

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

▼ 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 usted pudiera presentar. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**RYEQO Comprimidos recubiertos****2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto 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 contiene aproximadamente 80 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

Comprimido recubierto, 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,
- el dolor moderado a severo asociado a la endometriosis.

4.2 Posología y forma de administraciónPosología

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 (véase la 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 (véase la 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 síntomas tanto de miomas uterinos como de la endometriosis se revierten cuando comienza esta. Es recomendable realizar una exploración mediante DXA después de 1 año de tratamiento (véase la 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 (véase la sección 4.3).

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 (véase la 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 (véase la sección 4.6).

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Ryeqo en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (véase la 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 (véase la sección 4.3).

Población pediátrica

El uso de Ryeqo en niños menores de 18 años para las indicaciones del tratamiento de síntomas de moderados a graves de miomas uterinos o de dolor moderado a severo asociado con endometriosis 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 (p. ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Enfermedad cardiovascular tromboembólica arterial, pasada o presente (p. ej., 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) (véase la sección 4.4).
- Osteoporosis conocida.
- Cefaleas con síntomas neurológicos focales o migrañas con aura (véase la 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) (véase la 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 (véase la sección 4.6).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- 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 (véase la sección 4.3) y por las advertencias de uso (véase la 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 (véase la 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 (véase la 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 (véase la 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 (véase la tabla 1 a continuación).

Tabla 1. Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal [IMC] superior a 30 Kg/m ²)	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”, véase la sección 4.6).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 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 de las vías respiratorias).

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 (véase la tabla 2 a continuación).

Tabla 2. Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe advertir 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 ²)	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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 (véase la 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 (véase la sección 5.2), aunque no es necesario ajustar la dosis (véase la 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 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 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 la evaluación de la semana 52, el 70,6% de las mujeres que recibieron Ryeqo tenían probabilidades de tener amenorrea.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En aquellas pacientes con endometriosis, la mayoría (65,2%) tenían probabilidades de presentar amenorrea en la evaluación de la semana 24.

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 (véase la sección 4.2). No obstante, se debe advertir a las mujeres en edad fértil 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 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.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**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 (véase la 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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, 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS***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 medicamentos, 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 P-gp) tras la coadministración con relugolix, no se esperan efectos clínicamente significativos de relugolix sobre otros sustratos de P-gp.

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 lactanciaMujeres 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 (véase la 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 (véase la sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**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 (véase la 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 (véase la 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 (véase la sección 4.4).

Lactancia

Los resultados de los estudios preclínicos indican que relugolix se excreta en la leche de las ratas lactantes (véase la 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 (véase la 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 (véase la 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 adversasResumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes, en pacientes que reciben tratamiento para miomas uterinos, fueron los sofocos (8,3%) y el sangrado uterino (4,7%).

Para aquellas pacientes que reciben tratamiento para la endometriosis, las reacciones adversas al medicamento más frecuentes fueron cefalea (17,0%) y sofocos (11,7%).

Las reacciones adversas al medicamento indicadas en la tabla 3 y la tabla 4 se clasifican en función de la frecuencia y de la clasificación por órganos y sistemas. 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento en pacientes con miomas uterinos

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento en pacientes con miomas uterinos

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

*incluye menorragia y metrorragia

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento en pacientes con endometriosis

Tabla 4. Reacciones adversas al medicamento en pacientes con endometriosis

Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Disminución de la libido*
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Sofocos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis Sudores nocturnos
Desconocidos	Angioedema Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor de espalda Artralgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Sangrado uterino** Sequedad vulvovaginal

* incluye disminución de la libido 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 riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****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 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. Al evitarse un pico de LH, 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 (véase la 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 (ER) 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, en pacientes con miomas uterinos, con Ryeqo, la mediana de las concentraciones de estradiol antes de la administración de la dosis después de 24 semanas fue aproximadamente de 33 pg/mL, y en aquellas con endometriosis fueron 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.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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*

La eficacia y seguridad de Ryeqo administrado una vez al día en pacientes con miomas uterinos al día ha sido evaluada 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 (Estudios L1 y L2). El requisito de las pacientes era que tuvieran miomas uterinos confirmados por ecografía y un volumen de pérdida de sangre menstrual (PSM) de ≥ 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 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 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/m².

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 mayor 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 5). 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 5. Todos los criterios de valoración secundarios clave 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 ^{a,b}	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 ^{b,c}	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 ^d	15 (50,0%)	5 (21,7%)	19 (61,3%)	2 (5,4%)
Número (%) de pacientes que lograron una ENC ≤ 1 ^{b,c}	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)

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

^a 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.

^b 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).

^c La amenorrea se define como amenorrea notificada, manchado o sangrado insignificante (PSM < 5 mL) con cumplimiento del diario electrónico justificativo en 2 visitas consecutivas.

^d En pacientes con un nivel de hemoglobina basal $\leq 10,5$ g/dL

^e En pacientes con dolor moderado o severo al inicio del estudio

Abreviaturas: PSM = pérdida de sangre menstrual; ENC = escala numérica de calificación; UFSQoL= síntomas de mioma 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 L1 y Estudio L2) se inscribieron en un estudio complementario abierto de un solo grupo de 28 semanas (Estudio L3), 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 (véase la tabla 6).

Tabla 6. Mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) durante 104 semanas en pacientes con miomas uterinos

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

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Cambio porcentual de la media de mínimos cuadrados^b	0,81	0,10
(IC del 95%)	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Abreviaturas: media de LS = media de mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes

^a Cambio porcentual desde el valor inicial

^b Cambio porcentual desde la valoración realizada en la semana 52

En el grupo de Ryeqo, los cambios porcentuales de la LS media 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 LS desde la valoración de la semana 52 en el grupo de Ryeqo fue del 0,81%, mientras que para las pacientes que finalizaron 104 semanas de tratamiento con Ryeqo, el cambio porcentual de la media de LS desde el valor inicial fue del 0,04% (n = 32).

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

En las mujeres tratadas con monoterapia de relugolix durante 12 semanas, en los estudios L1 y L2, 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 miomas 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 en mujeres con miomas uterinos.

Endometriosis

Eficacia y seguridad a las 24 semanas

La eficacia y seguridad de Ryeqo una vez al día, en pacientes con endometriosis se evaluó en dos estudios de replicación, multinacionales, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 24 semanas de duración en pacientes entre 18 y 50 años con dolor moderado a severo asociado con la endometriosis (Estudios S1 y S2). Era necesario que las pacientes tuvieran endometriosis confirmada mediante visualización directa durante una cirugía y/o confirmación histológica debían tener dolor moderado a severo según lo evaluado en una escala numérica de calificación (ENC) de 11 puntos.

Ambos estudios tenían 3 grupos de tratamiento: las mujeres fueron asignadas al azar para recibir 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 40 mg de relugolix durante 12 semanas, seguido de 40 mg de relugolix en administración conjunta con E2/NETA durante 12 semanas. Un alto porcentaje (83,2%) de la población de estudio de los Estudios S1 y S2 notificaron haberse sometido a cirugías/procedimientos previos para el tratamiento de la endometriosis. Al inicio del estudio, la mayoría de las pacientes (92,6%) utilizaron analgésicos para el dolor pélvico, incluido el 29,1% de las pacientes del estudio S1 y el 48,4% de las pacientes del Estudio S2 que utilizaron opioides. Las otras farmacoterapias notificadas con mayor frecuencia para el tratamiento de la endometriosis incluyeron dienogest (19,4%), anticonceptivos orales compuestos de estrógeno y progestágeno

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

(15,2%) y agonistas de GnRH (7,6%). La mediana de la edad de las mujeres fue de 34 años y la media del índice de masa corporal fue 26 Kg/m². Aproximadamente el 91% de las mujeres eran blancas, el 6% eran de raza negra y el 3% era de otras razas.

Reducción del dolor

Los Estudios S1 y S2 tuvieron dos criterios de valoración coprimarios. El primer criterio de valoración coprimario fue un análisis de las pacientes que respondían al tratamiento, en donde la persona que responde al tratamiento se definió como una mujer que logra una reducción desde el inicio en la dismenorrea (DYS) ENC de al menos 2,8 puntos durante al menos 35 días de tratamiento, sin aumentar el uso de analgésicos (medicamentos antiinflamatorios no esteroides u opioides) para el dolor asociado con la endometriosis.

En ambos estudios (S1 y S2), se observó un porcentaje mayor estadísticamente significativo de mujeres que responden al tratamiento en favor de las mujeres tratadas con Ryeqo e comparación con el placebo (tabla 7).

Tabla 7. Resultados de las evaluaciones de eficacia coprimaria en los Estudios S1 y S2 (endometriosis)

Definición del criterio de valoración	Estudio S1		Estudio S2	
	Ryeqo (N=212)	Ryeqo (N=212)	Ryeqo (N=206)	Ryeqo (N=204)
Número (%) de mujeres que responden por dismenorrea	158 (74,5%)	57 (26,9%)	155 (75,2%)	62 (30,4%)
Número (%) de mujeres que responden por NMPP	124 (58,5%)	84 (39,6%)	136 (66,0%)	87 (42,6%)

Abreviaturas: N = número de pacientes; NMPP = dolor pélvico no menstrual

Los criterios de valoración de eficacia secundarios clave incluyeron los cambios desde el inicio en las puntuaciones del dominio de dolor del Perfil de salud por endometriosis 30 (EHP-30) (una medida del efecto del dolor en las actividades cotidianas), las puntuaciones ENC de dismenorrea, las puntuaciones ENC del NMPP, las puntuaciones ENC de dispareunia y el uso de opioides. Los resultados de los criterios de valoración secundaria clave en general fueron similares entre los estudios, demostrando diferencias estadísticamente significativas en comparación con el placebo (tabla 8). Todos los criterios de valoración secundarios clave fueron controlados con alfa.

Tabla 8. Resultados de las evaluaciones secundarias de eficacia seleccionadas en el estudio S1 y el estudio S2 (endometriosis)

Definición del criterio de valoración	Estudio S1		Estudio S2	
	Ryeqo (N=212)	Ryeqo (N=212)	Ryeqo (N=206)	Ryeqo (N=204)
Cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación del dominio de dolor del EHP-30, media de LS (EE)	-33,8 (1,83)	-18,7 (1,83)	-32,2 (1,68)	-19,9 (1,69)
Cambio desde el inicio hasta la semana 24/EOT en la media de la puntuación ENC de dismenorrea, media de LS (EE)	-5,1 (0,19)	-1,8 (0,19)	-5,1 (0,19)	-2,0 (0,19)
Cambio desde el inicio hasta la semana 24/EOT en la media de la puntuación ENC de NMPP, media de LS (EE)	-2,9 (0,18)	-2,0 (0,18)	-2,7 (0,17)	-2,0 (0,17)
Cambio desde el inicio hasta la semana 24/EOT en la puntuación ENC de dispareunia, media de LS (EE)	-2,4 (0,21)	-1,7 (0,22)	-2,4 (0,19)	-1,9 (0,19)
Proporción de pacientes que no utilizan opioides específicos en el protocolo para el dolor asociado a la endometriosis en la semana 24/EOT, n (%)	182 (85,8%)	162 (76,4%)	169 (82,0%)	135 (66,2%)

Abreviaturas: EOT = fin del tratamiento; LS = mínimos cuadrados; N = número de pacientes; NETA = acetato de noretisterona; NMPP = dolor pélvico no menstrual; ENC = escala numérica de calificación, EE = error estándar.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Eficacia a las 104 semanas

Tras completar los Estudios S1 y S2 de 24 semanas, las pacientes elegibles podían inscribirse en un estudio de extensión, abierto, de un único grupo de 80 semanas de duración (S3), en donde todas las mujeres recibieron Ryeqo, los criterios de valoración de eficacia primarios del Estudio S3 se definieron de manera análoga a los criterios de valoración coprimarios de los Estudios S1 y S2. En las mujeres aleatorizadas originalmente a Ryeqo en los Estudios S1 y S2, la reducción de las puntuaciones ENC de dismenorrea y NMPP se mantuvieron hasta por 104 semanas, mientras que en mujeres que fueron aleatorizadas originalmente al placebo, se observó una reducción en su dolor asociado a la endometriosis después de recibir Ryeqo durante el Estudio S3 (tabla 9).

Tabla 9. Resultados de las evaluaciones de eficacia coprimaria en el estudio S3 (endometriosis)

Definición del criterio de valoración	Estudio S3	
	Ryeqo* (N=277)	Placebo → Ryeqo* (N = 275)
Número (%) de mujeres que responden por dismenorrea en la semana 104/EOT	235 (84,8%)	221 (80,4%)
Número (%) de mujeres que responden por NMPP en la semana 104/EOT	210 (75,8%)	201 (73,1%)

Abreviaturas: EOT = fin del tratamiento; N = número de pacientes; NMPP = dolor pélvico no menstrual

*Los resultados de eficacia en el Estudio S3 se presentan por grupo de tratamiento al que se aleatorizó originalmente en los estudios S1 y S2. Las pacientes aleatorizadas al placebo recibieron placebo durante 24 semanas seguido de Ryeqo durante 80 semanas.

Mediciones de densidad mineral ósea (DMO) a las 104 semanas

El efecto de Ryeqo en la DMO se evaluó mediante DXA cada 12 semanas. Un total de 802 mujeres que completaron los estudios fundamentales de 24 semanas (Estudios S1 y S2) se inscribieron en el estudio de extensión (Estudio S3), en donde todas las pacientes recibieron Ryeqo (tabla 10).

Tabla 10. Mediciones de densidad mineral ósea (DMO) a las 104 semanas en pacientes con endometriosis

	Ryeqo (N = 418)	Placebo (N = 416)
Columna lumbar (L1 – L4)		
<i>Estudio S1 y S2</i>		
<i>Semana 12</i>		
N	349	338
Cambio % de las medias de LS	-0,48	0,09
(IC del 95%)	(-0,80, -0,17)	(-0,23, 0,40)
<i>Semana 24</i>		
N	333	319
Cambio % de las medias de LS	-0,72	0,12
(IC del 95%)	(-1,06, -0,38)	(-0,22, 0,47)
<i>Estudio S3</i>	<u>Ryeqo</u> (N = 277)	<u>Placebo → Ryeqo</u> (N = 275)
<i>Semana 36</i>		
N	242	243
Cambio % de las medias de LS	-0,66	0,09
(IC del 95%)	(-1,08; -0,24)	(-0,33; 0,51)
<i>Semana 52</i>		
N	233	232
Cambio % de las medias de LS	-0,69	-0,09

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

(IC del 95%)	(-1,16; -0,21)	(-0,57; 0,39)
Semana 104		
N	163	173
Cambio % de las medias de LS	-0,45	-0,09
(IC del 95%)	(-1,03; 0,13)	(-0,67; 0,48)

Abreviaturas: media de LS = media de mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes

^a Cambio % desde el inicio

En el grupo de Ryeqo, los cambios porcentuales de la media de LS desde el inicio en la DMO a las 52 semanas y a las 104 semanas en la columna lumbar fueron -0,69% y 0,45%, respectivamente. En el grupo con placebo (placebo recibido durante 24 semanas seguido de Ryeqo durante 80 semanas) los cambios porcentuales de la media de LS desde el inicio en la DMO a las 52 semanas y a las 104 semanas en la columna lumbar fueron -0,09% y -0,09%, respectivamente.

Para comparar los efectos de Ryeqo en el cambio porcentual en la DMO durante 52 semanas de tratamiento, se llevó a cabo un estudio observacional de las mujeres emparejadas por edad sin recibir tratamiento con endometriosis, para caracterizar la DMO longitudinal de mujeres premenopáusicas entre 18 y 50 años (estudio de evolución natural). Durante las 52 semanas de observación, hubo un cambio mínimo en la DMO con Ryeqo en comparación con las de una cohorte de mujeres premenopáusicas con endometriosis de la misma edad.

Efectos del endometrio

En los estudios fundamentales, no se observaron casos de hiperplasia endometrial o carcinoma endometrial evaluado mediante biopsia, en mujeres tratadas con Ryeqo hasta por 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 leiomioma de útero o endometriosis (véase la 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 11.

Tabla 11. Parámetros farmacocinéticos de una dosis de relugolix, estradiol, estrona total y noretisterona en mujeres posmenopáusicas

	Relugolix	Estradiol (E2)	Estrona no conjugada (E1)	Noretisterona (NET)
AUC _{0-∞} (ng*h/mL o pg*h/mL)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4,126 (1.650)	17,5 (8,46)
C _{máx.} (ng/mL o pg/mL)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T _{máx.} (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 _{1/2} (h)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Abreviaturas: AUC_{0-∞} = área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo desde el tiempo 0 extrapolado a infinito; C_{máx.} = concentración máxima observada; E1 = estrona; E2 = estradiol; NET = noretisterona; T_{máx.} = tiempo hasta la concentración máxima observada; t_{1/2} = 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_{máx.}, donde se muestran la mediana y el intervalo (mínimo, máximo). El AUC_{0-∞} se presenta en ng*h/mL para relugolix y NET y en pg*h/mL para E2 no conjugada y E1 no conjugada. La C_{máx.} 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 12.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tabla 12. Parámetros farmacocinéticos de varias dosis de relugolix, estradiol, estrona total y noretisterona en mujeres premenopáusicas

	Relugolix	Estradiol (E2)	Estrona no conjugada (E1)	Noretisterona (NET)
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/mL o pg*h/mL)	157 (94,7)	784 (262)	4450 (1.980)	25,5 (11,4)
C _{máx.} (ng/mL o pg/mL)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T _{máx.} (h)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
t _{1/2} efectiva (h)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Abreviaturas: AUC₀₋₂₄ = área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo durante un intervalo de administración (24); C_{máx} = concentración máxima observada; E1 = estrona; E2 = estradiol; NET = noretisterona; t_{máx} = tiempo hasta la concentración máxima observada.

Nota: se muestran las medias aritméticas y las desviaciones estándar excepto para t_{máx}, donde se muestran la mediana y el intervalo (mínimo, máximo). El AUC₀₋₂₄ se presenta en ng*h/mL para relugolix y NET y en pg*h/mL para E2 no conjugada y E1 no conjugada. La C_{máx} 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_{0-∞} y la C_{máx} 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_{máx} 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 (SHBG; 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 x 10³ 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.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****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, catecolestrogonos 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 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.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS***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 (véase la 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 (véase la sección 4.3). No es necesario ajustar la dosis de Ryeqo en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (véase la 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 embrifetal 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 (véase la sección 6.6).

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
RYEQO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****6. DATOS FARMACÉUTICOS****6.1 Lista de excipientes**

De acuerdo a la fórmula aprobada en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

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 X comprimidos recubiertos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (véase la 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 Chile SpA,
Dr. Manuel Barros Borgoño # 187, Providencia Santiago – Chile

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN****10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**