

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ORGOVYX de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de ORGOVYX.

ORGOVYX (relugolix) en comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2020

..... CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Contraindicaciones, hipersensibilidad (4). 03/2023
Advertencias y precauciones, hipersensibilidad (5.2). 03/2023

..... INDICACIONES Y USO

ORGOVYX es un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata avanzado (1).

..... DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

• Dosificación recomendada: una dosis de carga de 360 mg el primer día de tratamiento, seguida por 120 mg que se toman por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día (2.1).

• ORGOVYX se puede tomar con o sin alimentos (2.1, 12.3). Instruya a los pacientes para que traguen los comprimidos enteros y no trituren o mastiquen los comprimidos (2.1).

..... FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

• Comprimidos: 120 mg (3).

..... CONTRAINDICACIONES

• Hipersensibilidad grave conocida a relugolix o a cualquiera de los componentes del producto (4).

..... ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Prolongación del intervalo QT/QTc: la terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT (5.1).
- Hipersensibilidad: ORGOVYX puede causar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema. Suspenda ORGOVYX en pacientes que experimenten síntomas de hipersensibilidad. Interrumpa ORGOVYX en caso de reacciones de hipersensibilidad graves y trate según esté clínicamente indicado (5.2).
- Toxicidad embriofetal: ORGOVYX puede causar daño fetal. Asesore a los hombres con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo para que usen anticonceptivos eficaces (5.3, 8.1, 8.3).

..... REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas ($\geq 10\%$) y anomalías de laboratorio ($\geq 15\%$) más frecuentes fueron sofocos, aumento de la glucosa, aumento de los triglicéridos, dolor musculoesquelético, disminución de la hemoglobina, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), fatiga, aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), estreñimiento y diarrea (6.1).

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Sumitomo Pharma America, al 1-833-696-8268 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

..... INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores de la P-gp: evite la coadministración. Si no se puede evitar, tome ORGOVYX primero, separe la administración por al menos 6 horas, y vigile a los pacientes con mayor frecuencia para detectar reacciones adversas (2.2, 7.1).

Inductores de la P-gp e inductores potentes del CYP3A combinados: evite la coadministración. Si no se puede evitar, aumente la dosis de ORGOVYX a 240 mg una vez al día (2.3, 7.1).

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la ficha técnica para pacientes aprobada por la FDA.

Modificado: 08/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosificación recomendada
- 2.2 Modificación de la dosis para uso con inhibidores de la P-gp
- 2.3 Modificación de la dosis para uso con inductores de la P-gp e inductores potentes del CYP3A combinados

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Prolongación del intervalo QT/QTc
- 5.2 Hipersensibilidad
- 5.3 Toxicidad embriofetal
- 5.4 Análisis de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia de ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Efecto de otros fármacos sobre ORGOVYX

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo

- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

ORGOVYX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata avanzado.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación recomendada

Inicie el tratamiento de ORGOVYX con una dosis de carga de 360 mg el primer día y continúe el tratamiento con una dosis de 120 mg que se toma por vía oral una vez al día aproximadamente a la misma hora cada día.

ORGOVYX se puede tomar con o sin alimentos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Instruya a los pacientes para que traguen los comprimidos enteros y no trituren o mastiquen los comprimidos.

Asesore a los pacientes para que tomen una dosis omitida de ORGOVYX tan pronto como la recuerden. Si la dosis se omitió durante más de 12 horas, los pacientes no deben tomar la dosis omitida y deben reanudar el tratamiento con la siguiente dosis planificada.

Si se interrumpe el tratamiento con ORGOVYX durante más de 7 días, reinicie ORGOVYX con una dosis de carga de 360 mg el primer día y continúe con una dosis de 120 mg una vez al día.

En los pacientes tratados con agonistas y antagonistas del receptor de la GnRH para el cáncer de próstata, el tratamiento habitualmente se continúa tras el desarrollo de cáncer de próstata resistente a la castración metastásico o no metastásico.

2.2 Modificación de la dosis para uso con inhibidores de la P-gp

Evite la coadministración de ORGOVYX con inhibidores de la P-gp por vía oral. Si la coadministración es inevitable, tome ORGOVYX primero y separe la administración por al menos 6 horas [*consulte Interacciones medicamentosas (7.1) y Farmacología clínica (12.3)*]. El tratamiento con ORGOVYX se puede interrumpir durante un máximo de dos semanas para un ciclo breve de tratamiento con un inhibidor de la P-gp.

2.3 Modificación de la dosis para uso con inductores de la P-gp e inductores potentes del CYP3A combinados

Evite la coadministración de ORGOVYX con inductores de la P-gp e inductores potentes del CYP3A combinados. Si no se puede evitar la coadministración, aumente la dosis de ORGOVYX a 240 mg una vez al día. Tras la discontinuación del inductor de la P-gp y el inductor potente del CYP3A combinado, reanude la dosis recomendada de ORGOVYX de 120 mg una vez al día [*consulte Interacciones medicamentosas (7.1) y Farmacología clínica (12.3)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 120 mg, de color rojo claro, de forma oval, recubiertos con película y con la inscripción en bajo relieve "R" en un lado y "120" en el otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES

ORGOVYX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave a relugolix o a cualquiera de los componentes del producto.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Prolongación del intervalo QT/QTc

La terapia de privación de andrógenos, como ORGOVYX, puede prolongar el intervalo QT/QTc. Los proveedores deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos superan los potenciales riesgos en los pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva o anomalías frecuentes de electrolitos y en los pacientes que usan fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT. Se deben corregir las anomalías de electrolitos. Considere el monitoreo periódico de electrocardiogramas y electrolitos [*consulte Farmacología clínica (12.2)*].

5.2 Reacciones de hipersensibilidad

ORGOVYX está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave a relugolix o a cualquiera de los componentes del producto [*consulte Contraindicaciones (4)*]. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluidos edema faríngeo y otros casos graves de angioedema, después de la comercialización en pacientes tratados con ORGOVYX.

En el estudio HERO, los pacientes tratados con relugolix reportaron angioedema (0.2%) [*consulte Experiencia de ensayos clínicos (6.1)*].

Aconseje a los pacientes que experimenten cualquier síntoma de hipersensibilidad que interrumpan temporalmente ORGOVYX y busquen rápidamente atención médica.

Interrumpa ORGOVYX en caso de reacciones de hipersensibilidad graves y trate según esté clínicamente indicado.

5.3 Toxicidad embriofetal

La seguridad y eficacia de ORGOVYX no se han establecido en mujeres. Según los hallazgos en animales y el mecanismo de acción, ORGOVYX puede causar daño fetal y pérdida del embarazo cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración oral de relugolix a conejas preñadas durante el período de organogénesis causó letalidad embriofetal con exposiciones maternas que fueron 0.3 veces la exposición en seres humanos a la dosis recomendada de 120 mg al día basada en el área bajo la curva (AUC). Indique a los hombres con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que usen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 2 semanas después de la última dosis de ORGOVYX [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3) y Farmacología clínica (12.1)*].

5.4 Análisis de laboratorio

La terapia con ORGOVYX produce supresión del sistema hipofisario gonadal. Los resultados de las pruebas de diagnóstico de las funciones hipofisarias gonadotrópicas y gonadales realizadas durante y después de ORGOVYX pueden verse afectados. El efecto terapéutico de ORGOVYX debe supervisarse midiendo periódicamente las concentraciones séricas del antígeno prostático específico (PSA). Si el PSA aumenta, se deben medir las concentraciones séricas de testosterona.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones de la ficha técnica:

- Prolongación del intervalo QT/QTc [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

6.1 Experiencia de ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones extremadamente diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de ORGOVYX se evaluó en HERO, un estudio clínico aleatorizado (2:1) y abierto en pacientes con cáncer de próstata avanzado [*consulte Estudios clínicos (14)*]. Los pacientes recibieron ORGOVYX administrado por vía oral como una dosis de carga de 360 mg el primer día seguida por 120 mg por vía oral una vez al día (n = 622) o recibieron acetato de leuprolida administrado mediante inyección de efecto prolongado en dosis de 22.5 mg (n = 264) u 11.25 mg (n = 44) según las pautas locales cada 12 semanas (n = 308). El acetato de leuprolida 11.25 mg es un régimen posológico que no está recomendado para esta indicación en los EE. UU. Entre los pacientes que recibieron ORGOVYX, el 91% estuvo expuesto durante al menos 48 semanas. Noventa y nueve (16%) pacientes recibieron radioterapia concomitante y 17 (3%) pacientes recibieron enzalutamida concomitante con ORGOVYX.

Ocurrieron reacciones adversas serias en el 12% de los pacientes que recibieron ORGOVYX. Las reacciones adversas serias en $\geq 0.5\%$ de los pacientes incluyeron infarto de miocardio (0.8%), lesión renal aguda (0.6%), arritmia (0.6%), hemorragia (0.6%) e infección de las vías urinarias (0.5%). Ocurrieron reacciones adversas mortales en el 0.8% de los pacientes que recibieron ORGOVYX, entre ellas cáncer de pulmón metastásico (0.3%), infarto de miocardio (0.3%) y lesión renal aguda (0.2%). Accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio mortales y no mortales fueron reportados en 2.7% de los pacientes que recibieron ORGOVYX.

La interrupción permanente de ORGOVYX debido a una reacción adversa ocurrió en el 3.5% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de ORGOVYX en $\geq 0.3\%$ de los pacientes incluyeron bloqueo auriculoventricular (0.3%), insuficiencia cardíaca (0.3%), hemorragia (0.3%), aumento de las transaminasas (0.3%), dolor abdominal (0.3%) y neumonía (0.3%).

Las interrupciones de la dosificación de ORGOVYX debido a una reacción adversa ocurrieron en el 2.7% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosificación en $\geq 0.3\%$ de los pacientes incluyeron fractura (0.3%).

Las reacciones adversas ($\geq 10\%$) y anomalías de laboratorio ($\geq 15\%$) más frecuentes fueron sofocos (54%), aumento de la glucosa (44%), aumento de los triglicéridos (35%), dolor musculoesquelético (30%), disminución de la hemoglobina (28%), aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (27%), fatiga (26%), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) (18%), estreñimiento (12%) y diarrea (12%).

La [Tabla 1](#) resume las reacciones adversas en HERO.

Tabla 1: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) de los pacientes con cáncer de próstata avanzado que recibieron ORGOVYX en HERO

Reacción adversa	ORGOVYX N = 622		Acetato de leuprolida N = 308	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos vasculares				
Sofocos	54	0.6	52	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^a	30	1.1	29	1.6
General				
Fatiga ^b	26	0.3	24	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^c	12	0.2	7	0
Estreñimiento	12	0	10	0

^aIncluye artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo, dolor de cuello, artritis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho de origen no cardíaco, dolor de pecho de origen musculoesquelético, dolor espinal y molestias musculoesqueléticas.

^bIncluye fatiga y astenia.

^cIncluye diarrea y colitis.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron ORGOVYX incluyeron aumento de peso, insomnio, ginecomastia, hiperhidrosis, depresión, disminución de la libido y angioedema.

La [Tabla 2](#) resume las anomalías de laboratorio en HERO.

Tabla 2: Anomalías de laboratorio selectas ($\geq 15\%$) que empeoraron con respecto al inicio en los pacientes con cáncer de próstata avanzado que recibieron ORGOVYX en HERO

Análisis de laboratorio	ORGOVYX ^a		Acetato de leuprolida ^a	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Bioquímica				
Aumento de la glucosa	44	2.9	54	6
Aumento de los triglicéridos	35	2	36	0.7
Aumento de la ALT	27	0.3	28	0
Aumento de la AST	18	0	19	0.3
Hematología				
Disminución de la hemoglobina	28	0.5	29	0.7

^aEl denominador usado para calcular la tasa varió de 611 a 619 en el grupo de ORGOVYX y de 301 a 306 en el grupo de leuprolida según la cantidad de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso de ORGOVYX después de la aprobación se identificaron las siguientes reacciones adversas. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad, incluidos angioedema y urticaria.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Efecto de otros fármacos sobre ORGOVYX

Inhibidores de la P-gp

La coadministración de ORGOVYX con un inhibidor de la P-gp aumenta el AUC y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de relugolix [*consulte Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con ORGOVYX. Evite la coadministración de ORGOVYX con inhibidores de la P-gp por vía oral.

Si no se puede evitar la coadministración, tome ORGOVYX primero, separe la administración por al menos 6 horas, y vigile a los pacientes con mayor frecuencia para detectar reacciones adversas [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

El tratamiento con ORGOVYX se puede interrumpir durante un máximo de dos semanas para un ciclo breve de tratamiento con ciertos inhibidores de la P-gp.

Si se interrumpe el tratamiento con ORGOVYX durante más de 7 días, reinicie la administración de ORGOVYX con una dosis de carga de 360 mg el primer día, seguida de 120 mg una vez al día.

Inductores de la P-gp e inductores potentes del CYP3A combinados

La coadministración de ORGOVYX con un inductor de la P-gp y un inductor potente del CYP3A combinado disminuye el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del relugolix [*consulte Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede reducir los efectos del ORGOVYX. Evite la coadministración de ORGOVYX con inductores de la P-gp e inductores potentes del CYP3A combinados.

Si la coadministración es inevitable, aumente la dosis de ORGOVYX [*consulte Dosificación y administración (2.3)*]. Tras la interrupción del inductor de la P-gp y el inductor potente del CYP3A combinado, reanude la dosis recomendada de ORGOVYX una vez al día.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

La seguridad y la eficacia de ORGOVYX no se han establecido en mujeres.

Según los hallazgos en animales y el mecanismo de acción, ORGOVYX puede causar daño fetal y pérdida del embarazo cuando se administra a una mujer embarazada [*consulte Farmacología clínica (12.1)*]. No hay datos en seres humanos sobre el uso de ORGOVYX en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al fármaco. En un estudio de reproducción animal, la administración oral de relugolix a conejas preñadas durante la organogénesis causó letalidad embriofetal con exposiciones maternas que fueron 0.3 veces la exposición en seres humanos a la dosis recomendada de 120 mg al día basada en el AUC (*consulte Datos*). Asesore a los pacientes sobre el riesgo potencial para el feto.

Datos

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal, la administración oral de relugolix a conejas preñadas durante el período de organogénesis provocó abortos, pérdida total de la camada o disminución de la cantidad de fetos vivos con una dosis de 9 mg/kg/día (aproximadamente 0.3 veces la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 120 mg al día basada en el AUC).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

La seguridad y la eficacia de ORGOVYX no se han establecido en mujeres con la dosis recomendada de 120 mg al día. No hay datos sobre la presencia de relugolix en la leche materna humana, los efectos en los niños amamantados o los efectos en la producción de leche. El relugolix y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche de ratas que amamantaban (*consulte Datos*).

Datos

Datos en animales

En ratas en período de lactancia que recibieron una dosis oral única de 30 mg/kg de relugolix radiomarcado el día 14 después del parto, el relugolix y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche en concentraciones hasta 10 veces más altas que en el plasma a las 2 horas después de la dosis.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticonceptivos

Hombres

Según los hallazgos en animales y el mecanismo de acción, indique a los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que usen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 2 semanas después de la última dosis de ORGOVYX [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Infertilidad

Hombres

Según los hallazgos en animales y el mecanismo de acción, ORGOVYX puede alterar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo [consulte *Farmacología clínica* (12.1) y *Toxicología no clínica* (13.1)].

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de ORGOVYX no se han establecido en pacientes pediátricos.

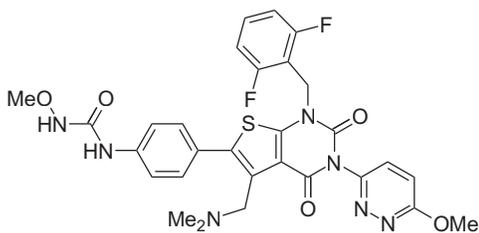
8.5 Uso geriátrico

De los 622 pacientes que recibieron ORGOVYX en el estudio HERO, el 81% tenía 65 años de edad o más, mientras que el 35% tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. No hubo un impacto clínicamente relevante de la edad en la farmacocinética de ORGOVYX o la respuesta de la testosterona según los análisis de farmacocinética poblacional y farmacocinética/farmacodinámica en hombres de 45 a 91 años de edad.

11 DESCRIPCIÓN

Relugolix es un antagonista del receptor de la GnRH de molécula pequeña no peptídico. El nombre químico es N-(4-{1-[(2,6-difluorofenil)metil]-5-[(dimetilamino)metil]-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-il}fenil)-N'-metoxiurea.

El peso molecular es 623.63 daltons y la fórmula molecular es $C_{29}H_{27}F_2N_7O_3S$. La fórmula estructural es:



Relugolix es un sólido de color blanco a blanquecino a ligeramente amarillo con una solubilidad de 0.04 mg por mL en agua a 25 °C.

ORGOVYX se proporciona como comprimidos recubiertos de película para administración oral. Cada comprimido contiene 120 mg de relugolix. Los ingredientes inactivos son manitol, glucolato de almidón sódico, hidroxipropil celulosa, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, óxido férrico rojo y cera de carnauba.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Relugolix es un antagonista del receptor de la GnRH no peptídico que se une en forma competitiva a los receptores hipofisarios de la GnRH, por lo tanto, reduce la liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), y en consecuencia la testosterona.

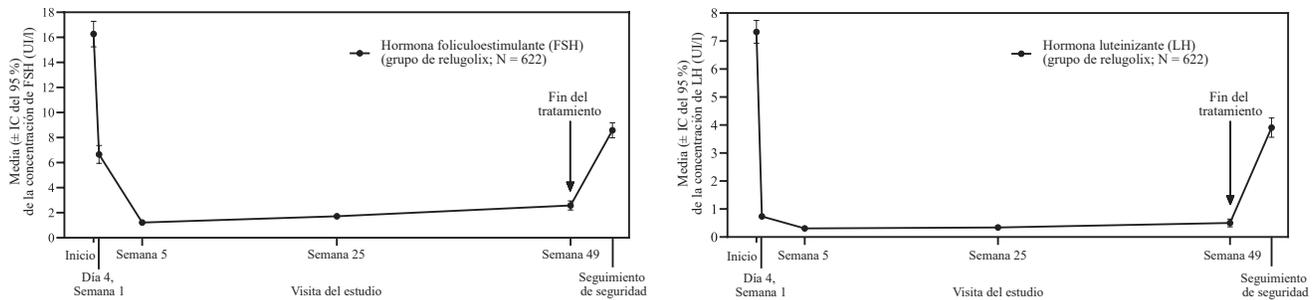
12.2 Farmacodinámica

Hormonas hipofisarias y gonadales

Relugolix redujo las concentraciones de LH, FSH (Figura 1) y testosterona después de la administración oral de la dosis de carga recomendada de 360 mg y una dosis una vez al día de 120 mg.

De 622 pacientes, el 56% tuvo concentraciones de testosterona en niveles de castración (< 50 ng/dL) al momento de la primera obtención de muestras el día 4, y el 97% mantuvo los niveles de castración de testosterona hasta las 48 semanas. En un subestudio de 137 pacientes que no recibieron terapia de privación de andrógenos posterior durante al menos 90 días después de la interrupción del relugolix, la tasa de incidencia acumulativa de alcanzar concentraciones de testosterona por encima del límite inferior del rango normal (> 280 ng/dL) o del valor inicial a los 90 días fue del 55% [consulte Estudios clínicos (14)].

Figura 1: Media (± IC del 95%) de las concentraciones de hormona foliculoestimulante y luteinizante a lo largo del tiempo en HERO



Electrofisiología cardíaca

En un estudio minucioso del QT/QTc, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y control positivo (moxifloxacina en forma abierta), de grupos paralelos, no se identificó un aumento en la media del intervalo QTc > 10 ms después de la administración de dosis únicas de 60 o 360 mg de relugolix (0.2 o 1 veces la dosis de carga recomendada, respectivamente).

12.3 Farmacocinética

Tras la administración de dosis únicas que oscilaron entre 60 mg y 360 mg (0.17 a 1 veces la dosis de carga recomendada), el AUC desde el momento cero extrapolado al infinito ($AUC_{0-\infty}$) y la concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$) de relugolix aumentan en forma aproximadamente proporcional a la dosis. Después de la administración de múltiples dosis de 20 mg a 180 mg de relugolix una vez al día (0.17 a 1.5 veces la dosis recomendada una vez al día), el AUC_{tau} de relugolix aumenta aproximadamente en forma proporcional a la dosis y la $C_{m\acute{a}x}$ aumenta de manera proporcionalmente mayor que la dosis. Después de la administración de una dosis de carga única de 360 mg en pacientes, la media (± desviación estándar [± DE]) del AUC_{0-24} y de la $C_{m\acute{a}x}$ del relugolix fue de 985 (± 742) ng.h/mL y 215 (± 184) ng/mL, respectivamente. Después de la administración de una dosis de 120 mg una vez al día en pacientes, la media (± DE) del AUC_{0-24} y de la $C_{m\acute{a}x}$ del relugolix en estado estable fue de 407 (± 168) ng.h/mL y 70 (± 65) ng/mL, respectivamente. La acumulación de relugolix luego de la administración una vez al día es de aproximadamente 2 veces.

Absorción

El relugolix es un sustrato de la P-gp intestinal. La biodisponibilidad media (CV%) absoluta del relugolix es de aproximadamente el 12% (62%). La mediana (rango) del $T_{m\acute{a}x}$ del relugolix es de 2.25 horas (0.5 a 5.0 horas).

Efecto de los alimentos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del relugolix luego del consumo de una comida con alto contenido de calorías y alto contenido de grasas (aproximadamente 800 a 1000 calorías con 500, 220 y 124 provenientes de grasas, carbohidratos y proteínas, respectivamente).

Distribución

La unión del relugolix a las proteínas plasmáticas es del 68 al 71%, principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la glucoproteína ácida α_1 . La relación media entre sangre y plasma es de 0.78.

Eliminación

La media de la semivida efectiva del relugolix es de 25 horas y la media (CV%) de la semivida de eliminación terminal es de 60.8 (11%) horas. La media (CV%) de la depuración total del relugolix es de 29.4 (15%) L/h y la depuración renal es de 8 L/h.

Metabolismo

El relugolix es metabolizado principalmente por el CYP3A y, en menor medida, por el CYP2C8 in vitro.

Excreción

Tras la administración oral de una dosis única de 80 mg radiomarcada de relugolix, aproximadamente el 81% de la radioactividad se recuperó en las heces (4.2% como fármaco sin cambios) y 4.1% en la orina (2.2% como fármaco sin cambios).

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del relugolix basadas en la edad (45 a 91 años), la raza/el origen étnico (asiática [19%], blanca [71%], negra/afroamericana [6%]), el peso corporal (41 a 193 kg), el deterioro renal de leve a grave (depuración de creatinina [CLcr] de 15 a 89 mL/min, según lo estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault), o el deterioro hepático de leve a moderado (Child-Pugh A o B). El efecto de la enfermedad renal terminal con o sin hemodiálisis o el deterioro hepático grave (Child-Pugh C) en la farmacocinética del relugolix no se han evaluado.

Estudios de interacciones medicamentosas

Estudios clínicos

Inhibidor de la P-gp e inhibidor moderado del CYP3A combinado: la coadministración con eritromicina (inhibidor de la P-gp e inhibidor moderado del CYP3A) aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del relugolix en 6.2 veces.

Inductor de la P-gp e inductor potente del CYP3A combinado: la coadministración con rifampina (inductor de la P-gp e inductor potente del CYP3A) disminuyó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del relugolix en un 55% y un 23%, respectivamente.

Otros fármacos: no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del relugolix cuando se coadministró con voriconazol (inhibidor potente del CYP3A), atorvastatina, enzalutamida o agentes reductores de la acidez. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del midazolam (sustrato sensible del CYP3A) o de la rosuvastatina (sustrato de BCRP) tras la coadministración con relugolix.

Estudios in vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): el relugolix es un sustrato del CYP3A y del CYP2C8. El relugolix no es un inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4. El relugolix es un inductor del CYP3A y del CYP2B6, pero no un inductor del CYP1A2.

Sistemas de transportadores: el relugolix es un sustrato de la P-gp, pero no un sustrato de BCRP. El relugolix es un inhibidor de BCRP y de la P-gp, pero no un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K o BSEP.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad de dos años en ratones con dosis orales de relugolix de hasta 100 mg/kg/día y en ratas con dosis de hasta 600 mg/kg/día. El relugolix no fue carcinogénico en ratones o ratas en exposiciones de hasta aproximadamente 75 o 224 veces, respectivamente, la exposición humana con la dosis recomendada de 120 mg al día basada en el AUC.

El relugolix no fue mutagénico en el ensayo de mutación reversa bacteriana (Ames) in vitro ni clastogénico en el ensayo de aberración cromosómica in vitro en células de pulmón de hámster chino o en el ensayo de micronúcleo de médula ósea de rata in vivo.

En ratones machos modificados para que expresen (knock-in) el receptor de la GnRH humana, la administración oral de relugolix disminuyó el peso de la próstata y las vesículas seminales con dosis ≥ 3 mg/kg dos veces al día durante 28 días. Los efectos del relugolix fueron reversibles, con excepción del peso de los testículos, que no se recuperó completamente en el plazo de 28 días después del retiro del fármaco. En un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 39 semanas en monos, no hubo efectos significativos en los órganos reproductivos masculinos con las dosis orales de relugolix de hasta 50 mg/kg/día (aproximadamente 53 veces la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 120 mg al día basada en el AUC).

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

Se observó fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos) en múltiples órganos y tejidos (p. ej., 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 de 26 semanas en ratas, se observó fosfolipidosis con dosis ≥ 100 mg/kg (aproximadamente 18 veces la exposición en seres humanos con la dosis recomendada basada en el AUC). En un estudio de toxicidad de 39 semanas en monos, este efecto se observó con dosis ≥ 1.5 mg/kg (aproximadamente 0.6 veces la exposición en seres humanos con la dosis recomendada basada en el AUC) y demostró evidencia de reversibilidad después del cese del tratamiento. Se desconoce el significado de este hallazgo en seres humanos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio HERO

La seguridad y eficacia de ORGOVYX se evaluó en el estudio HERO (NCT03085095), un estudio aleatorizado y abierto en hombres con cáncer de próstata avanzado que requerían al menos 1 año de terapia de privación de andrógenos y definidos como recurrencia bioquímica (PSA) o clínica luego de la intervención primaria local, enfermedad metastásica de diagnóstico reciente sensible a la castración o enfermedad localmente avanzada.

Un total de 934 pacientes fueron aleatorizados para recibir ORGOVYX o leuprolida en una proporción 2:1 durante 48 semanas:

- ORGOVYX a una dosis de carga de 360 mg el primer día seguida por dosis diarias de 120 mg por vía oral
- Acetato de leuprolida 22.5 mg inyectable (o 11.25 mg en Japón y Taiwán) en forma subcutánea cada 3 meses. El acetato de leuprolida 11.25 mg es un régimen posológico que no está recomendado para esta indicación en los EE. UU.

Las concentraciones séricas de testosterona se midieron en la selección; los días 1, 4, 8, 15 y 29 en el primer mes; luego mensualmente hasta el final del estudio.

La población (N = 930) en ambos grupos de tratamiento tuvo 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% metastásica (M1), 31% localmente avanzada (T3/4 NX M0 o cualquier T N1 M0), 28% localizada (T1 o T2 N0 M0) y 10% no clasificable. La mediana de la concentración de testosterona al inicio en los grupos de tratamiento fue de 408 ng/dL.

La medida de la variable de eficacia principal fue la tasa de castración médica definida como lograr y mantener supresión de la testosterona sérica a niveles de castración (< 50 ng/dL) al día 29 hasta las 48 semanas de tratamiento. Otros criterios de valoración incluyeron las tasas de castración el día 4 y 15 y las tasas de castración con testosterona < 20 ng/dL al día 15.

Los resultados de eficacia se muestran en la [Tabla 3](#) y el curso temporal del cambio porcentual desde el inicio en la supresión de la testosterona por parte del ORGOVYX y la leuprolida durante el período de tratamiento de 48 semanas se muestra en la [Figura 2](#).

Tabla 3: Tasas de castración médica (concentraciones de testosterona < 50 ng/dL) desde el día 29 hasta la semana 48 en HERO

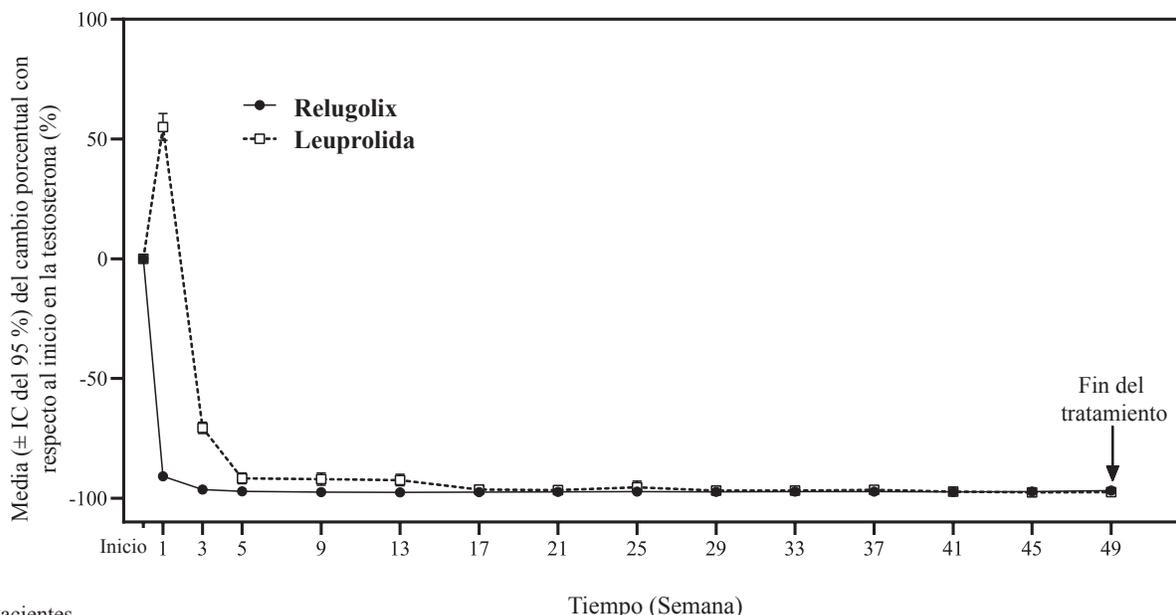
	ORGOVYX 360/120 mg (N = 622)^b	Acetato de leuprolida 22.5 u 11.25 mg^a (N = 308)^b
Tasa de castración (IC del 95%) ^c	96.7% (94.9%, 97.9%)	88.8% (84.6%, 91.8%)

^aLa dosis de 11.25 mg es un régimen posológico que no está recomendado para esta indicación en los EE. UU. La tasa de castración del subgrupo de pacientes que recibieron 22.5 mg de leuprolida (n = 264) fue del 88.0% (IC del 95%: 83.4%, 91.4%).

^bDos pacientes en cada grupo no recibieron el tratamiento del estudio y no fueron incluidos.

^cEstimaciones de Kaplan-Meier dentro del grupo.

Figura 2: Media (IC del 95%) del cambio porcentual con respecto al inicio en las concentraciones de testosterona desde el inicio hasta la semana 49 por grupo de tratamiento en HERO



Pacientes evaluables, n	Tiempo (Semana)													
Relugolix	605	599	606	599	594	588	587	584	580	569	561	557	554	547
Leuprolida	292	293	295	294	293	289	291	283	275	275	274	268	263	257

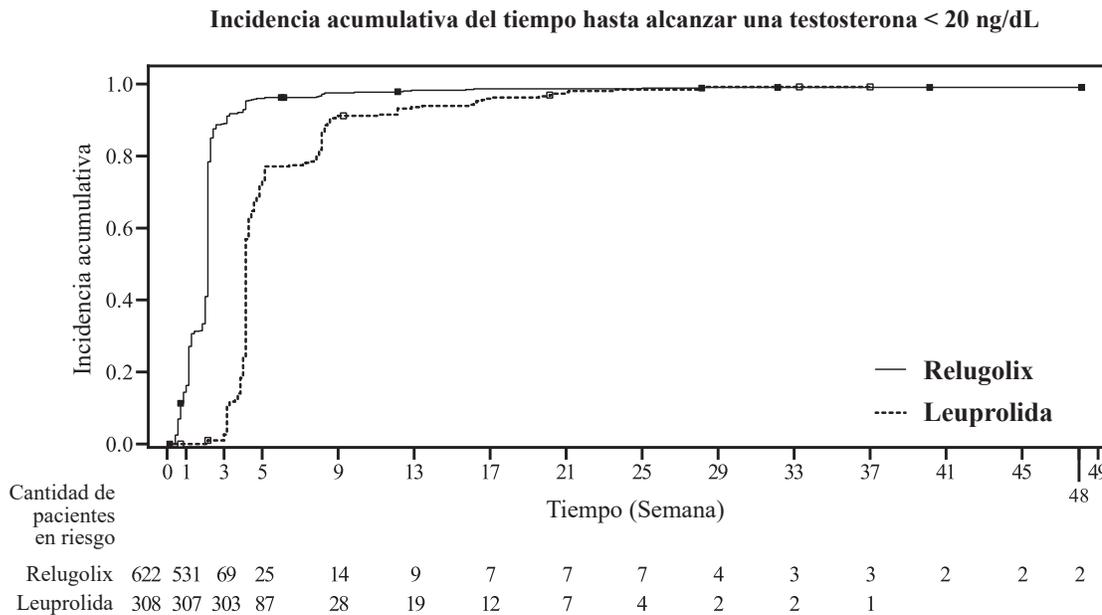
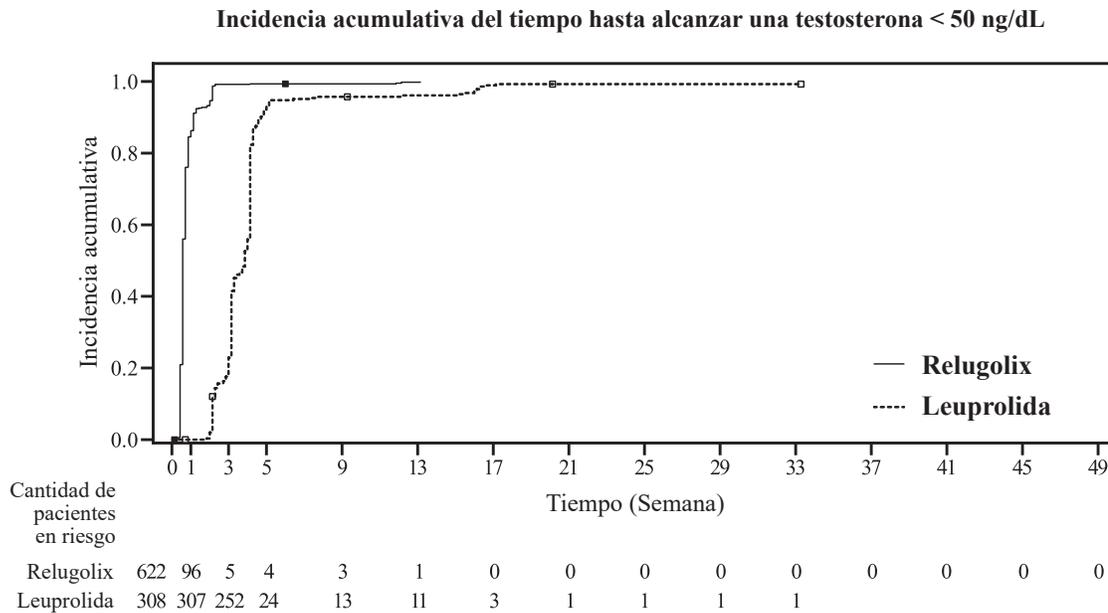
Los porcentajes de pacientes que alcanzaron los niveles de castración médica de testosterona < 50 ng/dL y < 20 ng/dL dentro de los primeros 29 días de tratamiento se resumen en la [Tabla 4](#) y las incidencias acumulativas del tiempo hasta la testosterona < 50 ng/dL o < 20 ng/dL se muestran en la [Figura 3](#).

Tabla 4: Porcentaje de pacientes que alcanzan disminuciones de testosterona dentro de los primeros 29 días en HERO^a

	Testosterona < 50 ng/dL		Testosterona < 20 ng/dL	
	ORGOVYX (N = 622)	Acetato de leuprolida (N = 308)	ORGOVYX (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%

^aEstimaciones de Kaplan-Meier dentro del grupo.

Figura 3: Incidencia acumulativa del tiempo hasta alcanzar una testosterona < 50 ng/dL y < 20 ng/dL en HERO



En el ensayo clínico, los niveles de PSA se monitorearon y redujeron en promedio en un 65% dos semanas después de la administración de ORGOVYX, 83% después de 4 semanas, 92% después de 3 meses y permanecieron suprimidos durante las 48 semanas de tratamiento. Estos resultados de PSA se deben interpretar con precaución debido a la heterogeneidad de la población de pacientes estudiados. No se observó evidencia de que la rapidez de declinación del PSA se relacione con un beneficio clínico.

Se llevó a cabo un subestudio en 137 pacientes que no recibieron terapia de privación de andrógenos posterior durante al menos 90 días después de la interrupción del ORGOVYX. Según los análisis de Kaplan-Meier, el 55% de los pacientes alcanzó niveles de testosterona por encima del límite inferior del rango normal (> 280 ng/dL) o del valor inicial a los 90 días después de la interrupción del ORGOVYX.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

Los comprimidos de 120 mg están recubiertos de película, son de color rojo claro, y tienen forma oval y la inscripción en bajo relieve “R” en un lado y “120” en el otro lado; se suministran en dos configuraciones, frascos y blísteres. Cada frasco (NDC 72974-120-01) contiene 30 comprimidos y un desecante, y está cerrado con una tapa sellada por inducción a prueba de niños. Las tarjetas de blísteres contienen nueve comprimidos envasados en una caja de cartón (NDC 72974-120-02). Cada comprimido de ORGOVYX contiene 120 mg de relugolix.

Almacenamiento y manipulación

- Guarde ORGOVYX a temperatura ambiente. No lo guarde a más de 30 °C (86 °F).
- Entréguelo a los pacientes en el envase original solamente.
- En el caso de los frascos, mantenga el recipiente bien cerrado después de abrirlo por primera vez.
- Mantener lejos del alcance de los niños.

Deseche los medicamentos no utilizados a través de un servicio de recolección, si existe. De lo contrario, siga las instrucciones de la FDA para desechar los medicamentos con la basura doméstica, www.fda.gov/drugdisposal. NO los arroje por el inodoro.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Recomiende al paciente que lea la ficha técnica aprobada por la FDA (Información para el paciente).

Prolongación del intervalo QT/QTc

- Indique a los pacientes que el tratamiento con la terapia de privación de andrógenos con ORGOVYX puede prolongar el intervalo QT. Informe a los pacientes acerca de los signos y síntomas de la prolongación del intervalo QT. Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de signos o síntomas de prolongación del intervalo QT [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Hipersensibilidad

- Informe a los pacientes de que si han experimentado hipersensibilidad grave a relugolix o a cualquiera de los componentes del producto, ORGOVYX está contraindicado [*consulte Contraindicaciones (4)*].
- Informe a los pacientes de que ORGOVYX puede causar reacciones de hipersensibilidad graves que incluyen angioedema [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Aconseje a los pacientes que experimenten cualquier síntoma de hipersensibilidad que interrumpan ORGOVYX y se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica.

Privación de andrógenos

- Informe a los pacientes sobre las reacciones adversas relacionadas con la terapia de privación de andrógenos con ORGOVYX, como sofocos, rubor en la piel, aumento de peso, disminución del deseo sexual y dificultades con la función eréctil [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Toxicidad embrionofetal

- Informe a los pacientes que ORGOVYX puede ser perjudicial para un feto en desarrollo y que puede causar la pérdida del embarazo.
- Indique a los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que usen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 2 semanas después de la última dosis de ORGOVYX [*consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

Infertilidad

- Informe a los pacientes que ORGOVYX puede causar infertilidad [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Fabricado para: Sumitomo Pharma America, Inc., Marlborough, MA 01752

214621-MS-004

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ORGOVYX (or-GO-vix)
(relugolix)
Comprimidos

¿Qué es ORGOVYX?

ORGOVYX es un medicamento de venta con receta utilizado en adultos para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. No se sabe si ORGOVYX es seguro o efectivo en mujeres. No se sabe si ORGOVYX es seguro o efectivo en niños.

No tome ORGOVYX si ha tenido una reacción alérgica grave a relugolix o a cualquiera de los ingredientes de ORGOVYX. Consulte al final de esta Información para el paciente la lista completa de los ingredientes de ORGOVYX.

Antes de tomar ORGOVYX, dígame al proveedor de atención médica todos los problemas de salud que tenga, incluso si usted:

- Tiene algún problema del corazón, incluida una afección llamada síndrome de QT prolongado.
- Está embarazada o planea embarazarse. ORGOVYX puede dañar a su bebé no nacido y causar la pérdida del embarazo (aborto).
- Tiene una pareja que está embarazada o puede quedar embarazada.
 - Los hombres que tienen parejas de sexo femenino que pueden quedar embarazadas deben usar métodos efectivos para el control de la natalidad (anticonceptivos) durante el tratamiento con ORGOVYX y durante 2 semanas después de la última dosis de ORGOVYX.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si ORGOVYX pasa a la leche materna.

Dígale a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que usa, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Usar ORGOVYX con algunos otros medicamentos puede afectar la forma en que ORGOVYX funciona o puede causar efectos secundarios.

No debe comenzar ni suspender ningún medicamento antes de hablar con el proveedor de atención médica que le recetó ORGOVYX.

Conozca los medicamentos que usa. Tenga preparada una lista de los medicamentos para mostrársela a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando recibe un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar ORGOVYX?

- Tome ORGOVYX exactamente como le diga el proveedor de atención médica.
- Tome 3 tabletas de ORGOVYX su primer día de tratamiento. Después, tome 1 tableta de ORGOVYX cada día.
- Tome ORGOVYX aproximadamente a la misma hora cada día.
- Tome ORGOVYX con o sin alimentos.
- Trague las tabletas de ORGOVYX enteras. No triture ni mastique las tabletas.
- Su profesional de atención médica posiblemente le cambie la dosis si es necesario.
- **No cambie su dosis ni deje de tomar ORGOVYX sin hablar primero con su proveedor de atención médica.**
- Si omite una dosis de ORGOVYX, tómela tan pronto como lo recuerde. Si omitió la dosis por más de 12 horas, no debe tomar la dosis omitida. Tome su siguiente dosis en el horario habitual al día siguiente.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ORGOVYX?

ORGOVYX puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **Cambios en la actividad eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT).** Posiblemente su proveedor de atención médica controle los niveles de sales corporales (electrolitos) y la actividad eléctrica de su corazón durante el tratamiento con ORGOVYX. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene algún signo o síntoma de prolongación del intervalo QT, entre ellos:
 - mareos
 - desmayos
 - sensación de que su corazón late fuerte o en forma acelerada (palpitaciones)
 - dolor en el pecho
- **Reacciones alérgicas.** Deje de tomar ORGOVYX e informe a su proveedor de atención médica u obtenga ayuda médica de emergencia de inmediato si tiene algún signo o síntoma de una reacción alérgica, incluidos:
 - hinchazón de la cara, los labios, la lengua, la garganta o dificultad para tragar
 - dificultad para respirar
 - urticaria (ronchas elevadas), erupción cutánea o enrojecimiento en todo el cuerpo

Los efectos secundarios más frecuentes de ORGOVYX incluyen:

- sofocos
- aumento de los niveles de azúcar en sangre
- aumento de los niveles de grasas (triglicéridos) en la sangre
- dolor muscular y articular
- disminución de los niveles de hemoglobina en sangre
- aumento de las enzimas hepáticas
- cansancio
- estreñimiento
- diarrea

Otros efectos secundarios incluyen aumento de peso, disminución del interés sexual y problemas en la función eréctil. ORGOVYX puede causar problemas de fertilidad en los hombres, lo que puede afectar su capacidad para engendrar hijos. Consulte al proveedor de atención médica si esto le preocupa.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ORGOVYX.

Llame a su médico para recibir asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede reportar efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo guardar ORGOVYX?

- Guarde ORGOVYX a temperatura ambiente. No guarde ORGOVYX a más de 86 °F (30 °C).
- Conserve el frasco bien cerrado después de abrirlo por primera vez.
- El frasco de ORGOVYX contiene un desecante para ayudar a conservar su medicamento seco (protegerlo de la humedad). No retire el desecante del frasco.
- Deseche los medicamentos no utilizados a través de programas comunitarios de recolección de desechos cuando estén disponibles. Si no dispone de un programa comunitario de recolección de desechos, visite www.fda.gov/drugdisposal para obtener información sobre cómo desechar ORGOVYX correctamente.
- **No arroje ORGOVYX por el inodoro.**

Guarde ORGOVYX y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de ORGOVYX.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para fines diferentes a los indicados en la hoja de Información para el paciente. No use ORGOVYX para una afección para la que no se le recetó. No le dé ORGOVYX a otras personas, aun cuando tengan los mismos síntomas que tiene usted. Puede provocarles un daño. Puede pedir información sobre ORGOVYX escrita para profesionales de la salud a su farmacéutico o proveedor de atención médica.

¿Cuáles son los ingredientes de ORGOVYX?

Ingrediente activo: relugolix

Ingredientes inactivos: manitol, glucolato de almidón sódico, hidroxipropil celulosa, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, óxido férrico rojo y cera de carnauba.

Fabricado para: Sumitomo Pharma America, Inc., Marlborough, MA 01752

Para más información, dirijase a www.orgovyx.com o llame al 1-833-696-8268.

Esta información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

Modificado: 08/2023

214621-MS-004

ORG-US-2172-24 09/24