Venta bajo receta Industria Argentina

FÓRMULA CUALI/CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:	
Relugolix	120,00 mg
Polisorbato 80	14,25 mg
Manitol DT	304,67 mg
Celulosa Microcristalina	57,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	14,25 mg
Almidón Glicolato de sodio	45,60 mg
Estearato de Magnesio	14,25 mg
Alcohol polivinílico	6,90 mg
Dióxido de titanio	3,60 mg
Polietilenglicol 4000	3,50 mg
Talco	2,50 mg
FD&C Amarillo #5 (Tartrazina) laca alumínica	0,30 mg
Óxido de hierro amarillo	0,30 mg

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, otros antagonistas hormonales y

agentes relacionados. Código ATC: L02BX04 Antineoplásico e inmunomodulado

Relugolix es un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata hormonosensible avanzado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia Mecanismo de acción

Mecanismo de acción
Relugolix es un antagonista del receptor de la GnRH no peptídico que se une de forma competitiva a GnRH en la hipófisis anterior, impidiendo que los receptores de la GnRH se unan y señalicen la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH). Como consecuencia, se reduce la producción de testosterona de los testículos. En seres humanos, las concentraciones de FSH y LH disminuyen rápidamente al iniciar el tratamiento con Gorax y las concentraciones de testosterona se reducen por debajo de las concentraciones fisiológicas.
El tratamiento no se asocia a los aumentos iniciales de las concentraciones de FSH y LH y, posteriormente, de testosterona ("posible brote sintomático") observados al iniciar el tratamiento con un análogo de la GnRH. Después de la interrupción del tratamiento, las concentraciones de hormonas hipofisarias y gonadales regresan a las

tratamiento, las concentraciones de hormonas hipofisarias y gonadales regresan a las concentraciones fisiológicas.

Después de la administración oral de una única dosis de carga de 360 mg, la media (\pm desviación estándar (\pm DE)) del AUC₀₋₂₄ y la C_{max} de relugolix fue de 985 (\pm 742) ng.h/ml y 215 (\pm 184) ng/ml, respectivamente. Después de la administración de una dosis diaria de 120 mg, la media (\pm DE), la C_{max} la C_{me} (concentración plasmática media durante el intervalo de administración de dosis de 24 horas) y la C_{mip} de relugolix en estado estacionario fue de 70 (\pm 65) ng/ml, 17,0 (\pm 7) ng/ml y 10,7 (\pm 4) ng/ml respectivamente

ng/ml, respectivamente.

La acumulación de la exposición a relugolix tras la administración una vez al día de una dosis de 120 mg de relugolix es aproximadamente el doble. Tras la administración de relugolix una vez al día después de una dosis de 120 mg de relugolix de administración de relugolix una vez al día después de una dosis de carga de 360 mg el primer día de administración, relugolix alcanza el estado estacionario el día 7.

Absorción

La absorción de relugolix tras la administración por vía oral se ve mediada principalmente por la gp-P intestinal, de la que relugolix es un sustrato. Después de la administración oral, relugolix se absorbe rápidamente y alcanza una concentración cuantificable 0,5 horas después de la administración, seguidad de uno o más picos de absorción posteriores. La mediana (intervalo) de tiempo hasta la C materia (tab) de relugolix es de 2,25 horas (0,5 a 5,0 horas). La biodisponibilidad absoluta de relugolix es del 11.6%.

11,6%. Tras la administración de una dosis única de 120 mg de relugolix después de una comida rica en grasas y alta en calorías (aproximadamente 800 a 1.000 calorías con 500, 220 y 124 de grasas, carbohidratos y proteínas, respectivamente), el AUC y y la C se redujeron en un 19% y un 21%, respectivamente. Las reducciones de la exposición a relugolix con alimentos no se consideran significativas desde un punto de vista clínico y, en consecuencia, Gorax se puede administrar independientemente de los alimentos.

Distribución Relugolix se une entre un 68% y un 71% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la glucoproteína α_i -ácida. La proporción media sangre/plasma es de 0,78. Según el volumen de distribución aparente (Vz), relugolix se distribuye ampliamente en los tejidos. El volumen de distribución estimado en estado estacionario (Vss) es de 3.900 l.

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, ados por CYP3A4/5 y CYP2C8, respectivamente

Eliminación
Una vez absorbido, aproximadamente el 19% de relugolix se elimina como principio activo inalterado en la orina y aproximadamente el 80% se elimina a través de diferentes vías de biotransformación, incluidos CYP3A y CYP2C8 y otras vías metabólicas menores, con una contribución menor de la secreción biliar del medicamento inalterado y/o de los metabolitos. 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 and se heces (51%) y reflais el fármaçon no absorbido. lito en las heces (51%) y refleja el fármaco no absorbido.

Linealidad/No linealidad
Relugolix se asocia a un aumento de la exposición mayor que el proporcional con respecto a la dosis en dosis inferiores a aproximadamente 80 mg, lo que es coherente con la saturación dependiente de la dosis de la gp-P intestinal y la correspondiente contribución decreciente del eflujo de la gp-P intestinal a la biodisponibilidad oral de relugolix a medida que se aumenta la dosis. Tras la saturación de la gp-P intestinal, una mayor proporción de la absorción de relugolix se rige por la diffusión pasiva y la proporción a relugolix a relugolix aumenta en proporción a la dosis dentro del intervalo de dosis una mayor proporcion de la absorcion de relugións se rige por la diuisión pasiva y la exposición a relugolix aumenta en proporción a la dosis dentro del intervalo de dosis de 80 a 360 mg. La saturación de la gp-P intestinal con dosis más altas de relugolix queda demostrada por los aumentos de la exposición a relugolix relacionados con la dosis y asociados a la eritromicina, un potente inhibidor de la gp-P (e inhibidor moderado del CYP3A), donde los aumentos de la exposición fueron menores con una dosis de 120 mg en comparación con dosis más bajas de relugolix (20 o 40 mg).

Poblaciones especiales
Los análisis de la farmacocinética poblacional (FCpob) y de la FCpob/FD indican que no existen diferencias clínicamente significativas en la exposición a relugolix o en las concentraciones de testosterona en función de la edad, la raza o el origen étnico, el tamaño corporal (peso o índice de masa corporal) o el estadio del cánce

Insuficiencia renal Basándonos en los estudios de insuficiencia renal con 40 mg de relugolix, la exposición a relugolix (AUC_{0.}) aumentó en 1,5 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada y hasta 2,0 veces en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con sujetos con una función renal normal. Los aumentos en los pacientes con insuficiencia renal moderada no se consideran significativos desde un punto de vista clínico. Con respecto a pacientes con insuficiencia renal grave, se debe punto de visia climito. Con respecto a padentes con institucional relia giave, se dede tener precaución al administrar una vez al día una dosis de 120 mg de relugolix. No se ha evaluado el efecto de la enfermedad renal terminal con o sin hemodiálisis sobre la farmacocinética de relugolix. Se desconoce la cantidad de relugolix eliminada por la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática
Después de la administración de una dosis única de 40 mg de relugolix a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, la exposición total a relugolix (AUC,) se redujo en un 31% o fue comparable, respectivamente, en comparación con sújetos con una función hepática normal. La media de la semivida de eliminación de relugolis. en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y en sujetos de control sanos

No es necesario ajustar la dosis de Gorax en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se han evaluado los efectos de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de relugolix.

Estudios de interacciones medicamentosas

se co- administraron con relugolix

Estudios clínicos Moderados inhibidores de P-gp y CYP34 combinado: La coadministración con eritromicina (moderados inhibidores de P-gp y CYP3A combinado) aumentó el AUC y

eritromicina (moderados inhibidores de P-gp y CYP3A combinado) aumentó el AUC y la C_{max} de relugolix por 6,2 veces.
Potentes inhibidores de P-gp y CYP34 combinado: La coadministración con rifampicina (Potentes inhibidores de P-gp y CYP34 combinado) disminuyó el AUC y la C_{max} de relugolix a un 55% y 23%, respectivamente.
Otros fármacos: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de relugolix cuando fue co-administrado con voriconazola (un inhibidor fuerte de CYP3A), atorvastatina, enzalutamida, o agentes ácido-reductores. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de midazolam (sustrato sensible de CYP3A) o rosuvastatina (sustrato de BCRP) cuando se co-administraron con relugolix.

Enzimas del citocromo P450 (CYP): Relugolix es sustrato de CYP3A y CYP2C8. Relugolix no es inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4. Relugolix induce al CYP3A y CYP2B6, pero no induce al

CYP1A2.

Sistema de transporte: Relugolix es sustrato de P-gp, pero no de BCRP. Relugolix es un inhibidor de BCRP y P-gp, pero no es inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K o BSEP.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de fertilidad Se realizaron estudios por dos años de carcinogénesis en ratones con dosis orales de relugolix de hasta 100 mg/kg/día y en ratas hasta dosis de 600 mg/kg/día. Relugolix no fue carcinogénico en ratones o ratas en exposiciones de hasta aproximadamente el 75 al 224 de veces, respectivamente, a la exposición humana para la dosis recomendada de 120 mg por día en base al AUC. Relugolix no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana in vitro (Arnes) ni clastogénico en el ensayo de aberracion cromosomal in vitro realizado en células pulmonares de hámsters chinos ni en el ensayo in vivo de micronúcleos de médula dose en ratas.

médula ósea en ratas. En ratones macho con receptor de GnRH humano incorporado. la administración oral En ratones macho con receptor de GnRH humano incorporado, la administración oral de relugolix redujo el peso de la próstata y de las vesículas seminales a dosis ≥ 3 mg/kg dos veces al día durante 28 días. Los efectos de relugolix fueron reversibles, excepto por el peso de los testículos, que no se recuperó por completo dentro de los 28 días posteriores a la suspensión del fármaco. En un estudio de toxicidad con dosis repetidas de 39 semanas en monos, no hubo efectos significativos en los órganos reproductores masculinos con dosis orales de relugolix de hasta 50 mg/kg/día (aproximadamente 53 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 120 mg diarios basados en en AUC).

Farmacología y/o toxicidad en animales

Se observó fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos) en múltiples órganos y tejidos (por ejemplo, hígado, páncreas, bazo, riñón, ganglios linfáticos, pulmón, médula ósea, tracto gastrointestinal o testículos) después de la administración oral repetida de relugolix en ratas y monos. En un estudio de toxicidad en ratas de 26 semanas, se observó fosfolipidosis a dosis ≥ 100 mg/kg (aproximadamente 18 veces la exposición humana a la dosis recomendada basada en IALIC). En un estudio de toxicidad en monos de 39 semanas, este efecto se observó el AUC). En un estudio de toxicidad en monos de 39 semanas, este efecto se observó a a dosis ≥ 1,5 mg/kg (aproximadamente 0,6 veces la exposición humana a la dosis recomendada basada en el AUC) y demostró evidencia de reversibilidad después de la interrupción del tratamiento. Se desconoce la importancia de este hallazgo er

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio 1 Se evaluó la seguridad y eficacia de Relugolix en Estudio 1, un estudio aleatorizado,

de etiqueta abierta, en hombres con cáncer de próstata avanzado que requirieron al menos 1 año de terapia de deprivación de andrógenos Definida como recaída bioquímica o clínica (PSA por sus siglas en inglés) después de una intervención primaria local, enfermedad metastásica sensible a la castración

und intervenido printaria ocal, enternedad incalassassas sensible a la castración recién diagnosticada, o enfermedad localizada avanzada. Un total de 934 pacientes recibieron Relugolix de manera aleatoria o leuprolida en una proporción de 2:1 durante 48 semanas:
a-Flelugolix con dosis de 360 mg el primer día seguido de dosis diarias de 120 mg vía

arilladoria con rosis de soci ing el primer dia seguido de dosis diarias de 120 mg via oral b-Inyecciones subcutáneas de acetato de leuprolida 22.5 mg cada 3 meses. c-Se dosó la concentración plasmática de testosterona con un screening; en los días 1, 4, 8, 15, y 29 del primer mes; y luego mensualmente hasta terminar el estudio. La población (N = 930) en ambos grupos de tratamiento tenía una mediana de edad de 71 años (rango de 47 a 97 años). La distribución étnica/racial fue 68% blanca, 21% asiática, 4,9% negra y 5% otra. El estadio de la enfermedad se distribuyó de la siguiente manera: 32% metastásico (M1), 31% localmente avanzado (T3/4 NX Mo o cualquier T N1 MO), 28% localizado (T1 o T2 N0 MO) y 10% no clasificable. La concentración media de testosterona al inicio del estudio en todos los grupos de tratamiento fue de 408 ng/dL.

La principal medida de resultado de eficacia fue la tasa de castración médica definida como el hecho de alcanzar y mantener la supresión de testosterona a viveles de castración (<50 ng/dL) desde el día 29 hasta las 48 semanas de tratamiento. Otros criterios de valoración incluyeron las tasas de castración en el día 4 y 15 y las tasas de castración con testosterona <20 ng/dle nel día 15.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla1.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla1

Tabla 1: Tasas de castración médica en ratas (Concentraciones de testosterona < 50 ng/dL) desde el día 29 hasta la semana 48 en el Estudio 1

	Relugolix 360/120 mg (N = 622) ^b	Acetato de leuprolida 22.5 o 11.25 mg ^a (N = 308) ^b
Tasa de castración (95% IC)º	96.7% (94.9%, 97.9%)	88.8% (84.6%, 91.8%)

de castración del subgrupo de pacientes recibiendo 22,5 mg de leuprolida (n = 264) fue del 88.0% (95% Cl: 89.4%, 91.4%).

UI: 83.4%, 91.4%).

* Dos pacientes de cada grupo no recibieron el tratamiento en estudio y no fueron incluidos

* Estimaciones de Kaplan-Meier dentro del grupo.

El porcentaje de pacientes que alcanzó los niveles de castración médica de testosterona fue <50 ng/dL y <20 ng/dL dentro de los primeros 29 días de tratamiento, se resume en la Tabla 2.

Tabla 2: Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de testosterona decrecientes dentro de los primeros 29 días en 1ª

	Testosterona < 50 ng/dL		Testosterona < 20 ng/dL	
	Relugolix (N = 622)	Acetato de leuprolida (N = 308)	Relugolix (N = 622)	Acetato de leuprolida (N = 308)
Día 4	56%	0%	7%	0%
Día 8	91%	0%	27%	0%
Día 15	99%	12%	78%	1%
Día 29	99%	82%	95%	57%

a Estimaciones de Kaplan-Meier dentro del grupo.

En el ensayo clínico, los niveles de PSA fueron monitoreados y se redujeron en En el ensayo clínico, los niveles de PSA tueron monitoreados y se redujeron en promedio en un 65% dos semanas después de la administración de Relugolix, 83% luego de 4 semanas, 92% luego de 3 meses y permaneció suprimida durante todas las 48 semanas de tratamiento. Estos resultados de PSA deben ser interpretados con cautela debido a la heterogeneidad de la población de pacientes estudiada. No ha habido evidencia de que la rapidez del descenso del PSA esté relacionado con algún beneficio clínico.

Se realizó un estudio en 137 pacientes los cuales no han recibido terapia de deprivación de andrógenos posterior por al menos 90 días luego de haber

deprivación de andrógenos posterior por al menos 90 días luego de haber discontinuado Relugolix. En base al análisis de Kaplan-Meier, el 55% de pacientes alcanzó niveles de testosterona por sobre el valor límite del rango normal (> 280 ng/dL) o del valor inicial a los 90 días de haber discontinuado Relugolix.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendadas El inicio del tratamiento con Relugolix es con una dosis de 360 mg el primer día y se continua con una dosis de 120 mg vía oral una vez al día aproximadamente a la misma

hora cada día. Relugolix puede ser tomado con o sin comida. Dar instrucciones a los pacientes para que ingieran el comprimido entero y no partan ni mastiquen los comprimidos. Recomendar a los pacientes que tomen la dosis olvidada de Relugolix tan pronto como se acuerden. Si la dosis fue olvidada por más de 12 horas, no tomar la dosis

oblidada y tomar directamente la dosis siguiente.
Si el tratamiento con Relugolix es interrumpido por más de 7 días, reiniciar Relugolix con una dosis de 360 mg el primer día, y continuar con una dosis de 120 mg una vez

con una dosis de odo ing el princo aux, y 2000 al día. En pacientes tratados por cáncer de próstata con agonistas y antagonistas del receptor GnRH, el tratamiento generalmente se continua tras el desarrollo de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico o metastásico.

Modificación de las dosis para el uso con inhibidores P-gp

Evitar la co-administración de Relugolix con inhibidores orales P-gp. Si la co-administración es inevitable, tomar Relugolix primero y separar las dosis por al menos 6 horas. El tratamiento con Relugolix podrá ser interrumpido por hasta 2 semanas si se requiere de un tratamiento corto con inhibidores P-gp.

Modificación de las dosis para el uso con inductores potentes de CYP3A y P-gp combinados Evitar la co-administración de Relugolix con inductores potentes de CYP3A y P-gp

combinados. Si la co-administración es inevitable, aumentar la dosis de Relugolix a 240 mg una vez al día. Después de discontinuar la toma de inductores potentes de CYP3A y P-gp combinado, se reanuda la dosis de Relugolix a 120 mg una vez al día.

Modificación de las dosis para el uso con inductores potentes de CYP3A y P-gp

Modificación de las dosis para c. dos combinados

Evitar la co-administración de Relugolix con inductores potentes de CYP3A y P-gp combinados. Si la co-administración es inevitable, aumentar la dosis de Relugolix a 240 mg una vez al día. Después de discontinuar la toma de inductores potentes de CYP3A y P-gp combinado, se reanuda la dosis de Relugolix a 120 mg una vez al día.

Si se olvida una dosis, Gorax se debe tomar tan pronto como el paciente lo recuerde.

Si se olvida una dosis durante más de 12 horas, no se debe tomar la dosis olvidada y se debe reanudar al día siguiente la pauta de administración habitual.

Si el tratamiento con Gorax se interrumpe durante más de 7 días, el tratamiento se debe reanudar con una dosis de carga de 360 mg el primer día, seguida de una dosis de 120 mg una vez al día.

360 mm x 200 mm

<u>Poblaciones especiales</u> Personas de edad avanzada No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada

Insuriciencia renal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Insuficiencia hepática No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o

Población pediátrica El uso de Gorax en niños y adolescentes menores de 18 años de edad para la indicación del tratamiento de cáncer de próstata avanzado hormonosensible no es

Forma de administración Vía oral. Gorax se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tomar enteros con un poco de líquido si es necesario.

CONTRAINDICACIONES al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT.

En los pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo

QT y en los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio/riesgo. prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio/riesgo, incluida la posibilidad de torsade de pointes, antes de iniciar el tratamiento con Gorax. Un estudio exhaustivo del QT/QTc mostró que no se produjo ningún efecto intrínseco de relugolix sobre la prolongación del intervalo QTc.

infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con tratamiento de privación de andrógenos. En consecuencia, se deben tener en cuenta todos los factores de riesgo cardiovascular Cambios en la densidad ósea
La supresión a largo plazo de la testosterona en hombres sometidos a una orquiectomía o que hayan recibido tratamiento con un agonista del receptor de la GnRH o un antagonista de la GnRH se asocia a una reducción de la densidad ósea. La reducción de la densidad ósea puede provocar osteoporosis y un mayor riesgo de fractura ósea en pacientes con factores de riesgo adicionales.

En la literatura médica se ha informado de enfermedades cardiovasculares, como

Insuficiencia hepática En los ensayos clínicos a largo plazo con relugolix no se han incluido pacientes con en los erisayos clinicos a largo piazo con reliagonix no se han incluido pacientes con existencia o sospecha de trastorno hepático. Se han observado aumentos leves y temporales de alanina aminotransferasa (ALT) y de aspartato aminotransferasa (AST), pero no se acompañaron de un aumento de bilirrubina ni se asociaron a síntomas clínicos. Se recomienda supervisar la función hepática en pacientes con existencia o sospecha de trastorno hepático durante el tratamiento. No se ha evaluado la farmacocinética de relugolix en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal grave En pacientes con insuficiencia renal grave la exposición a relugolix puede aumentar hasta el doble. Como no se dispone de una dosis más baja de relugolix, se justifica actuar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave tras la administración de una dosis de 120 mg de relugolix una vez al día. Se desconoce la cantidad de

Supervisión del antígeno prostático específico (PSA) Se debe supervisar el efecto de Gorax mediante parámetros clínicos y los niveles del antígeno prostático específico (PSA) en suero.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS

Efecto de Relugolix sobre otros fármacos
Inhibidores P-gp
La co-administración de Relugolix con un inhibidor P-gp aumenta el área bajo la curva y la concentración máxima (\tilde{C}_{max}) de relugolix, lo cual puede generar un aumento del riesgo de reacciones adversas asociadas a Relugolix. Evitar la co-administración de lugolix con inhibidores orales P-gp.

Si la co-administración es inevitable, tomar Relugolix primero, separando las dosis por

al menos 6 horas, controlar a los pacientes de forma periódica para detectar

reacciones adversas.

El tratamiento con Relugolix puede ser interrumpido por hasta 2 semanas por un tratamiento corto con ciertos inhibidores P-gp.

Si el tratamiento con Relugolix es interrumpido por más de 7 días, reanudar la administración de Relugolix con una dosis de 360 mg el primer día, seguido de una dosis de 120 mg una vez al día de forma diaria.

Potentes inductores de P-gp y CYP3A combinado
La co-administración de Relugolix con potentes inductores de P-gp y CYP3A
combinado disminuye el AUC y la C_{ps} de relugolix, lo cual podría reducir los efectos
de Relugolix. Evitar la co-administración de Relugolix con potentes inductores de P-gp

ue heliogolis. Evitar la co-administración de Reliogolis con potentes inductores de P-gp y CYP3A combinado. Si la co-administración es inevitable, aumentar la dosis de Relugolis. Después de la discontinuación de los potentes inductores P-gp y CYP3A combinado, reanudar la dosis recomendada de Relugolis una vez al día.

n base a los descubrimientos en animales y el mecanismo de acción, se debe advertir a los pacientes hombres que tengan parejas mujeres en edad fértil sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante se esté bajo tratamiento y por al menos 2 semanas después de la última dosis de Relugolix.

<u>Hombres</u>

En base a los descubrimientos en animales y el mecanismo de acción, Relugolix puede causar infertilidad en hombres en edad fértil.

Embarazo

Resumen del riesgo La seguridad y eficacia de Relugolix no se estableció en muieres.

La seguridad y eficacia de Helugolix no se establecio en mujeres. En base a descubrimientos en animales y el mecanismo de acción, Relugolix puede causar daño fetal y pérdida del embarazo si es administrado a una paciente embarazada. No hay información en humanos sobre el efecto de Relugolix en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al medicamento. En un estudio de reproducción en animales, la administración vía oral de relugolix a conejos gestantes furnato al pariodo de propagadoseis que o mujero fundo appleso fetal en propesio fortal en durante el periodo de organogénesis causó muerte embrio-fetal en exposiciones maternas que fueron 0,3 veces la exposición en humanos para la dosis recomendada de 120 mg diaria según el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en ingles). Advertir a los pacientes sobre el potencial riesgo para el feto

Información en animaies En un estudio de desarrollo embrio-fetal, la administración oral de relugolix en conejos gestantes durante el período de organogénesis ocasionó el aborto, pérdida de la camada total, o disminución del número de fetos vivos con una dosis de 9 mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces la exposición humana para la dosis recomendada de 120 mg por día en base al AUC). Lactancia

La seguridad y eficacia de Relugolix para la dosis recomendada de 120 mg diaria no se estableció en pacientes mujeres. No hay información sobre la presencia de relugolix en la leche materna, ni efectos sobre el lactante, o sobre la producción de leche. Relugolix y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche materna de ratas.

Resumen del riesao

En ratas lactantes a las que se les administró una dosis única de relugolix 30 mg/kg radiomarcado en el día 14 post-parto, relugolix y/o sus metabolitos estaban prese

en la leche materna en concentraciones de hasta 10 veces más altas que en el plasma

Uso pediátrico

2 horas después de la dosis.

OSO PEDIATICO EL USA DE PEDIATICO EL USA DE PEDIATICO DE LA SERVICIA DEL SERVICIA DE LA SERVICIA DE LA SERVICIA DE LA SERVICIA DEL SERVICIA DE LA SERVICIA DEL SERVI apropiado.

De los 622 pacientes que recibieron Relugolix en el estudio 1, el 81% tenía 65 años o De los 622 pacientes que recipieron relegionix en el estudio 1, el 61% tenta os años o más, mientras que el 35% tenta 75 años o más. Sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto a seguridad y eficacia entre estos dos grupos y con el grupo de menor edad. No se vio un impacto relevante en cuanto a la edad para la farmacocinética de Relugolix o en la respuesta de testosterona basada en análisis farmacocinéticos y farmacocinéticos/farmacodinámicos poblacionales en hombres de

Otros medicamentos No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de relugolix tras la administración conjunta de relugolix con fármacos reductores de

Dado que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar cuidadosamente el uso concomitante de Gorax con medicamentos que prolongan el intervalo QT o con medicamentos que puedan inducir torsade de pointes como, medicamentos antiarrifmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moviflovaçino, antiriocóticos etc.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Gorax sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es nula o insignificante. La fatiga y el mareo son reacciones adversas muy frecuentes (fatiga) y frecuentes (mareo) que pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS RESUMEN ADVENSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con
Relugolix son los efectos fisiológicos producidos por la supresión de la testosterona,
incluidos sofocos (54%), dolor musculoesquelético (30%) y fatiga (26%). Otras
reacciones adversas muy frecuentes son la diarrea y el estreñimiento (12% cada una).

partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas Las reacciones adversas indicadas en la Tabla 5 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 recuentical, las reactiones adversas a influenciamiento se presentari en rouen de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000) a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a

Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y durante la

Trastornos de la sangre y del sisten	na linfático
Frecuentes	Anemia
Trastornos endocrinos	Alicinia
Frecuentes	Ginecomastia
Trastornos psiquiátricos	Giriecomastia
Frecuentes	Insomnio
i recuerties	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Depresion
Frecuentes	Mareo
1 Toddontos	Cefalea
Trastornos cardíacos	Coldica
Poco frecuentes	Infarto de miocardio
Frecuencia no conocida	QT prolongado
Trastornos vasculares	T & Floridigado
Muy frecuentes	Sofocos
Frecuentes	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Tilberterieiei
Muv frecuentes	Diarrea®
may needemee	Estreñimiento
Frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido sul	ocutáneo
Frecuentes	Hiperhidrosis
	Erupción
Poco frecuentes	Urticaria
	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y o	del tejido conjuntivo
Muy frecuentes	Dolor musculoesqueléticob
Poco frecuentes	Osteoporosis/osteopenia
Trastornos del aparato reproductor	y de la mama
Frecuentes	Libido disminuida
Trastornos generales y alteraciones	en el lugar de administración
Muy frecuentes	Fatigaº
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Peso aumentado
	Glucosa elevadad
	Triglicéridos aumentados ^d
	Colesterol en sangre elevado ^e
Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa elevado
	Alamina amainatura afana a alamada

*Incluye diarrea y colitis
*Incluye artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo, dolor de cuello, artritis, rigidez musculoesquelética, dolor torácico no cardíaco, dolor espinal y

iffolesia musculosqueros. Incluye fatiga y asteria Aumentos de grado 3/4 identificados mediante la supervisión de pruebas analíticas clínicas (ver a unicaron aumentos de colesterol superiores al grado 2

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas Cambios en los parámetros analíticos Los cambios en los valores analíticos observados durante 1 año de tratamiento en el estudio de fase III (N = 622) estuvieron en el mismo intervalo para Relugolix y un agonista de la GnRH (leuprorelina), que se utilizó como tratamiento activo comparativo. Después del tratamiento con Relugolix, se comunicaron concentraciones de ALT y/o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) para el 1,4% de los pacientes con valores normales antes del tratamiento. Se observó un aumento de la ALT de grado 3/4 en el 0,3% de los pacientes y de la AST de grado 3/4 en el 0% de los pacientes tratados con Relugolix, respectivamente. Ningún acontecimiento se asoció a un aumento de la bilirrubina.

3/4 en el 0% de los pacientes tratados con Helugolix, respectivamente. Ningún acontecimiento se asoció a un aumento de la bilirrubina.

La concentración de hemoglobina disminuyó en 10 g/l durante 1 año de tratamiento. Se observó una disminución notable de la hemoglobina (≤ 105 g/l) en el 4,8% de los pacientes después del tratamiento con Relugolix con disminuciones hasta el grado 3/4 en el 0,5%. La glucosa aumentó hasta el grado 3/4 en el 2,9% y los triglicéridos aumentaron hasta el grado 3/4 en el 2,0% de los pacientes observados.

En Argentina: "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 al 0800-333-1234."

SOBREDOSIS

oce ningún antídoto específico para tratar la sobredosis de Gorax. En caso generales de apoyo hasta reducir o resolver cualquier toxicidad, teniendo en cuenta la semivida de 61,5 horas. Aún no se han observado reacciones adversas en caso de sobredosis; es previsible que se parezcan a las enumeradas en la sección Reacciones adversas. Se desconoce si relugolix se elimina por hemodiálisis. En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más

cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160 Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 ital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767 Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 621

GORAX: Estuche conteniendo un frasco de polietileno blanco con 30 comprimidos CONSERVACIÓN:

identificación rápida de nueva información de seguridad. Se pide a los profesionales

rvar a temperatura ambiente no mayor a 30°C en su envase original. Este medicamento está bajo Plan de Gestión de Riesgo.

de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas. Consulte la sección REACCIONES ADVERSAS para saber cómo informar reacciones adversas. Este medicamento contiene Tartrazina como colorante. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

En Argentina: Especialidad medicinal autori Ministerio de Salud de la Nación Certificado Nº 59.909 Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse

> Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A. Buenos Aires, Argentina. Directora Técnica: Silvina Gosis - Farmacéutica

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA En Ecuador: "Contiene FDC Amarillo No 5 (Tartrazina) Puede producir reacciones de

sensibilización, inclusive asma bronquial en personas sensibles". Importado y distribuido por: Varifarma Ecuador S.A., Quito - Ecuador. VENTA BAJO RECETA MÉDICA Fecha última actualización: Junio 2025

