, korraldati vaatlusuuring ravimata emaka leiomüoomiga ja vanuse järgi sobitatud naistega LMT pikaajaliste andmete iseloomustamiseks premenopausis 18...50 aasta vanustel naistel (loomuliku kulu uuring). LMT protsentuaalsed muutused Ryeqo rühmas kuni 52-nädalase ravi jooksul vastasid nendele, mida nähti vanusele vastavas emaka leiomüoomidega menopausieelsete naiste rühmas. LMT keskmised protsentuaalsed muutused 52 nädala jooksul viitasid väikesele LMT langusele 35-aastaste ja vanemate naiste vanuserühmades, mis oli vaid veidi madalam naistel, kes said Ryeqoga ravi, võrreldes samas vanuserühmas naistega loomulikku kulgu käsitlevas uuringus.

Toimed endomeetriumi

Uuringu alguses, 24. nädalal ja 52. nädalal tehti ühele naiste alarühmale endomeetriumi biopsia. Endomeetriumi hüperplaasia juhtusid ei tuvastatud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Ryeqoga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta emaka leiomüoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Relugoliksi, östradioli (E2), kogu östrooni (E1) ja noretisterooni (NET) farmakokineetilised parameetrid pärast ühe Ryeqo tableti suukaudset manustamist tühja kõhuga tervetele postmenopausis naistele on kokku võetud tabelis 6.

Tabel 6. Relugoliksi, östradioli, kogu östrooni ja noretisterooni ühekordse annuse farmakokineetilised parameetrid postmenopausis naistel

	Relugoliks	Östradiool (E2)	Konjugeerimata östroon (E1)	Noretisteroon (NET)
AUC _{0-∞} (ng*h/ml või pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4126 (1650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/ml või pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T _{max} (h)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
Terminaalne t _{1/2} (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Lühendid: AUC_{0-∞} = kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala, aeg 0-st lõpmatuseni ekstrapoleeritud; C_{max} = maksimaalne täheldatud kontsentratsioon; E1 = östroon; E2 = östradiool; NET = noretisteroon; T_{max} = aeg maksimaalse täheldatud kontsentratsioonini; t_{1/2} = poolväärtusaeg

Märkus. Selles tabelis on esitatud östradioli ja konjugeerimata E1 algväärtustele kohandatud farmakokineetilised parameetrid. Näidatud on aritmeetilised keskmised ja standardhälbed, välja arvatud t_{max}, kus on näidatud mediaan ja vahemik (min, max). AUC_{0-∞} on esitatud relugoliksi ja NET puhul ühikutes ng*h/ml ning konjugeerimata E1 ja konjugeerimata E2 puhul ühikutes pg*h/ml. C_{max} on esitatud relugoliksi ja NET puhul ühikutes ng/ml ning konjugeerimata E1 ja konjugeerimata E2 puhul ühikutes pg/ml.

Relugoliksi, östradioli (E2), kogu östrooni (E1) ja noretisterooni (NET) farmakokineetilised parameetrid tasakaalukontsentratsiooni juures pärast Ryeqo manustamist üks kord ööpäevas 6 nädala jooksul tervetele premenopausis naistele, on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Relugoliksi, östradiooli, kogu östrooni ja noretisterooni mitme annuse farmakokineetilised parameetrid premenopausis naistel

	Relugoliks	Östradiool (E2)	Konjugeerimata östroon (E1)	Noretisteroon (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml või pg*h/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4450 (1980)	25,5 (11,4)
C _{max} (ng/ml või pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T _{max} (h)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
Efektiivne t _{1/2} (h)	~ 25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Lühendid: AUC₀₋₂₄ = kontsentratsiooni-aja kõveraalune pindala annustamisintervalli (24) ajal;

C_{max} = maksimaalne täheldatud kontsentratsioon; E1 = östroon; E2 = östradiool; NET = noretisteroon; T_{max} = aeg maksimaalse täheldatud kontsentratsioonini.

Märkus. Näidatud on aritmeetilised keskmised ja standardhälbed, välja arvatud t_{max}, kus on näidatud mediaan ja vahemik (min, max). AUC₀₋₂₄ on esitatud relugoliksi ja NET puhul ühikutes ng*h/ml ning konjugeerimata E1 ja konjugeerimata E2 puhul ühikutes pg*h/ml. C_{max} on esitatud relugoliksi ja NET puhul ühikutes ng/ml ning konjugeerimata E1 ja konjugeerimata E2 puhul ühikutes pg/ml. Relugoliksi efektiivset poolväärtusaega on hinnatud pärast relugoliksi 40 mg annuste korduvat manustamist kumuleerumissuhte järgi AUC väärtuste põhjal.

Imendumine

Relugoliksi imendumine pärast suukaudset manustamist toimub peamiselt P-gp väljavoolutransporterite vahendusel, mille substraadiks relugoliks on. Pärast suukaudset manustamist imendub relugoliks kiiresti, esialgne suurim kontsentratsioon saabub 0,25 tunniga pärast manustamist, millele kuni 12 tunni jooksul pärast manustamist järgneb kas üks imendumisnäitaja tippväärtus või rohkem. Relugoliksi absoluutne biosaadavus on 11,6%. Pärast Ryeqo manustamist koos rasvarohke ja kaloririkka toiduga vähenesid relugoliksi AUC_{0-∞} ja C_{max} tühja kõhuga manustamisega võrreldes vastavalt 38% ja 55%.

Pärast Ryeqo ühekordse annuse suukaudset manustamist tühja kõhuga suurenesid konjugeerimata östradiooli kontsentratsioonid aeglaselt ja keskmised kontsentratsioonid saavutasid maksimaalsed väärtused 8 tundi pärast manustamist. Kui Ryeqot manustati pärast rasvarohke ja kaloririkka toidu tarbimist, toidu kliiniliselt olulist mõju östradiooli ega östrogeeni metaboliitide ekspositsioonile ei täheldatud.

Pärast suukaudset manustamist toimub sooles ja maksas noretisteroonatsetaadi kiire biotransformatsioon noretisterooniks (NET). Pärast Ryeqo ühekordse annuse suukaudset manustamist tühja kõhuga olid NET-i kontsentratsioonid esialgu kvantitatiivselt määratavad 0,5 tundi pärast manustamist, seejärel suurenesid kiiresti ja keskmised kontsentratsioonid saavutasid maksimaalsed väärtused 1 tunni jooksul.

Toidu mõju

Koos toiduga manustamine vähendas relugoliksi AUC-d ja C_{max}-i vastavalt 38% ja 55% võrreldes tühja kõhuga manustamisega; siiski ei loeta relugoliksi ekspositsiooni vähenemist kliiniliselt oluliseks. Toidu kliiniliselt olulist mõju östradiooli, östrogeeni metaboliitide ega noretisterooni ekspositsioonile ei täheldatud.

Jaotumine

Relugoliks seondub 68% kuni 71% ulatuses inimese plasmavalkudega, keskmine täisvere/plasma suhe on 0,78. Veres ringlevad östradiool ja noretisteroon seonduvad sarnases ulatuses suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG; 36% kuni 37%) ja albumiiniga (61%), seonduvata on vaid ligikaudu 1...2%. Absoluutse biosaadavuse uuringust saadud nähtava jaotusruumala (Vz) väärtus 19 x 10³ pärast veenisest manustamist osutab sellele, et relugoliks jaotub laialdaselt kudedesse. Eksogeense ja endogeense östradiooli jaotumine on sarnane. Östrogeenid jaotuvad organismis laialdaselt ning on suguhormoonide sihtelundites üldiselt suuremas kontsentratsioonis tuvastatavad.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud viitavad, et relugoliksi üldisele maksas toimuvale oksüdatiivsele ainevahetusele kaasa aitavad peamiselt CYP-ensüümid olid CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) ning oksüdatiivsed metaboliidid olid vastavalt CYP3A4/5 ja CYP2C8 moodustatud metaboliit A ja metaboliit B.

Eksogeense ja endogeense östradioli metabolism on sarnane. Östradioli ainevahetus toimub peamiselt maksas ja sooles, aga ka sihtelundites, ning selle käigus moodustuvad vähem aktiivsed või inaktiivsed metaboliidid, sealhulgas östroon, katehoolöstrogeenid ning mitu östrogeeni sulfaati ja glükuroniiidi. Östrogeenid erituvad sapiga, hüdrolüüsuvad ja reabsorbeeruvad (enterohepaatiline ringe) ning eritatakse bioloogiliselt inaktiivsel kujul peamiselt uriiniga. Östrooni ja östradioli oksüdatsioonil osalevad tsütokroom P450 ensüümid, peamiselt CYP1A2, CYP1A2 (ekstrahepaatiline), CYP3A4, CYP3A5 ning CYP1B1 ja CYP2C9.

Noretisterooni kõige tähtsamad metaboliidid on 5-alfa-dihüdroonoretisteroon ja tetrahüdroonoretisteroon, mis erituvad peamiselt uriiniga sulfaadi või glükuroniiidi konjugaatidena.

Eritumine

Pärast imendumist eritub ligikaudu 20% relugoliksist muutumatu kujul toimeainena uriiniga ja 80% eritub ainevahetuse käigus mitme väiksema metaboolse raja kaudu ja/või sapisekretsiooni teel muutumatu kujul toimeainena. Ligikaudu 38% manustatud annusest eritub metaboliitidena (teised peale metaboliit C) rooja ja uriiniga. Metaboliit C, mis moodustub soole mikrofloora toimel, on roojas leiduv peamine metaboliit (51%) ja peegeldab mitteimendunud toimeaine sisaldust.

Relugoliksi, östradioli ja noretisterooni eritumise terminaalfaasi poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) pärast Ryeqo tableti ühekordse annuse manustamist on vastavalt 61,5 tundi, 16,6 tundi ja 10,9 tundi. Üks kord ööpäevas manustades saabub relugoliksi tasakaalukontsentratsioon 12 kuni 13 päeva pärast. Pärast üks kord ööpäevas manustamist on relugoliksi kuhjumismäär ligikaudu kahekordne, mis peegeldab ligikaudu 25-tunnist efektiivset poolväärtusaega ja toetab relugoliksi manustamist üks kord ööpäevas.

E2 ja NET kuhjumismäärad pärast üks kord ööpäevas manustamist on 33% kuni 47%, kuigi koos relugoliksiga (mis on sooles toimuva (presüsteemse) CYP3A vahendatud metabolismi nõrk indutseerija), on E2 eeldatav kuhjumine sarnane või pisut väiksem.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 1..80 mg suureneb relugoliksi ekspositsioon annusega võrreldes rohkem kui proportsionaalselt, mis on kõige enam väljendunud suuremate kui 20 mg annuste korral; arvatakse, et see on seotud soole P-gp küllastatusega, mille tulemusel suukaudne biosaadavus suureneb. Üks kord ööpäevas manustatud 40 mg relugoliksi farmakokineetika on ajast sõltumatu.

Erirühmad

Ühekordse annuse farmakokineetilised parameetrid tervetel jaapanlastel ja europiididel ei erinenud, mis viitab etnilise tundlikkuse puudumisele relugoliksi farmakokineetika suhtes. Populatsiooni farmakokineetika analüüs viitab, et relugoliksi ekspositsioonis ei ole kliiniliselt olulisi erinevusi, mis tuleneksid vanusest, rassist või rahvusest, kehakaalust või KMI-st. Kuna nii östradiol kui ka noretisteroonatsetaat on hästi teadaolevad hormonaalsete kombinatsioonpreparaatide koostisosad, siis erirühmade uuringuid ei tehtud.

Neerukahjustus

Pärast relugoliksi ühekordse 40 mg annuse manustamist raske neerukahjustusega patsientidele suurenesid relugoliksi ekspositsiooni $AUC_{0-\infty}$ ja C_{max} normaalse neerufunktsiooniga tervete kontrollisikutega võrreldes vastavalt 1,5 ja 1,1 korda. Pärast relugoliksi ühekordse 40 mg annuse manustamist mõõduka neerukahjustusega patsientidele suurenesid relugoliksi ekspositsiooni $AUC_{0-\infty}$

ja C_{\max} normaalse neerufunktsiooniga tervete kontrollisikutega võrreldes 1,5 korda. Kerge neerukahjustus ei olnud populatsiooni farmakokineetilises mudelis relugoliksi ühegi farmakokineetilise parameetri oluline kovariant. Kuigi mõõduka või raske neerukahjustusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4), ei ole kerge, mõõduka ega raske neerukahjustusega patsientidel vaja Ryeqo annust kohandada (vt lõik 4.2). Lõppstaadiumis neeruhaiguse (hemodialüüsiga või ilma) mõju Ryeqo koostisosade östradioli, noretisterooni ja relugoliksi farmakokineetikale premenopausis naistel ei ole hinnatud. Relugoliksi, östradioli või noretisterooni hemodialüüsiga eemaldatav kogus on teadmata.

Maksakahjustus

Ryeqot ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja Ryeqo annust kohandada (vt lõik 4.2). Pärast relugoliksi ühekordse 40 mg annuse manustamist kerge maksakahjustusega patsientidele vähenesid relugoliksi $AUC_{0-\infty}$ ja C_{\max} normaalse maksafunktsiooniga tervete kontrollisikutega võrreldes vastavalt 31% ja 24%. Pärast relugoliksi ühekordse 40 mg annuse manustamist mõõduka maksakahjustusega patsientidele vähenes relugoliksi $AUC_{0-\infty}$ 5% ja C_{\max} suurenes 1,2 korda võrreldes normaalse maksafunktsiooniga tervete kontrollisikutega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilisi uuringuid relugoliksiga kombinatsioonis östradioli ja noretisteroonatsetaadiga ei ole läbi viidud. Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Relugoliksi suukaudsel manustamisel tiinetele küülikutele organogeneesi perioodil täheldati spontaanaborte ja kogu pesakonna hukkumist ekspositsioonide (AUC) juures, mis olid võrreldavad inimesele soovitatava annusega 40 mg ööpäevas saavutatavaga. Rottidel ei täheldatud embrüofetaalsele arengule mingeid toimeid; kuid sellel liigil ei ole relugoliksil olulist toimet GnRH retseptoritesse.

Loomkatsetes avaldas östradiool või östradioolvaleraat juba üsna väikestes annustes embrüoletaalset toimet; täheldati urogenitaaltrakti väärarendeid ja isaslodete feminiseerumist.

Noretisteroon, nagu teisedki progestageenid, põhjustasid rottidel ja ahvidel emasloodete virilisatsiooni. Pärast noretisterooni suuri annuseid täheldati embrüoletaalset toimet.

Laktatsioon

Lakteerivatel rottidel, kellele manustati 14. poegimisjärgsel päeval radiomärgistatud relugoliksist 30 mg/kg, oli 2 tundi pärast manustamist relugoliksi ja/või selle metaboliitide kontsentratsioon piimas kuni 10 korda suurem kui plasmas, vähenedes 48. tunniks pärast manustamist väikestele väärtustele. Suurem osa piimas leiduvast relugoliksist tingitud radioaktiivsusest tulenes muutumatust relugoliksist.

Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariskide hindamise uuringud on näidanud, et relugoliks võib kujutada ohtu veekeskkonnale (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Mannitool (E421)

Naatriumtärklisglükolaat
Hüdroksüpropüültselluloos (E463)
Magneesiumstearaat (E572)
Hüpromelloos, tüüp 2910 (E464)
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ryeqo tabletid on pakendatud suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelitesse, milles on desikant ja mis on suletud hermeetilise kattekihiga lastekindla polüpropüleenist korgiga. Üks pudel sisaldab 28 tabletti.

Pakendi suurused:

üks pudel (28 tabletti)

kolm pudelit (84 tabletti)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

See ravim võib kujutada endast ohtu keskkonnale (vt lõik 5.3). Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada kohalike nõuete järgi.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1565/001

EU/1/21/1565/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. juuli 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
relugoliks/östradiool/noretisteroonatsetaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg relugoliksit, 1 mg östradioli (hemihüdraadina) ja 0,5 mg noretisteroonatsetaati.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati.
Lisateavet lugege pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti
3 × 28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti ei tohi alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1565/001
EU/1/21/1565/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ryeqo

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
relugoliks/östradiool/noretisteroonatsetaat

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

28 tabletti

6. MUU

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lisateavet lugege pakendi infolehel.

Desikanti ei tohi alla neelata.

Gedeon Richter Plc.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid relugoliks/östradiool/noretisteroonatsetaat

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ryeqo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ryeqo võtmist
3. Kuidas Ryeqot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ryeqot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ryeqo ja milleks seda kasutatakse

Ryeqo sisaldab toimeaineid relugoliks, östradiool ja noretisteroonatsetaat. Seda kasutatakse emaka fibroidide (emaka healoomulised kasvaja, tavanimetusega müoomid) mõõdukate kuni raskete sümptomite leevendamiseks. Ryeqot kasutatakse täiskasvanud naistel (üle 18 aasta vanustel) enne menopausi jõudmist.

Mõnedel naistel võivad emaka müoomid põhjustada rohket menstruaalveritsust (menstruatsioon) ja vaagnapiirkonna valu (valu allpool naba). Seda kasutatakse müoomide ravis verejooksude vähendamiseks või peatamiseks ja emaka müoomidega seotud valu ja vaagnapiirkonna ebamugavustunde leevendamiseks.

See ravim sisaldab relugoliksit, mis blokeerib ajus teatud retseptorid ning see vähendab hormoonide tootmist, mis stimuleerivad munasarjades östradiooli ja progesterooni tootmist. Pärast blokeerimist väheneb organismis ringleva östrogeeni ja progesterooni sisaldus. See ravim sisaldab ka kahte tüüpi naissuguhormoone: östradiooli, mis kuulub östrogeenideks nimetatavate ravimite rühma, ja noretisterooni, mis kuulub progestageenideks nimetatavate ravimite rühma. Nende hormoonide lisamine Ryeqo koostisse hoiab hormoonide sisalduse menstruaaltsükli algusele vastaval tasemel, leevendades sellega sümptomeid ja aidates kaitsta luude tugevust.

2. Mida on vaja teada enne Ryeqo võtmist

Ryeqot ei tohi võtta

Ärge võtke Ryeqot, kui teil on ükskõik milline allpool loetletud seisund.

Kui teil on mõni allpool loetletud seisunditest, peate ütlema oma arstile:

- kui olete relugoliksi, östradiooli, noretisteroonatsetaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui teil on või on varem olnud **soonesisene verehüüve** (tromb) jalas (süvaveenitromboos), kopsus (kopsuemboolia), südames (südameinfarkt), ajus (insult) või mõnes muus kehaosas;

- kui teil on või on varem olnud arterites tekkinud verehüüvetega (trombidega) seotud haigusi, nt **südameinfarkt**, **insult** või **stenokardia**;
- kui teil on **verehüübimishäire** (nt proteiin C vaegus, proteiin S vaegus, antitrombiin III vaegus või V faktori Leideni mutatsioon);
- kui teil on **osteoporoos**;
- kui teil on koldeliste närvisüsteemismüümptomitega (nt halvatus või lihaskontrolli kadu) **peavalud** või nägemishäiretega **migreenihood**;
- kui teil on ükskõik mis tüüpi **vähkkasvaja**, mis võib naissuguhormoonide toimel süveneda, nt **rinnavähk** või **suguelundite vähk**;
- kui teil on või on kunagi olnud **maksakasvajaid**;
- kui teil on või on kunagi olnud **maksahaigus** ja teie **maksafunktsiooni analüüsid** ei ole normaliseerunud;
- kui te olete **rased** või arvate end olevat **rased** või kui te **imetate**;
- kui teil on teadmata põhjusega **veritsus suguelunditest**;
- kui te võtate **hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid** (nt antibeebipille) ja ei soovi nende võtmist lõpetada.

Kui mõni ülalnimetatud seisunditest tekib esimest korda Ryeqo võtmise ajal, katkestage kohe ravimi võtmine ja pidage viivitamatult nõu oma arstiga.

Kui te ei ole milleski eespool nimetatud kindel, pidage enne Ryeqo võtmist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ryeqo võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Peate teadma, et ravi ajal ja mõneks nädalaks pärast ravi lõppu enamikul naistest menstruaalveritsus (menstruatsioon) väheneb või jääb ära.

Arst arutab teiega teie haiguslugu ja perekonnaanamneesi. Arst peab kontrollima ka teie vererõhku ja veenduma, et te ei ole rased. Samuti võib vajalik olla arstlik läbivaatus ning teie konkreetsetest meditsiinilistest vajadustest ja/või muredest lähtudes lisauuringud, nt rindade läbivaatus ja uuring, mis mõeldab teie luude tugevust.

Lõpetage Ryeqo võtmine ja pöörduge kiiresti arsti poole, kui märkate järgmisi nähtusid:

- ükskõik millist seisundit, mis on loetletud lõigus „Ärge võtke Ryeqot“;
- kui märkate **maksahaiguse** nähtusid:
 - naha või silmavalgete kollasus (ikterus);
 - iiveldus või oksendamine, palavik, tugev väsimus;
 - tume uriin, sügelus või ülakõhuvalu;
- **vererõhu** tugev kõrgenemine (sümptomid võivad olla peavalu, väsimus, pearinglus);
- esmakordne **migreen** või ebatavaliselt tugevad **peavalud**, mis tekivad sagedamini kui enne;
- kui märkate **soonesise verehüübe** (trombi) võimalikke nähtusid, mis võib tähendada, et teil on tromb jalas (s.t süvaveenitromboos) või kopsus (s.t kopsuemboolia), südameinfarkt või insult. Nende raskete haigusseisundite sümptomite kirjeldust lugege lõigust „Ryeqo ja trombirisk“.
- kui te **rasestute**.

Teatage arstile, kui teie kohta kehtib mõni järgmistest:

- kui teil on üks või rohkem allpool loetletud **trombi tekke riskiteguritest**;
- kui teil on **kõrge vererõhk**;
- kui teil on **osteoporoos**;
- kui teil on **migreenihood**;
- kui arvate end olevat **rased**. Tavaliselt vähendab ravi Ryeqoga oluliselt menstruaalveritsust (menstruatsioon) või jääb see üldse ära, mistõttu on raskem rasedust ära tunda;
- kui teil on või on varem olnud **depressioon**;
- kui teil on **neeruhaigus**.

Ryeqo ja trombirisk

Teiste östrogeeni ja progestageeni sisaldavate ravimite kasutamine suurendab trombide (soonesiseste verehüüvete) tekke riski. Ryeqoga seotud trombide (soonesisesed verehüübed) tekkeriski ei ole tõestatud. Ryeqo vähendab östrogeeni sisaldust normaalse menstruaaltsükli algusele vastavale tasemele.

Tegurid, mis võivad suurendada veenis/arteris trombi tekke riski:

- **vanuse suurenemine** (eriti umbes üle 35 aasta vanustel);
- kui olete ülekaaluline (kehamassiindeks > **30 kg/m²**);
- kui teil on olnud **suurem operatsioon** või peate **pikka aega lamama** (nt kui jalg on kipsis);
- kui olete hiljuti **sünnitanud**;
- kui kellelgi teie lähisugulastest on olnud **jalas, kopsus või muus elundis tromb, noores eas** (s.t alla 50 aasta vanuses) **südameinfarkt** või **insult**;
- kui te **suitsetate**;
- kui teil on probleeme südamega (**südameklapi haigus** või rütmihäire, mida nimetatakse **kodade virvenduseks**);
- kui teil on **suhkurtõbi** (diabeet);
- kui teil on teatud haigusseisundid, nagu **süsteemne erütematoosluupus** (SLE - haigus, mis haarab organismi loomulikku kaitsesüsteemi), **sirprakuline aneemia** (pärilik punaliblede haigus), **Crohni tõbi** või **haavandiline koliit** (kroonilised põletikulised soolehaigused) või **vähkkasvaja**.

Trombi tekke risk on seda suurem, mida rohkem riskitegureid teil on.

Trombi sümptomid sõltuvad sellest, kuhu tromb on tekkinud.

Jalas tekkinud trombi sümptomid (süvaveenitromboos, SVT)

Jalas tekkinud trombi nimetatakse süvaveenitromboosiks (SVT) ja selle sümptomid võivad olla:

- ühe jala paistetus või paistetus piki jala või jalalaba veeni;
- valu või hellus jalas, mida võib olla tunda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur;
- jalanaha värvimuutus, nt kahvatus, punetus või sinakaks värvumine.

Kopsus tekkinud trombi sümptomid (kopsuemboolia, KATE)

Kopsus tekkinud trombi nimetatakse kopsuembooliaks (KATE) ja selle sümptomid võivad olla:

- teadmata põhjusega, äkki tekkinud õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud kõha, millega võib kaasneda terav valu rindkeres;
- verine kõha;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Südameinfarkti sümptomid

Südameinfarkti (nimetatakse ka müokardiinfarktiks) sümptomid võivad olla ajutised ja need võivad olla:

- valu, ebamugavus-, surve-, raskus-, pitsitus- või täistunne rindkeres, käsivarres või rinnaku all;
- teie selga, lõuga, kõrri, käsivarde ja kõhtu kiirgav ebamugavustunne;
- täistunne, seedehäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Insuldi sümptomid

Insuldi sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käes või jalas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimisraskused, pearinglus, tasakaalu- või koordinatsioonikaotus;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud ühe või mõlema silma nägemishäired;

- äkki tekkinud, tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krambihooegade või ilma.

Operatsioon

Kui teile on plaanis teha operatsioon, öelge kirurgile, et võtate Ryeqot.

Maksakasvajad või maksahaigus

Östrogeeni ja progestageeni võtvatel naistel on teatatud maksakasvajate või maksahaiguse harvadest juhtudest. Kui teil tekivad ikteruse (naha ja silmavalgete kollasus) sümptomid, pidage nõu oma arstiga.

Neerukahjustus

Kui märkate uriinierituse vähenemist või vedelikupeetust, mis põhjustab sääрте, pahklude või jalalabade turset, pidage nõu oma arstiga.

Menstruaalveritsuse (menstruatsiooni) muutused

Tavaliselt vähendab ravi Ryeqoga esimese 30 ravipäevaga oluliselt menstruaalveritsust (menstruatsioon) või jääb see üldse ära. Aga kui ülemäärane veritsus püsib, rääkige sellest oma arstile.

Depressioon

Kui teil tekivad meeleolumuutused või ükskõik millised depressiooni sümptomid, pidage nõu oma arstiga.

Kõrgenenud vererõhk

Harvadel juhtudel võib ravi Ryeqoga põhjustada vererõhu vähest tõusu. Kui teil tekivad kõrgenenud vererõhu sümptomid, pidage nõu oma arstiga.

Emaka müoomi prolaps ja ekspulsioon

Emaka müoomid võivad tekkida emaka lihaseinas igal pool, sealhulgas ka emaka sisepinda vooderdava õhukese koekihi ehk limaskesta all. Mõnedel naistel võivad emaka müoomid tungida või libiseda läbi emakakaela tuppe, mis võib põhjustada emakaverejooksu või valu olulist tugevnemist. Kui teil tekib uuesti tugev emakaverejooks pärast seda, kui sümptomid on Ryeqoga ravides juba paranenud, pidage nõu oma arstiga.

Sapipõie häired

Mõned östrogeeni ja progestageeni sisaldavaid hormoonravimeid, sealhulgas Ryeqot võtavad naised on teatanud sapipõie häiretest (sapikivid või sapipõiepõletik). Kui teil tekib rinnakorvi all või ülakõhus ebataavaliselt tugev valu, pidage nõu oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Alla 18-aastased lapsed ei tohi Ryeqot võtta, sest Ryeqo ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Ryeqo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kui võtate mõnda allpool loetletud ravimit, pidage nõu oma arstiga, sest need ravimid võivad mõjutada Ryeqo toimet või Ryeqo võib mõjutada nende toimet.

- Teatud ravimid, mida kasutatakse **epilepsia** raviks (nt karbamasepiin, topiramaat, fenütoiin, fenobarbitaal, primidoon, okskarbesepiin, felbamaat).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viirusnakkuse/omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (**HIV/AIDS**) raviks (nt ritonaviir, efavirens).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **C-hepatiidi viiruse (HCV)** raviks (nt botsepreviir, sofosbuviiir, velpatasviir, voksilapreviir, telapreviir, glekapreviir).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **seennakkuste** raviks (nt ketokonasool, itrakonasool, flukonasool, griseofulviin).

- Teatud ravimid, mida kasutatakse **bakteriaalsete nakkuste** raviks (nt rifampitsiin, rifabutiin, klaritromütsiin, erütromütsiin, gentamütsiin, tetratsükliin, griseofulviin).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **kopsuarterite kõrge vererõhu** raviks (nt bosentaan).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **kõrge vererõhu** raviks (nt diltiaseem, karvedilool, verapamiil).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **ebaregulaarse südamerütmi** raviks (nt amiodaroon, dronedaroon, propafenoon, kinidiin, verapamiil).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **stenokardia** raviks (nt ranolasiin, karvedilool, verapamiil).
- Teatud ravimid, mida kasutatakse **pärast siirdamist** elundi äratõuke ennetamiseks (nt tsüklosporiin).
- Taimsed ravimid, mis sisaldavad **liht-naistepuna** (*Hypericum perforatum*).

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Ryeqot, kui olete rase või imetate. Kui arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Kui te rasestute, lõpetage Ryeqo võtmise ja võtke ühendust oma arstiga.

Ryeqo peatab ovulatsioonid ja seepärast ei ole tõenäoline, et te jääte Ryeqot võttes rasedaks, kui olete seda kasutanud nii, nagu on soovitatud. Ovulatsioon ja menstruaalveritsus taastuvad kiiresti pärast Ryeqo võtmise lõpetamist ning pärast Ryeqo võtmise lõpetamist peab viivitamatult alustama alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisega.

Sõltuvalt sellest, millisel hetkel menstruaaltsükli te Ryeqo võtmist alustate, võib Ryeqo ovulatsiooni pärssiva toime avaldumiseni aega kuluda; seepärast tuleb esimesel kuul pärast Ryeqo võtmise alustamist kasutada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid (nt kondoomi).

Kui teil jäävad annused vahele 2 või enamal järjestikusel päeval, tuleb järgmise 7 ravipäeva jooksul kasutada mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit (nt kondoomi).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ryeqol ei ole teadaolevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Laboratoorsed analüüsid

Kui teile on vaja teha vere- või uriinianalüüs, öelge oma arstile või laboripersonalile, et te võtate Ryeqot, sest see ravim võib teatud analüüside tulemusi mõjutada.

Ryeqo sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Ryeqot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Tablett tuleb võtta suu kaudu iga päev umbes samal kellaajal, koos toiduga või ilma ja koos väikese koguse vedelikuga.

Ryeqo võtmist on soovitatav alustada 5 päeva jooksul pärast menstruaaltsükli algust. Kui alustate menstruaaltsükli muul ajal, võivad teil esialgu tekkida ebaregulaarsed või tugevamad verejooksud.

Kui te võtate Ryeqot rohkem, kui ette nähtud

Selle ravimi mitme annuse korraga võtmise korral ei ole teatatud rasketest kahjulikest toimetest. Östrogeeni suured annused võivad põhjustada iiveldust ja oksendamist ning tupeverejooksu. Kui te olete võtnud liiga palju Ryeqo tablette, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Ryeqot võtta

Kui teil jääb annus vahele, võtke see sisse niipea, kui see teile meenub, ja võtke järgmine tablett järgmisel päeval nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Ryeqo võtmise

Kui soovite Ryeqo võtmise lõpetada, pidage kõigepealt nõu oma arstiga. Teie arst selgitab, mis saab siis, kui ravi lõpetada, ja arutab teiega teisi võimalusi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ryeqoga seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mis on loetletud allpool esinemissageduste alusel.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kuumahood,
- ülemäärane, ebaregulaarne või pikaajaline verejooks emakast (emakaverejooks),
- juuste väljalangemine,
- vähenenud suguiha,
- ärritus,
- suurenenud higistamine,
- tükk rinnakoes (rinnatsüst),
- seedehäired,
- öine higistamine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- emaka müoomi ekspulsioon (müoom tuleb tupe kaudu üleni või osaliselt välja, tavaliselt kaasneb sellega tugevam tupeverejooks).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ryeqot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pappkarbil ja pudelil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ryeqo sisaldab

- Toimeained on relugoliks, östradiool ja noretisteroonatsetaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg relugoliksit, 1 mg östradiooli ja 0,5 mg noretisteroonatsetaati.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mannitool (E421), naatriumtärklisglükolaat, hüdroksüpropüülselluloos (E463), magneesiumstearaat (E572), hüpromelloos, tüüp 2910 (E464), titaandioksiid (E171), triatsetiin (E1518), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Ryeqo välja näeb ja pakendi sisu

Ryeqo on helekollane kuni kollane õhukese polümeerikattega ümmargune tablett läbimõõduga 8 mm, mille ühel küljel on märgistus „415“ ja teine külg on sile. See on müügil pudelites, mis sisaldavad 28 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas pudelis on ka desikant ning pudel on suletud hermeetilise kattekihiga lastekindla korgiga.

Pakendi suurused:

üks pudel (28 tabletti)

kolm pudelit (84 tabletti)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungari

Tootja (partii vabastamise koht)

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungari

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.