

BOCIPAL

Relugolix 40 mg

Comprimidos Recubiertos

Vía Oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUAL/CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Bocipal 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
Poliétilenglicol 4000*	1,10 mg
Talco*	0,90 mg
*Componente de la cubierta	

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L02BX04

Antineoplásico e inmunomodulador.

INDICACIONES

Bocipal es un medicamento que:

- Mejora los siguientes síntomas originados por los miomas uterinos: Menorragia, Dolor abdominal y pélvico, Lumbalgia, Anemia.
- Mejora el dolor causado por la endometriosis.

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

Actividad antagónica 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, 80 mg 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 AUC₁₂₀ 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 AUC₁₂₀ 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*).

• Distribución

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 AUC_{inf} 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.

Erltromicina, 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 DDl

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 leuporelina 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 leuporelina (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 leuporelina.
Nota 5) Estimación de la diferencia entre el grupo de administración de este fármaco y el grupo de Acetato de leuporelina (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 leuporelina (140 casos).
La incidencia de efectos adversos fue del 87% (120/138 pacientes), siendo los más comunes el sangrado uterino irregular (48.6%, 67 pacientes), sofocos (42.8%, 59 pacientes), menstruación abundante (23.9%, 33 pacientes) y cefalea (12.3%, 17 pacientes).

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).

Endometriosis

Ensayo clínico fase III

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, controlado y de grupos paralelos en 335 pacientes con endometriosis y dolor pélvico asociado. Se comparó la eficacia y seguridad de este fármaco frente al acetato de leuporelin. El fármaco en estudio se administró por vía oral a 40 mg una vez al día

antes del desayuno durante 24 semanas, comenzando entre el día 1 y 5 del ciclo menstrual. Como criterio de valoración principal, se evaluó el cambio desde la línea basal en la puntuación máxima de la VAS del dolor pélvico asociado a la endometriosis en las últimas 28 semanas de tratamiento. Se demostró la no inferioridad del fármaco en estudio en comparación con el acetato de leuporelin, utilizando un margen de no inferioridad de 10 mm.

Grupo de administración	n	Cambio desde la línea basal en la puntuación máxima de la VAS. (Nota 10)	Diferencia entre grupos de administración. (Nota 11)
Este medicamento 40 mg	171	-52.6 (1.3)	4.9 [1.2, 8.7]
Acetato de leuporelin. (nota 9)	164	-57.5 (1.4)	

Nota 9) Administrar 3.75 mg una vez cada 4 semanas (se pueden administrar 1.88 mg en pacientes que pesen menos de 50 kg).
Nota 10) Valor promedio estimado (error estándar).
Nota 11) Estimación puntual de la diferencia entre los grupos de administración de este fármaco y acetato de leuporelin. [Intervalo de confianza bilateral del 95%].

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].
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de este medicamento.

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 hipoestrogénico (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 Regulolix 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.

Pacientes con fibromas submucosos

Observe cuidadosamente y tome las medidas pertinentes si observa alguna anomalía. Es importante informar al paciente que, ante cualquier sangrado abundante e inusual, debe acudir de inmediato a un servicio de urgencias. Se debe tener en cuenta que puede presentarse un parto de un mioma uterino o una hemorragia vaginal severa.

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 hipoestrogénicos.
- 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.
- Angina de pecho (menos del 1%).

Otros efectos

	5% o más	Menos del 1–5%	Menos del 1%	Frecuencia desconocida
Síntomas de hipoestrogenismo	Sofocos (43,0%), cefalea, hiperhidrosis	Mareos, insomnio, síntomas de la menopausia.		
Órganos reproductores femeninos	Sangrado irregular (46,8%), anomalía menstrual (15,5%)	Vulvovaginitis		
Sistema musculoesquelético	Prueba de resorción ósea anormal	Artralgia, rigidez de dedos, etc. Disminución mineral ósea	Fósforo sérico elevado	
Piel		Caída del cabello	Erupción, acné, urticaria.	
Sistema nervioso		Somnolencia, entumecimiento	Estado de ánimo deprimido	

Higado		Elevación de AST, AL-P y -GTP, función hepática anormal.		Hiperbilirubinemia.
Sistema digestivo		Náuseas, dolor abdominal bajo	Diarrea, vómitos	
*Otros		Astenia, colesterol total elevado, edema.	Palpitaciones, aumento del colesterol LDL, hiperlipidemia, fatiga.	Hipertensión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite 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.gob.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

Bocipal 40 mg: Envase con 100 comprimidos recubiertos.

Conservación

Conservar temperatura ambiente no mayor a 30°C en su envase original.

Este medicamento está bajo Plan de Gestión de Riesgo. Esto permitirá la identificación rápida de nueva información de seguridad. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas. Consulte la sección REACCIONES ADVERSAS para saber cómo informar reacciones adversas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 60.074

Elaborado en:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Silvina A Gosis - Farmacéutica.

