

BOCIPAL

Relugolix 40 mg

Comprimidos Recubiertos

Vía Oral

VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUAL/CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Bocial 40 mg contiene:

Relugolix	40,00 mg
Polisorbato 80	4,75 mg
Manitol DT	101,56 mg
Celulosa Microcristalina	19,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,75 mg
Almidón Glicolato de sodio	15,20 mg
Estearato de Magnesio	4,75 mg
Alcohol polivinílico*	2,30 mg
Dióxido de titanio*	1,40 mg
Polietylenglicol 4000*	1,10 mg
Talco*	0,90 mg

*Componente de la cubierta

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L02BX04
Antineoplásico e inmunomodulador

INDICACIONES

Bocial es un medicamento que mejora los siguientes síntomas originados por los miomas uterinos: Menorragia, Dolor abdominal y pélvico, Lumbalgia, Anemia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Efectos farmacodinámicos

Mecanismo de acción

Relugolix es un antagonista de la GnRH. Exhibe un antagonismo selectivo al receptor de GnRH de la hipófisis humana y bloquea su acción. Como resultado, inhibe la secreción de gonadotropinas (LH y FSH) de la glándula pituitaria, inhibiendo así la secreción de hormonas sexuales como E2 (estradiol) y progesterona.

Afinidad por el receptor de GnRH humano

El valor de IC₅₀ del efecto antagonístico de Relugolix sobre el receptor de GnRH humano con ¹²⁵I-leuprorelina Acetato es de 0,12 nmo/L, y la afinidad por el receptor de GnRH humano es mayor (260 veces *in vitro*) que la de GnRH (valor IC₅₀: 32 nmo/L).

Actividad antagonista al receptor de GnRH

Relugolix suprimió la liberación de ácido araquidónico [³H] inducida por GnRH en células de ovario de hámster chino (CHO), que expresan receptores de GnRH de mono o humano, de manera dependiente a la concentración (*in vitro*).

Acción hipotalámica sobre el eje hipofisario

En ratones hembra, modificados genéticamente, que expresan el receptor de GnRH humano (Ratón Knock-in del receptor de GnRH humano), la administración de Relugolix redujo el peso ovárico y uterino. Además, se observó recuperación del peso de estos órganos dentro de los 14 días posteriores a la suspensión de Relugolix.

Efecto supresor de la concentración de LH, FSH, E2.

Cuando se administran 40 mg de este fármaco por vía oral, una vez al día, durante 14 días, a mujeres adultas premenopáusicas sanas (9 casos) del 3° al 7° día del ciclo menstrual, la concentración de LH (Hormona luteinizante), FSH (folículo estimulante) y E2, disminuyeron durante el 1° día de administración y se mantienen más bajas que en el grupo placebo.

Propiedades farmacocinéticas:

Concentración plasmática

Dosis única

Cuando se administró una dosis única de 40 mg vía oral de Relugolix a mujeres adultas sanas premenopáusicas (12 casos) en ayunas por la mañana, las concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos fueron los siguientes:

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (ng . h/mL)	AUC ₀₋₁₂₀ (ng . h/mL)	AUC _∞ (ng . h/mL)	T _{1/2} (h)
29.05 (22.868)	1.500 (0.500- 2.02)	130.2 (61.549)	139.1 (65.653)	45.42 (9.4669)

Además, la C_{max} y el AUC aumentaron ligeramente en relación a la dosis cuando se administró por vía oral, en ayunas y única dosis de Relugolix 1, 5, 10, 20, 40, 80mg a mujeres adultas premenopáusicas sanas (10 casos)

Administración repetida.

Se observaron los siguientes parámetros farmacocinéticos en los días 1 y 14 de la administración oral dosis repetidas de 40 mg de Relugolix una vez al día, durante 14 días previo a las comidas por la mañana, a mujeres adultas premenopáusicas sanas (9 casos).

Las concentraciones plasmáticas de Relugolix alcanzaron el estado de equilibrio en 7 días, y tanto la C_{max} como el AUC en la dosis final fueron aproximadamente el doble que en la primera dosis.

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (ng . h/mL)	AUC (ng . h/mL)	T _{1/2} (h)
Día 1 de administración	13.90 (10.564)	0.50 (0.5 - 1.5)	52.18 (41.773)	16.01 (5.1135)
Día 14 de administración	20.95 (15.447)	1.00 (0.5 - 2.0)	100.05 (44.178)	24.60 (7.4014)

Absorción

Efecto de la interacción alimento - medicamento

Cuando se administró por vía oral una única dosis de 40 mg de este fármaco a mujeres adultas premenopáusicas (12 casos), se comparó la administración posterior a la ingesta de alimentos por la mañana con la administración en ayunas. La relación de los valores medios de los parámetros de C_{max} y AUC₀₋₁₂₀ fueron significativamente menores en la administración posterior a la ingesta de alimentos que en ayunas, 45.43% y 52.56%, respectivamente. Por otro lado, la relación de los valores medios de los parámetros de C_{max} y AUC_∞ fue de 113.06% y 84.68% respectivamente, en la administración antes de la ingesta de alimentos por la mañana en comparación con la administración en ayunas, y no se observó una diferencia significativa.

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta de una dosis oral única 80 mg de Relugolix en ayunas fue del 11,6% en varones adultos sanos (6 casos). (Datos extranjeros) (La dosis aprobada para este medicamento es de 40 mg una vez al día).

P-gp

Relugolix se comportó como un sustrato para P-gp (*in vitro*).

Administración

La tasa de unión a proteínas plasmáticas de [¹⁴C] Relugolix en humanos fue del 68,2% al 70,8% en el intervalo de concentración de 0,05 a 5 µg/mL y fue independiente de la concentración.

Metabolismo

En estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos, Relugolix fue metabolizado principalmente por CYP3A4 y CYP2C8.

Excreción

Cuando se administró una dosis oral de [¹⁴C] Relugolix 80 mg a hombres adultos sanos (6 casos), la tasa de recuperación acumulada promedio de radiactividad fue del 87,1%. La radiactividad se excretó principalmente en las heces (82,7%) y la radiactividad excretada en orina fue del 4,4%. Las tasas de excreción fecal y urinaria de Relugolix fueron del 4,2% y del 2,2% de la dosis. (La dosis aprobada para este medicamento es de 40 mg una vez al día).

Cinética durante la disfunción renal

Cuando se administró una dosis oral de 40 mg de este fármaco a pacientes en disfunción renal grave (eTFG <30 mL/min/1,73 m²) (8 casos), el valor medio de AUC₀₋₁₂₀ fue del 199% en comparación con aquellos con función renal normal. Sin embargo, la C_{max} fue aproximadamente la misma.

Cinética durante la disfunción hepática

Una sola dosis de 40mg de este fármaco a pacientes con disfunción hepática leve (Puntuación de Child-Pugh: 5 a 6) (8 casos) y pacientes con disfunción hepática moderada (Puntuación de Child-Pugh: 7 a 9) (8 casos), los valores de AUC y C_{max} fueron similares en comparación con aquellos con función hepática normal.

Interacción medicamentosa

Rifampicina

Se administraron 600mg de rifampicina (inductor de CYP3A4 e inductor de la P-gp) a hombres y mujeres adultos sanos (16 casos) en combinación con 40 mg de Relugolix una vez al día, y se comparó la C_{max} con la de Relugolix solo. La relación de los valores medios de C_{max} y AUC de Relugolix fue 77,2% y 45,4%, respectivamente, en comparación con la administración de Relugolix solo, sin efecto sobre la vida media de eliminación.

Eritromicina, Fluconazol, Atorvastatina

Se administró 300mg de Eritromicina (un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor de la P-gp) a hombres y mujeres adultas sanas (20 casos) en combinación con Relugolix 20 mg en dosis repetidas, 4 veces al día. Los valores medios de C_{max} y AUC de Relugolix fueron 617,95% y 624,66%, respectivamente, en comparación con Relugolix solo. No hubo efecto sobre la vida media de eliminación. (La dosis aprobada de este medicamento es de 40 mg una vez al día).

Por otro lado, Fluconazol (un inhibidor moderado de CYP3A4) 200 mg o Atorvastatina (un inhibidor de CYP3A4) 80 mg se administró a hombres y mujeres adultos sanos en combinación con Relugolix 40 mg una vez al día. No hubo ningún efecto clínicamente problemático sobre la farmacocinética de Relugolix.

Examen de Cóctel DDI

Se administró cafeína (Sustrato CYP1A2), Tolbutamida (Sustrato CYP2C9), Dextrometorfano (Sustrato CYP2D6), Midazolam (CYP3A4), que son fármacos inductores del CYP, a hombres y mujeres adultas sanas (16 casos) en conjunto con Relugolix 20 mg por día, dosis repetidas. Con la administración conjunta de estos fármacos, no hubo ningún efecto clínicamente problemático sobre la farmacocinética de cada fármaco inductor del CYP y sus metabolitos (La dosis aprobada para este fármaco es de 40 mg, una vez al día).

Resultados Clínicos

El estudio 1 de fase III (Estudio comparativo de doble ciego) en pacientes con miomas uterinos con menorragia.

Se evaluó el Score PBAC (por sus siglas en inglés Pictorial blood loss assessment chart) que mide la pérdida de sangre en la menstruación, 6 a 12 semanas posterior a la administración, que es el criterio principal de valoración, cuando se administraron 40 mg de este fármaco por vía oral una vez al día durante 24 semanas previo a la ingesta de alimentos por la mañana, del 1° al 5° día del ciclo menstrual. La no inferioridad del grupo de este fármaco frente al grupo de acetato de leuprorelina se demostró en la proporción de casos con una puntuación total menor a 10 puntos.

Porcentaje de casos con una puntuación total de PBAC menor a 10, en las 6 a 12 semanas posterior a la administración.

Grupo de administración	Porcentaje de casos con una puntuación de PBAC menor a 10 Nota 4)	Diferencia del grupo de administración Nota 5)
40 mg de este fármaco	82.2 (111/135)	0.9 (-10.098, 8.346)
Acetato de leuprorelina Nota 3)	83.1 (118/142)	P= 0.0013 Nota 6)

() Es el número de casos con una puntuación total de PBAC menor a 10 / El número de casos evaluados.

Nota 3) Administración de 1.88 mg una vez cada 4 semanas (Administrar 3.75 mg a pacientes con sobrepeso y pacientes con inflamación uterina severa).

Nota 4) Puntaje total promedio de PBAC al inicio del estudio: 254.3 en el grupo de este fármaco, 263.7 en el grupo de Acetato de leuprorelina.

Nota 5) Estimación de la diferencia entre el grupo de administración de este fármaco y el grupo de Acetato de leuprorelina [Intervalo de confianza del 95% en ambos.]

Nota 6) Prueba de no inferioridad por el método de Farrington-Manning con margen de no inferioridad del 15%. Con respecto al criterio de valoración clínico secundario de hemoglobina en sangre, el cambio promedio de hemoglobina en sangre 12 semanas posterior a la administración, desde el inicio fue de 1.38 g/dL en el grupo de 40 mg (129 casos) de este fármaco y de 1.31 g/dL en el grupo de Acetato de leuprorelina (140 casos).

El estudio 1 de Fase III (Estudio comparativo de doble ciego) en pacientes con miomas uterinos con síntomas de dolor.

Se evaluó el Score NRS (Escala de Rating numérico) de dolor en pacientes con fibromas uterinos 28 días antes de finalizar la administración, que es el criterio de valoración, cuando se administraron 40 mg de este medicamento por vía oral una vez al día, durante 12 semanas antes de la ingesta de comidas por la mañana, del 1° al 5° día del ciclo menstrual. La proporción de casos con una puntuación máxima de 1 o menos fue significativamente mayor en el grupo de este fármaco que en el grupo placebo.

Porcentaje de casos con una puntuación máxima NRS de 1 o menos en los 28 días anteriores al finalizar la administración.

Grupo de administración	Porcentaje de casos con una puntuación de NRS máxima de 1 o menos (%) Nota 7)	Tasa de probabilidad (Intervalo de confianza de 95% en ambos casos)
40 mg de este fármaco	57.6 (19/33)	42.071 (5.113, 346.181) P< 0.0001 Nota 8)
Placebo	3.1 (1/32)	-

() Es el número de casos evaluados donde la puntuación máxima de NRS es de 1 punto o menos / El número de casos evaluados.

Nota 7) Media de la puntuación máxima de NRS al inicio del estudio: 6.64 en el grupo de este fármaco, 6.28 en el grupo placebo.

Nota 8) Fisher's Exact Test (Por su traducción en inglés).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Generalmente, para adultos se administran 40 mg vía oral de Relugolix, previo a la ingesta de comidas. La primera dosis debe administrarse entre el 1° y 5° día del ciclo menstrual.

Conceptos básicos importantes

En el momento de la administración, se debe prestar atención a los posibles diagnósticos diferenciales (tumores malignos, etc.) y suspender en caso de que el tumor aumente de tamaño o si los síntomas no mejoran.

Puede producirse un estado de depresión similar al que se genera durante la menopausia, por lo que debe observarse atentamente el estado de la paciente.

Interacciones

Este fármaco es un sustrato de la glucoproteína-P (P-gp). (Ver la sección [Farmacocinética]).

Administración a mujeres embarazadas, gestantes y lactantes, etc.

• No administrar a pacientes embarazadas o que puedan estarlo. [En testeo con animales (conejos) Se ha observado que la administración de Relugolix 8 mg/kg/día o más, aumenta la mortalidad embrionaria posterior a la implantación y disminuye el número de fetos. En estudios con animales (ratas) se ha observado el pasaje a través de la placenta.
• No administrar a mujeres en período de lactancia: En estudios con animales (ratas), se ha observado la transferencia a través de la leche materna.

CONTRAINDICACIONES

• Mujeres embarazadas o con probabilidad de embarazo, mujeres en período de lactancia.
• Pacientes con hemorragia genital anormal no diagnosticada [Probabilidad de enfermedad maligna].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

• Tenga en cuenta que el tratamiento con este fármaco no es curativo y, en principio, debe aplicarse como tratamiento conservador para pacientes premenopáusicas con indicación de cirugía, previo a la realización del procedimiento quirúrgico correspondiente.
• Asegúrese de no estar embarazada antes de iniciar el tratamiento y de comenzar la ingesta del fármaco entre el 1° y 5° día del ciclo menstrual. Además, utilice métodos anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento.
• Como regla general, no se debe administrar este fármaco en un plazo mayor a 6 meses debido a la desmineralización ósea que puede ocasionar el efecto hipostrogénico (No se ha demostrado la seguridad del fármaco en un plazo de administración mayor a 6 meses). Si la administración a largo plazo o la administración en dosis repetidas es inevitable, se debe evaluar la densidad mineral ósea las veces necesarias y la administración se debe realizar con cuidado.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

No administrar a pacientes embarazadas o que puedan estarlo. [En testeo con animales (conejos) se ha observado que la administración de Relugolix 8 mg/kg/día o más, aumenta la mortalidad embrionaria posterior a la implantación y disminuye el número de fetos. En estudios con animales (ratas) se ha observado el pasaje a través de la placenta.

Lactancia

No administrar a mujeres en período de lactancia: En estudios con animales (ratas), se ha observado la transferencia a través de la leche materna.

REACCIONES ADVERSAS

se observaron reacciones adversas que incluían valores anormales en las pruebas de laboratorio en 193 de 225 pacientes (85,8%), y las principales reacciones adversas fueron sofocos, sangrado uterino anormal (42,2%), sangrado menstrual abundante (21,8%), dolor de cabeza (10,2%), hiperhidrosis (8,9%) así como sangrado genital (6,7%). Si se presenta alguno de los siguientes efectos secundarios, tome las medidas adecuadas de acuerdo con los síntomas.

Efectos graves

• Depresión (menos del 1%): Los pacientes deben ser observados cuidadosamente ya que pueden desarrollar depresión similar a la que se presenta en la posmenopausia debido, a los efectos hipostrogénicos.
• Insuficiencia hepática (Frecuencia desconocida): Se puede desencadenar una disfunción hepática acompañada de la elevación de AST (GOT) y ALT (GTP), por lo que debe observarse atentamente y tomar las medidas adecuadas si observa alguna anomalía.

Otros efectos

	Mayor o igual al 5%	Menos del 1 - 5%	Menos del 1%
Síntomas de hipoestrogenismo	Sofocos, cefalea, hiperhidrosis.	Mareos, insomnio.	
Canal genital femenino	Trastornos menstruales, sangrado anormal.		
Sistema músculo esquelético		Disminución de la densidad mineral ósea, aumento del fósforo sérico, dolor articular, rigidez de los dedos, etc.	
Piel		Pérdida de cabello.	
Sistema nervioso		Somnolencia.	
Hígado		Aumento de AST, ALT, GTP.	
Aparato digestivo		Náuseas.	
Otros		Fatiga, colesterol total elevado, colesterol LDL elevado, hiperlipidemia.	Edema.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello imparte una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

Presentación

Bocial 40 mg: Envase con 100 comprimidos recubiertos.

