



GEDEON RICHTER
INNOVACIÓN



TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DE LOS MIOMAS UTERINOS CON RELUGOLIX EN TERAPIA COMBINADA

Resultados de los estudios LIBERTY 1 y LIBERTY 2

Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, Venturella R, Villaroel C, Crichtley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med. 2021;384(7):630-42.



© Saned 2022

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin el permiso de los Editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.

gruposaned@gruposaned.com

Poeta Joan Maragall, 60, 1^a. 28020 Madrid.

Tel.: 91 749 95 00

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2^o, 2^a. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.

Tel.: 93 320 93 30

Depósito legal: M-30457-2022

INTRODUCCIÓN

Los miomas uterinos son frecuentes en las mujeres a partir de los 50 años, y el 25 % de ellas presentan síntomas, siendo los más frecuentes el sangrado menstrual abundante, generalmente asociado a anemia, y el dolor.

Existen distintas opciones de tratamiento médico para estas pacientes. El tratamiento de primera línea para tratar los síntomas de los miomas uterinos son los anticonceptivos, aunque la calidad de la evidencia es baja.

Otros tratamientos son los relacionados con la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), tanto agonistas como antagonistas. En el caso de los agonistas (inyectables), debido a los efectos hipoestrogenicos que producen, tienen limitado su tiempo de uso, o bien deben administrarse junto con terapia hormonal para mitigar estos efectos adversos. Por otro lado, el antagonista de GnRH elagolix, administrado con estradiol y acetato de noretindrona, ha demostrado eficacia y su uso está aprobado hasta 24 meses, aunque presenta la desventaja de su dosificación (dos veces al día) y se ha asociado a reducción de la densidad mineral ósea (DMO) después de 1 año de tratamiento y a efectos adversos relacionados con la presión arterial, los niveles de lípidos y las enzimas hepáticas.

El acetato de ulipristal es un modulador selectivo del receptor de progesterona aprobado para el tratamiento intermitente de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos, aunque, a raíz de su relación con algunos casos de fallo hepático grave, la EMA recomendó su uso restringido para mujeres premenopáusicas en las que no se pueda realizar embolización y/o cirugía o en las que esta no haya funcionado.

Pese a la importante incidencia de reintervenciones y las secuelas a largo plazo que producen las hysterectomías, la cirugía sigue siendo la opción de tratamiento más común. Existe, pues, una necesidad no cubierta de disponer de una opción de tratamiento no quirúrgica y a largo plazo que suponga una alternativa para las mujeres que deseen preservar su útero, independientemente de sus planes reproductivos.

Relugolix es un antagonista no polipeptídico del receptor de GnRH que se administra por vía oral una vez al día. Su mecanismo de acción provoca una disminución reversible y

Existe una necesidad no cubierta de disponer de una opción de tratamiento no quirúrgica y a largo plazo que suponga una alternativa para las mujeres que deseen preservar su útero independientemente de sus planes reproductivos.

dosis-dependiente de los niveles de gonadotropina, lo que conlleva la supresión de la producción ovárica de estradiol y progesterona. En ensayos clínicos de fase 3 previos, relugolix, a la dosis de 40 mg, ha demostrado niveles similares de eficacia que el acetato de leuproli- da, la reducción del sangrado menstrual abundante y en dolor asociado a los miomas.

Con el fin de mantener la eficacia, minimizar los efectos hipoestrogénicos y conservar la DMO, se ha desarrollado relugolix en terapia combinada (TC) para su administración diaria.

Con el fin de mantener la eficacia, minimizar los efectos hipoestrogénicos y conservar la DMO, se ha desarrollado relugolix en terapia combinada (TC) para su administración dia- ria. Además de 40 mg de relugolix, contiene estradiol 1,0 mg (E2) y acetato de noretistero- na 0,5 mg (NETA).

combinada, en mujeres con sangrado menstrual abundante asociado a miomas uterinos. También se evaluaron los beneficios y la seguridad de administrar la terapia combinada (estradiol y NETA).

En este artículo se presentan los resultados de dos ensayos clínicos replicados (LIBERTY 1 y LIBERTY 2) para evaluar la eficacia y seguri- dad de la toma diaria de relugolix en terapia



DISEÑO

Los estudios LIBERTY 1 (L1) y LIBERTY 2 (L2) son dos estudios replica- dos, internacionales, de fase 3, doble ciego, aleatorizados y controla- dos con placebo.



OBJETIVO

El objetivo en ambos estudios fue valorar la eficacia y seguridad de la toma diaria de relugolix TC en mujeres con sangrado menstrual abun- dante asociado a miomas uterinos.

Otro objetivo fue demostrar el beneficio y la seguridad de añadir E2 y NETA al tratamiento con relugolix, por lo que se incluyó un grupo de estudio que evaluó la toma tardía de relugolix TC.

PARTICIPANTES

Los estudios se realizaron en 80 centros (L1) y 99 centros (L2) de África, Europa, América del Norte y América del Sur.

Se incluyeron mujeres premenopáusicas entre 18-50 años con diagnóstico de miomas confirmado por ultrasonografía y con un volumen de sangre perdida por ciclo >80 mL (durante dos ciclos) o >160 mL en un único ciclo (definido por el método de la hematina alcalina).



DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

Las participantes en los estudios se asignaron aleatoriamente a uno de los siguientes grupos que recibieron tratamiento con:



- Placebo durante **24 semanas**.
- Relugolix TC durante **24 semanas**.
- Relugolix monoterapia durante **12 semanas** seguido de **relugolix TC** durante **12 semanas** (figura 1).

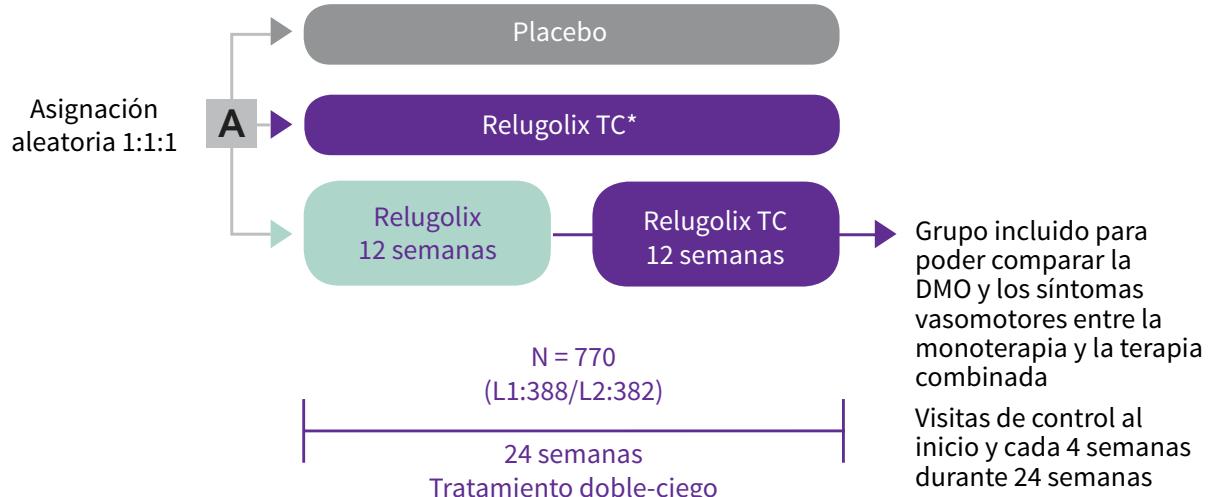
VARIABLES ESTUDIADAS

Variable primaria

La variable primaria estudiada fue la respuesta al tratamiento, definida como volumen de pérdida de sangre menstrual <80 mL y ≥50 % del volumen con respecto al valor inicial, medido por el método de hematina alcalina durante los últimos 35 días del periodo de tratamiento. La comparación principal fue el porcentaje de mujeres que respondieron al tratamiento con relugolix TC comparado con el grupo placebo.

Volumen de pérdida de sangre menstrual <80 mL y ≥50 % del volumen con respecto al valor inicial por el método de hematina alcalina.

LIBERTY 1 y LIBERTY 2



*Relugolix TC = relugolix 40 mg + estradiol 1,0 mg y acetato de noretisterona 0,5 mg.
L1: LIBERTY Trial 1; L2: LIBERTY Trial 2; Relugolix TC: relugolix terapia combinada.

Adaptado de Al-Hendy et al. (2021)

Figura 1. Diseño del estudio.

Variables secundarias

Las principales variables secundarias fueron:

- Porcentaje de mujeres con amenorrea.
- Reducción porcentual media del volumen de sangrado menstrual.
- Reducción del malestar causado por el sangrado, la eliminación de coágulos de sangre y la tensión o presión en la zona pélvica (medido por la escala de sangrado y dolor pélvico).
- Porcentaje de mujeres con niveles de hemoglobina iniciales $\leq 10,5$ g/dL que hayan tenido un incremento de más de 2 g/dL del valor inicial.
- Porcentaje de mujeres que al inicio del estudio tenían dolor pélvico moderado-grave y que al finalizar no tenían dolor o tenían dolor mínimo.
- Cambio porcentual del volumen del mioma más grande.
- Cambio porcentual del volumen uterino.

Seguridad

La seguridad se valoró por la aparición de efectos adversos, analítica, electrocardiograma (ECG), valoración de los cambios en la DMO evaluados mediante absorciometría de rayos X de energía Dual al inicio del tratamiento y cada 3 meses durante el tiempo de estudio y biopsias endometriales realizadas al inicio del tratamiento y a la semana 24 (o a la semana 12, en el caso del grupo relugolix en monoterapia).

RESULTADOS

Participantes

Entre los dos estudios se aleatorizaron 770 mujeres (388 en el L1 y 382 en el L2), y de estas, 308 y 302 (79 % en ambos casos) completaron el tratamiento.

Variable primaria

En los grupos tratados con relugolix TC, más del 70 % de las mujeres respondieron al tratamiento (volumen de sangrado menstrual <80 mL y ≥50 % de reducción del volumen de sangrado menstrual desde el inicio del tratamiento hasta la semana 24 —últimos 35 días de tratamiento—).

El porcentaje de mujeres que respondieron al tratamiento con relugolix TC fue del 73 % y del 71 % en los estudios L1 y L2, respectivamente ($p<0,001$ en ambos estudios), y en el grupo que recibió relugolix con TC más tarde fue del 80 % y 73 %, respectivamente, comparado con el 19 % y 15 % en el grupo placebo (**figura 2**).

El porcentaje de mujeres que respondieron al tratamiento con relugolix TC fue del 73 % y del 71 %, respectivamente, en ambos estudios.

Variables secundarias

Amenorrea

El 52 % y el 50 % de las mujeres tratadas con relugolix TC en los estudios L1 y L2, respectivamente, alcanzaron niveles de amenorrea en los últimos 35 días de tratamiento de forma significativamente superior al grupo placebo (6 % y 3 % respectivamente) ($p<0,001$ relugolix TC vs. placebo en ambos estudios).

Porcentaje de mujeres que respondieron al tratamiento con relugolix

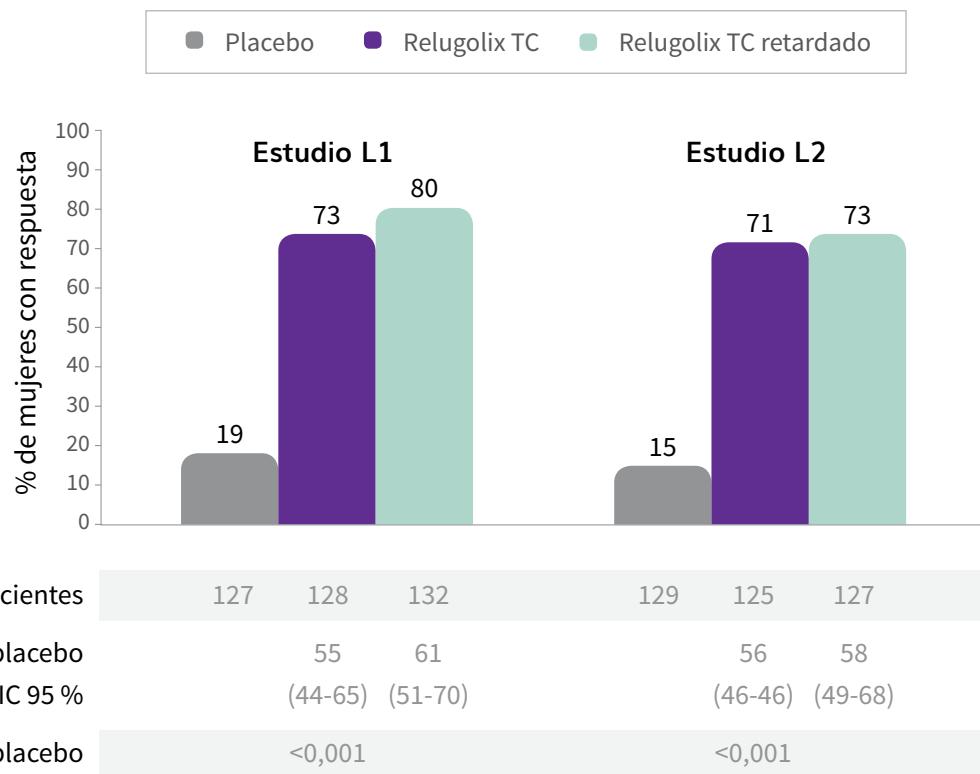


Figura 2. Resultados de la variable primaria.

Reducción del volumen de sangrado menstrual

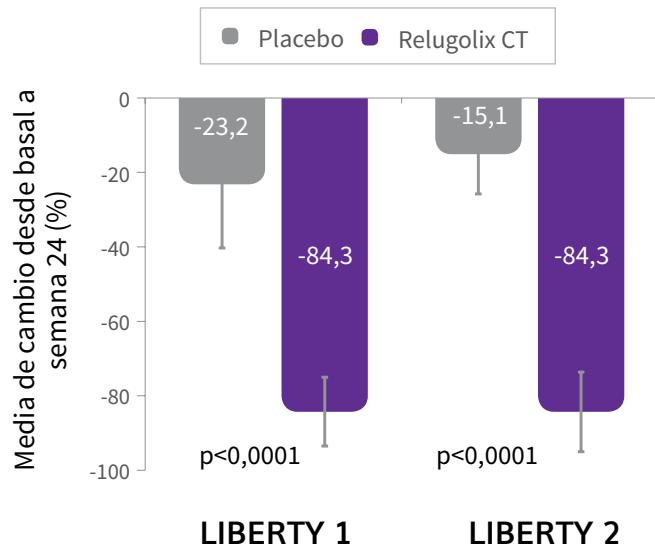
Se observó una reducción porcentual media del volumen de sangrado menstrual significativamente mayor en el grupo tratado con relugolix TC (84,3 % en ambos estudios) comparado con placebo (23,2 % en L1 y 15,1 % en L2) ($p<0,001$ relugolix TC vs. placebo) (figura 3).

Esta reducción ya se observó en la semana 4 y se mantuvo hasta el final del estudio.

Reducción del malestar

En ambos estudios, la puntuación de la escala de sangrado y malestar pélvico mejoró significativamente ($p<0,0001$) desde el momento basal hasta la semana 24 en las pacientes tratadas con relugolix TC, comparado con el grupo placebo.

Reducción porcentual media del volumen de sangrado menstrual



Elaborado a partir de datos de Al-Hendy et al. (2021)

Figura 3. Reducción media del volumen de sangrado menstrual.

Anemia

Más del 50% de las participantes que tenían anemia basal (niveles de Hb <10,5 g/dL) en ambos estudios presentaron un incremento de Hb >2 g/dL en la semana 24 con el tratamiento con relugolix TC, siendo esta mejoría significativa estadísticamente *versus* placebo en ambos estudios.

Dolor

Aproximadamente el 50 % de las mujeres tratadas con relugolix TC que al inicio del estudio indicaron presentar dolores pélvicos de moderados a graves, reportaron mejoría significativa del dolor (sin dolor o con dolor mínimo) al finalizar el estudio (43 % en L1 y 4 % en L2), comparado con las mujeres tratadas en el grupo placebo (10 % y 17 %, respectivamente) ($p < 0,001$ relugolix TC vs. placebo en ambos estudios).

Volumen uterino

Se observó una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) del volumen uterino en las mujeres tratadas con relugolix TC (reducción media de 12,9 % y 13,8 % en los estudios L1 y L2), comparado con las tratadas con placebo (aumento medio de 2,2 % en L1 y reducción de 1,5 % en L2).

Volumen del mioma más grande

No se observaron diferencias significativas en la reducción del volumen del mioma más grande entre las pacientes tratadas con relugolix TC y las tratadas con placebo en los dos estudios, aunque sí se observó tendencia a una mayor reducción en las pacientes que recibieron relugolix TC.

SEGURIDAD

Efectos adversos

La incidencia global de efectos adversos observada en el L1 fue del 66% en el grupo placebo, 62% en el grupo relugolix TC y 73% en el grupo que recibió relugolix con TC a partir de las 12 semanas. En el estudio L2 el índice de efectos adversos fue del 59%, 60% y 71%, respectivamente).

El efecto adverso más frecuentemente observado fue la aparición de sofocos.

El efecto adverso más frecuentemente observado fue la aparición de sofocos. En el estudio L1, el 8% de las mujeres con placebo, el 11% con relugolix TC y el 36% con relugolix TC retardado presentaron sofocos, mientras que en el estudio L2 estos porcentajes fueron: 4%, 6% y 35%, respectivamente.

En el estudio L1, ninguna paciente del grupo placebo presentó hipertensión, mientras que el 5% del grupo relugolix TC y el 2% del grupo relugolix TC retardado la presentaron. En el estudio L2, la incidencia de hipertensión fue de 3%, 4% y 6%, respectivamente.

No se reportó ningún caso de hiperplasia o cáncer endometrial en los grupos tratados con relugolix TC en ambos estudios.

No se observaron diferencias en DMO entre el grupo placebo y el grupo con relugolix TC en las semanas 12 y 24. En el grupo que recibió relugolix en monoterapia durante 12 semanas, la DMO fue disminuyendo progresivamente.

Densidad mineral ósea

No se observaron diferencias en DMO entre el grupo placebo y el grupo con relugolix TC en las semanas 12 y 24.

En el grupo que recibió relugolix en monoterapia durante 12 semanas, la DMO fue disminuyendo progresivamente. Sin embargo,

Columna lumbar

● Placebo ● Relugolix TC ● Relugolix TC retardado

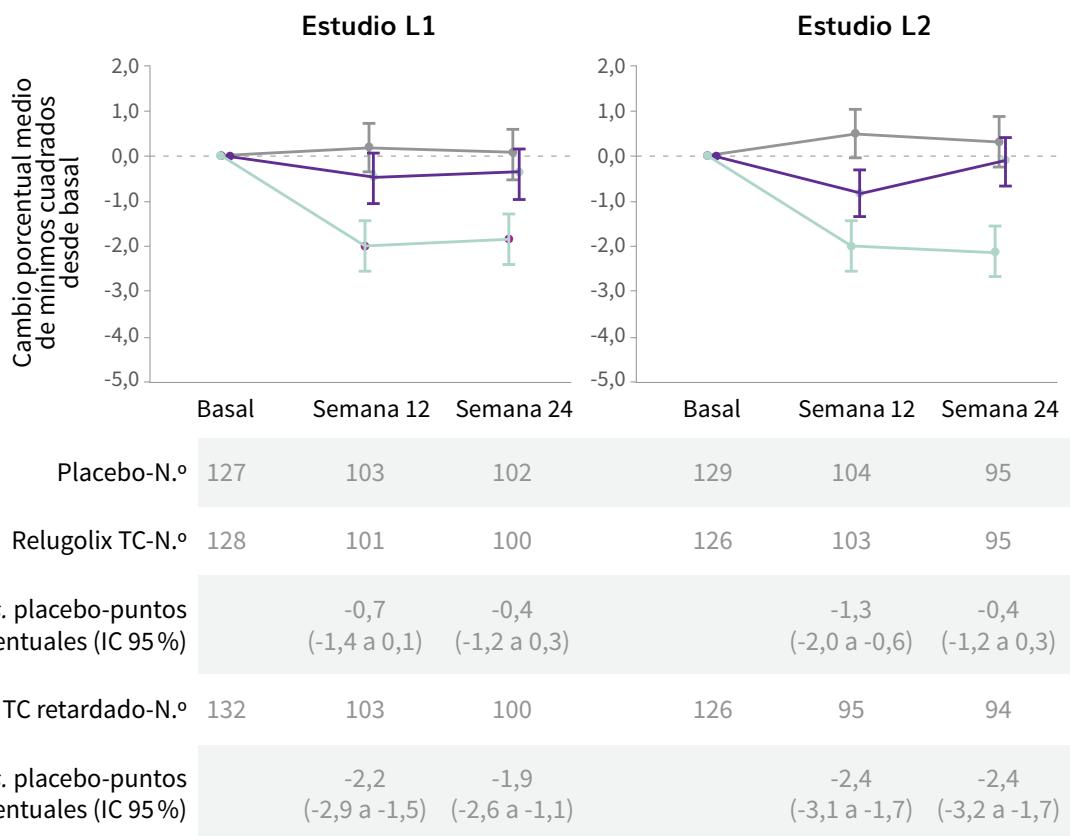


Figura 4. Resultados de la DMO en espina lumbar.

la DMO se estabilizó con el tratamiento con relugolix TC durante las 12 semanas siguientes (figura 4).

DISCUSIÓN

En estos dos estudios de fase 3, aleatorizados y controlados con placebo, en los que se incluyeron mujeres con miomas uterinos sintomáticos, el porcentaje de participantes que presentaron respuesta al tratamiento con relugolix TC fue significativamente superior al de las mujeres tratadas con placebo. Además, en las mujeres tratadas con relugolix TC se observaron beneficios en seis de las siete variables secundarias estudiadas, incluyendo ame-

norrea en la mitad de las participantes, una media del 84,3% de reducción del sangrado menstrual desde la semana 4, y que se mantuvo en la semana 24, mejoría en los niveles de hemoglobina en las mujeres con anemia y reducción del dolor en las que lo presentaban de forma moderada-severa al inicio del estudio.

No se observó una reducción significativa del volumen del mioma más grande, aunque la reducción del volumen uterino, medido por ultrasonografía, sugiere reducción del peso de los miomas.

El porcentaje de participantes que presentaron respuesta al tratamiento con relugolix TC fue significativamente superior al de las mujeres tratadas con placebo, beneficios en seis de las siete variables secundarias estudiadas.

La incidencia de efectos adversos graves y no graves fue similar en las mujeres tratadas con relugolix y con placebo.

La inclusión del grupo de tratamiento combinado retardado con relugolix en los ensayos LIBERTY permitió la comparación de los efectos del tratamiento combinado con los de la monoterapia. En ambos estudios se observó

que 12 semanas de tratamiento con monoterapia provocaban una pérdida de densidad mineral ósea y una mayor incidencia de eventos adversos vasomotores, en comparación con la terapia de combinación con relugolix, y aunque el cambio a la terapia con relugolix TC evitó una mayor pérdida de densidad mineral ósea, los cambios en la masa ósea no se revirtieron.

Una de las limitaciones de estos estudios fue la duración del tratamiento restringido a 6 meses. A las mujeres que finalizaron los estudios se les ofreció participar en una fase de extensión de 28 semanas en las que se les trataba con relugolix TC y una posterior retirada aleatoria de 52 semanas. Los resultados de estos estudios nos proporcionarán más datos respecto a los beneficios y riesgos del tratamiento prolongado con relugolix.

CONCLUSIÓN

La administración de relugolix tratamiento combinado una vez al día en mujeres con síntomas relacionados con miomas uterinos produce una reducción significativa del sangrado menstrual, mejorando los niveles de Hb y la anemia.

Además, la administración de relugolix TC reduce el dolor, el malestar relacionado con el sangrado y el malestar pélvico, conserva la DMO y minimiza la aparición de sofocos asociados a la monoterapia con relugolix.

Puntos clave

1

Relugolix TC ha demostrado, según los criterios establecidos en estos estudios, ser una opción eficaz a la vez que segura para el tratamiento sintomático de los miomas uterinos.

2

Relugolix TC (relugolix 40 mg, estradiol 1,0 mg y acetato de noretisterona 0,5 mg), administrado una vez al día en mujeres premenopáusicas con miomas uterinos sintomáticos:



MEJORA significativamente, tanto de forma estadística como clínica, el sangrado menstrual abundante relacionado con la presencia de miomas uterinos a partir de las 4 semanas de tratamiento y **SE MANTIENE** en la semana 24 con elevadas tasas de amenorrea.



MEJORA los niveles de Hb en las pacientes con anemia inicial.



REDUCE el dolor en pacientes con dolor moderado a intenso.



MEJORA el malestar producido por el sangrado y el malestar pélvico relacionado con los miomas uterinos.



REDUCE el volumen uterino.



MANTIENE la DMO a la vez que minimiza la incidencia de sofocos y otros efectos adversos.

Bibliografía

Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, Venturella R, Villaroel C, Crichley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med. 2021;384(7):630-42.

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. Exciépiente con efecto conocido. Cada comprimido recubierto con película contiene aproximadamente 80 mg de lactosa monohidratado. 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 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. Factor de riesgo: 1. Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²): el riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. 2. 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. 3. 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. 4. 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. 5. 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 período 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; - los repentinos 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). Factor de riesgo: 1. Aumento de la edad: en especial por encima de los 35 años. 2. Tabaquismo: Debe advertirse a las mujeres que no deben fumar si desean utilizar el medicamento. 3. Hipertensión arterial. 4. Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²): el riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento de IMC. 5. 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. 6. Migránea: un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso del medicamento (que puede ser prodromático de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata. 7. 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 prolapsos 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 fibrinolisis. 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 (Cmáx) 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 Cmáx 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 neflavirina, 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 Cmáx 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). Despues de la administración conjunta con dosis diarias de 40 mg de relugolix, el AUC y la Cmáx 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 dabigatran etexilate 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). Suspender 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 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). **Frecuentes.** **Trastornos psiquiátricos:** irritabilidad. **Trastornos vasculares:** sofocos. **Trastornos gastrointestinales:** dispepsia. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** alopecia, hiperhidrosis, sudores nocturnos. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** sangrado uterino (incluye menorragia y metrorragia), quiste mamario, libido disminuida. **Poco frecuentes.** *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* expulsión de mioma uterino. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **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 hemodialisis. 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.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Lista de excipientes.** Lactosa monohidratada, 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. Período 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. Győr i út 19-21, 1103 Budapest, Hungría. **REPRESENTANTE LOCAL.** Gedeon Richter Ibérica S.A., Sabino de Arana 28, 4º 2º, 08028 - Barcelona. Tel.: +34 93 203 43 00. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/21/1565/001. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Julio 2021. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** --11. PRESENTACIÓN, DOSIFICACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA. Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg, 28 comprimidos recubiertos con película [CN: 732100] **12. PRECIO/CONDICIONES PRESTACIÓN FARMACÉUTICA SNS.** Incluido en la prestación farmacéutica del SNS. Visado de inspección. PVPiVA: 106,15€. **13. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>



GEDEON RICHTER

La salud es nuestra misión