

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol (como hemihidrato) y 0,5 mg de noretisterona acetato.

### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene aproximadamente 80 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, redondo, de color amarillo claro a amarillo, de 8 mm, con «415» marcado en una cara y liso en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Ryeqo está indicado en mujeres adultas en edad reproductiva para el:

- tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos,
- tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Ryeqo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de miomas uterinos y/o endometriosis.

#### Posología

Un comprimido de Ryeqo una vez al día, aproximadamente a la misma hora, con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tomar con algo de líquido si es necesario (ver sección 5.2).

#### Pérdida de DMO y osteoporosis

Se recomienda realizar una absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) después de 1 año de tratamiento. En pacientes con factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea se recomienda realizar una DXA antes de iniciar el tratamiento con Ryeqo (ver sección 4.4).

#### Inicio del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con Ryeqo se debe descartar un posible embarazo.

Al iniciar el tratamiento, el primer comprimido se debe tomar en los 5 días posteriores al inicio del sangrado menstrual. Si el tratamiento se inicia otro día del ciclo menstrual, inicialmente se puede producir un sangrado irregular y/o abundante.

Ryeqo se puede tomar sin interrupción. La interrupción del tratamiento se puede considerar cuando la paciente entre en la menopausia, ya que se sabe que los síntomas tanto de los miomas uterinos como de la endometriosis remiten cuando comienza la menopausia.

### Propiedades anticonceptivas de Ryeqo

Antes de iniciar el tratamiento, es necesario interrumpir cualquier método anticonceptivo hormonal, ya que el uso concomitante de anticonceptivos hormonales está contraindicado (ver sección 4.3).

Es necesario utilizar métodos anticonceptivos no hormonales durante al menos 1 mes después del inicio de Ryeqo.

Después de al menos 1 mes de uso de Ryeqo, Ryeqo inhibe la ovulación en mujeres que toman la dosis recomendada y proporciona una anticoncepción adecuada.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil de que la ovulación vuelve rápidamente después de suspender el tratamiento. Por lo tanto, antes de interrumpir el tratamiento, se debe hablar con la paciente sobre los métodos anticonceptivos adecuados y se debe iniciar un método anticonceptivo alternativo inmediatamente después de suspender el tratamiento (ver sección 4.4).

### Comprimidos olvidados

Si se olvida tomar un comprimido, este comprimido olvidado se debe tomar lo antes posible y continuar al día siguiente tomando un comprimido a la hora habitual.

Si se olvidan dos o más comprimidos en días consecutivos, la protección anticonceptiva puede verse reducida. Se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal durante los 7 días siguientes de tratamiento (ver sección 4.6).

### Poblaciones especiales

#### *Edad avanzada*

No existe un uso relevante de Ryeqo en la población de edad avanzada para las indicaciones aprobadas.

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis de Ryeqo en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis de Ryeqo en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). Ryeqo está contraindicado en mujeres con enfermedad hepática grave si los valores analíticos de la función hepática no han vuelto a la normalidad (ver sección 4.3).

#### *Población pediátrica*

No existe un uso relevante de Ryeqo en menores de 18 años para el tratamiento de los síntomas de los miomas uterinos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ryeqo en menores de 18 años para el tratamiento de la endometriosis. No hay datos disponibles.

### Forma de administración

Vía oral.

Ryeqo se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tomar con un poco de líquido si es necesario.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Trastorno tromboembólico venoso, pasado o presente (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Enfermedad cardiovascular tromboembólica arterial, pasada o presente (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica).
- Trastornos trombofílicos conocidos, por ejemplo, déficit de proteína C, proteína S o antitrombina, o resistencia a la proteína C activada (PCA), incluyendo el factor V de Leiden (ver sección 4.4).
- Osteoporosis conocida.
- Cefaleas con síntomas neurológicos focales o migrañas con aura (ver sección 4.4).
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas influenciadas por esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o las mamas).
- Existencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos) (ver sección 4.4).
- Existencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores analíticos de la función hepática no se hayan normalizado.
- Embarazo o sospecha de embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Sangrado vaginal de etiología desconocida.
- Uso concomitante de anticonceptivos hormonales.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Ryeqo solo se debe prescribir tras un cuidadoso diagnóstico.

#### Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Ryeqo, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares). Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias de uso (ver sección 4.4). Durante el tratamiento, se deben realizar controles periódicos de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Antes de iniciar el tratamiento con Ryeqo, se debe interrumpir cualquier método anticonceptivo hormonal (ver sección 4.3). Durante al menos 1 mes después del inicio del tratamiento, es necesario utilizar métodos anticonceptivos no hormonales. Antes de la administración o de la reanudación del tratamiento con Ryeqo, es necesario descartar un posible embarazo.

#### Riesgo de trastornos tromboembólicos

El uso de medicamentos que contienen un estrógeno y un progestágeno aumenta el riesgo de tromboembolismo arterial o venoso (TEA o TEV) en comparación con su no utilización.

No se ha determinado el riesgo de TEA/TEV con Ryeqo. Ryeqo contiene dosis de estrógeno y progestágeno más bajas que las utilizadas en los anticonceptivos hormonales combinados, formuladas en combinación con relugolix, un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que suprime la producción ovárica de estrógeno y progesterona. Los niveles de estradiol con Ryeqo se encuentran en el intervalo observado en la fase folicular temprana del ciclo menstrual (ver sección 5.1).

Si se produce TEA/TEV, el tratamiento se debe suspender de inmediato. Ryeqo está contraindicado en mujeres con enfermedad tromboembólica venosa o arterial, previa o actual (ver sección 4.3).

*Factores de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)*

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de medicamentos con un estrógeno y un progestágeno puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver Tabla 1).

**Tabla 1. Factores de riesgo de TEV**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor o traumatismo importante	En estas circunstancias, es aconsejable interrumpir el uso del medicamento (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad.
Antecedentes familiares positivos de TEV en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej., antes de los 50 años.	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, se debe derivar a la mujer a un especialista antes de utilizar el medicamento.
Otras enfermedades asociadas al TEV	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo y, en particular, en el periodo de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre «Embarazo y lactancia», ver sección 4.6).

*Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)*

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al médico de que está tomando Ryeqo.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna;
- dolor o sensibilidad en la pierna que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar;
- aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas;
- tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis;
- dolor torácico agudo;
- aturdimiento intenso o mareo;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. «falta de aliento», «tos») son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej., infecciones del tracto respiratorio).

*Factores de riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)*

Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de medicamentos que contienen estrógeno/progestágeno con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de

miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej., accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales en usuarias de medicamentos que contienen un estrógeno y un progestágeno puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver Tabla 2).

**Tabla 2. Factores de riesgo de TEV**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo	Debe advertirse a las mujeres que no deben fumar si desean utilizar el medicamento.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m <sup>2</sup> )	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.
Antecedentes familiares positivos de TEA en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, se debe derivar a la mujer a un especialista antes de utilizar el medicamento.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso del medicamento (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

#### *Síntomas de TEA*

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al médico de que está tomando Ryeqo.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación;
- confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender;
- dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos;
- cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida;
- pérdida del conocimiento o desmayo con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio.

Los síntomas del infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón;
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago;
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo;
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

#### Riesgo de pérdida de masa ósea

Tras una disminución inicial no clínicamente significativa de la DMO, ésta se estabilizó tras 12-24 semanas de tratamiento permaneciendo estable con posterioridad (según las determinaciones

realizadas hasta los 2 años). La disminución media de la DMO durante el primer año de tratamiento con Ryeqo fue del 0,69%.

Sin embargo, se observaron disminuciones de > 3% en el 21% de los pacientes. Por lo tanto, se recomienda realizar una DXA después de las primeras 52 semanas de tratamiento y posteriormente cuando se considere oportuno. Dependiendo del grado de cambio en la DMO, puede ser necesario reconsiderar los beneficios y riesgos de Ryeqo.

Antes de iniciar el tratamiento, se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos de Ryeqo en pacientes con antecedentes de fractura por traumatismo leve u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea, incluidas aquellas que toman medicamentos que pueden afectar a la DMO. Se recomienda realizar una DXA antes de iniciar el tratamiento con Ryeqo en estas pacientes. El tratamiento con Ryeqo no se debe iniciar si el riesgo asociado a la pérdida de DMO supera el beneficio potencial del tratamiento.

#### Tumores hepáticos o enfermedad hepática

Ryeqo está contraindicado en mujeres con tumores hepáticos, benignos o malignos, o con enfermedad hepática, siempre que los valores analíticos de la función hepática no se hayan normalizado (ver sección 4.3). El tratamiento se debe interrumpir si se produce ictericia.

En los ensayos clínicos, se produjeron aumentos temporales asintomáticos de la alanina aminotransferasa (ALT) sérica al menos 3 veces el límite superior del rango de referencia en < 1% de las participantes tratadas con Ryeqo. Las alteraciones agudas en las pruebas hepáticas pueden requerir la interrupción del uso de Ryeqo hasta que las pruebas hepáticas vuelvan a la normalidad.

#### Insuficiencia renal

La exposición a relugolix aumenta en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 5.2), aunque no es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2). Se desconoce la cantidad de relugolix que se elimina por hemodiálisis.

#### Cambio en el patrón de sangrado menstrual

Se debe informar a las pacientes de que el tratamiento con Ryeqo suele producir una reducción del sangrado menstrual o amenorrea en los 2 primeros meses de tratamiento.

Las mujeres que recibieron Ryeqo, para el tratamiento de los miomas uterinos, tenían probabilidades de presentar amenorrea (51,6%) o sangrado cíclico (15,4%), mientras que el resto (31,9%) presentaba un patrón de sangrado irregular en la evaluación de la semana 24. Además, en las valoraciones de la semana 52 y la semana 104, era probable que el 70,6% y el 58,3%, respectivamente, de las mujeres que recibieron Ryeqo presentaran amenorrea.

En el caso de las pacientes con endometriosis, la mayoría (65,2%) tenía probabilidades de presentar amenorrea en la evaluación de la semana 24, con un 76,6% posterior en la evaluación de la semana 52 y un 82,3% en la evaluación de la semana 104.

En caso de un sangrado excesivo persistente, las pacientes deben comunicarlo a su médico.

#### Propiedades anticonceptivas de Ryeqo

Ryeqo proporciona una anticoncepción adecuada cuando se utiliza durante al menos 1 mes (ver sección 4.2). No obstante, se debe advertir a las mujeres en edad fértil de que la ovulación vuelve rápidamente después de interrumpir el tratamiento. Por lo tanto, es necesario iniciar un método anticonceptivo alternativo inmediatamente después de la interrupción del tratamiento.

#### Reducción de la capacidad para reconocer el embarazo

Las mujeres que toman Ryeqo habitualmente experimentan amenorrea o una reducción en la cantidad, intensidad o duración del sangrado menstrual.

Este cambio en el patrón de sangrado menstrual puede reducir la capacidad de reconocer un embarazo de manera oportuna. Realice una prueba de embarazo si existe sospecha de embarazo y suspenda el tratamiento en caso de confirmarse.

#### Prolapso o expulsión de miomas uterinos

Los miomas uterinos submucosos son frecuentes (entre el 15 y el 20% de las mujeres con miomas uterinos) y algunos pueden prolapsar a través del cuello uterino o ser expulsados, a veces con un empeoramiento temporal del sangrado uterino. Es necesario advertir a las mujeres que tienen o se sospecha que tienen miomas uterinos submucosos acerca de la posibilidad de prolapso o expulsión del mioma uterino al recibir tratamiento con Ryeqo y deben ponerse en contacto con su médico si vuelve a aparecer un sangrado abundante después de que los síntomas hemorrágicos hayan mejorado durante el tratamiento con Ryeqo.

#### Depresión

Debe monitorizarse cuidadosamente a las mujeres con antecedentes de depresión e interrumpir el tratamiento con Ryeqo si la depresión vuelve a aparecer en un grado grave. Los datos sobre la asociación de Ryeqo u otros medicamentos que contienen estradiol y progestágenos y el inicio de la depresión o la exacerbación de una depresión ya existente son limitados. Se debe aconsejar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan cambios de humor y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

#### Hipertensión

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman Ryeqo, los aumentos clínicamente relevantes son raros. No obstante, si se desarrolla una hipertensión clínicamente significativa sostenida durante el uso de Ryeqo, se debe tratar la hipertensión y evaluar el beneficio de continuar con el tratamiento. Si se interrumpe el tratamiento con Ryeqo, su uso puede reanudarse si se consiguen valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.

#### Trastornos de la vesícula biliar

Se han comunicado afecciones como la colecistopatía, la colelitiasis y la colecistitis o su empeoramiento con el uso de estrógenos y progestágenos, incluido Ryeqo, pero la evidencia de una asociación con Ryeqo no es concluyente.

#### Pruebas analíticas

El uso de estrógenos y progestágenos puede influir en los resultados de algunas pruebas analíticas, incluidos los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, las concentraciones plasmáticas de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina fijadora de corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente permanecen dentro del intervalo normal de valores analíticos.

#### Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, déficit total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.



#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las recomendaciones relativas a las interacciones con Ryeqo se basan en evaluaciones de las interacciones de los componentes individuales.

##### Posibilidad de que otros medicamentos afecten a los componentes de Ryeqo

###### **Relugolix**

###### *Inhibidores orales de la glucoproteína P (gp-P):*

No se recomienda el uso concomitante de Ryeqo con inhibidores orales de la gp-P. Relugolix es un sustrato de la gp-P (ver sección 5.2) y en un estudio de interacción con eritromicina, un inhibidor moderado de la gp-P y del citocromo P450 (CYP) 3A4, el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) de relugolix aumentaron 4,1 y 3,8 veces, respectivamente. El uso concomitante de inhibidores de la gp-P puede aumentar la exposición a relugolix; incluyendo algunos medicamentos antiinfecciosos (p. ej., eritromicina, claritromicina, gentamicina, tetraciclina), antifúngicos (ketoconazol, itraconazol), antihipertensivos (p. ej., carvedilol, verapamilo), antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, dronedarona, propafenona, quinidina), medicamentos para el tratamiento de la angina de pecho (p. ej., ranolazina), ciclosporina, inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o del virus de la hepatitis C (VHC) (p. ej., ritonavir, telaprevir). Si es inevitable el uso concomitante con inhibidores orales de la gp-P administrados una o dos veces al día (p. ej., azitromicina), se deberá tomar primero Ryeqo, separando la dosis con el inhibidor de la gp-P al menos 6 horas, controlando a las pacientes con más frecuencia para detectar posibles reacciones adversas.

###### *Inductores potentes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y/o de la gp-P:*

No se recomienda la administración conjunta de Ryeqo con inductores potentes del CYP3A4 y/o de la gp-P. En un estudio de interacción clínica con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la gp-P, la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de relugolix se redujeron un 23% y un 55%, respectivamente. Los medicamentos que provocan una inducción potente del CYP3A4 y/o de la gp-P, como los anticonvulsivos (p. ej., carbamazepina, topiramato, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina, felbamato), los medicamentos antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina, griseofulvina); la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*); bosentán y los inhibidores de la proteasa del VIH o VHC (p. ej., ritonavir, boceprevir, telaprevir), así como los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (p. ej., efavirenz), pueden reducir las concentraciones plasmáticas de relugolix y dar lugar a una disminución de los efectos terapéuticos.

###### *Inhibidores del CYP3A4*

El uso concomitante de relugolix con inhibidores potentes del CYP3A4 sin inhibición de la gp-P (voriconazol) no aumentó la exposición a relugolix de manera clínicamente significativa. Además, en un estudio de interacción clínica, la administración concomitante con atorvastatina, un inhibidor débil de la enzima CYP3A4, no cambió la exposición de relugolix de forma clínicamente significativa.

En la Tabla 3 se resume el efecto de los medicamentos coadministrados sobre la exposición a relugolix en los ensayos clínicos y las recomendaciones.

**Tabla 3. Efecto de los medicamentos coadministrados sobre la exposición a relugolix ( $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{\text{máx}}$ ; en orden de magnitud decreciente) en los ensayos clínicos y recomendaciones**

Posología de los medicamentos que interaccionan	Posología de relugolix	Cambios en el $AUC_{0-\infty}$ de relugolix	Cambios en la $C_{\text{máx}}$ de relugolix	Recomendación
eritromicina 500 mg 4VD, dosis múltiple	40 mg monodosis	4,1 -veces ↑	3,8 -veces ↑	No se recomienda el uso concomitante de Ryeqo con eritromicina y otros inhibidores de la gp-P orales

azitromicina 500 mg dosis única	120 mg dosis única**	1,5 -veces ↑	1,6 -veces ↑	Si es inevitable el uso concomitante con inhibidores de la gp-P orales una o dos veces al día (p. ej., azitromicina), tomar primero Ryeqo, seguido de la administración del inhibidor de la gp-P al menos 6 horas después, monitorizando a las pacientes con mayor frecuencia para detectar posibles reacciones adversas.
azitromicina 500 mg dosis única 6 horas después de la administración de relugolix		1,4 -veces ↑	1,3 -veces ↑	
voriconazol 200 mg 2VD, dosis múltiple	40 mg dosis única	51% ↑	21% ↑	No se recomienda modificaciones de dosis para la administración concomitante de relugolix e inhibidores de CYP3A4 sin inhibición de gp-P.
fluconazol 200 mg 1VD, dosis múltiple	40 mg dosis única	19% ↑	44% ↑	
atorvastatina 80 mg 1VD, dosis múltiple	40 mg dosis única	5% ↓	22% ↓	
rifampicina 600 mg 1VD, dosis múltiple	40 mg dosis única	55% ↓	23% ↓	No se recomienda la administración concomitante de Ryeqo con rifampicina y otros inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P combinados ya que la podría reducirse la eficacia de relugolix componente de Ryeqo.

\*Los datos dados como un cambio de x-veces representan un ratio entre co-administración y relugolix solo. Los datos dados como un cambio en % representan el % de la diferencia relativa a relugolix solo.

\*\*Para más detalles consultar la ficha técnica de Orgovyx, no se ha investigado el efecto de la dosis de 40 mg, pero se espera que sea mayor.

Se indica aumento como “↑”, disminución como “↓”.

AUC = área bajo la curva; C<sub>max</sub> = concentración máxima; 1VD = una vez al día; 2VD = dos veces al día; TID = tres veces al día; 4VD = cuatro veces al día

### ***Estradiol y acetato de noretisterona***

#### *Inhibidores del CYP3A4:*

Los medicamentos que inhiben la actividad de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, p. ej., ketoconazol, pueden aumentar las concentraciones circulantes de estrógeno y noretisterona componentes de Ryeqo.

#### *Inductores de la enzima CYP:*

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede aumentar por el uso concomitante de sustancias que se sabe que inducen las enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y los antiinfecciosos (p. ej., rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir y nelfinavir, aunque se conocen como inhibidores potentes, también son inductores y pueden reducir la exposición a los estrógenos y progestágenos. Los medicamentos a base de plantas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos. Desde el punto de vista clínico, un aumento del metabolismo del estrógeno puede provocar una reducción de la eficacia en lo que se refiere a la protección frente a la pérdida de masa ósea. En consecuencia, no se recomienda el uso concomitante a largo plazo de inductores de las enzimas hepáticas con Ryeqo.

#### Posibilidad de que los componentes de Ryeqo afecten a otros medicamentos

##### *Relugolix:*

Relugolix es un inductor débil del CYP3A4. Después de la administración conjunta con dosis diarias de 40 mg de relugolix, el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de midazolam, un sustrato sensible de CYP3A4, se redujeron un 18% y un 26%, respectivamente. No obstante, a partir del estudio clínico realizado con midazolam, no se esperan efectos clínicamente significativos de relugolix sobre otros sustratos del CYP3A4.

Relugolix es un inhibidor *in vitro* de la proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM), en consecuencia, se realizó un estudio de interacción con rosuvastatina, una PRCM y un sustrato de polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1, (OATP1B1). Después de la administración conjunta con dosis diarias de 40 mg de relugolix, el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de rosuvastatina se redujeron un 13% y un 23%, respectivamente. Los efectos no se consideran clínicamente significativos y, por lo tanto, no se recomienda realizar ajustes de la dosis de rosuvastatina si se usa de forma concomitante. No se han evaluado los efectos clínicos de Ryeqo en otros sustratos de la PRCM y se desconoce la importancia para otros sustratos de la BCRP.

Relugolix puede causar saturación de la gp-P intestinal con dosis de 40 mg, ya que presenta una farmacocinética más que proporcional a la dosis en el rango de dosis de 10 a 120 mg, lo que podría aumentar la absorción de medicamentos administrados concomitantemente que sean sustratos sensibles de la gp -P. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de dabigatrán etexilato (sustrato de la gp-P) tras la administración concomitante con relugolix, no se esperan efectos clínicamente significativos de relugolix sobre otros sustratos de gp -P.

##### *Estradiol y noretisterona acetato:*

Los medicamentos con estrógeno y progestágeno pueden afectar al metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas pueden aumentar (p. ej., con ciclosporina) o disminuir (p. ej., con lamotrigina) con el uso de Ryeqo. Es posible que sea necesario ajustar la dosis de estos medicamentos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

En las mujeres que toman la dosis recomendada, Ryeqo inhibe la ovulación y proporciona una anticoncepción adecuada. Se recomienda utilizar un método anticonceptivo no hormonal durante 1 mes después del inicio del tratamiento y durante 7 días después de olvidar 2 o más dosis consecutivas. El uso concomitante de anticonceptivos hormonales está contraindicado (ver sección 4.3).

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que la ovulación vuelve rápidamente después de suspender el tratamiento con Ryeqo. Por lo tanto, antes de interrumpir el tratamiento se debe hablar con la paciente sobre los métodos anticonceptivos adecuados y se debe iniciar un método anticonceptivo alternativo inmediatamente después de suspender el tratamiento (ver sección 4.4).

## Embarazo

Los datos disponibles relativos al uso de relugolix en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han demostrado que la exposición a relugolix al principio del embarazo puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo (ver sección 5.3). En función de los efectos farmacológicos, no se puede excluir un efecto adverso sobre el embarazo.

Ryeqo está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Suspender el tratamiento si se produce un embarazo.

Parece haber poco o ningún aumento del riesgo de efectos perjudiciales en niños nacidos de mujeres que han usado estrógenos y progestágenos como anticonceptivos orales de forma inadvertida durante las primeras fases del embarazo. Se debe tener en cuenta la posibilidad de un mayor riesgo de TEV durante el puerperio al reanudar el tratamiento con Ryeqo (ver sección 4.4).

## Lactancia

Los resultados de los estudios preclínicos indican que relugolix se excreta en la leche de las ratas lactantes (ver sección 5.3). No se dispone de datos acerca de la presencia de relugolix o de sus metabolitos en la leche materna o de su efecto en el lactante. En mujeres que reciben terapia con estrógenos y progestágenos se han identificado cantidades detectables de estrógenos y progestágenos en la leche materna. No se puede descartar un efecto sobre los recién nacidos/lactantes.

La lactancia está contraindicada durante el uso de Ryeqo (ver sección 4.3) y durante las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con Ryeqo.

## Fertilidad

Ryeqo inhibe la ovulación y a menudo provoca amenorrea. La ovulación y el sangrado menstrual volverán rápidamente después de suspender el tratamiento (ver sección 5.1).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Ryeqo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes, en pacientes tratadas por miomas uterinos o endometriosis, fueron cefalea (13,2%), sofocos (10,3%) y sangrado uterino (5,8%).

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 4 se clasifican en función de la frecuencia y de la categoría de órgano, aparato o sistema. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Tabla de reacciones adversas

**Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes con miomas uterinos y endometriosis**

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Iritabilidad Disminución de la libido*
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	

Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Sofocos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Náuseas
Poco frecuentes	Dispepsia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Alopecia Hiperhidrosis Sudores nocturnos
Poco frecuentes	Angioedema Urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Artralgia
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuentes	Sangrado uterino** Sequedad vulvovaginal
Poco frecuentes	Quiste mamario Expulsión de mioma uterino

\* incluye disminución, pérdida y trastornos de la libido

\*\* incluye menorragia (sangrado menstrual abundante), metrorragia (sangrado intermenstrual), hemorragia vaginal, hemorragia uterina, polimenorrea, y menstruación irregular

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de relugolix de hasta 360 mg (9 veces la dosis clínica recomendada de 40 mg) a hombres y mujeres sanos y en general fueron bien toleradas.

Durante el desarrollo clínico de relugolix en combinación con estradiol y acetato de noretisterona se han notificado sobredosis de hasta 2 veces la dosis recomendada sin que se hayan comunicado reacciones adversas.

Si se produjera una sobredosis, se recomienda realizar cuidados paliativos. Se desconoce la cantidad de relugolix, estradiol o noretisterona que se elimina por hemodiálisis.

No se han notificado efectos adversos graves tras la ingestión aguda de grandes dosis de medicamentos que contienen estrógenos por parte de niños pequeños. La sobredosis de estradiol y acetato de noretisterona puede causar náuseas y vómitos, y sangrado por privación en mujeres.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y análogos, antagonistas de la GnRH, código ATC: H01CC54

### Mecanismo de acción

Relugolix es un antagonista del receptor de la GnRH no peptídico que se une a los receptores de GnRH en la hipófisis anterior y los inhibe. En seres humanos, la inhibición del receptor de la GnRH produce una disminución de la liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona foliculoestimulante (FSH) de la hipófisis anterior dependiente de la dosis. Como resultado, se reducen las concentraciones circulantes de LH y FSH. La reducción de las concentraciones de FSH evita el crecimiento y el desarrollo folicular, lo que reduce la producción de estrógeno. La prevención de un pico de LH inhibe la ovulación y el desarrollo del cuerpo lúteo, lo que impide la producción de progesterona. En consecuencia, Ryeqo proporciona una anticoncepción adecuada cuando se toma durante al menos 1 mes (ver sección 4.2).

El estradiol es la misma hormona que se produce de forma endógena y es un potente agonista de los subtipos de receptores nucleares de estrógeno (RE). El estradiol administrado de forma exógena alivia los síntomas asociados con un estado hipoestrogénico, como los síntomas vasomotores y la pérdida de densidad mineral ósea.

La noretisterona acetato es un progestágeno sintético. Dado que los estrógenos fomentan el crecimiento del endometrio, los estrógenos sin oposición aumentan el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial. Al añadir un progestágeno se reduce el riesgo de hiperplasia endometrial inducido por estrógenos en mujeres no hysterectomizadas.

### Efectos farmacodinámicos

#### *Efectos sobre las hormonas hipofisarias y ováricas*

Después de la administración de relugolix, se observan disminuciones rápidas y dependientes de la dosis de las concentraciones circulantes de LH, FSH y estradiol. Se observan disminuciones cercanas al máximo en las concentraciones de estradiol con una dosis de 40 mg dentro del intervalo posmenopáusico. En los estudios clínicos, las concentraciones medias de estradiol se mantuvieron constantemente al menos 10 pg/ml más altas con Ryeqo que solo con relugolix. En los estudios clínicos de fase III, en pacientes con miomas uterinos, con Ryeqo, las concentraciones medias de estradiol predosis después de 24 semanas fueron aproximadamente de 33 pg/ml, y en pacientes con endometriosis fueron de aproximadamente 38 pg/ml que se corresponde con las concentraciones de estradiol asociadas a la fase folicular temprana del ciclo menstrual. Los niveles de progesterona en ambas poblaciones se mantuvieron en < 3,0 ng/ml con Ryeqo.

#### *Efectos sobre la función ovulatoria*

En un estudio de cohorte única en mujeres premenopáusicas sanas, la administración de Ryeqo una vez al día durante 84 días suprimió de forma sustancial el crecimiento folicular durante el periodo de tratamiento de 84 días (tamaño medio del folículo dominante de aproximadamente 6 mm) y la ovulación se inhibió en el 100% de las mujeres según la puntuación de Hoogland-Skouby. Después de la interrupción del tratamiento, todas las mujeres evaluadas (66 de 67) volvieron a ovular en un plazo de 43 días (media de 23,5 días).

#### *Miomas uterinos*

##### *Eficacia y seguridad a las 24 semanas*

Se evaluó la eficacia y seguridad de Ryeqo administrado una vez al día en pacientes con miomas uterinos en dos estudios de replicación de 24 semanas, multinacionales, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes de 18 - 50 años con sangrado menstrual abundante asociado a miomas uterinos (Estudios L1 y L2). Las pacientes debían tener miomas uterinos confirmados por ecografía y un volumen de pérdida de sangre menstrual (PSM) de  $\geq 80$  ml, evaluado por el método de la hematina alcalina.

Ambos estudios tenían 3 grupos de tratamiento: las mujeres se aleatorizaron para recibir bien 40 mg de relugolix + 1 mg de estradiol y 0,5 mg de noretisterona acetato (E2/NETA) (Ryeqo) durante 24 semanas, o placebo durante 24 semanas, o bien 40 mg de relugolix durante 12 semanas, seguido de 40 mg de relugolix en administración conjunta con E2/NETA durante 12 semanas. La media de edad de las mujeres fue de 42 años y el índice de masa corporal medio 31,7 kg/m<sup>2</sup>. Aproximadamente el 49,4% de las mujeres eran de raza negra, el 44,7% de raza blanca y el 5,9% de otras razas.

#### *Reducción del sangrado menstrual abundante*

En ambos estudios, se observó un mayor porcentaje estadísticamente significativo de pacientes que responden a la terapia, definido como un volumen de PSM < 80 ml y al menos una reducción del 50% en relación al valor inicial en el volumen de PSM, favorable para las mujeres tratadas con Ryeqo en comparación con placebo (Tabla 5). Las reducciones en el volumen de PSM se observaron desde la primera evaluación (semana 4). Los resultados de otras variables secundarias relacionadas con el sangrado se muestran en la Tabla 5. Todas las variables secundarias fueron sometidos a control del riesgo alfa.

**Tabla 5. Resultados de las evaluaciones de eficacia primaria y secundaria seleccionadas en el estudio L1 y en el estudio L2 (miomas uterinos)**

	Estudio L1		Estudio L2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Número (%) de pacientes que responden favorablemente al tratamiento <sup>a,b</sup>	94 (73,4%)	24 (18,9%)	89 (71,2%)	19 (14,7%)
Número (%) de pacientes con PSM < 80 ml	97 (75,8%)	34 (26,8%)	97 (73,6%)	25 (19,4%)
Número (%) de pacientes con una reducción ≥ 50 % en el volumen de PSM	101 (78,9%)	28 (22,1%)	96 (76,8%)	28 (21,7%)
Número (%) de pacientes con amenorrea <sup>b,c</sup>	67 (52,3%)	7 (5,5%)	63 (50,4%)	4 (3,1%)
Número (%) de pacientes con una mejora de > 2 g/dl en los niveles de hemoglobina <sup>d</sup>	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Número (%) de pacientes que lograron una ENC ≤ 1 <sup>b,e</sup>	25 (43,1%)	7 (10,1%)	32 (47,1%)	14 (17,1%)
Cambio porcentual del volumen del mioma uterino principal	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Cambio porcentual del volumen uterino	-12,9 (3,08)	2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

<sup>a</sup> Una paciente que responde favorablemente al tratamiento se define como una mujer que ha logrado tanto un volumen de PSM de < 80 ml como una reducción de al menos el 50% desde el valor inicial del volumen de PSM durante los últimos 35 días de tratamiento.

<sup>b</sup> El valor de p < 0,0001 es la comparación de Ryeqo frente al placebo estratificado por el volumen de PSM inicial (< 225 ml, ≥ 225 ml) y la región geográfica (Norteamérica, resto del mundo).

<sup>c</sup> La amenorrea se define como amenorrea notificada, manchado o sangrado insignificante (PSM < 5 ml) con cumplimiento del eDiary en 2 visitas consecutivas.

<sup>d</sup> En pacientes con un nivel de hemoglobina basal ≤ 10,5 g/dl

<sup>e</sup> En pacientes con dolor moderado o intenso al inicio del estudio

Abreviaturas: PSM = pérdida de sangre menstrual; ENC = escala numérica de calificación; UFSQoL= síntomas de mioma uterino y calidad de vida

#### *Endometriosis*

##### *Eficacia y seguridad a las 24 semanas*

Se evaluó la eficacia y seguridad de Ryeqo administrado una vez al día en pacientes con endometriosis en dos estudios replicados de 24 semanas, multinacionales, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes de 18 - 50 años con dolor de moderado a intenso asociado con endometriosis (Estudios S1 y S2). Las pacientes debían tener endometriosis confirmada por visualización directa

durante la cirugía y/o confirmación histológica y que tuvieran dolor de moderado a intenso según se evaluó en base a una escala de calificación numérica (NRS) de 11 puntos

Ambos estudios tenían 3 grupos de tratamiento: las mujeres se aleatorizaron para recibir 40 mg de relugolix + 1 mg de estradiol y 0,5 mg de noretisterona acetato (E2/NETA) (Ryeqo) durante 24 semanas, o placebo durante 24 semanas, o 40 mg de relugolix durante 12 semanas seguido de 40 mg de relugolix en administración conjunta con E2/NETA durante 12 semanas. Las pacientes eran elegibles para la inclusión si tenían dolor de moderado a intenso antes del período de selección hasta después del período postinclusión (es decir, al menos dos ciclos). Un alto porcentaje (83,2%) de la población de estudio de los Estudios S1 y S2 comunicó haberse sometido a cirugías/procedimientos previos para el tratamiento de la endometriosis. Un bajo porcentaje (8%) de la población del estudio no informó ningún tratamiento quirúrgico o médico previo antes de su inclusión en los estudios. Al inicio del estudio, la mayoría de las pacientes (92,6%) usaban analgésicos para el dolor pélvico, incluido el 29,1% de las pacientes del Estudio S1 y el 48,4% de los pacientes del Estudio S2 que utilizaban opioides. Las otras terapias farmacológicas para la endometriosis comunicadas con mayor frecuencia fueron dienogest (19,4%), anticonceptivos orales de estrógeno y progestágeno (15,2%) y agonistas de la GnRH (7,6%). La media de edad de las mujeres fue de 34 años y el índice de masa corporal medio fue de 26 kg/m<sup>2</sup>. Aproximadamente el 91% de las mujeres eran de raza blanca, el 6% de raza negra y el 3% de otras razas.

#### *Reducción de la dismenorrea y del dolor pélvico no menstrual*

Los estudios S1 y S2 tuvieron dos variables coprimarias, consistentes en 2 análisis de respondedoras. En ambos estudios se observó un porcentaje mayor estadísticamente significativo de respondedoras, definido como una reducción respecto al valor basal de la dismenorrea de al menos 2,8 puntos durante los últimos 35 días de tratamiento, sin un aumento del uso de analgésicos (ibuprofeno u opioides), definido como una reducción respecto al valor basal de la puntuación del dolor pélvico no menstrual de al menos 2,1 puntos durante los últimos 35 días de tratamiento, sin un aumento del uso de analgésicos (ibuprofeno u opioides) (Tabla 6).

**Tabla 6. Resultados de las evaluaciones coprimarias de eficacia en el estudio S1 y el estudio S2 (endometriosis)**

Definición del punto final	Estudio S1		Estudio S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Número (%) de respondedoras para dismenorrea <sup>a,c</sup>	158 (74,5%)	57 (26,9%)	155 (75,2%)	62 (30,4%)
Número (%) de respondedoras para dolor pélvico no menstrual (NMPP) <sup>b,c</sup>	124 (58,5%)	84 (39,6%)	136 (66,0%)	87 (42,6%)

<sup>a</sup> Las respondedoras fueron pacientes cuya puntuación NRS para dismenorrea disminuyó desde el inicio hasta la semana 24/EOT en  $\geq 2,8$  puntos, y el paciente no tuvo un mayor uso de analgésicos especificados en el estudio para el dolor pélvico en la semana 24/EOT en relación con el inicio

<sup>b</sup> Las respondedoras fueron pacientes cuya puntuación NRS para NMPP disminuyó desde el inicio hasta la semana 24/EOT en  $\geq 2,1$  puntos, y el paciente no tuvo un mayor uso de analgésicos especificados en el estudio para el dolor pélvico en la Semana 24/EOT en relación con el inicio.

<sup>c</sup> El valor  $p < 0,0001$  es la comparación de Ryeqo frente a placebo ajustada por la puntuación inicial de dolor, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico quirúrgico inicial de endometriosis y la región geográfica.

Abreviaturas: N = número de pacientes; NMPP = dolor pélvico no menstrual; NRS = puntuaciones de la Escala de Calificación Numérica (0=ningún dolor, 10=el peor dolor que se pueda imaginar).

Los resultados de las variables secundarias de eficacia se muestran en la Tabla 7. Todas las variables secundarias fueron sometidos a control del riesgo alfa.



**Tabla 7. Resultados de evaluaciones de eficacia secundaria seleccionadas en el estudio S1 y el estudio S2 (endometriosis)**

Definición del punto final	Estudio S1		Estudio S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Cambio en la puntuación del dominio del dolor EHP-30, LS Media (SE) <sup>a,b</sup>	-33,8 (1,83)	-18,7 (1,83)	-32,2 (1,68)	-19,9 (1,69)
Cambio en la puntuación media de la NRS de dismenorrea, LS Media (SE) <sup>a,b</sup>	-5,1 (0,19)	-1,8 (0,19)	-5,1 (0,19)	-2,0 (0,19)
Cambio en la puntuación media de la NRS de NMPP, LS Media (SE) <sup>a,b</sup>	-2,9 (0,18)	-2,0 (0,18)	-2,7 (0,17)	-2,0 (0,17)
Cambio en la puntuación media de la NRS en dispareunia, LS Media (SE) <sup>a,b</sup>	-2,4 (0,21)	-1,7 (0,22)	-2,4 (0,19)	-1,9 (0,19)
Proporción de pacientes que no utilizan opioides especificados en el protocolo para el dolor asociado a la endometriosis, n (%) <sup>c</sup>	182 (85,8%)	162 (76,4%)	169 (82,0%)	135 (66,2%)

<sup>a</sup> Las medias de mínimos cuadrados (LS por sus siglas en inglés) se basaron en un modelo de efectos mixtos con tratamiento, valor inicial, visita, región geográfica (Norteamérica, resto del mundo), tiempo desde el diagnóstico quirúrgico inicial de endometriosis (< 5 años, ≥ 5 años) e interacción tratamiento-visita incluidos como efectos fijos; la visita también se incluyó en el modelo como efecto aleatorio dentro de cada paciente, y se asumió una matriz de covarianzas no estructurada.

<sup>b</sup> Cambio desde el inicio hasta la semana 24/EOT

<sup>c</sup> Semana 24/EOT

Abreviaturas: EOT = fin del tratamiento; LS = mínimos cuadrados; N = número de pacientes; NETA = noretisterona acetato; NMPP = dolor pélvico no menstrual; NRS = Escala de Calificación Numérica, SE = error standard.

#### *Mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) durante 104 semanas*

El efecto de Ryeqo sobre la DMO se evaluó mediante DXA en la semana 12, 24,36, 52 y 104. Un total de 477 mujeres con miomas uterinos que finalizaron los estudios pivotaes de 24 semanas (Estudios L1 y L2) se inscribieron en un estudio de extensión abierto, de un solo grupo, de 28 semanas (Estudio L3), en el que todas las mujeres recibieron Ryeqo. Un total de 228 mujeres que completaron el estudio de extensión se inscribieron en un estudio adicional de 52 semanas (estudio aleatorizado de retirada) en el que fueron de nuevo asignadas al azar para recibir Ryeqo o placebo . Un total de 802 mujeres con endometriosis que completaron los estudios pivotaes de 24 semanas (Estudios S1 y S2) se inscribieron en el estudio de extensión (Estudio S3), en el que todas las pacientes recibieron Ryeqo. En la tabla 8 se resumen las mediciones de la DMO durante 104 semanas en pacientes con miomas uterinos y endometriosis.

**Tabla 8. Mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) durante 104 semanas en pacientes con miomas uterinos y endometriosis**

	<u><i>Ryeqo</i></u> (N = 672)	<u><i>Placebo</i></u> (N = 672)
<b>Columna lumbar (L1 - L4)</b>		
<i>Estudios L1 y L2, S1 y S2</i>		
<b>Semana 12</b>		
N	553	545
<b>Cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados<sup>a</sup></b>	-0,56	0,15
<b>(IC del 95 %)</b>	(-0,77; -0,36)	(-0,05; 0,36)
<b>Semana 24</b>		
N	528	516
<b>Cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados<sup>a</sup></b>	-0,59	0,13
<b>(IC del 95 %)</b>	(-0,82; -0,37)	(-0,09; 0,36)
<b>Estudio L3 y S3</b>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> → <u><i>Ryeqo</i></u>
<b>Semana 36</b>		
N	387	379
<b>Cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados<sup>a</sup></b>	-0,66	-0,00
<b>(IC del 95 %)</b>	(-0,9; -0,40)	(-0,27; 0,26)
<b>Semana 52</b>		
N	65	351
<b>Cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados<sup>a</sup></b>	-0,69	-0,30
<b>(IC del 95 %)</b>	(-1,00; -0,8)	(-0,61; 0,01)
<b>Estudio aleatorizado de retirada y Estudio S3</b>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u>
<b>Semana 104</b>		
N	221	229
<b>Cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados<sup>a</sup></b>	-0,40	-0,18
<b>(IC del 95 %)</b>	(-0,82; 0,02)	(-0,60; 0,23)

Abreviaturas: CI = intervalo de confianza; N = número de pacientes

<sup>a</sup> Cambio porcentual desde el valor inicial; <sup>b</sup> La mayoría de pacientes aleatorizados al grupo de placebo en el estudio aleatorizado de privación fueron tratados con Ryeqo en aproximadamente 2 ciclos tras la reanudación de HMB

En el grupo de Ryeqo, los cambios porcentuales de la media de mínimos cuadrados desde el inicio del estudio en la DMO hasta la semana 52 y la semana 104 en la columna lumbar fueron del -0,69% y del -0,40 %, respectivamente.

Durante un periodo de 12 meses después de suspender Ryeqo, en aquellas pacientes con endometriosis que cumplían los criterios de pérdida de DMO, se observó evidencia de recuperación o tendencia a la recuperación en la columna lumbar del 100% de las mujeres.

*Mediciones de DMO durante 12 semanas en mujeres con miomas uterinos y endometriosis tratadas con monoterapia de relugolix*

En las mujeres tratadas con monoterapia de relugolix durante 12 semanas, en los estudios L1 y L2, S1 y S2 la DMO de la columna lumbar se redujo en un -1,86% con respecto al valor inicial del estudio.

La diferencia en el cambio porcentual en la DMO entre las mujeres tratadas con Ryeqo y relugolix en monoterapia en la semana 12 fue estadísticamente significativa, lo que demuestra la eficacia del uso de relugolix en combinación con E2/NETA (Ryeqo) para mitigar la disminución de masa ósea.

Para contextualizar los efectos de Ryeqo en el cambio porcentual de la DMO durante 52 semanas de tratamiento, se realizó un estudio observacional de mujeres con miomas uterinos y endometriosis no tratadas de la misma edad, con el objetivo de caracterizar la DMO longitudinal de mujeres premenopáusicas de 18 a 50 años (estudio de evolución natural). Durante 52 semanas de observación, se produjeron cambios mínimos en la DMO con Ryeqo en comparación con los observados en una cohorte de mujeres premenopáusicas con miomas uterinos y endometriosis de la misma edad.

#### *Efectos sobre el endometrio*

En los estudios clínicos, no se detectaron casos de hiperplasia endometrial o de carcinoma endometrial evaluados mediante biopsia en mujeres tratadas con Ryeqo durante 52 semanas.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con Ryeqo en todos los grupos de población pediátrica en el tratamiento de miomas uterinos o endometriosis (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de relugolix, estradiol (E2), estrona total (E1) y noretisterona (NET) después de la administración oral de un solo comprimido de Ryeqo a mujeres posmenopáusicas sanas en ayunas se resumen en la Tabla 9.

**Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos de dosis única de relugolix, estradiol, estrona total y noretisterona en mujeres posmenopáusicas**

	<b>Relugolix</b>	<b>Estradiol (E2)</b>	<b>No conjugado Estrona (E1)</b>	<b>Noretisterona (NET)</b>
AUC <sub>0-∞</sub> (ng*h/ml o pg*h/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4.126 (1.650)	17,5 (8,46)
C <sub>máx.</sub> (ng/ml o pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T <sub>máx.</sub> (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)
t <sub>1/2</sub> (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Abreviaturas: AUC<sub>0-∞</sub> = área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo desde el tiempo 0 extrapolado a infinito; C<sub>máx</sub> = concentración máxima observada; E1 = estrona; E2 = estradiol; NET = noretisterona;

T<sub>máx</sub> = tiempo hasta la concentración máxima observada; t<sub>1/2</sub> = semivida

Nota: En esta tabla se presentan los parámetros farmacocinéticos ajustados al valor inicial de estradiol y E1 no conjugada. Se muestran las medias aritméticas y las desviaciones estándar excepto para t<sub>máx</sub>, donde se muestran la mediana y el intervalo (mínimo, máximo). El AUC<sub>0-∞</sub> se presenta en ng\*h/ml para relugolix y NET y en pg\*h/ml para E2 no conjugado y E1 no conjugada. La C<sub>máx</sub> se presenta en ng/ml para relugolix y NET y en pg/ml para E2 no conjugado y E1 no conjugada.

Los parámetros farmacocinéticos de relugolix, estradiol (E2), estrona total (E1) y noretisterona (NET) en el estado estacionario tras la administración una vez al día de Ryeqo durante 6 semanas en mujeres premenopáusicas sanas se resumen en la Tabla 10.

**Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos multidosis de relugolix, estradiol, estrona total y noretisterona en mujeres premenopáusicas**

	<b>Relugolix</b>	<b>Estradiol (E2)</b>	<b>No conjugado Estrona (E1)</b>	<b>Noretisterona (NET)</b>
AUC <sub>0-24</sub> (ng*h/ml o pg*h/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4.450 (1.980)	25,5 (11,4)
C <sub>máx.</sub> (ng/ml o pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T <sub>máx.</sub> (h)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
t <sub>1/2</sub> efectiva (h)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Abreviaturas: AUC<sub>0-24</sub> = área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo durante un intervalo de administración (24); C<sub>máx</sub> = concentración máxima observada; E1 = estrona; E2 = estradiol;

NET = noretisterona; t<sub>máx</sub> = tiempo hasta la concentración máxima observada.

Nota: Se presentan las medias aritméticas y las desviaciones estándar excepto para t<sub>máx</sub>, donde se muestran la mediana y el intervalo (mínimo, máximo). El AUC<sub>0-24</sub> se presenta en ng\*h/ml para relugolix y NET y en pg\*h/ml para E2 no conjugado y E1 no conjugada. La C<sub>máx</sub> se presenta en ng/ml para relugolix y NET y en pg/ml para E2 no conjugado y E1 no conjugada. La semivida efectiva de relugolix se calcula a partir de las proporciones de acumulación basadas en los valores del AUC después de la administración multidosis de 40 mg de relugolix.

### Absorción

La absorción de relugolix tras la administración por vía oral se ve mediada principalmente por el transportador de eflujo gp-P, del que relugolix es un sustrato. Después de la administración oral, relugolix se absorbe rápidamente, alcanzando un pico inicial a las 0,25 horas tras la dosis, seguido de uno o más picos de absorción hasta 12 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de relugolix es del 11,6%. Tras la administración de Ryeqo con una comida rica en grasas, alta en calorías, el AUC<sub>0-∞</sub> y la C<sub>máx</sub> de relugolix se redujeron en un 38% y un 55%, respectivamente, en comparación con el estado de ayuno.

Tras la administración oral de una dosis única de Ryeqo en ayunas, las concentraciones de estradiol no conjugado aumentaron lentamente, con concentraciones medias que alcanzan los picos de concentración a las 8 horas después de la administración de la dosis. Después de la administración de Ryeqo tras la ingesta de una comida rica en grasas y alta en calorías, no se observaron efectos clínicamente significativos de los alimentos sobre estradiol o los metabolitos estrogénicos.

Tras la administración oral, el acetato de noretisterona sufre una rápida biotransformación en el intestino y el hígado a noretisterona (NET). Después de la administración oral de una dosis única de Ryeqo en ayunas, las concentraciones de NET fueron inicialmente cuantificables 0,5 horas después de la administración de la dosis, aumentando rápidamente a partir de ese momento con concentraciones medias que alcanzaron las concentraciones máximas en 1 hora.

### *Efectos de los alimentos*

La administración con alimentos redujo el AUC y la C<sub>max</sub> de relugolix un 38% y un 55%, respectivamente, en relación al estado de ayuno; sin embargo, la disminución en la disponibilidad de relugolix no se considera clínicamente significativa. No se observaron efectos clínicamente significativos de los alimentos sobre estradiol, metabolitos estrogénicos o noretisterona.

### Distribución

Relugolix se une entre un 68% y un 71% a las proteínas plasmáticas humanas con una proporción media sangre total/plasma de 0,78. El estradiol y la noretisterona que circulan en la sangre se unen en un grado similar a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG; 36% al 37%) y a la albúmina (61%), mientras que solo aproximadamente el 1-2% queda libre. El valor del volumen aparente de distribución (V<sub>z</sub>) de 19 x 10<sup>3</sup> l que se obtuvo del estudio de biodisponibilidad absoluta después de la administración intravenosa indica que relugolix se distribuye ampliamente en los tejidos. La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar. Los estrógenos se distribuyen ampliamente en el organismo y, por lo general, se encuentran en concentraciones más altas en los órganos diana de las hormonas sexuales.

## Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que las principales enzimas CYP que contribuyen al metabolismo oxidativo hepático global de relugolix fueron CYP3A4/5 (45%) > CYP2C8 (37%) > CYP2C19 (< 1%) con los metabolitos oxidativos, metabolito A y metabolito B, formados por CYP3A4/5 y CYP2C8, respectivamente.

El metabolismo del estradiol exógeno y endógeno es similar. El metabolismo del estradiol tiene lugar principalmente en el hígado y el intestino, pero también en los órganos diana, e implica la formación de metabolitos menos activos o inactivos, como la estrona, catecolestrógenos y diferentes sulfatos y glucurónidos de estrógeno. Los estrógenos se excretan con la bilis, se hidrolizan y reabsorben (circulación enterohepática) y se eliminan principalmente en la orina en forma biológicamente inactiva. En la oxidación de la estrona y el estradiol intervienen enzimas del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extrahepática), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 y CYP2C9.

Los metabolitos más importantes de la noretisterona son los isómeros de la 5-alfa-dihidro-noretisterona y la tetrahidro-noretisterona, que se excretan principalmente en la orina como conjugados de sulfato o glucurónido.

## Eliminación

Una vez absorbido, aproximadamente el 20 % de relugolix se elimina como principio activo inalterado en la orina y el 80% se elimina metabólicamente a través de varias vías metabólicas menores y/o la secreción biliar del principio activo inalterado. Aproximadamente el 38% de la dosis administrada se excreta en forma de metabolitos (distintos del metabolito C) en las heces y la orina. El metabolito C, formado por la microflora intestinal, es el principal metabolito en las heces (51%) y refleja la sustancia activa no absorbida.

La semivida de eliminación de la fase terminal media ( $t_{1/2}$ ) de relugolix, estradiol y noretisterona después de la administración de una dosis única del comprimido de Ryeqo es de 61,5 horas, 16,6 horas y 10,9 horas, respectivamente. El estado estacionario de relugolix se alcanza después de 12 a 13 días de administración una vez al día. El grado de acumulación de relugolix administrado una vez al día es aproximadamente 2 veces, lo que refleja una semivida efectiva de aproximadamente 25 horas y respalda la administración de relugolix una vez al día.

La acumulación de E2 y NET tras la administración una vez al día es del 33% al 47%, aunque cuando se administra conjuntamente con relugolix, un inductor débil del metabolismo intestinal (presistémico) mediado por CYP3A, se espera que la acumulación de E2 sea similar o ligeramente menor.

## Linealidad/No linealidad

Relugolix se asocia con aumentos de la exposición superiores a los proporcionales con respecto a la dosis, dentro del intervalo de dosis de 1 a 80 mg, que es más pronunciado a dosis superiores a 20 mg; y se cree que está relacionado con la saturación de la gp-P intestinal, lo que produce un aumento de la biodisponibilidad oral.

La farmacocinética de relugolix tras la administración de 40 mg de relugolix una vez al día es independiente del tiempo.

## Poblaciones especiales

Los parámetros farmacocinéticos de dosis única no fueron diferentes entre sujetos sanos japoneses y caucásicos, lo que indica la ausencia de sensibilidad étnica de la farmacocinética de relugolix. El análisis de la farmacocinética poblacional indica que no existen diferencias clínicamente significativas en la exposición a relugolix en función de la edad, la raza o la etnia, el peso o el IMC. Dado que tanto el estradiol como el acetato de noretisterona son componentes bien conocidos de los medicamentos hormonales combinados, no se han realizado estudios en poblaciones especiales.

### *Insuficiencia renal*

Tras la administración de una dosis única de 40 mg de relugolix a pacientes con insuficiencia renal grave, el  $AUC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de exposición de relugolix aumentaron 1,5 y 1,1 veces, respectivamente, en comparación con sujetos de control sanos con una función renal normal. Después de la administración de una dosis única de 40 mg de relugolix a pacientes con insuficiencia renal moderada, el  $AUC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de exposición de relugolix aumentaron 1,5 veces en comparación con sujetos de control sanos con una función renal normal. La insuficiencia renal leve no fue una covariable significativa para ninguno de los parámetros farmacocinéticos de relugolix en un modelo farmacocinético poblacional. Aunque se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección 4.4), no es necesario ajustar la dosis de Ryeqo en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver sección 4.2).

No se ha evaluado el efecto de la enfermedad renal terminal con o sin hemodiálisis, sobre la farmacocinética de estradiol, noretisterona y relugolix, los componentes de Ryeqo, en mujeres premenopáusicas. Se desconoce la cantidad de relugolix, estradiol o noretisterona eliminada por hemodiálisis.

### *Insuficiencia hepática*

Ryeqo no se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). No es necesario ajustar la dosis de Ryeqo en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). Tras la administración de una dosis única de 40 mg de relugolix a pacientes con insuficiencia hepática leve, el  $AUC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de relugolix disminuyeron un 31% y un 24%, respectivamente, en comparación con sujetos de control sanos con una función hepática normal. Tras la administración de una dosis única de 40 mg de relugolix a pacientes con insuficiencia hepática moderada, el  $AUC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de relugolix disminuyeron un 5% y 1,2 veces, respectivamente, en comparación con sujetos de control sanos con una función hepática normal.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios preclínicos con relugolix en combinación con estradiol y acetato de noretisterona. Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

### Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

En conejas preñadas a las que se les administró relugolix por vía oral durante el periodo de organogénesis, se observaron abortos espontáneos y la pérdida de la camada completa con niveles de exposición (AUC) comparables a los alcanzados con la dosis recomendada en humanos de 40 mg/día. No se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal en ratas; sin embargo, relugolix no interactúa significativamente con los receptores de GnRH de esa especie.

En animales de experimentación, el estradiol o el valerato de estradiol mostraron un efecto letal para el embrión y a dosis relativamente bajas; se observaron malformaciones del tracto genitourinario y la feminización de fetos masculinos.

La noretisterona, como sucede con otros progestágenos, provocó la virilización de fetos femeninos en ratas y monos. Con dosis altas de noretisterona, se observaron efectos letales en los embriones.

### Lactancia

En ratas lactantes a las que se les administró una dosis oral única de 30 mg/kg de relugolix radiomarcado el día 14 después del parto, relugolix y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche en concentraciones hasta 10 veces superiores a las del plasma 2 horas después de la dosis, disminuyendo a niveles bajos 48 horas después de la dosis. La mayor parte de la radiactividad derivada de relugolix en la leche consistía en relugolix inalterado.

## Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que este medicamento puede suponer un riesgo para el medio acuático (ver sección 6.6).

### **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Manitol (E421)  
Almidón glicolato sódico  
Hidroxipropilcelulosa (E463)  
Estearato de magnesio (E572)  
Hipromelosa tipo 2910 (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Triacetina (E1518)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

#### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

#### **6.3 Periodo de validez**

3 años

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con desecante, cerrado con tapón de polipropileno sellado por inducción y cierre a prueba de niños conteniendo 28 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 28 o 84 comprimidos recubiertos con película.  
Blíster de PVC/Al con desecante envasado en un sobre de lámina triplex de PET/Al/PE que contiene 14 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 28 u 84 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1565/001  
EU/1/21/1565/002  
EU/1/21/1565/003  
EU/1/21/1565/004

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 16 Julio 2021

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S)  
Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN  
DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN  
SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA EXTERIOR

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimidos recubiertos con película  
relugolix/estradiol/ noretisterona acetato

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol (como hemihidrato) y 0,5 mg de noretisterona acetato.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa monohidrato.  
Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película.

28 comprimidos recubiertos con película.  
3×28 comprimidos recubiertos con película.  
28 comprimidos recubiertos con película.  
84 comprimidos recubiertos con película.

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No ingiera el desecante.

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/21/1565/001	28
EU/1/21/1565/002	84 (3 envases de 28)
EU/1/21/1565/003	28
EU/1/21/1565/004	84

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimidos recubiertos con película

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**SOBRE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimidos recubiertos con película  
relugolix/estradiol/noretisterona acetato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol  
(como hemihidrato) y 0,5 mg de noretisterona acetato.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa monohidrato.  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película.

14 comprimidos recubiertos con película.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**Vía oral.**

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**No ingiera el desecante.**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimidos recubiertos con película  
relugolix/estradiol/noretisterona acetato

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Plc.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote

**5. OTROS**

Lun→Mar→Mie→Jue→Vie→Sab→Dom→...→Dom

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimidos recubiertos con película  
relugolix/estradiol/noretisterona acetato

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

28 comprimidos

**6. OTROS**

También contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

**No ingiera el desecante.**

Gedeon Richter Plc.

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para la usuaria

### Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimidos recubiertos con película relugolix/estradiol/noretisterona acetato

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Ryeqo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ryeqo
3. Cómo tomar Ryeqo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ryeqo
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Ryeqo y para qué se utiliza

Ryeqo contiene los principios activos relugolix, estradiol y noretisterona acetato.

Se utiliza para tratar

- los síntomas de moderados a graves de los fibromas uterinos (coloquialmente conocidos como miomas), que son tumores no cancerosos del útero (matriz).
- los síntomas asociados con la endometriosis en mujeres con antecedentes de tratamiento médico o quirúrgico previo para endometriosis (la endometriosis es un trastorno doloroso frecuente en el que un tejido similar al tejido que recubre la parte interna del útero – el endometrio – crece fuera del útero).

Ryeqo se utiliza en mujeres adultas (más de 18 años de edad) que no han alcanzado la menopausia.

En algunas mujeres, los miomas uterinos pueden causar sangrado menstrual (el llamado «periodo») abundante y dolor pélvico (dolor debajo del ombligo). Ryeqo se utiliza para el tratamiento de los miomas, para detener o reducir el sangrado y aliviar el dolor y el malestar pélvico asociados con los miomas uterinos.

Las mujeres con endometriosis pueden experimentar dolor pélvico o en la parte baja del abdomen, dolor con los periodos menstruales y durante las relaciones sexuales. Ryeqo se utiliza para el tratamiento de la endometriosis con el fin de disminuir los síntomas debidos al desplazamiento del tejido de revestimiento del útero.

Este medicamento contiene relugolix, que bloquea determinados receptores en el cerebro, lo que reduce la producción de hormonas que, a su vez, estimulan la producción de estradiol y progesterona en los ovarios. Cuando se bloquean, se reducen los niveles de estrógeno y progesterona circulantes en el organismo. Este medicamento también contiene dos tipos de hormonas femeninas, estradiol, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados estrógenos y noretisterona, que pertenece a un grupo

de medicamentos llamados progestágenos. La inclusión de estas hormonas en Ryeqo mantiene un estado hormonal similar al del inicio del ciclo menstrual, aliviando así los síntomas a la vez que protege la fortaleza de sus huesos.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ryeqo

### No tome Ryeqo

No tome Ryeqo si padece alguna de las enfermedades que se indican a continuación.

Si padece alguna de las enfermedades que se indican a continuación, debe comunicárselo a su médico:

- Si es **alérgico** a relugolix, estradiol, noretisterona acetato o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene o ha tenido previamente un **coágulo de sangre en un vaso sanguíneo** en las piernas (trombosis venosa profunda), los pulmones (embolia pulmonar), el corazón (ataque al corazón), el cerebro (accidente cerebrovascular) o en cualquier otra parte del organismo.
- Si padece o ha padecido anteriormente una enfermedad causada por coágulos de sangre en las arterias, como un **ataque al corazón, un accidente cerebrovascular o una angina de pecho**.
- Si padece un **trastorno de la coagulación sanguínea** (como déficit de proteína C, proteína S, antitrombina III o factor V de Leiden).
- Si padece **osteoporosis**.
- Si experimenta **cefaleas** con síntomas neurológicos focales, como parálisis o pérdida del control muscular, o **migrañas** con alteración visual.
- Si padece algún tipo de **cáncer** que pudiera empeorar por la exposición a hormonas sexuales femeninas, como el **cáncer de mama o de órganos genitales**.
- Si padece o ha padecido **tumores hepáticos**.
- Si padece o ha padecido en algún momento una **enfermedad hepática** y los **valores analíticos de la función hepática** no han vuelto a la normalidad.
- Si está **embarazada** o cree que **podría estar embarazada** o si está **en periodo de lactancia**.
- Si experimenta algún **sangrado genital** de origen desconocido.
- Si está tomando **anticonceptivos hormonales** (p. ej., píldoras anticonceptivas) y no desea dejar de utilizarlos.

Si alguna de las enfermedades anteriores aparece por primera vez mientras está tomando Ryeqo, deje de tomarlo en el momento y consulte a su médico de inmediato.

Si no está segura de alguno de los puntos anteriores, hable con su médico antes de tomar Ryeqo.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ryeqo.

Debe saber que la mayoría de las mujeres experimentan un sangrado menstrual (periodo) reducido o nulo durante el tratamiento y durante algunas semanas después.

Su médico le preguntará acerca de sus antecedentes médicos y familiares. Su médico también deberá controlar su presión arterial y asegurarse de que no está embarazada. También es posible que tenga que someterse a una exploración física y otras revisiones, como una exploración de la mama o de la fortaleza de sus huesos, específicas para sus necesidades y/o preocupaciones médicas.

### Deje de tomar Ryeqo y solicite atención médica con urgencia si experimenta:

- Cualquiera de las situaciones indicadas en la sección «No tome Ryeqo».
- Si nota signos de una **enfermedad hepática**:
  - Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia).
  - Náuseas o vómitos, fiebre, cansancio intenso.
  - Oscurecimiento de la orina, picor o dolor en la región abdominal superior.
- Una elevación significativa de la **presión arterial** (los síntomas pueden ser cefalea, cansancio, mareo).

- **Migraña** por primera vez o cefaleas **inusualmente intensas** que se producen con más frecuencia que antes.
- Si nota lo que puedan ser signos de un **coágulo de sangre** indicativo de un coágulo en la pierna (es decir, trombosis venosa profunda) o en el pulmón (es decir, embolia pulmonar), un ataque al corazón o un accidente cerebrovascular. Para ver una descripción de los síntomas de estas enfermedades graves, consulte «Ryeqo y el riesgo de coágulos sanguíneos».
- Si se queda **embarazada**.

**Informe a su médico si se encuentra en alguna de las siguientes situaciones:**

- Si tiene uno o más de los **factores de riesgo de desarrollar un coágulo sanguíneo** que se citan a continuación.
- Si tiene **presión arterial elevada**.
- Si padece **osteoporosis**.
- Si sufre de **migrañas**.
- Si cree que podría estar **embarazada**. Por lo general, el tratamiento con Ryeqo produce una reducción significativa del sangrado menstrual (periodo) o su completa desaparición, lo que dificulta reconocer un embarazo.
- Si padece o ha padecido **depresión con anterioridad**.
- Si padece una **enfermedad renal (del riñón)**.

**Ryeqo y el riesgo de coágulos sanguíneos**

El uso de otros medicamentos que contienen un estrógeno y un progestágeno aumenta el riesgo de sufrir coágulos sanguíneos. No se ha determinado el riesgo de sufrir coágulos sanguíneos con Ryeqo. Ryeqo reduce el estrógeno a niveles parecidos a los del inicio del ciclo menstrual normal.

Factores que pueden aumentar el riesgo de sufrir un coágulo sanguíneo en una vena o arteria:

- A medida que se **envejece** (sobre todo a partir de los 35 años).
- Si tiene sobrepeso (índice de masa corporal > **30 kg/m<sup>2</sup>**).
- Si se ha sometido a una **cirugía mayor** o **ha estado un tiempo prolongado inmobilizado** (p. ej., si ha tenido una pierna escayolada).
- Si ha **dado a luz recientemente**.
- Si algún familiar cercano ha tenido un **coágulo sanguíneo en la pierna, en el pulmón o en otro órgano**, un **ataque al corazón** o un **accidente cerebrovascular a una edad temprana** (p. ej., menores de 50 años).
- Si **fuma**.
- Si tiene un problema cardíaco (**trastorno de las válvulas**, o alteración del ritmo cardíaco, denominado **fibrilación auricular**).
- Si padece **diabetes**.
- Si padece enfermedades como el **lupus eritematoso sistémico** (LES - una enfermedad que afecta a su sistema natural de defensa), **anemia de células falciformes** (una enfermedad hereditaria de los glóbulos rojos), **enfermedad de Crohn** o **colitis ulcerosa** (enfermedades intestinales inflamatorias crónicas), o **cáncer**.

Cuantos más factores tenga, mayor riesgo tiene de desarrollar un coágulo sanguíneo.

Los síntomas de un coágulo sanguíneo dependen de dónde se haya producido.

*Síntomas de un coágulo sanguíneo en la pierna (trombosis venosa profunda; TVP)*

Los síntomas de un coágulo sanguíneo en la pierna, conocido como trombosis venosa profunda (TVP), pueden incluir:

- Hinchazón en la pierna y/o en el pie a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que empeora al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada acompañado de enrojecimiento o decoloración de la piel.

### *Síntomas de un coágulo sanguíneo en el pulmón (embolia pulmonar; EP)*

Los síntomas de un coágulo sanguíneo en el pulmón, conocido como embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Falta de aliento repentina sin causa conocida o respiración rápida de aparición súbita e inexplicable.
- Tos repentina que puede ir acompañada de dolor torácico agudo.
- Tos con sangre.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

### *Síntomas de un ataque al corazón*

Los síntomas de un ataque al corazón, también conocido como infarto de miocardio, pueden ser temporales, e incluir:

- Dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el pecho, el brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

### *Síntomas de un accidente cerebrovascular*

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentino en la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o pérdida de coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o ambos.
- Dolor de cabeza repentino, intenso o prolongado sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo con o sin convulsiones.

### **Cirugía**

Si va a someterse a una cirugía, dígame al cirujano que está tomando Ryeqo.

### **Tumores hepáticos o enfermedad hepática**

En casos raros, se han comunicado tumores o enfermedades hepáticas en mujeres que toman estrógenos y progestágenos. Si experimenta algún síntoma de ictericia, póngase en contacto con su médico para que le aconseje.

### **Insuficiencia renal (del riñón)**

Si nota una disminución de la cantidad de orina o alguna retención de líquidos que cause hinchazón en piernas, tobillos o pies, póngase en contacto con su médico para que le aconseje.

### **Cambio del patrón de sangrado menstrual (periodo)**

Por lo general, el tratamiento con Ryeqo produce una reducción significativa del sangrado menstrual (el «periodo») o su completa desaparición en de los primeros 30 días de tratamiento. No obstante, si sigue experimentando un sangrado excesivo, dígaselo a su médico.

### **Depresión**

Si tiene cambios de humor o cualquier síntoma depresivo, póngase en contacto con su médico para que le aconseje.

### **Aumento de la presión arterial**

En casos raros, el tratamiento con Ryeqo puede provocar leves aumentos de la presión arterial. Si experimenta algún síntoma de aumento de la presión arterial, póngase en contacto con su médico para que le aconseje.

### **Prolapso y expulsión de miomas uterinos**

Los miomas uterinos pueden desarrollarse en cualquier parte dentro de la pared muscular del útero, incluida la submucosa, una fina capa de tejido en el útero. En algunas mujeres, el mioma puede sobresalir o pasar a través del cuello uterino hacia la vagina y provocar un empeoramiento significativo del sangrado uterino o del dolor. Si vuelve a experimentar un sangrado abundante después de que sus síntomas hayan mejorado con el tratamiento con Ryeqo, póngase en contacto con su médico para que le aconseje.

### **Trastornos de la vesícula biliar**

Algunas mujeres que toman medicamentos que contienen estrógeno y progestágeno, incluido Ryeqo, han referido trastornos de la vesícula biliar (cálculos biliares o inflamación de la vesícula biliar). Si experimenta un dolor inusualmente intenso debajo de la caja torácica o en la parte superior del abdomen, póngase en contacto con su médico para que le aconseje.

### **Niños y adolescentes**

Las niñas menores de 18 años no deben tomar Ryeqo, ya que la seguridad y eficacia de Ryeqo en este grupo de edad no se ha determinado.

### **Otros medicamentos y Ryeqo**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Hable con su médico si está tomando alguno de los medicamentos que se indican a continuación, ya que pueden afectar a Ryeqo o verse afectados por Ryeqo:

- Algunos medicamentos utilizados para tratar la **epilepsia** (por ejemplo, carbamazepina, topiramato, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina, felbamato).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (**VIH/SIDA**) (por ejemplo, ritonavir, efavirenz).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar el **virus de la hepatitis C (VHC)** (por ejemplo, boceprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, telaprevir, glecaprevir).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar **infecciones fúngicas** (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, griseofulvina).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar **infecciones bacterianas** (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, claritromicina, eritromicina, gentamicina, tetraciclina, griseofulvina).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar **la presión arterial elevada en las arterias del pulmón** (por ejemplo, bosentán).
- Algunos medicamentos que se utilizan para tratar la **presión arterial elevada** (por ejemplo, diltiazem, carvedilol, verapamilo).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar los **latidos cardíacos irregulares** (por ejemplo, amiodarona, dronedarona, propafenona, quinidina, verapamilo).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar la **angina de pecho** (por ejemplo, ranolazina, carvedilol, verapamilo).
- Algunos medicamentos que se utilizan para prevenir el rechazo de órganos **después del trasplante** (por ejemplo, ciclosporina).
- Medicamentos a base de plantas que contienen **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*).

### **Embarazo y lactancia**

No tome Ryeqo si está embarazada o en periodo de lactancia. Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Si se queda embarazada, deje de tomar Ryeqo y póngase en contacto con su médico.

Ryeqo interrumpe la ovulación y, por lo tanto, es improbable que se quede embarazada si está utilizando Ryeqo según las recomendaciones. La ovulación y el sangrado menstrual volverán rápidamente después de suspender el tratamiento con Ryeqo y será necesario iniciar un control anticonceptivo alternativo inmediatamente después de suspender el tratamiento con Ryeqo.



En función de en qué momento de su ciclo haya empezado a tomar Ryeqo, es posible que la inhibición completa de la ovulación de Ryeqo tarde un tiempo en producirse; por lo tanto, se deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales (por ejemplo, preservativos) durante el primer mes de tratamiento con Ryeqo.

Si olvida dos o más comprimidos seguidos, se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal (por ejemplo, preservativos) durante los siguientes 7 días de tratamiento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Ryeqo no tiene ningún efecto conocido sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **Pruebas analíticas**

Si necesita realizar un análisis de sangre u orina, comunique a su médico o al personal del laboratorio que está tomando Ryeqo, ya que este medicamento puede afectar a los resultados de algunos análisis.

#### **Ryeqo contiene lactosa**

Si su médico le ha dicho que usted padece una intolerancia a algunos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar Ryeqo**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido al día.

El comprimido se debe tomar por vía oral todos los días, aproximadamente a la misma hora, con o sin alimentos y con un poco de líquido.

Es recomendable que comience a tomar Ryeqo en los primeros 5 días después del inicio del sangrado menstrual. Si inicia el tratamiento en otro momento de su ciclo menstrual, es posible que experimente un sangrado irregular o más abundante.

#### **Si toma más Ryeqo del que debe**

No hay informes sobre efectos nocivos graves causados por tomar varias dosis de este medicamento a la vez. Dosis elevadas de estrógeno pueden causar náuseas, vómitos y sangrado vaginal. Si ha tomado demasiados comprimidos de Ryeqo consulte a su médico o farmacéutico.

#### **Si olvidó tomar Ryeqo**

Si olvida un comprimido, tómelo en cuanto se acuerde y vuelva a tomar el comprimido del día siguiente como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si olvida tomar dos o más comprimidos seguidos, consulte con su médico y utilice un método anticonceptivo no hormonal (p. ej., preservativo) durante los siguientes 7 días de tratamiento.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Ryeqo**

Si desea interrumpir el tratamiento con Ryeqo, hable primero con su médico. Su médico le explicará los efectos de interrumpir el tratamiento y analizará otras posibilidades con usted.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Busque asistencia médica urgente si presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas de una reacción alérgica:

- hinchazón de los labios, cara o garganta.

Con Ryeqo se han notificado los efectos secundarios que se citan a continuación en función de la frecuencia con la que se producen.

Efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza,
- sofocos.

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- irritabilidad,
- disminución del interés en el sexo,
- mareo,
- náuseas,
- pérdida de cabello,
- aumento de la sudoración,
- sudores nocturnos,
- dolor en las articulaciones,
- sangrado excesivo, irregular o prolongado del útero (sangrado uterino),
- sequedad de la zona genital.

Efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- indigestión,
- sarpullido (urticaria),
- angioedema (inflamación rápida de las membranas mucosas o de la piel que puede ocurrir en la cara, boca, lengua, abdomen o brazos y piernas),
- bulto en el tejido mamario (quiste mamario),
- expulsión del mioma uterino (el mioma sale total o parcialmente a través de la vagina, generalmente con un aumento del sangrado vaginal).

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Ryeqo**

### **Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.**

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja exterior y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Ryeqo**

- Los principios activos son relugolix, estradiol y acetato de noretisterona. Un comprimido recubierto con película contiene 40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol y 0,5 mg de noretisterona acetato.
- El resto de componentes son lactosa monohidrato, manitol (E421), almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa (E463), estearato de magnesio (E572), hipromelosa tipo 2910 (E464), dióxido de titanio (E171), triacetina (E1518) y óxido de hierro amarillo (E172).

### **Aspecto de Ryeqo y contenido del envase**

Ryeqo es un comprimido redondo recubierto con película, de color amarillo claro a amarillo, de 8 mm con «415» en una cara y liso en la otra cara. Está disponible en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con desecante, cerrado con tapón de polipropileno sellado por inducción y cierre a prueba de niños o blíster de PVC/Al con desecante envasado en un sobre de lámina triplex de PET/Al/PE. Cada caja contiene uno o tres frascos con 28 comprimidos; o dos o seis blísteres con 14 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Responsable de la fabricación (centros de liberación de lotes)**

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

### **Fecha de última revisión de este prospecto**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.