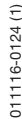


COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Vía de administración oral

Venta bajo receta
Industria Argentina



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 (leuporelina), 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.

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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 folículoestimulante (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 Relugolix 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 concentraciones fisiológicas.

FARMACOCINÉTICA

Después de la administración oral de una única dosis de carga de 360 mg, la media (± desviación estándar [± DE]) del AUC₀₋₂₄ y la C_{max} de Relugolix fue de 985 (± 742) ng.h/ml y 215 (± 184) ng/ml, respectivamente. Después de la administración de una dosis diaria de 120 mg, la media (± DE), la C_{max}, la C_{min} (concentración plasmática media durante el intervalo de administración de dosis de 24 horas) y la C_{min} de Relugolix en estado estacionario fue de 70 (± 65) ng/ml, 17,0 (± 7) ng/ml y 10,7 (± 4) 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 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, seguida de uno o más picos de absorción posteriores. La mediana (intervalo) de tiempo hasta la C_{max} (t_{max}) de Relugolix es de 2,25 horas (0,5 a 5,0 horas). La biodisponibilidad absoluta de Relugolix es del 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 AUC₀₋₂₄ y la C_{max} 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, Relugolix 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 α1-ácida. La proporción media sangre/plasma es de 0,78. Según el volumen de distribución aparente (V_z), Relugolix se distribuye ampliamente en los tejidos. El volumen de distribución estimado en estado estacionario (Vss) es de 3.900 l.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que las principales enzimas CYP que contribuyen al metabolismo oxidativo hepático global de Relugolix fueron CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) con los metabolitos oxidativos, metabolito A y metabolito B, formados por CYP3A4/5 y CYP2C8, respectivamente.

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 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 difusión 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 cáncer.

Insuficiencia renal

Basándonos en los estudios de insuficiencia renal con 40 mg de Relugolix, la exposición a Relugolix (AUC₀₋₂₄) 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 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 (AUC₀₋₂₄) se redujo en un 31 % o fue comparable, respectivamente, en comparación con sujetos con una función hepática normal. La media de la semivida de eliminación de Relugolix en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y en sujetos de control sanos fue equiparable.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce ningún antídoto específico para tratar la sobredosis de Relugolix. En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de Relugolix y adoptar medidas 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. Se desconoce si Relugolix se elimina por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

LIGLUTER / RELUGOLIX 120 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25 °C.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea esta guía de **LIGLUTER** detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es **LIGLUTER** y para qué se utiliza?

LIGLUTER contiene el principio activo Relugolix.

LIGLUTER se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata avanzado que responden a la terapia hormonal.

LIGLUTER actúa bloqueando un paso en el proceso que lleva a la producción de testosterona (la hormona sexual masculina) por los testículos. Como la testosterona puede estimular el crecimiento del cáncer de próstata, al disminuirla a niveles muy bajos, Relugolix impide que las células del cáncer de próstata se reproduzcan y se dividan.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **LIGLUTER**?

No tome **LIGLUTER**:

- si es alérgico a Relugolix o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Relugolix si presenta alguno de los siguientes:

- Afecciones cardíacas, como problemas del ritmo cardíaco (arritmia). El riesgo de problemas del ritmo cardíaco puede aumentar con el uso de Relugolix. Durante el tratamiento con Relugolix, su médico puede controlar las sales en su organismo (electrolitos) y la actividad eléctrica de su corazón.
- Informe a su médico de inmediato si presenta signos o síntomas como mareo, desmayo, sensación de que el corazón le late con fuerza o se acelera (palpitaciones) o dolor torácico. Estos pueden ser síntomas de problemas graves del ritmo cardíaco.
- Enfermedad del hígado. Es posible que sea necesario controlar la función de su hígado. No se ha investigado el uso de Relugolix en pacientes con enfermedad grave del hígado.
- Enfermedad renal (riñón).
- Osteoporosis o cualquier enfermedad que afecte los huesos. Los niveles reducidos de testosterona pueden provocar el adelgazamiento de los huesos.
- Vigilancia de su enfermedad con un análisis de sangre del antígeno prostático específico (PSA).

Niños y adolescentes

Relugolix no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y **LIGLUTER**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos medicamentos sin receta.

Relugolix puede interferir con algunos medicamentos que se utilizan para tratar problemas del ritmo cardíaco (p. ej., quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de padecer problemas del ritmo cardíaco si se utiliza junto con otros fármacos, por ejemplo, metadona (que se utiliza para aliviar el dolor y como parte del tratamiento de desintoxicación en adicciones), moxifloxacino (un antibiótico) y antipsicóticos (utilizados para tratar enfermedades mentales graves).

Otros medicamentos pueden interferir con la absorción de Relugolix y aumentar los niveles en sangre, lo que podría aumentar los efectos secundarios, o reducirlos, lo que reduciría la eficacia de Relugolix. Entre los medicamentos que pueden interferir con Relugolix se incluyen:

- Algunos medicamentos utilizados para tratar la epilepsia (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (por ejemplo, rifampicina, azitromicina, eritromicina, claritromicina, gentamicina, tetraciclina).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar el cáncer de próstata (por ejemplo, apalutamida).
- Medicamentos a base de plantas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar la presión arterial elevada (por ejemplo, carvedilol, verapamilo).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar la arritmia (por ejemplo, amiodarona, dronedarona, propafenona, quinidina).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar la angina de pecho (por ejemplo, ranolazina).
- Algunos medicamentos que se utilizan como inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (por ejemplo, ritonavir [o combinaciones que contienen ritonavir], efavirenz).
- Algunos medicamentos utilizados para tratar el virus de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, telaprevir).

Por lo tanto, su médico puede cambiar sus medicamentos, cambiar el momento en que toma ciertos medicamentos, la dosis de estos o aumentar la dosis de Relugolix.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Relugolix está indicado para su uso en hombres con cáncer de próstata. Este medicamento podría tener un efecto sobre la fertilidad masculina:

- si tiene relaciones sexuales con una mujer que pueda quedarse embarazada, utilice un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz utilizado por su pareja durante el tratamiento y durante 2 semanas después del tratamiento con este medicamento para prevenir el embarazo.
- si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, utilice un preservativo para proteger al feto.

Este medicamento no está indicado en mujeres que puedan quedarse embarazadas. No se utiliza en mujeres que estén o puedan estar embarazadas o en período de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

El cansancio y el mareo son efectos adversos muy frecuentes (cansancio) y frecuentes (mareo) que pueden afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Estos efectos adversos pueden deberse al tratamiento o a los efectos resultantes de la enfermedad subyacente.

3. ¿Cómo tomar **LIGLUTER**?

Si exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

La dosis recomendada es:

- Tres comprimidos el primer día de tratamiento.
- Después, un comprimido una vez al día tomado aproximadamente a la misma hora cada día.

El médico puede cambiarle la dosis si fuera necesario.

El comprimido debe tragarse entero. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y con un poco de líquido.

Si toma más **LIGLUTER** del que debe

No hay informes sobre efectos nocivos graves causados por tomar varias dosis de este medicamento a la vez. Si ha tomado demasiados comprimidos de Relugolix, o descubre que un niño ha tomado algunos, consulte a su médico lo antes posible. Lleve el medicamento para enseñárselo al médico.

Si olvidó tomar **LIGLUTER**

Si se acuerda de haber olvidado una dosis menos de 12 horas después de la hora habitual a la que la habría tomado, tómela en cuanto se acuerde y siga tomando los siguientes comprimidos de los días siguientes como de costumbre. Si olvida una dosis durante más de 12 horas, no la tome. Simplemente tome la próxima dosis al día siguiente como de costumbre.

Si interrumpe el tratamiento con **LIGLUTER**

No interrumpa el tratamiento con Relugolix ni cambie su dosis sin consultarlo antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **LIGLUTER**?

Al igual que todos los medicamentos, Relugolix puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- sofocos
- diarrea
- estreñimiento
- dolor muscular y articular
- cansancio

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- agrandamiento de los senos en varones (ginecomastia)
- falta de sueño
- depresión
- mareo
- cefalea
- presión arterial elevada
- malestar de estómago, náuseas
- aumento de la sudoración
- erupción
- disminución del interés en el sexo
- aumento de peso
- aumento de los niveles de azúcar en sangre
- aumento de los niveles de grasa en sangre (triglicéridos)
- aumento del nivel de colesterol en sangre

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- osteoporosis
- aumento de las enzimas hepáticas

Raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas)

- ataque al corazón

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT)

Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía.

Informe inmediatamente a su médico si nota cualquiera de los efectos adversos detallados previamente.

5. Sobredosificación de **LIGLUTER**

No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con Relugolix y no se han establecido los síntomas de sobredosis. En el caso de una sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de soporte y administrar tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de **LIGLUTER**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura menor a 25 °C.

7. Información adicional de **LIGLUTER**

Composición de **LIGLUTER**

- El principio activo es Relugolix. Cada comprimido recubierto contiene 120 mg de Relugolix. Los excipientes son: manitol, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

Presentación de **LIGLUTER**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: fvg.argentina@tuteurgroup.com o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Programa de soporte a pacientes
Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551 (Exclusivo para Argentina)
www.tuteurgroup.com/puentes/

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 60.216

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.