

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg relugoliksia, 1 mg estradiolia (hemihydraattina) ja 0,5 mg noretisteroniasetaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää noin 80 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleankeltainen tai keltainen, 8 mm:n pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”415” eikä toisella puolella ole mitään merkintää.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ryeqo on tarkoitettu kohdun myoomien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoitoon hedelmällisessä iässä oleville aikuisille naisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi Ryeqo-tabletti on otettava kerran vuorokaudessa suunnilleen samaan kellonaikaan joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletit tulee ottaa pienen nestemäärän kera (ks. kohta 5.2).

Jos potilaalla on luukadon eli osteoporoosin riskitekijöitä, kaksiennergäinen röntgenabsorptiometria (DXA-mittaus) on suositeltavaa tehdä ennen Ryeqo-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Kun hoito aloitetaan, ensimmäinen tabletti on otettava 5 vuorokauden sisällä kuukautisvuodon alkamisesta. Jos hoito aloitetaan jonain toisena kuukautiskierron päivänä, epäsäännöllistä ja/tai runsasta vuotoa voi aluksi esiintyä.

Raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen Ryeqo-hoidon aloittamista.

Ryeqo-valmistetta voi ottaa keskeytyksettä. Hoidon lopettamista on harkittava, kun potilaalla alkaa vaihdevuodet, sillä kohdun myoomien tiedetään vähenevän vaihdevuosien alkaessa. DXA-mittaus on suositeltavaa tehdä yhden hoitovuoden jälkeen (ks. kohta 4.4).

Ryego-hoidon raskautta ehkäisevät ominaisuudet

Mahdollinen hormonaalinen ehkäisy on lopetettava ennen hoidon aloittamista, sillä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä on käytettävä vähintään kuukauden ajan hoidon aloittamisesta.

Vähintään kuukauden kestäneen Ryego-valmisteen käytön jälkeen Ryego estää ovulaatiota naisilla, jotka ottavat suositellun annoksen, ja antaa riittävän ehkäisyn.

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että ovulaatio palaa nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaan kanssa on siksi keskusteltava asianmukaisista ehkäisymenetelmistä ennen hoidon lopettamista ja jokin muu ehkäisyvaihtoehto on aloitettava välittömästi hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Unohtuneet annokset

Jos annos unohtuu, se on otettava mahdollisimman pian ja sen jälkeen hoitoa on jatkettava seuraavana päivänä tavanomaiseen aikaan.

Jos annokset unohtuvat vähintään 2 peräkkäisen vuorokauden ajan, ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää on käytettävä seuraavien 7 hoitopäivän ajan (ks. kohta 4.6).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Ei ole asianmukaista käyttää Ryego-valmistetta iäkkäillekäyttöaiheen hoitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Ryego-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Ryego-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Ryego-valmisteen käyttö on vasta-aiheista naisille, joilla on vaikea maksasairaus, jos maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Ryego-valmistetta alle 18 vuoden ikäisille lapsille käyttöaiheen hoitoon, joka on kohdun myoomien keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoito hedelmällisessä iässä oleville aikuisille naisille.

Antotapa

Suun kautta.

Ryego voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletit tulee ottaa pienen nestemäärän kera.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Laskimotromboembolinen häiriö, aiempi tai nykyinen (esim. syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia).
- Valtimotromboembolinen sydän- ja verisuonisairaus, aiempi tai nykyinen (esim. sydäninfarkti, aivoverisuonitapahtuma, iskeeminen sydänsairaus).

- Tiedossa olevat trombofiliset häiriöt (esim. proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos tai APC-resistenssi, mukaan lukien hyytymistekijä V Leiden (ks. kohta 4.4)).
- Tiedossa oleva osteoporoosi.
- Päänsäryt, joihin liittyy fokaalisia neurologisia oireita, tai auralliset migreenipäänsäryt (ks. kohta 4.4).
- Tiedossa olevat tai epäillyt sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit (esim. sukupuolielinten tai rintojen).
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain (ks. kohta 4.4).
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt vaikea maksasairaus, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Raskaus tai raskauden epäily ja imetys (ks. kohta 4.6).
- Tunteuttomasta syystä johtuva emätinverenvuoto.
- Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ryeqo-valmistetta saa määrätä vain huolellisen diagnoosin jälkeen.

Lääkärintarkastus

Ennen Ryeqo-hoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista on käyttäjän sairaushistoria selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi) sekä suljettava pois raskauden mahdollisuus. Verenpaine on mitattava ja käyttäjälle on tehtävä lääkärintarkastus huomioiden vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). Hoidon aikana on tehtävä säännölliset tarkastukset tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti.

Mahdollinen hormonaalinen ehkäisy on lopetettava ennen Ryeqo-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä on käytettävä vähintään kuukauden ajan hoidon aloittamisesta. Raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen Ryeqo-hoidon antamista tai sen aloittamista uudelleen.

Tromboembolisten häiriöiden riski

Estrogeenia ja progestiinia sisältävien lääkevalmisteiden käyttö suurentaa valtimo- tai laskimotromboemolian (ATE tai VTE) riskiä verrattuna siihen, ettei tällaista valmistetta käytetä.

ATE/VTE-riskiä Ryeqo-hoidon yhteydessä ei ole varmistettu. Ryeqo-valmisteen sisältämät estrogeeni- ja progestiiniannokset ovat pienempiä kuin yhdistelmäehkäisyvalmisteissa käytetyt annokset, ja ne annetaan yhdessä relugoliksiin kanssa, joka on gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) estäjä ja joka vähentää estrogeenin ja progestiinin tuotantoa munasarjoissa. Ryeqo-valmisteen käytön yhteydessä havaitut estradiolipitoisuudet ovat samaa luokkaa kuin kuukautiskierron varhaisessa follikulaarivaiheessa (ks. kohta 5.1).

Jos potilaalla ilmenee ATE/VTE, hoito on lopetettava välittömästi. Ryeqo-valmisteen käyttö on vasta-aiheista naisille, joilla on aiemmin ilmennyt tai nykyinen laskimo- tai valtimotromboembolinen sairaus (ks. kohta 4.3).

Laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät

Estrogeenia ja progestiinia sisältävien valmisteiden käyttäjillä laskimotromboembolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. alla oleva taulukko 1).

Taulukko 1. Laskimotromboembolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus tai merkittävä trauma	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa lääkevalmisteen käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin lääkevalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus (SLE), hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia.
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä.

Laskimotromboembolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 ”Raskaus ja imetys”).

Laskimotromboembolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät Ryeqo-valmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöräytyys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkut näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioksi).

Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että estrogeeni-/progestiini-valmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboembolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Estrogeenia ja progestiinia sisältävien valmisteiden käyttäjillä valtimotromboembolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. alla oleva taulukko 2).

Taulukko 2. Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä.
Tupakointi	Tätä lääkevalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin lääkevalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) lääkevalmisteen käytön aikana voi olla syy lääkevalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen lupus erythematosus (SLE).

Valtimotromboemboolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät Ryeqo-valmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Luukadon riski

Joillakin Ryeqo-valmistetta saaneilla potilailla, joilla oli normaali luuntiheys (BMD) hoidon alussa, on ilmoitettu esiintyneen > 3–8 %:n luukadon.

Siksi on suositeltavaa tehdä DXA-mittaus ensimmäisten 52 hoitoviikon jälkeen, jotta varmistetaan, ettei potilaalla ole ei-toivotun asteista BMD:n vähenemistä, joka ylittää Ryeqo-hoidon hyödyn.

Ryeqo-valmisteen hyötyjä ja riskejä on arvioitava ennen hoidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt vähäisestä traumasta johtuva murtuma tai muita luukadon eli osteoporoosin riskitekijöitä, kuten mahdollisesti BMD:hen vaikuttava lääkitys. Näille potilaille on suositeltavaa tehdä DXA-

mittaus ennen Ryeqo-hoidon aloittamista. Ryeqo-hoitoa ei saa aloittaa, jos luukatoon liittyvät riskit ovat suuremmat kuin hoidon mahdollinen hyöty.

Maksakasvaimet tai maksasairaus

Ryeqo-valmisteen käyttö on vasta-aiheista naisille, joilla on joko hyvän- tai pahanlaatuisia maksakasvaimia tai maksasairaus, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi (ks. kohta 4.3). Hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy keltaisuutta.

Kliinisissä tutkimuksissa ilmeni oireetonta, ohimenevää seerumin alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) suurenemista, joka oli vähintään 3 kertaa yli viitealueen ylärajan, < 1 %:lla Ryeqo-valmistetta saaneista tutkittavista. Maksan toimintakokeiden akuutit poikkeamat saattavat edellyttää Ryeqo-hoidon keskeyttämistä, kunnes maksan toimintakokeiden arvot palaavat normaaleiksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Relugoliksialtistus suurenee potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2), vaikka annosta ei tarvitsekaan muuttaa (ks. kohta 4.2). Ei tiedetä, missä määrin relugoliksi poistuu hemodialyysillä.

Kuukautisvuodon muutokset

Potilaille on ilmoitettava, että Ryeqo-hoito vähentää yleensä kuukautisvuotoa tai aiheuttaa kuukautisten puuttumista ensimmäisen kahden hoitokuukauden aikana.

Viikon 24 arvioinnissa kuukautisvuodon puuttuminen (51,6 %) tai jaksoittainen vuoto (15,4 %) ja lopuilla epäsäännöllinen vuoto (31,9 %) oli todennäköistä Ryeqo-valmistetta saaneilla naisilla. Lisäksi viikon 52 arvioinnissa kuukautisvuodon puuttuminen oli todennäköistä Ryeqo-valmistetta saaneilla naisilla (70,6 %:lla).

Jos potilaalla on jatkuvaa voimakasta vuotoa, hänen on ilmoitettava siitä lääkärille.

Ryeqo-hoidon raskautta ehkäisevät ominaisuudet

Ryeqo antaa riittävän ehkäisyn, kun sitä on käytetty vähintään yhden kuukauden ajan (ks. kohta 4.2). Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kuitenkin kerrottava, että ovulaatio palaa nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi jokin muu ehkäisyvaihtoehto on aloitettava välittömästi hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskauden havaitsemisen heikentyminen

Ryeqo-valmistetta käyttävillä naisilla esiintyy yleisesti kuukautisvuodon puuttumista tai kuukautisvuodon määrän, voimakkuuden tai keston vähenemistä.

Kuukautisvuodon muutokset saattavat heikentää raskauden havaitsemista ajallaan. Raskaustesti on tehtävä, jos epäillään raskautta, ja hoito lopetettava, jos raskaus on varmistettu.

Kohdun myooman esiinluiskahdus tai ulostyöntyminen

Limakalvonalaiset kohdun myoomat ovat yleisiä (15–20 %:lla naisista, joilla on kohdun myoomia), ja jotkin niistä voivat luiskahtaa esiin kohdunkaulan kautta tai työntyä ulos, mikä saattaa aiheuttaa kohtuverenvuodon ohimenevää pahenemista. Jos naisella tiedetään tai epäillään olevan limakalvonalaisia kohdun myoomia, hänelle on kerrottava kohdun myoomien esiinluiskahduksen tai ulostyöntymisen mahdollisuudesta Ryeqo-hoidon aikana. Hänen on otettava yhteys lääkäriinsä, jos voimakasta vuotoa esiintyy uudelleen sen jälkeen, kun vuoto-oireet ovat parantuneet Ryeqo-hoidon aikana.

Masennus

Masennuksesta aiemmin kärsineitä naisia on seurattava tarkasti ja Ryeqo-hoito on lopetettava, jos masennus uusiutuu ja on vakavaa. Ryeqo-valmisteen tai muiden estradiolia tai progestiinia sisältävien valmisteiden yhteydestä masennuksen alkamiseen tai olemassa olevan masennuksen pahenemiseen on vain vähän tietoa. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

Korkea verenpaine

Vaikka vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu esiintyneen Ryeqo-valmistetta käyttävillä naisilla, on kliinisesti merkityksellinen verenpaineen kohoaminen harvinaista. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkittävästi Ryeqo-valmisteen käytön aikana, hypertensio on hoidettava ja hoidon jatkamisen hyötyä on arvioitava. Jos Ryeqo-hoito on keskeytetty, käyttö voidaan aloittaa uudelleen, jos verenpainelääkityksellä saavutetaan normotensio.

Sappirakon sairaus

Estrogeenin ja progestiinin, myös Ryeqo-valmisteen, käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen sairauksia, kuten sappirakon sairaus, sappikivitauti ja sappirakkotulehdus, tai näiden on ilmoitettu pahentuneen, mutta näyttöä yhteydestä Ryeqo-valmisteseen ei ole varmistettu.

Laboratoriokokeet

Estrogeenien ja progestiinien käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)-proteiinien (esimerkiksi kortikosteroideja sitovan globuliinin) pitoisuuksiin plasmassa ja lipidi/lipoproteiini-fraktioihin, hiilihyaattiaineenvaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolyyisiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä viitearvoalueella.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ryeqo-valmisteen kanssa esiintyviä yhteisvaikutuksia koskevat suositukset perustuvat yksittäisiä ainesosia koskeviin yhteisvaikutuksiin.

Mahdollisuus siihen, että muut lääkevalmisteet vaikuttavat Ryeqo-valmisteen ainesosiin

Relugoliksi

Suun kautta otettavat P-glykoproteiinin (P-gp) estäjät:

Suun kautta otettavien P-gp:n estäjien samanaikaista käyttöä Ryeqo-valmisteen kanssa ei suositella. Relugoliksi on P-gp:n substraatti (ks. kohta 5.2). P-gp:n estäjän ja kohtalaisen voimakkaan sytokromi P450 (CYP) 3A4:n estäjän erytromysiinin kanssa tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa relugoliksin pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyt pinta-ala (AUC) ja enimmäispitoisuus (C_{max}) suurenevät 6,2-kertaisiksi. P-gp:n estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa relugoliksialtistusta. Näitä ovat mm. tietyt infektiolääkkeet (esim. erytromysiini, klaritromysiini, gentamisiini, tetrasykliini), sienilääkkeet (ketokonatsoli, itrakonatsoli), verenpainelääkkeet (esim. karvediloli, verapamiili), rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, dronedaroni, propafenoni, kinidiini), rasitusrintakipua estävät lääkkeet (esim. ranolatsiini), siklosporiini, ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) tai hepatiitti C -viruksen (HCV) proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri, telapreviiri). Jos kerran tai kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettavien P-gp:n estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää (esim.

atsitromysiini), Ryeqo on otettava ensin ja sen jälkeen P-gp:n estäjä otetaan erikseen niin, että väliin jää vähintään 6 tuntia. Potilasta on seurattava tiheimmin haittavaikutusten varalta.

Voimakkaat sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) -entsyymien ja/tai P-gp:n indusoijat:

Ryeqo-valmisteen antoa samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n ja/tai P-gp:n indusoijien kanssa ei suositella. Voimakkaan CYP3A4:n ja P-gp:n indusoijan rifampisiinin kanssa tehdyssä kliinisessä yhteisvaikutustutkimuksessa relugoliksiin C_{max} pieneni 23 % ja AUC pieneni 55 %. Voimakkaan CYP3A4:n ja/tai P-gp:n induktion aiheuttavat lääkevalmisteet, kuten kouristuslääkkeet (esim. karbamatsepiini, topiramaatti, fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, okskarbatsepiini, felbamaatti), infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, griseofulviini), mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), bosentaani ja HIV- tai HCV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri, bosepreviiri, telapreviiri) ja muut kuin nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. efavirensi), saattavat pienentää relugoliksiipitoisuuksia plasmassa ja heikentää hoitovaikutuksia.

CYP3A4:n estäjät

Relugoliksiin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa, jotka eivät estä P-gp:tä (vorikonatsoli), ei suurentanut relugoliksialtistusta kliinisesti merkitsevällä tavalla. Samanaikainen anto heikon CYP3A4-entsyymien estäjän atorvastatiinin kanssa ei myöskään muuttanut relugoliksialtistusta kliinisesti merkitsevällä tavalla eräissä kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa.

Estradioli ja noretisteroniasetaatti

CYP3A4:n estäjät:

Lääkkeet, jotka estävät maksassa lääkeaineita metaboloivien entsyymien toimintaa, esim. ketokonatsoli, saattavat suurentaa Ryeqo-valmisteen ainesosien estrogeenin ja noretisteronin verenkierron kiertäviä pitoisuuksia.

CYP-entsyymien indusoijat:

Sellaisten aineiden samanaikainen käyttö, joiden tiedetään indusoivan lääkeaineita metaboloivia entsyymejä, etenkin sytokromi P450 -entsyymejä, kuten kouristuslääkkeet (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini) ja infektiolääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini, nevirapiini, efavirensi), saattaa voimistaa estrogeenien ja progestiiniinien metaboliaa. Voimakkaina estäjinä tunnetut ritonaviiri, telapreviiri ja nelfinaviiri ovat myös indusoijia, joten ne saattavat pienentää estrogeeni- ja progestiiniinien altistusta. Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet saattavat indusoida estrogeenien ja progestiiniinien metaboliaa. Kliinisesti katsottuna estrogeenin metabolian voimistuminen voi heikentää luukatoa suojaavaa tehoa. Näin ollen maksaentsyymien indusoijien pitkäkestoista samanaikaista käyttöä Ryeqo-valmisteen kanssa ei suositella.

Mahdollisuus siihen, että Ryeqo-valmisteen ainesosat vaikuttavat muihin lääkevalmisteisiin

Relugoliksi

Relugoliksi on heikko CYP3A4:n indusoija. Päivittäisten 40 mg:n relugoliksiannosten samanaikainen anto pienensi herkän CYP3A4:n substraatin midatsolaamin AUC-arvoa 18 %:lla ja C_{max} -arvoa 26 %:lla. Midatsolaamin kanssa tehdyn kliinisen tutkimuksen perusteella relugoliksilla ei kuitenkaan odoteta olevan kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia muihin CYP3A4:n substraatteihin.

Relugoliksi on rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) estäjä *in vitro*. Siksi tehtiin yhteisvaikutustutkimus rosuvastatiinin kanssa, joka on BCRP:n ja orgaanisen anioneja kuljettavan polypeptidin 1B1 (OATP1B1) substraatti. Päivittäisten 40 mg:n relugoliksiannosten samanaikainen anto pienensi rosuvastatiinin AUC-arvoa 13 %:lla ja C_{max} -arvoa 23 %:lla. Vaikutuksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä, joten rosuvastatiinin annoksen muuttamista samanaikaisessa annossa ei suositella. Ryeqo-valmisteen kliinisiä vaikutuksia muihin BCRP:n substraatteihin ei ole arvioitu eikä sen merkitystä muihin BCRP:n substraatteihin tunneta.

Relugoliksi saattaa aiheuttaa suolen P-gp:n saturaatiota 40 mg:n annoksella, sillä relugoliksiin farmakokinetiikka on annokseen nähden suurempaa annoksilla 10–120 mg, mikä saattaa voimistaa sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkkeiden imeytymistä, jotka ovat P-gp:n herkkiä substraatteja. Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty P-gp:n substraateilla, kuten dabigatraanieteksilaatilla tai feksofenadiinilla. Siksi samanaikaista antoa herkkien P-gp:n substraattien kanssa ei suositella.

Estradioli ja noretisteroniasetaatti:

Estrogeenia ja progestiinia sisältävät lääkevalmisteet saattavat vaikuttaa tiettyjen muiden vaikuttavien aineiden metaboliaan. Näin ollen pitoisuudet plasmassa saattavat joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini) Ryeqo-valmisteen käytön yhteydessä. Näiden lääkevalmisteiden annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ryeqo estää ovulaatiota naisilla, jotka ottavat suositellun annoksen, ja antaa riittävän ehkäisyn. Ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttö on suositeltavaa kuukauden ajan hoidon aloittamisesta ja 7 vuorokauden ajan, jos vähintään 2 peräkkäistä annosta on jäänyt väliin. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että ovulaatio palaa nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaan kanssa on siksi keskusteltava asianmukaisista ehkäisymenetelmistä ennen hoidon lopettamista ja jokin muu ehkäisyvaihtoehto on aloitettava välittömästi hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Raskaus

On vain vähän tietoja relugoliksiin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu, että relugoliksialtistus raskauden varhaisvaiheessa voi suurentaa keskenmenoriskiä (ks. kohta 5.3). Farmakologisten vaikutusten perusteella haitallisia vaikutuksia raskauden aikana ei voida poissulkea.

Ryeqo on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Hoito on lopetettava, jos potilas tulee raskaaksi.

Lapseen kohdistunut haitallisten vaikutusten riski ei näytä olevan juuri suurentunut, jos nainen on käyttänyt estrogeeneja ja progestiineja ehkäisytablettina tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa. Kun Ryeqo-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei-kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että relugoliksi erittyy imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Tietoja ei ole saatavilla siitä, esiintyykö relugoliksiä tai sen metaboliitteja ihmisen rintamaidossa, tai sen vaikutuksista rintaruokittuun imeväiseen. Mitattavia määriä estrogeenia ja progestiinia on havaittu sellaisten naisten rintamaidossa, jotka saavat estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoitoa. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia vaikutuksia ei voida poissulkea.

Imetys on vasta-aiheista Ryeqo-valmisteen käytön aikana (ks. kohta 4.3) ja kahden viikon ajan Ryeqo-valmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ryeqo estää ovulaatiota ja aiheuttaa usein kuukautisvuodon puuttumista. Ovulaatio ja kuukautisvuoto palaavat nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ryego-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat kuumat aallot (8,3 %) ja kohtuverenvuoto (4,7 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden ja elinjärjestelmäluokan mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyydsluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3. Haittavaikutukset

Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Ärtynisyys
Verisuonisto	
Yleinen	Kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Dyspepsia
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Alopekia Liikahikoilu Yöhikoilu
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen	Kohtuverenvuoto* Rinnan kysta Sukupuolivietin väheneminen
Melko harvinainen	Kohdun myooman ulostyöntyminen

* sisältää runsaan kuukautisvuodon ja kuukautisten välillä esiintyvän vuodon

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveille miehille ja naisille on annettu relugoliksia enintään 360 mg:n kerta-annoksia (9 kertaa suurempia kuin suositeltu kliininen annos 40 mg), jotka on yleensä siedetty hyvin.

Suosittelua annosta enintään kaksi kertaa suuremmista yliannostuksista on raportoitu relugoliksien sekä estradiolin ja noretisteroniasetaatin yhdistelmän kliinisen kehitysvaiheen aikana ilman haittatapahtumien raportointia.

Yliannostuksen sattuessa suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa. Ei tiedetä, missä määrin relugoliksi, estradioli tai noretisteroni poistuvat hemodialyysillä.

Vakavia haittavaikutuksia ei ole raportoitu esiintyneen, kun pieni lapsi on niellyt vahingossa suuria annoksia estrogeenia sisältävää lääkevalmistetta. Estradiolin ja noretisteroniasetaatin yliannostus voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua, ja naisilla voi esiintyä tyhjennysvuotoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: aivolisäkkeen ja hypotalamuksen hormonit sekä analogit, gonadotropiinia vapauttavien hormonien estäjät, ATC-koodi: H01CC54

Vaikutusmekanismi

Relugoliksi on ei-peptidi GnRH-antagonisti, joka sitoutuu GnRH-reseptoreihin ja estää niitä aivolisäkkeen etulohkossa. Ihmisillä GnRH-reseptorin esto johtaa annosriippuaiseen luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkeliä stimuloivan hormonin (FSH) vapautumisen vähenemiseen aivolisäkkeen etulohkosta. Tämän seurauksena kiertävät LH- ja FSH-pitoisuudet pienenevät. FSH-pitoisuuksien pieneneminen estää munarakkuloiden kasvua ja kehittymistä ja näin ollen vähentää estrogeenin tuotantoa. LH-piikin esto estää ovulaatiota ja keltarauhasen kehittymistä, mikä estää progesteronin tuotannon. Näin ollen Ryeqo antaa riittävän ehkäisyyn, kun sitä on käytetty vähintään yhden kuukauden ajan (ks. kohta 4.2).

Estradioli on sama kuin endogeenisesti tuotettu hormoni, ja se on voimakas nukleaarisen estrogeenireseptorin (ER) alatyypin agonisti. Eksogeenisesti annettu estradioli lievittää hypoestrogeniseen tilaan liittyviä oireita, kuten vasomotorisia oireita ja luuntiheyden pienenemistä.

Noretisteroniasetaatti on synteettinen progestiini. Koska estrogeenit edistävät kohdun limakalvon kasvua, pelkästään estrogeenia annettaessa kohdun limakalvon liikakasvun ja syövän riski suurenee. Progestiinin lisääminen hoitoon vähentää estrogeenista johtuvaa kohdun limakalvon liikakasvun riskiä naisilla, joilla on kohtu jäljellä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutukset aivolisäke- ja munasarjahormoneihin

Relugolixin annon jälkeen kiertävät LH-, FSH- ja estradiolipitoisuudet pienenevät nopeasti ja annosriippuvaisesti. Estradiolipitoisuuksien havaittiin pienenevän lähes enimmäismäärän postmenopausaalille tasolle 40 mg:n annoksella. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että keskimääräiset estradiolipitoisuudet pysyivät yhdenmukaisesti vähintään 10 pg/ml suurempina Ryeqo-valmisteen käytön yhteydessä verrattuna pelkkään relugoliksiin. Ryeqo-valmisteen faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa estradiolipitoisuuksien mediaani ennen annosta 24 viikon jälkeen oli noin 33 pg/ml, mikä vastaa kuukautiskierron varhaisessa follikulaarivaiheessa olevia estradiolipitoisuuksia. Progesteronipitoisuudet olivat < 3,0 ng/ml Ryeqo-hoidon yhteydessä.

Vaikutukset ovulaatio toimintaan

Yksittäisessä kohorttitutkimuksessa terveille premenopausaalisille naisille kerran vuorokaudessa 84 vuorokauden ajan annettu Ryeqo vähensi merkittävästi munarakkuloiden kasvua koko 84 vuorokauden hoitojakson ajan (dominoivan follikkelin koko keskimäärin noin 6 mm) ja ovulaatio estyi 100 %:lla naisista Hoogland-Skouby-pistemäärän mukaan arvioituna. Hoidon lopettamisen jälkeen kaikkien tutkittujen naisten (66/67) ovulaatio palasi 43 vuorokauden kuluessa (keskiarvo 23,5 vuorokautta).

Teho ja turvallisuus 24 viikon aikana

Kerran vuorokaudessa annettavan Ryeqo-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa toistetussa 24 viikkoa kestäneessä monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa sellaisten 18–50-vuotiaiden potilaiden hoidossa, joilla oli kohdun

myoomiin liittyvää runsasta kuukautisvuotoa. Potilailla täytyi olla ultraäänellä varmistettuja kohdun myoomia ja kuukautisvuodon määrä (MBL) \geq 80 ml alkalisella hematiniimenetelmällä arvioituna.

Kummassakin tutkimuksessa oli kolme hoitoaaraa: naiset satunnaistettiin saamaan joko relugoliksia 40 mg + estradiolia 1 mg ja noretisteroniasetaattia 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) 24 viikon ajan tai lumelääkettä 24 viikon ajan tai relugoliksia 40 mg 12 viikon ajan, minkä jälkeen relugoliksia 40 mg annettiin samanaikaisesti E2/NETA:n kanssa 12 viikon ajan. Naisten mediaani-ikä oli 42 vuotta ja keskimääräinen painoindeksi 31,7 kg/m². Noin 49,4 % naisista oli mustaihoisia, 44,7 % valkoihoisia ja 5,9 % edusti muita rotuja.

Runsaan kuukautisvuodon väheneminen

Kummassakin tutkimuksessa Ryeqo-valmistetta saaneiden naisten ryhmässä vasteen saaneiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä (taulukko 4). Vasteen määritelmänä oli kuukautisvuodon määrä < 80 ml ja vähintään 50 %:n väheneminen lähtötilanteen kuukautisvuodon määrästä. Kuukautisvuodon määrän vähenemistä havaittiin jo ensimmäisessä arvioinnissa (viikko 4). Muiden toissijaisten vuotoon liittyvien päätetapahtumien tulokset on esitetty taulukossa 4. Kaikki keskeiset toissijaiset päätetapahtumat olivat tyypin 1 virheen suhteen kontrolloituja.

Taulukko 4. Ensisijaisten ja valikoitujen toissijaisten tehoarviointien tulokset tutkimuksessa 1 ja tutkimuksessa 2

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
	Ryeqo (N = 128)	Lumelääke (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Lumelääke (N = 129)
Vasteen saaneiden määrä (%) ^{a,b}	94 (73,4 %)	24 (18,9 %)	89 (71,2 %)	19 (14,7 %)
Niiden potilaiden määrä (%), joiden kuukautisvuodon määrä < 80 ml	97 (75,8 %)	34 (26,8 %)	97 (73,6 %)	25 (19,4 %)
Niiden potilaiden määrä (%), joiden kuukautisvuodon määrä väheni \geq 50 %	101 (78,9 %)	28 (22,1 %)	96 (76,8 %)	28 (21,7 %)
Niiden potilaiden määrä (%), joiden kuukautisvuoto puuttui (amenorrea) ^{b,c}	67 (52,3 %)	7 (5,5 %)	63 (50,4 %)	4 (3,1 %)
Niiden potilaiden määrä (%), joiden hemoglobiiniarvo parani > 2 g/dl ^d	15 (50,0 %)	5 (21,7 %)	19 (61,3 %)	2 (5,4 %)
Niiden potilaiden määrä (%), jotka saavuttivat NRS-pistemäärän \leq 1 ^{b,e}	25 (43,1 %)	7 (10,1 %)	32 (47,1 %)	14 (17,1 %)
Primaaristen kohdun myoomien tilavuuden prosenttimuutos	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Kohdun tilavuuden prosenttimuutos	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a Vasteen saaneen määritelmänä on nainen, joka saavuttaa sekä kuukautisvuodon määrän < 80 ml että kuukautisvuodon määrän vähenemisen vähintään 50 %:lla lähtötilanteesta 35 viimeisen hoitopäivän aikana.

^b p-arvo < 0,0001 on Ryeqo-valmisteen ja lumelääkkeen välinen vertailu ositettuna lähtötilanteen kuukautisvuodon määrän (< 225 ml, \geq 225 ml) ja maantieteellisen alueen (Pohjois-Amerikka, muu maailma) mukaan.

^c Kuukautisvuodon puuttumisen määritelmänä on raportoitu kuukautisvuodon puuttuminen, tiputteluvuoto tai lähes olematon vuoto (MBL < 5 ml) ja tietoja tukeva sähköisen päiväkirjan täyttäminen 2 peräkkäisellä käynnillä.

^d Potilailla, joiden hemoglobiiniarvo lähtötilanteessa \leq 10,5 g/dl

^e Potilailla, joilla keskivaikea tai vaikea kipu lähtötilanteessa

Lyhenteet: E2 = estradioli; MBL = kuukautisvuodon määrä; NETA = noretisteroniasetaatti; NRS = numeerinen kipuasteikko; UFS QoL = kohdun myoomien oireita ja elämänlaatua mittaavan mittari

Luuntiheyden (BMD) mittaustulokset 104 viikon aikana

Ryeqo-valmisteen vaikutus BMD:hen arvioitiin DXA-mittauksella 12 viikon välein. Yhteensä 477 naista, jotka päättivät 24 viikon pituiset keskeiset tutkimukset (tutkimus 1 ja 2), otettiin mukaan 28 viikon pituiseen avoimeen, yksihaaraiseen jatkotutkimukseen (tutkimus 3), jossa kaikki naiset saivat Ryeqo-valmistetta. Yhteensä 228 jatkotutkimuksen päättäneitä naista otettiin mukaan 52 viikon kestoiseen lisätutkimukseen (satunnaistettuun hoidon lopettamistutkimukseen), jossa heidät satunnaistettiin uudelleen saamaan joko Ryeqo-valmistetta tai lumelääkettä (ks. taulukko 5).

Taulukko 5. Luuntiheyden (BMD) mittaustulokset 104 viikon aikana

	<u>Ryeqo</u> (N = 163)	<u>Lumelääke</u> (N = 164)
Lanneranka (L1–L4)		
<i>Tutkimus 1 ja 2</i>		
<i>Lähtötilanne</i>		
N	163	164
LS-keskiarvot	1,2	1,3
(95 %:n luottamusväli)	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
<i>Viikko 12</i>		
N	145	146
LS-keskiarvojen %-muutos ^a	–0,368	0,403
(95 %:n luottamusväli)	(–0,8117; 0,0757)	(–0,0811; 0,8866)
<i>Viikko 24</i>		
N	153	156
LS-keskiarvojen %-muutos ^a	–0,229	0,241
(95 %:n luottamusväli)	(–0,6930; 0,2358)	(–0,2432; 0,7164)
Tutkimus 3	<u>Ryeqo</u>	<u>Lumelääke</u> → <u>Ryeqo</u>
<i>Viikko 36</i>		
N	154	138
LS-keskiarvojen %-muutos ^a	–0,726	–0,246
(95 %:n luottamusväli)	(–1,2329; –0,2185)	(–0,7906; 0,2983)
<i>Viikko 52</i>		
N	132	120
LS-keskiarvojen %-muutos ^a	–0,804	–0,775
(95 %:n luottamusväli)	(–1,3578; –0,2503)	(–1,3246; –0,2261)
Satunnaistettu hoidon lopettaminen	<u>Ryeqo</u>	<u>Lumelääke</u>
<i>Viikko 104</i>		
N	82	78
LS-keskiarvojen %-muutos ^b	0,81	0,10
(95 %:n luottamusväli)	(0,20; 1,42)	(–0,52; 0,72)

Lyhenteet: LS-keskiarvo = pienimmän neliösumman keskiarvo; E2 = estradioli; NETA = noretisteroniasetaatti

^a %-muutos lähtötilanteesta

^b %-muutos viikon 52 tilanteesta

Ryeqo-ryhmässä lannerangan BMD:n LS-keskiarvon prosenttimuutos lähtötilanteesta viikolle 36 oli –0,73 % ja viikolle 52 –0,80 %. Vaikka 95 %:n luottamusvälin yläraja viikolle 52 oli alle 0, keskimääräisen muutoksen lähtötilanteesta ei katsottu olevan kliinisesti merkityksellinen, koska alaraja oli suurempi kuin –2,2 %. Tämä on kynnsarvo, jonka katsotaan olevan kliinisesti merkityksellinen. Lumelääkettä saaneessa ryhmässä, jossa tutkittavat saivat Ryeqo-valmistetta 24 viikon lumelääkehoidon jälkeen, havaittiin samankaltainen lannerangan BMD:n prosenttimuutos lähtötilanteesta. Satunnaistetun hoidon lopettamistutkimuksen aikana LS-keskiarvojen prosenttimuutos viikon 52 arvioinnista oli Ryeqo-ryhmässä 0,81 %, kun taas potilailla, jotka päättivät 104 viikon kestoisen Ryeqo-hoidon, LS-keskiarvojen prosenttimuutos lähtötilanteesta oli 0,04 % (n = 32).

BMD:n mittaustulokset 12 viikon aikana pelkkää relugoliksia saaneilla naisilla

Naisilla, jotka saivat pelkkää relugoliksia 12 viikon ajan, lannerangan BMD pieneni lähtötilanteesta –2,0 % tutkimuksessa 1 ja –1,92 % tutkimuksessa 2. Ryeqo-valmistetta ja pelkkää relugoliksia

saaneiden naisten BMD:n prosenttimuutoksen ero viikolla 12 oli kliinisesti merkitsevä, mikä osoittaa relugoliksiin ja E2/NETA:n yhdistelmän (Ryeqo) käytön tehon luukadon vähentämisessä.

52 viikkoa kestäneen Ryeqo-hoidon BMD:n prosenttimuutokseen kohdistuvien vaikutusten vertailemiseksi tehtiin havainnoiva tutkimus, jossa oli mukana hoitamattomia ikäkaltaistettuja naisia, joilla oli kohdun myoomia. Tutkimus tehtiin iältään 18–50-vuotiaiden premenopausaalisten naisten BMD:n pitkäaikaisseurantaa varten (luonnollista taudinkulkua kuvaava tutkimus). BMD:n prosenttimuutokset enintään 52 viikkoa kestäneen Ryeqo-hoidon jälkeen ovat yhdenmukaisia kuin mitä havaittiin tällä ikäkaltaistetulla kohortilla, jossa oli mukana premenopausaalisia naisia, joilla oli kohdun myoomia. BMD:n keskimääräiset prosenttimuutokset 52 viikon aikana viittasivat BMD:n vähäiseen pienenemiseen vähintään 35-vuotiaiden ikäryhmissä, mikä oli vain hieman pienempi naisilla, jotka saivat Ryeqo-valmistetta, verrattuna tämän ikäryhmän naisiin luonnollista taudinkulkua kuvaavassa tutkimuksessa.

Vaikutukset kohdun limakalvoon

Osalle naisista tehtiin kohdun limakalvon biopsia lähtötilanteessa, viikolla 24 ja viikolla 52. Kohdun limakalvon liikakasvua ei havaittu yhdessäkään tapauksessa.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ryeqo-valmisteen käytöstä kohdun leiomyomien hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Taulukossa 6 on yhteenveto relugoliksiin, estradiolin (E2), kokonaisestronin (E1) ja noretisteronin (NET) farmakokineettisistä parametreista yhden terveille postmenopausaalisille naisille paasto-olosuhteissa suun kautta annetun Ryeqo-tabletin jälkeen.

Taulukko 6. Relugoliksiin, estradiolin, kokonaisestronin ja noretisteronin farmakokineettiset parametrit kerta-annoksen jälkeen postmenopausaalisilla naisilla

	Relugoliksi	Estradioli (E2)	Konjugoitumaton estroni (E1)	Noretisteroni (NET)
AUC _{0-∞} (ng*h/ml tai pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4 126 (1 650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/ml tai 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)
Terminaalinen t _{1/2} (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Lyhenteet: AUC_{0-∞} = pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyt pinta-ala ajasta 0 ekstrapoloitu äärettömään; C_{max} = havaittu enimmäispitoisuus; E1 = estroni; E2 = estradioli; NET = noretisteroni; T_{max} = aika havaittuun enimmäispitoisuuteen; t_{1/2} = puoliintumisaika

Huomaus: Tässä taulukossa on esitetty lähtötilanteen mukaan vakioidut estradiolin ja konjugoimattoman E1:n farmakokineettiset parametrit. Esitettynä on aritmeettiset keskiarvot ja keskihajonnat, paitsi t_{max}-arvon osalta, jolle on esitetty mediaani ja vaihteluväli (minimi ja maksimi). AUC_{0-∞} on esitetty yksikköinä ng*h/ml relugoliksille ja NET:lle ja yksikköinä pg*h/ml konjugoimattomalle E2:lle ja konjugoimattomalle E1. C_{max} on esitetty yksikköinä ng/ml relugoliksille ja NET:lle ja yksikköinä pg/ml konjugoimattomalle E2:lle ja konjugoimattomalle E1.

Taulukossa 7 on yhteenveto relugoliksiin, estradiolin (E2), kokonaisestronin (E1) ja noretisteronin (NET) farmakokineettisistä parametreista vakaassa tilassa kerran päivässä terveille postmenopausaalisille naisille kuuden viikon ajan annetun Ryeqo-valmisteen jälkeen.

Taulukko 7. Relugoliksin, estradiolin, kokonaisestronin ja noretisteronin farmakokineettiset parametrit usean annoksen jälkeen premenopausaalisilla naisilla

	Relugoliksi	Estradioli (E2)	Konjugoitumaton estroni (E1)	Noretisteroni (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml tai pg*h/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4 450 (1 980)	25,5 (11,4)
C _{max} (ng/ml tai 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)
Efektiivinen t _{1/2} (h)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Lyhenteet: AUC₀₋₂₄ = pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyt pinta-ala ajasta annosteluvälin aikana (24);

C_{max} = havaittu enimmäispitoisuus; E1 = estroni; E2 = estradioli; NET = noretisteroni; T_{max} = aika havaittuun enimmäispitoisuuteen.

Huomautus: esitetynä on aritmeettiset keskiarvot ja keskihajonnat, paitsi t_{max}-arvon osalta, jolle on esitetty mediaani ja vaihteluväli (minimi ja maksimi). AUC₀₋₂₄ on esitetty yksikköinä ng*h/ml relugoliksille ja NET:lle ja yksikköinä pg*h/ml konjugoimattomalle E2:lle ja konjugoimattomalle E1. C_{max} on esitetty yksikköinä ng/ml relugoliksille ja NET:lle ja yksikköinä pg/ml konjugoimattomalle E2:lle ja konjugoimattomalle E1. Relugoliksin efektiivinen puoliintumisaika on arvioitu kertymäsuhteista AUC-arvojen perusteella usean 40 mg:n relugoliksiannoksen annon jälkeen.

Imeytyminen

Suun kautta annettu relugoliksi imeytyy ensisijaisesti effluksikuljettajaproteiini P-gp:n välityksellä, jonka substraatti relugoliksi on. Suun kautta annettu relugoliksi imeytyy nopeasti saavuttaen ensimmäisen huipun 0,25 tunnissa annoksen jälkeen, minkä jälkeen esiintyy yksi tai useampi imeytymishuippu annosta seuraavien 12 tunnin aikana. Relugoliksin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 11,6 %. Kun Ryeqo annettiin runsasrasvaisen ja runsaskalorisen aterian jälkeen, relugoliksin AUC_{0-∞} pieneni 38 % ja C_{max} 55 % paastotilaan verrattuna.

Kun Ryeqo-valmistetta annettiin kerta-annos suun kautta paastotilassa, konjugoimattoman estradiolin pitoisuudet suurensivat hitaasti: keskimääräiset pitoisuudet saavuttivat huippupitoisuudet 8 tunnin kuluttua annoksen jälkeen. Kun Ryeqo annettiin runsasrasvaisen ja runsaskalorisen aterian nauttimisen jälkeen, ruualla ei havaittu olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta estradiolin tai estrogeenisten metaboliittien altistukseen.

Suun kautta annettu noretisteroniasetaatti käy läpi nopean biotransformaation noretisteroniksi (NET) suolistossa ja maksassa. Paastotilassa suun kautta annetun Ryeqo-valmisteen kerta-annoksen jälkeen NET-pitoisuudet olivat alussa määritettävissä 0,5 tuntia annoksen jälkeen, minkä jälkeen ne suurensivat nopeasti ja keskimääräiset pitoisuudet saavuttivat huippupitoisuudet tunnin sisällä.

Ruuan vaikutukset

Anto ruuan kanssa pienensi relugoliksin AUC-arvoa 38 % ja C_{max}-arvoa 55 % suhteessa paasto-olosuhteisiin; relugoliksialtistuksen pienenemisen ei kuitenkaan katsottu olevan kliinisesti merkityksellistä. Ruualla ei havaittu olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta estradiolin, estrogeenin, estrogeenisten metaboliittien tai noretisteronin altistukseen.

Jakautuminen

Relugoliksi sitoutuu 68–71-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, ja keskimääräinen kokoveren ja plasman välinen suhde on 0,78. Verenkierrossa kiertävät estradioli ja noretisteroni sitoutuvat samassa määrin sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG; 36–37 %) ja albumiiniin (61 %), kun vain noin 1–2 % on sitoutumattomana. Näennäisen jakautumistilavuuden (V_z) arvo 19 x 10³ l, joka saatiin absoluuttista biologista hyötyosuutta koskevasta tutkimuksesta laskimonsisäisen annon jälkeen, viittaa siihen, että relugoliksi jakautuu laajasti kudoksiin. Eksogeenisen ja endogeenisen estradiolin jakautuminen on samankaltainen. Estrogeenit jakautuvat laajasti elimistöön, ja niitä esiintyy yleensä suurempina pitoisuuksina sukupuolihormonien kohde-elimissä.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että relugoliksiin oksidatiiviseen metaboliaan maksassa ensisijaisesti osallistuvat CYP-entsyymit olivat CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %). Oksidatiivisista metaboliiteista metaboliitti-A muodostui CYP3A4/5:n ja metaboliitti-B CYP2C8:n kautta.

Eksogeenisen ja endogeenisen estradiolin metabolia on samankaltainen. Estradioli metaboloituu pääasiassa maksassa ja suolistossa, mutta myös kohde-elimissä, johtaen vähemmän aktiivisten tai inaktiivisten metaboliittien muodostumiseen, mukaan lukien estroni, katekoliestrogeenit ja useat estrogeenisulfaattit ja -glukuronidit. Estrogeenit erittyvät sappinesteeseen, hydrolysoituvat ja imeytyvät uudelleen (enterohepaattinen kierto) ja eliminoidut pääosin virtsaan biologisesti inaktiivisessa muodossa. Estronin ja estradiolin oksidaatioon osallistuvat sytokromi P450 -entsyymit, pääasiassa CYP1A2, CYP1A2 (maksan ulkopuolinen), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 ja CYP2C9.

Noretisteronin tärkeimmät metaboliitit ovat 5 α -dihydro-noretisteronin ja tetrahydro-noretisteronin isomeerit, jotka erittyvät pääosin virtsaan sulfaatti- tai glukuronidikonjugaatteina.

Eliminaatio

Noin 20 % imeytyneestä relugoliksista eliminoiduu muuttumattomana vaikuttavana aineena virtsaan ja 80 % eliminoiduu usean vähemmän merkittävän metaboliareitin kautta ja/tai erittyy sapen kautta muuttumattomana vaikuttavana aineena. Noin 38 % annetusta annoksesta erittyy metaboliitteina (muina kuin metaboliitti-C:nä) ulosteisiin ja virtsaan. Suoliston mikroflooran muodostama metaboliitti-C on ensisijainen metaboliitti ulosteissa (51 %) ja edelleen kuvastaa imeytymätöntä vaikuttavaa ainetta.

Kerta-annoksena otetun Ryeqo-tabletin jälkeen keskimääräinen terminaalivaiheen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) relugoliksilla on 61,5 tuntia, estradiolilla 16,6 tuntia ja noretisteronilla 10,9 tuntia. Kerran vuorokaudessa annetun relugoliksien vakaa tila saavutetaan 12–13 vuorokaudessa. Kerran vuorokaudessa annetun relugoliksien keräymäaste on noin 2-kertainen ja kuvastaa noin 25 tunnin efektiivistä puoliintumisaikaa ja tukee relugoliksien antoa kerran vuorokaudessa.

Kerran vuorokaudessa annetun E2:n ja NET:n keräymän raportoitiin olevan 33–47 %, vaikkakin yhdessä suoliston (presysteemisen) CYP3A-välitteisen metabolian heikon indusoijan relugoliksien kanssa annettuna E2:n keräymä on oletettavasti samanlainen tai hieman pienempi.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Relugoliksiin on yhdistetty altistuksen suureneminen annokseen nähden enemmän annosalueella 1–80 mg, se on suurinta yli 20 mg:n annoksilla ja sen ajatellaan liittyvän suolistossa olevan P-gp:n saturaatioon. Tämä johtaa suun kautta otetun lääkkeen biologisen hyötyosuuden suurenemiseen. Relugoliksien farmakokinetiikka kerran vuorokaudessa annetun 40 mg:n annoksen jälkeen on ajasta riippumatonta.

Erityisryhmät

Kerta-annoksen farmakokineettisissä parametreissa ei ollut eroja japanilaisten ja valkoihoisten terveiden tutkittavien välillä, mikä viittaa siihen, ettei etninen tausta vaikuta relugoliksien farmakokinetiikkaan. Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, etteivät ikä, etninen tausta, paino tai painoindeksi aiheuta kliinisesti merkityksellisiä eroja relugoliksien altistukseen. Koska sekä estradioli että noretisteroniasetaatti ovat hyvin tunnettuja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden ainesosia, erityisryhmillä ei tehty tutkimuksia.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun relugoliksia annettiin yksi 40 mg:n annos potilaille, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, relugoliksialtistuksen $AUC_{0-\infty}$ -arvo suureni 1,5-kertaiseksi ja C_{max} -arvo 1,1-kertaiseksi verrattuna

terveisiin verrokkeihin, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Kun relugoliksiä annettiin yksi 40 mg:n annos potilaille, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, relugoliksiäaltistuksen $AUC_{0-\infty}$ - ja C_{max} -arvot suurenivat 1,5-kertaisiksi verrattuna terveisiin verrokkeihin, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Lievä munuaisten vajaatoiminta ei ollut relugoliksiin minkään farmakokineettisen parametrin merkittävä kovariaatti populaatiofarmakokineettisessä mallissa. Vaikka keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita onkin hoidettava varoen (ks. kohta 4.4), Ryeqo-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Loppuvaiheen munuaistaudin ja siihen mahdollisesti liittyvän hemodialyysin vaikutusta Ryeqo-valmisteen ainesosien estradiolin, noretisteronin ja relugoliksiin farmakokinetiikkaan premenopausaalisilla naisilla ei ole arvioitu. Ei tiedetä, missä määrin relugoliksi, estradioli tai noretisteroni poistuvat hemodialyysillä.

Maksan vajaatoiminta

Ryeqo-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Ryeqo-annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Kun relugoliksiä annettiin yksi 40 mg:n annos potilaille, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, relugoliksiin $AUC_{0-\infty}$ -arvo pieneni 31 % ja C_{max} -arvo 24 % verrattuna terveisiin verrokkeihin, joilla oli normaali maksan toiminta. Kun relugoliksiä annettiin yksi 40 mg:n annos potilaille, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, relugoliksiin $AUC_{0-\infty}$ -arvo pieneni 5 % ja C_{max} -arvo suureni 1,2-kertaiseksi verrattuna terveisiin verrokkeihin, joilla oli normaali maksan toiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Relugoliksiin sekä estradiolin ja noretisteronin yhdistelmällä ei ole tehty ei-kliinisiä tutkimuksia. Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuus ja kehitys

Tiineillä kaniineilla, joille annettiin relugoliksiä suun kautta organogeneesin aikana, havaittiin keskenmenoja ja koko poikueen menetystä altistuspitoisuuksilla (AUC), jotka vastasivat ihmisille suositellulla annoksella 40 mg/vrk saavutettuja altistuspitoisuuksia. Rotilla ei havaittu alkion ja sikiön kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia; relugoliksilla ei ole kuitenkaan merkittäviä GnRH-reseptorien kautta välittyviä vaikutuksia kyseisessä lajissa.

Estradioli ja estradiolivaleraatti aiheuttivat koe-eläimillä alkiokuolleisuutta jopa suhteellisen pienillä annoksilla. Urogenitaalialueen epämuodostumia ja urospuolisten sikiöiden feminisoitumista havaittiin. Noretisteroni, kuten muutkin progestiinit, aiheuttaa naaraspuolisten sikiöiden maskuliinisoitumista rotilla ja apinoilla. Suuria noretisteroniannoksia käytettäessä esiintyi alkiokuolleisuutta.

Imetys

Kun imettäville rotille annettiin suun kautta kerta-annos radioaktiivisesti leimattua relugoliksiä 30 mg/kg synnytyksen jälkeen 14. päivänä, maidossa todetut relugoliksiin ja/tai metaboliittien pitoisuudet olivat jopa 10 kertaa suurempia kuin plasmassa todetut pitoisuudet 2 tuntia annoksen jälkeen, ja pitoisuudet vähenivät pieniksi 48 tunnin kuluessa annosta. Suurin osa maidossa olevasta relugoliksista peräisin olevasta radioaktiivisuudesta muodostui muuttumattomasta relugoliksista.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointitutkimukset ovat osoittaneet, että relugoliksi saattaa aiheuttaa vesiympäristöön kohdistuvan riskin (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mannitoli (E421)
Natriumtärkkelysglykolaatti
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Magnesiumstearaatti (E572)
Hypromelloosi tyyppi 2910 (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini (E1518)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ryeqo-tabletit on pakattu suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettuihin purkkeihin, joissa on kuivausainetta ja jotka on suljettu induktiosaumatulla polypropeenista valmistetulla turvakorkilla. Yksi purkki sisältää 28 tablettia.

Pakkauskoot:

Yksi purkki (28 tablettia)
Kolme purkkia (84 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa ympäristöriskin (ks. kohta 5.3). Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
relugoliksi/estradioli/noretisteroniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg relugoliksia, 1 mg estradiolia (hemihydraattina) ja 0,5 mg noretisteroniasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia
3 × 28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivausainetta ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN
TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI,
JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ryeqo

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PURKKI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
relugoliksi/estradioli/noretisteroniasetaatti

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

28 tablettia

6. MUUTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

Kuivausainetta ei saa niellä.

Gedeon Richter Plc.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit relugoliksi/estradioli/noretisteroniasetaatti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ryeqo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ryeqo-valmistetta
3. Miten Ryeqo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ryeqo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ryeqo on ja mihin sitä käytetään

Ryeqo-valmisteen sisältämät vaikuttavat aineet ovat relugoliksi, estradioli ja noretisteroniasetaatti. Sitä käytetään kohdun hyvänlaatuisten lihaskasvainten (myoomien) keskivaikeiden tai vaikeiden oireiden hoitoon. Ryeqo-valmistetta käytetään aikuisille naisille (yli 18-vuotiaille) ennen vaihdevuotia.

Joillakin naisilla kohdun myoomat voivat aiheuttaa runsasta kuukautisvuotoa ja lantion alueen kipua (navan alapuolista kipua). Sitä käytetään myoomien hoitoon vuodon lopettamiseksi tai vähentämiseksi ja kohdun myoomiin liittyvän kivun ja lantion alueen vaivojen vähentämiseksi.

Tämä lääke sisältää relugoliksia. Se salpaa tiettyjä aivojen reseptoreita, mikä vähentää sellaisten hormonien tuotantoa, jotka puolestaan stimuloivat munasarjoja tuottamaan estradiolia ja progesteronia eli keltarauhashormonia. Näiden reseptoreiden salpaaminen pienentää elimistössä kiertäviä estrogeeni- ja keltarauhashormonipitoisuuksia. Tämä lääke sisältää myös kahta eri naissukupuolihormonia: estradiolia, joka kuuluu estrogeeneihin, ja noretisteronia, joka kuuluu keltarauhashormoneihin. Näiden hormonien sisällyttäminen Ryeqo-valmisteeseen ylläpitää hormonaalisen tilan samanlaisena kuin kuukautiskierron alussa, ja tällä tavoin valmiste lievittää oireita samalla, kun se auttaa luustoa pysymään vahvana.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ryeqo-valmistetta

Älä ota Ryeqo-valmistetta

Älä ota Ryeqo-valmistetta, jos sinulla on jokin alla luetelluista sairauksista.

Jos sinulla on jokin alla luetelluista sairauksista, kerro siitä lääkärille:

- jos olet **allerginen** relugoliksille, estradiolille tai noretisteroniasetaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- jos sinulla on tai on aiemmin ollut **veritulppa** jalassa (syvä laskimotukos), keuhkoissa (keuhkoveritulppa), sydämessä (sydänkohtaus), aivoissa (aivohalvaus) tai muissa elimissä
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut valtimoveritulpan aiheuttama sairaus, kuten **sydänkohtaus, aivohalvaus** tai **rasitusrintakipu**
- jos sinulla on **veren hyytymishäiriö** (kuten proteiini C:n puutos, proteiini S:n puutos, antitrombiini III:n puutos tai faktori V Leiden)
- jos sinulla on **osteoporoosi**
- jos sinulla on **päänsärkyjä**, joihin liittyy paikallisia neurologisia oireita, kuten halvaantumista tai lihasten hallinnan menetystä, tai **migreenejä**, joihin liittyy näköhäiriöitä
- jos sinulla on jokin **syöpä**, jota naissukupuolihormonit voivat pahentaa, kuten **rintasyöpä tai sukupuolielinten syöpä**
- jos sinulla on tai on joskus ollut **maksakasvaimia**
- jos sinulla on tai on joskus ollut **maksasairaus** eivätkä **maksan toimintakokeiden arvot** ole palautuneet normaaleiksi
- jos olet **raskaana** tai jos epäilet, että **saatat olla raskaana**, tai jos **imetät**
- jos sinulla on tuntemattomasta syystä johtuvaa **verenvuotoa emättimestä**
- jos käytät **hormonaalista ehkäisyä** (esimerkiksi ehkäisytabletteja) etkä halua lopettaa sen käyttöä.

Jos jokin edellä mainituista tiloista esiintyy ensimmäisen kerran Ryeqo-hoidon aikana, lopeta heti valmisteen käyttö ja käänny välittömästi lääkärin puoleen.

Jos et ole varma joistakin edellä mainituista kohdista, keskustele lääkärin kanssa ennen Ryeqo-valmisteen ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Ryeqo-valmistetta.

Sinun on hyvä tietää, että useimmilla naisilla kuukautisvuoto vähenee tai kuukautisvuotoa ei tule hoidon aikana ja muutaman viikon ajan hoidon jälkeen.

Lääkäri keskustelee kanssasi sairaus- ja perhetaustoistasi. Lääkäri tarkistaa myös verenpaineesi ja varmistaa, ettet ole raskaana. Jos sinulla on erityisiä hoitotarpeita ja/tai terveyteesi liittyviä huolenaiheita, sinulle voidaan mahdollisesti tehdä myös lääkärintarkastus ja muita tutkimuksia, esimerkiksi rintatutkimus ja luiden vahvuutta mittaava tutkimus.

Lopeta Ryeqo-valmisteen käyttö ja hakeudu kiireellisesti lääkärinhoitoon, jos havaitset jotain seuraavista:

- jokin tila, joka mainitaan kohdassa ”Älä ota Ryeqo-valmistetta”
- **maksasairauden** merkkejä:
 - ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus
 - pahoinvointi tai oksentelu, kuume, voimakas väsymys
 - tumma virtsa, kutina tai ylävatsakipu
- **verenpaineen** voimakas nousu (oireita voivat olla päänsärky, väsymys, huimaus)
- **migreeni** ensimmäistä kertaa tai epätavallisen voimakkaat **päänsäryt**, joita ilmenee aiempaa useammin
- mahdollisen **veritulpan** merkkejä, jotka saattavat merkitä sitä, että sinulla on veritulppa jalassa (syvä laskimotukos) tai keuhkoissa (keuhkoveritulppa), sydänkohtaus tai aivohalvaus. Ks. kohdasta ”Ryeqo ja veritulpariski” kuvaus näiden vakavien tilojen oireista.
- jos tulet **raskaaksi**.

Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista tiloista koskee sinua:

- jos sinulla on vähintään **yksi alla luetelluista veritulpan** riskitekijöistä
- jos sinulla on **korkea verenpaine**
- jos sinulla on **osteoporoosi**
- jos sinulla on **migreeniä**

- jos epäilet, että saatat olla **raskaana**. Ryeqo-hoito vähentää yleensä kuukautisvuotoa merkittävästi tai jopa lopettaa kuukautisvuodon, jolloin raskauden havaitseminen vaikeutuu
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut **masennusta**
- jos sinulla on **munuaissairaus**.

Ryeqo ja veritulppariski

Muiden estrogeenia ja keltarauhashormonia sisältävien lääkkeiden käyttö suurentaa veritulppariskiä. Veritulppariskiä Ryeqo-hoidon yhteydessä ei ole varmistettu. Ryeqo vähentää estrogeenipitoisuuksia samalle tasolle kuin mitä normaalin kuukautiskierron alussa on.

Laskimo- ja/tai valtimoveritulppariskiä suurentavat tekijät:

- veritulppariski lisääntyy **iän myötä** (erityisesti noin 35. ikävuodesta alkaen)
- jos olet ylipainoinen (painoindeksi > **30 kg/m²**)
- jos olet ollut **suurella leikkauksessa** tai **pidemmän aikaa liikkumatta** (esim. jalkasi on kipsissä)
- jos olet **äskettäin synnyttänyt**
- jos lähisukulaisellasi on ollut **veritulppa jalassa, keuhkossa tai muussa elimessä, sydänkohtaus** tai **aivohalvaus nuorena** (esimerkiksi alle 50-vuotiaana)
- jos **tupakoit**
- jos sinulla on sydänvaivoja (**läppävika**, rytmihäiriö nimeltä **eteisvärinä**)
- jos sinulla on **diabetes**
- jos sinulla on tiettyjä sairauksia, kuten **systeminen lupus erythematosus** (SLE-sairaus, joka vaikuttaa elimistön luonnolliseen puolustusjärjestelmään), **sirppisoluanemia** (perinnöllinen veren punasolujen sairaus), **Crohnin tauti** tai **haavainen paksusuolentulehdus** (kroonisia tulehduksellisia suolistosairauksia) tai **syöpä**.

Veritulppariski suurenee sen mukaan, mitä enemmän riskitekijöitä sinulla on.

Veritulpan oireet riippuvat veritulpan esiintymispaikasta.

Jalassa olevan veritulpan (syvän laskimotukoksen, SLT) oireet

Jalassa olevan veritulpan eli syvän laskimotukoksen oireita voivat olla

- jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka pahenee ylös noustessa tai kävellessä
- jalan lisääntynyt kuumotus ja ihon punoitus tai värinmuutos.

Keuhkoissa olevan veritulpan (keuhkoveritulpan) oireet

Keuhkoissa olevan veritulpan eli keuhkoveritulpan oireita voivat olla

- äkillisesti alkanut selittämätön hengenahdistus tai nopea hengitys
- äkillinen yskä, johon voi liittyä pistävä rintakipu
- veriyskökset
- voimakas huimaus tai heikotuksen tunne
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Sydänkohtauksen oireet

Sydänkohtauksen oireet voivat olla ohimeneviä ja niitä voivat olla

- kipu, epämiellyttävät tuntemukset, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- epämiellyttävät tuntemukset, jotka säteilevät selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen tai vatsaan
- kylläisyyden, ruuansulatusvaivojen tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Aivohalvauksen oireet

Aivohalvauksen oireita voivat olla

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkilliset kävelyvaikeudet, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhumisen tai muiden ymmärtämisen vaikeudet
- äkilliset näkövaikeudet toisessa tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jolle ei ole selvää syytä
- tajunnan menetys tai pyörtäminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Leikkaus

Jos olet menossa leikkaukseen, kerro lääkärille, että käytät Ryeqo-valmistetta.

Maksakasvaimet tai maksasairaus

Harvinaisissa tapauksissa estrogeeneja ja progestiineja käyttävillä naisilla on raportoitu esiintyneen maksakasvaimia tai maksasairautta. Jos havaitset keltaisuuden oireita, hakeudu lääkäriin.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos havaitset virtsan määrän vähenemistä tai nesteen kertymistä, joka aiheuttaa säärien, nilkkojen tai jalkaterien turvotusta, hakeudu lääkäriin.

Kuukautisvuodon muutokset

Ryeqo-hoito vähentää yleensä kuukautisvuotoa merkittävästi tai voi jopa lopettaa kuukautisvuodon ensimmäisten 30 hoitopäivän kuluessa. Jos sinulla on kuitenkin edelleen voimakasta vuotoa, kerro siitä lääkärille.

Masennus

Jos sinulla on mielialan vaihteluita tai masennuksen oireita, hakeudu lääkäriin.

Verenpaineen kohoaminen

Harvoissa tapauksissa Ryeqo-hoito saattaa aiheuttaa vähäistä verenpaineen kohoamista. Jos havaitset kohonneen verenpaineen oireita, hakeudu lääkäriin.

Kohdun myooman esiinluiskahdus tai ulostyöntyminen

Kohdun myoomia voi kehittyä minne tahansa kohdun limakalvon seinämään, myös limakalvonalauskudokseen, joka on ohut kudokset kohdussa. Joillakin naisilla kohdun myooma voi työntyä ulos tai luiskahtaa kohdunkaulan läpi emättimeen ja aiheuttaa merkittävää kohtuverenvuodon tai kivun pahenemista. Jos sinulla on voimakasta kohtuverenvuotoa sen jälkeen, kun oireesi ovat parantuneet Ryeqo-hoidon aikana, hakeudu lääkäriin.

Sappirakon häiriöt

Joillakin estrogeenia ja progestiinia, myös Ryeqo-valmistetta, käyttäneillä naisilla on raportoitu esiintyneen sappirakon häiriöitä (sappikiviä tai sappirakon tulehdus). Jos sinulla on epätavallisen voimakasta kipua rintakehän alapuolella tai ylävatsassa, hakeudu lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaiden lasten ei pidä ottaa Ryeqo-valmistetta, sillä sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Ryeqo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Keskustele lääkärin kanssa, jos otat jotain alla luetelluista lääkkeistä, sillä nämä lääkkeet voivat vaikuttaa Ryeqo-valmisteeseen tai Ryeqo voi vaikuttaa niihin:

- tietyt lääkkeet, joita käytetään **epilepsian** hoitoon (esim. karbamatsepiini, topiramaatti, fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, okskarbatsepiini, felbamaatti)

- tietyt lääkkeet, joita käytetään HIV-infektion/immuunikadon (**HIV/AIDS**) hoitoon (esim. ritonaviiri, efavirensi)
- tietyt lääkkeet, joita käytetään **hepatiitti C -viruksen (HCV)** hoitoon (esim. bosepreviiri, sofosbuviiri, velpatasviiri, voksilapreviiri, telapreviiri, glekapreviiri)
- tietyt lääkkeet, joita käytetään **sieni-infektioiden** hoitoon (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, flukonatsoli, griseofulviini)
- tietyt lääkkeet, joita käytetään **bakteeri-infektioiden** hoitoon (esim. rifampisiini, rifabutiini, klaritromysiini, erytromysiini, gentamisiini, tetrasykliini, griseofulviini)
- tietyt lääkkeet, joita käytetään **keuhkovaltimoiden korkean verenpaineen** hoitoon (esim. bosentaani)
- tietyt lääkkeet, joita käytetään **korkean verenpaineen** hoitoon (esim. diltiatseemi, karvediloli, verapamiili)
- tietyt lääkkeet, joita käytetään **rytmihäiriöiden** hoitoon (esim. amiodaroni, dronedaroni, propafenoni, kinidiini, verapamiili)
- tietyt lääkkeet, joita käytetään **rasitusrintakivun** hoitoon (esim. ranolatsiini, karvediloli, verapamiili)
- tietyt lääkkeet, joita käytetään hylkimisreaktion estämiseen **elinsiirron jälkeen** (esim. siklosporiini)
- **mäkikuismaa** (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Raskaus ja imetys

Älä ota Ryeqo-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät. Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi, lopeta Ryeqo-valmisteen käyttö ja ota yhteys lääkäriin.

Ryeqo pysäyttää ovulaation, joten on epätodennäköistä, että tulet raskaaksi Ryeqo-valmisteen käytön aikana, jos käytät sitä suositusten mukaisesti. Ovulaatio ja kuukautisvuoto palaavat nopeasti Ryeqo-hoidon lopettamisen jälkeen ja jokin muu ehkäisyvaihtoehto on aloitettava välittömästi Ryeqo-hoidon lopettamisen jälkeen.

Riippuen siitä, missä vaiheessa kuukautiskiertoa aloitat Ryeqo-valmisteen ottamisen, voi kestää jonkin aikaa, ennen kuin Ryeqo estää ovulaation kokonaan. Siksi sinun on käytettävä ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää (esim. kondomia) ensimmäisen kuukauden ajan Ryeqo-hoidon aloittamisen jälkeen.

Jos unohdat ottaa annoksen kahtena tai useampana peräkkäisenä päivänä, sinun on käytettävä ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää seuraavan 7 hoitopäivän ajan.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ryeqo-valmisteella ei tiedetä olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Laboratoriokokeet

Jos olet menossa veri- tai virtsakokeeseen, kerro lääkärille tai laboratorion henkilökunnalle, että käytät Ryeqo-valmistetta, sillä tämä lääke voi vaikuttaa joidenkin kokeiden tuloksiin.

Ryeqo sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Ryeqo-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi tabletti päivässä.

Tabletti on otettava suun kautta joka päivä suunnilleen samaan kellonaikaan joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa pienen nestemäärän kera.

On suositeltavaa, että Ryeqo-valmisteen ottaminen aloitetaan ensimmäisten 5 päivän kuluessa kuukautisvuodon alkamisesta. Jos aloitat johonkin toiseen aikaan kuukautiskierrosta, vuotosi voi aluksi olla epäsäännöllistä tai tavallista runsaampaa.

Jos otat enemmän Ryeqo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Vakavia haittavaikutuksia ei ole raportoitu, kun tätä lääkettä on otettu useampi annos kerralla. Suuret estrogeeniannokset voivat aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua sekä emätinverenvuotoa. Jos olet ottanut liian monta Ryeqo-tablettia, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos unohtat ottaa Ryeqo-valmistetta

Jos unohtat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat ja jatka sitten tablettien ottamista seuraavana päivänä tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Ryeqo-valmisteen oton

Jos haluat lopettaa Ryeqo-valmisteen ottamisen, keskustele ensin lääkärin kanssa. Lääkäri selittää sinulle hoidon lopettamisesta aiheutuvat vaikutukset ja keskustele kansasi muista mahdollisuuksista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Ryeqo-valmisteen käytön yhteydessä, ja ne on lueteltu esiintyvyyssjärjestyksessä.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- kuumat aallot
- runsas, epäsäännöllinen tai pitkittynyt kohtuverenvuoto
- hiustenlähtö
- sukupuolisen halun väheneminen
- ärtyneisyys
- hikoilun lisääntyminen
- kyhmy rintakudoksessa (rintakysta)
- ruoansulatusvaivat
- yöhikoilu.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- kohdun myooman ulostyöntyminen (myooma tulee ulos joko kokonaan tai osittain emättimen kautta ja usein vuoto emättimestä lisääntyy).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ryeqo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ryeqo sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat relugoliksi, estradioli ja noretisteroniasetaatti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg relugoliksia, 1 mg estradiolia ja 0,5 mg noretisteroniasetaattia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mannitoli (E421), natriumtärkkelysglykolaatti, hydroksipropyyliselluloosa (E463), magnesiumstearaatti (E572), hypromelloosi tyyppi 2910 (E464), titaanidioksidi (E171), triasetiini (E1518), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ryeqo on vaaleankeltainen tai keltainen, 8 mm:n pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”415” eikä toisella puolella ole mitään merkintää. Se on saatavana purkeissa, joissa on 28 kalvopäällysteistä tablettia. Purkissa on myös kuivausainetta ja se on suljettu induktiosaumattulla turvakorkilla.

Pakkauskoot:

Yksi purkki (28 tablettia)

Kolme purkkia (84 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Unkari

Valmistaja (erän vapauttavat toimipaikat)

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Unkari

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.