

**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 acetato de noretisterona.

### 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 para el tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### 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).

Es recomendable realizar una exploración mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) antes de iniciar el tratamiento con Ryeqo en pacientes con factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea (ver sección 4.4).

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.

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

Ryeqo se puede tomar sin realizar interrupciones del tratamiento. La interrupción del tratamiento se puede considerar cuando la paciente entre en la menopausia, ya que se sabe que los fibromas uterinos

revierten cuando comienza esta. Es recomendable realizar una exploración mediante DXA después de 1 año de tratamiento (ver sección 4.4).

#### 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).

Durante al menos 1 mes después del inicio del tratamiento, es necesario utilizar métodos anticonceptivos no hormonales.

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 tener una conversación con la paciente acerca de los métodos anticonceptivos adecuados y es necesario iniciar un método anticonceptivo inmediatamente después de suspender el tratamiento (ver sección 4.4).

#### Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, el tratamiento se debe tomar lo antes posible y continuar al día siguiente a la hora habitual.

Si se olvidan dosis durante 2 o más días consecutivos, se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal durante los 7 días siguientes del tratamiento (ver sección 4.6).

#### Poblaciones especiales

##### *Personas de edad avanzada*

El uso de Ryeqo en la población de edad avanzada para la indicación no es apropiado.

##### *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*

El uso de Ryeqo en niños menores de 18 años para la indicación del tratamiento de síntomas de moderados a graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva no es apropiado.

#### 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 después de un diagnóstico cuidadoso.

##### 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 (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 debe suspenderse 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 estrógenos/progestágenos 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

En algunas mujeres tratadas con Ryeqo cuya densidad mineral de masa ósea (DMO) era normal al inicio del tratamiento, se comunicó una pérdida de masa ósea de > 3-8 %.

Por lo tanto, es recomendable realizar una exploración DXA después de las primeras 52 semanas de tratamiento para verificar que la paciente no presenta un grado indeseable de pérdida de DMO que supere a los beneficios del tratamiento con 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. Es

recomendable realizar una exploración 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 debe interrumpirse 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 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 la evaluación de la semana 52, el 70,6 % de las mujeres que recibieron Ryeqo tenían probabilidades de tener amenorrea.

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

reaparece sangrados de importancia 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 6,2 veces. 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, vigilando 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 de 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.

#### ***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 los componentes de estrógeno y noretisterona 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  $C_{m\acute{a}x}$  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 han realizado estudios clínicos de interacción con sustratos de gp-P como dabigatrán etexilato o fexofenadina. Por tanto, no se recomienda la coadministración con sustratos sensibles de gp -P.

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

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 de que la ovulación generalmente vuelve rápidamente, pero puede que lo haga en tan solo 2 semanas después de suspender el tratamiento con Ryeqo. Por lo tanto, antes de interrumpir el tratamiento, se debe tener una conversación con la paciente acerca de los métodos anticonceptivos adecuados y es necesario iniciar un método anticonceptivo 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). Suspenda el tratamiento si se produce un embarazo.

Parece haber poco o ningún aumento del riesgo de efectos nocivos en los niños nacidos de mujeres que han usado estrógenos y progestágenos como anticonceptivos orales de forma inadvertida durante las primeras fases del embarazo. Debe tenerse 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 al medicamento más frecuentes fueron los sofocos (8,3 %) y el sangrado uterino (4,7 %).

#### Tabla de reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas al medicamento indicadas en la Tabla 3 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 al medicamento 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 3. Reacciones adversas al medicamento**

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Irritabilidad
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Sofocos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Dispepsia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Alopecia Hiperhidrosis Sudores nocturnos
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuentes	Sangrado uterino* Quiste mamario Libido disminuida
Poco frecuentes	Expulsión de mioma uterino

\* incluye menorragia y metrorragia

## 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 un tratamiento de apoyo. Se desconoce la cantidad de relugolix, estradiol o noretisterona que se elimina por hemodiálisis.

No se han notificado efectos nocivos graves tras la ingestión aguda por parte de niños pequeños de grandes dosis de productos farmacéuticos que contienen estrógenos. La sobredosis de estradiol y acetato de noretisterona puede causar náuseas y vómitos, y sangrado por deprivación 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 (HL) y de la hormona foliculoestimulante (FSH) de la hipófisis anterior dependiente de la dosis. Como resultado, se reducen las concentraciones circulantes de HL y FSH. La reducción de las concentraciones de FSH evita el crecimiento y el desarrollo folicular, lo que reduce la producción de estrógeno. Al evitarse un pico de HL, se inhibe la ovulación y el desarrollo del cuerpo lúteo, lo que impide la producción de progesterona. En consecuencia, Ryeqo proporciona un método anticonceptivo adecuado si 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 del receptor de estrógeno (RE) nuclear. 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.

El acetato de noretisterona 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 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 con Ryeqo, la mediana de las concentraciones de estradiol antes de la administración de la dosis después de 24 semanas fueron aproximadamente de 33 pg/ml, que se corresponde con las concentraciones de estradiol asociadas a la fase folicular temprana del ciclo menstrual. Los niveles de progesterona 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).

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

La eficacia y seguridad de Ryeqo administrado una vez al día ha sido evaluado en dos estudios de replicación de 24 semanas, multinacionales, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes de 18 a 50 años con sangrado menstrual abundante asociado a miomas uterinos. El requisito de las pacientes era que tuvieran 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 fueron asignadas al azar para recibir bien 40 mg de relugolix + 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretisterona (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 era de 42 años y el índice de masa corporal medio era de 31,7 kg/m<sup>2</sup>. Aproximadamente el 49,4 % de las mujeres eran de raza negra, el 44,7 % eran de raza blanca y el 5,9 % eran de otras razas.

### *Reducción del sangrado menstrual abundante*

En ambos estudios se observó un porcentaje estadísticamente significativo de pacientes que responden a la terapia, definido por un volumen de PSM de más de 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 el placebo (Tabla 4). Las reducciones en el volumen de PSM se observaron desde la primera evaluación (semana 4). Los resultados de otros criterios de valoración secundarios relacionados con el sangrado se muestran en la Tabla 4. Todos los criterios de valoración secundarios clave fueron sometidos a control del riesgo alfa.

**Tabla 4. Resultados de las evaluaciones de eficacia primaria y secundaria seleccionadas en el estudio 1 y en el estudio 2**

	Estudio 1		Estudio 2	
	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 $\geq 50$ % 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 $\leq 1$ <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,  $\geq 225$  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 diario electrónico justificativo en 2 visitas consecutivas.

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

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

Abreviaturas: E2 = estradiol; PSM = pérdida de sangre menstrual; NETA = acetato de noretisterona; ENC = escala numérica de calificación; UFSQoL= síntomas de fibroma uterino y calidad de vida (Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life)

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

El efecto de Ryeqo sobre la DMO se evaluó mediante DXA cada 12 semanas. Un total de 477 mujeres que finalizaron los estudios fundamentales de 24 semanas (Estudio 1 y Estudio 2) se inscribieron en un estudio complementario abierto de un solo grupo de 28 semanas (Estudio 3), en el que todas las mujeres recibieron Ryeqo. Un total de 228 mujeres que finalizaron el estudio de prolongación se inscribieron en otro estudio de 52 semanas (estudio aleatorizado de retirada) y fueron de nuevo asignadas al azar para recibir Ryeqo o placebo (ver Tabla 5).

**Tabla 5. Mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) durante 104 semanas**

	<u><i>Ryeqo</i></u> (N = 163)	<u><i>Placebo</i></u> (N = 164)
<b>Columna lumbar (L1 - L4)</b>		
<i>Estudios 1 y 2</i>		
<i>Valor inicial</i>		
N	163	164
Media de mínimos cuadrados	1,2	1,3
(IC del 95 %)	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
<i>Semana 12</i>		
N	145	146
Cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados <sup>a</sup>	-0,368	0,403
(IC del 95 %)	(-0,8117; 0,0757)	(-0,0811; 0,8866)
<i>Semana 24</i>		
N	153	156
Cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados <sup>a</sup>	-0,229	0,241
(IC del 95 %)	(-0,6930; 0,2358)	(-0,2432; 0,7164)
<b>Estudio 3</b>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u> → <u><i>Ryeqo</i></u>
<i>Semana 36</i>		
N	154	138
Cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados <sup>a</sup>	-0,726	-0,246
(IC del 95 %)	(-1,2329; -0,2185)	(-0,7906; 0,2983)
<i>Semana 52</i>		
N	132	120
Cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados <sup>a</sup>	-0,804	-0,775
(IC del 95 %)	(-1,3578; -0,2503)	(-1,3246; -0,2261)
<b>Estudio aleatorizado de retirada</b>	<u><i>Ryeqo</i></u>	<u><i>Placebo</i></u>
<i>Semana 104</i>		
N	82	78
Cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados <sup>b</sup>	0,81	0,10
(IC del 95 %)	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Abreviaturas: E2 = estradiol; NETA = acetato de noretisterona

<sup>a</sup> Cambio porcentual desde el valor inicial

<sup>b</sup> Cambio porcentual desde la valoración realizada en la semana 52

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 36 y la semana 52 en la columna lumbar fueron del -0,73 % y del -0,80 %, respectivamente. Aunque el límite superior del IC del 95 % para la semana 52 fue inferior a 0, el cambio promedio con respecto al valor inicial del estudio no se consideró clínicamente significativo, ya que el límite inferior permaneció por encima del -2,2 %, el umbral considerado clínicamente significativo. El grupo de placebo que posteriormente recibió Ryeqo después de 24 semanas de tratamiento con placebo mostró un cambio porcentual similar en la DMO de la columna lumbar con respecto al valor inicial del estudio. Durante el estudio aleatorizado de retirada, el cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados desde la valoración de la semana 52

en el grupo de Ryeqo fue del 0,8 %, mientras que para las pacientes que finalizaron 104 semanas de tratamiento con Ryeqo, el cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados desde el valor inicial fue del 0,04 % (n = 32).

#### *Mediciones de DMO durante 12 semanas en mujeres tratadas con monoterapia de relugolix*

En las mujeres tratadas con monoterapia de relugolix durante 12 semanas, en los estudios 1 y 2, la DMO de la columna lumbar se redujo en un -2,0 % y en un -1,92 %, respectivamente, 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 comparar los efectos de Ryeqo en el cambio porcentual en la DMO durante 52 semanas de tratamiento, se realizó un estudio observacional de mujeres con miomas uterinos no tratados de la misma edad, con el objetivo de caracterizar la DMO longitudinal de mujeres premenopáusicas de 18 a 50 años (estudio de evolución natural). Los cambios porcentuales en la DMO con Ryeqo durante hasta 52 semanas de tratamiento son coherentes con los observados en esta cohorte de mujeres premenopáusicas con fibromas uterinos de la misma edad. Los cambios porcentuales medios en la DMO durante 52 semanas mostraron una ligera reducción de la DMO en los grupos de 35 años de edad o mayores, que fue solo ligeramente menor en las mujeres que recibieron Ryeqo en comparación con las mujeres de este grupo de edad en el estudio de evolución natural.

#### *Efectos sobre el endometrio*

Un subconjunto de mujeres se sometió a biopsia endometrial al inicio del estudio, en la semana 24 y en la semana 52. No se detectaron casos de hiperplasia endometrial.

#### 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 leiomioma de útero (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 6.



**Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos de una dosis 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 muestran los parámetros farmacocinéticos ajustados al valor inicial del estradiol y la E1 sin conjugar. 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 sin conjugar y E1 sin conjugar. 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 conjugado.

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 7.

**Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos de varias dosis 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 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>0-24</sub> se presenta en ng\*h/ml para relugolix y NET y en pg\*h/ml para E2 no conjugado y E1 no conjugado. La C<sub>máx</sub> se presenta en ng/ml para relugolix y NET y en pg/ml para E2 sin conjugar y E1 sin conjugar. La semivida efectiva de relugolix se calcula a partir de las proporciones de acumulación basadas en los valores del AUC después de la administración de varias dosis 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  $C_{max}$  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 de fijación a las hormonas sexuales (GFHS; 36 % al 37 %) y a la albúmina (61 %), mientras que solo aproximadamente el 1-2 % queda libre. El valor del volumen de distribución aparente ( $V_z$ ) de  $19 \times 10^3$  l que se obtuvo de un 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 parecida. 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 glucuronidos 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 glucuronido.

#### 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 con una administración de una vez al día. El grado de acumulación de relugolix administrado una vez al día es aproximadamente el doble, lo que refleja una semivida efectiva de aproximadamente 25 horas, dato que respalda la administración una vez al día de relugolix.

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

#### Linealidad/No linealidad

Relugolix se asocia a un aumento de la exposición mayor que el proporcional 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, 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 debe administrarse 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 humana recomendada 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, por sus siglas en inglés)

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que relugolix 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**

Los comprimidos de Ryeqo se presentan en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con desecante, con tapón de polipropileno sellado por inducción y cierre a prueba de niños. Cada frasco contiene 28 comprimidos.

Tamaños del envase:

Un frasco (28 comprimidos).

Tres frascos (84 comprimidos).

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

Hungría

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

EU/1/21/1565/001

EU/1/21/1565/002

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

Fecha de la primera autorización: 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/acetato de noretisterona

#### **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 acetato de noretisterona.

#### **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.

#### **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  
EU/1/21/1565/002

**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 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/acetato de noretisterona

**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 el usuario

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

▼ 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 acetato de noretisterona. Se utiliza para tratar los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos, que son tumores no cancerosos del útero (matriz). Ryeqo se utiliza en mujeres adultas (mayores de 18 años) 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). 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.

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, los niveles de estrógeno y progesterona circulantes en el organismo se reducen. 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, acetato de noretisterona 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 sus dosis durante 2 o más días consecutivos, 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 realizarse 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 debe tomarse 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 y vómitos, y sangrado vaginal. Si ha tomado demasiados comprimidos de Ryeqo consulte a su médico o farmacéutico.

### **Si olvidó tomar Ryeqo**

Si olvida una dosis, tómela 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 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.

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

- Sofocos.
- Sangrado excesivo, irregular o prolongado del útero (sangrado uterino).
- Pérdida de cabello.
- Disminución del interés en el sexo.
- Irritabilidad.
- Aumento de la sudoración.
- Nódulo en el tejido mamario (quiste mamario).

- Indigestión.
- Sudores nocturnos.

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

- 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 acetato de noretisterona.
- 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 28 comprimidos recubiertos con película. Cada frasco tiene desecante y está cerrado con un tapón sellado por inducción con cierre a prueba de niños.

Tamaños del envase:

Un frasco (28 comprimidos),  
Tres frascos (84 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

Hungría

**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>.