

GORAX

Relugolix 120 mg

Comprimidos Recubiertos

Vía Oral

Venta bajo receta archivada	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 aluminica	0,30 mg
Oxido de hierro amarillo	0,30 mg

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L02BX04 Antineoplásico e inmunomodulador.

INDICACIONES

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 avanzado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Relugolix es un antagonista del receptor de GnRH no peptídico que se une competitivamente a los receptores de GnRH de la hipófisis, reduciendo así la liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo-estimulante (FSH) y, en consecuencia, de testosterona.

Hormonales gonadales e hipofisarias

Relugolix reduce las concentraciones de LH, FSH y de testosterona después de la administración vía oral de la dosis recomendada de 360 mg y de la dosis de 120 mg una vez al día.

De 622 pacientes, el 56% tenía concentraciones de testosterona a niveles de castración (< 50 ng/dL) al primer punto de tiempo de muestreo en el día 4, y el 97% mantuvo niveles de testosterona similares a castración durante 48 semanas. En un sub-estudio de 137 pacientes que no recibieron terapia de privación de andrógenos posterior por al menos 90 días después de discontinuar el tratamiento con relugolix, la tasa de incidencia acumulada alcanzó concentraciones de testosterona por encima del límite inferior del rango normal (> 280 ng/dL) o el valor basal a los 90 días fue del 55%.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio QT/QTc completo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo -y positivo- (moxifloxacina de etiqueta abierta), de grupos paralelos, no se identificó ningún aumento del intervalo QTc medio > 10 ms después de la administración de dosis únicas de 60 o 360 mg de relugolix (0,2 ó 1 veces la dosis recomendada, respectivamente).

Farmacocinética

Después de la administración de dosis únicas en un rango desde 60 mg a 360 mg (0,17 a 1,17 a vez la dosis recomendada), el AUC desde el tiempo cero extrapolado al infinito (AUC_{0-∞}) y la concentración plasmática máxima observada (C_{max}) de relugolix aumentan aproximadamente de forma proporcional con 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), el AUC_{0-∞} de relugolix aumenta aproximadamente de forma proporcional con la dosis y la C_{max} aumenta más que proporcionalmente a la dosis. Después de la administración de una dosis única de 360 mg en pacientes, la media (± desviación estándar [± DS]) del AUC₀₋₂₄ y la C_{max} de relugolix fueron 985 (±

742) ng.hr/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 (± DS) de AUC₀₋₂₄ y la C_{max} de relugolix en estado estacionario fueron 407 (± 168) ng.hr/mL y 70 (± 65) ng/mL, respectivamente. La acumulación de relugolix tras la administración diaria es de aproximadamente el doble.

Absorción

Relugolix es un sustrato para el P-gp intestinal. El promedio (CV%) de la biodisponibilidad absoluta de relugolix es de aproximadamente un 12% (62%). La mediana (rango) T_{max} de relugolix es de 2.25 horas (0.5 a 5.0 horas).

Efecto en la comida

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

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de relugolix es del 68 al 71%, principalmente a la albúmina en menor medida a la glicoproteína ácida α1. La proporción media de sangre en plasma es de 0,78.

Eliminación

El promedio de vida media efectiva de relugolix es de 25 horas y el promedio de la vida media de eliminación terminal (CV%) es de 60,8 (11%) horas. El promedio (CV%) de aclaramiento total de relugolix es de 29.4 (15%) L/h y el clearance renal es de 8 L/h.

Metabolismo

Relugolix es metabolizado principalmente por CYP3A y en menor medida por CYP2C8 *in vitro*.

Excreción

Después de la administración de una dosis única de 80 mg de relugolix radiomarcado, aproximadamente el 81% de radioactividad se recuperó en heces (4.2% sin cambios) y el 4.1% en orina (2.2% sin cambios).

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de relugolix en base a la edad (45 a 91 años), raza/etnia (Asiáticos [19%], Raza blanca [71%], Americanos negros/africanos [6%]), al peso corporal (41 a 193 kg), insuficiencia renal leve a grave (clearance de creatinina [CrCl] de 15 a 89 mL/min, estimado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault), o insuficiencia hepática leve a grave (Child-Pugh A ó B). No se ha evaluado el efecto de la enfermedad renal en etapa terminal con o sin hemodiálisis o de la insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) en la farmacocinética de relugolix.

Estudios de interacciones medicamentosas

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 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 rosvastatina (sustrato de BCRP) cuando se co-administraron con relugolix.

Estudios in vitro

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

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* (Ames) ni clastogénico en el ensayo de aberración cromosomal *in vitro* realizado en

células pulmonares de hármsters chinos ni en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratas.

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 AUC).

Farmacología y/o toxicidad en animales

Se observó foslfolipidosis (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 foslfolipidosis a dosis ≥ 100 mg/kg (aproximadamente 18 veces la exposición humana a la dosis recomendada basada en el AUC). En un estudio de toxicidad en monos de 39 semanas, este efecto se observó 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 en humanos.

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 privación 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 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:

- Relugolix con dosis de 360 mg el primer día seguido de dosis diarias de 120 mg vía oral.
- Inyecciones subcutáneas de acetato de leuprolida 22.5 mg cada 3 meses.
- 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 M0 o cualquier T N1 M0), 28% localizado (T1 ó T2 N0 M0) 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 sérica a niveles 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/dl en el día 15. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 1.

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

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

^b Dos pacientes de cada grupo no recibieron el tratamiento en estudio y no fueron incluidos.

^c 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.

360 mm x 200 mm

correctida. Considerar monitoreos periódicos de electrocardiogramas y electrolitos.

Toxicidad embrio-fetal

La seguridad y eficacia de Relugolix no fue establecida en pacientes 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. En un estudio de reproducción en animales, la administración vía oral de relugolix a conejos gestantes durante el período 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 inglés). Se recomienda tanto para mujeres como para hombres en edad fértil o de potencial reproducción utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras se esté bajo tratamiento y por al menos 2 semanas después de la última dosis de Relugolix.

Pruebas de laboratorio

El tratamiento con Relugolix genera supresión del sistema gonadal pituitario. Los resultados de la prueba de diagnóstico de las funciones gonadotrópicas y gonadales hipofisarias realizadas durante y después de Relugolix pueden verse afectadas. El efecto terapéutico de Relugolix debe ser monitoreado midiendo las concentraciones séricas del antígeno prostático específico (PSA) de forma periódica. Si el PSA aumenta, se deberá dosar la concentración de testosterona sérica.

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 (C_{max}) de relugolix, lo cual puede generar un aumento del riesgo de reacciones adversas asociadas a Relugolix. Evitar la co-administración de Relugolix con inhibidores orales P-gp.

Si la co-administración es inevitable, tomar Relugolix primero, separando las dosis por al menos 6 horas, controlar a lo 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_{max} de relugolix, lo cual podría reducir los efectos de Relugolix. Evitar la co-administración de Relugolix con potentes inductores de P-gp y CYP3A combinado. Si la co-administración es inevitable, aumentar la dosis de Relugolix. Después de la discontinuación de los potentes inductores P-gp y CYP3A combinado, reanudar la dosis recomendada de Relugolix una vez al día.

Anticoncepción

Hombres

En 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.

Infertilidad

Hombres

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 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 durante el período 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 inglés). Advertir

a los pacientes sobre el potencial riesgo para el feto.

Información

Información en animales

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

Resumen del riesgo

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 están presentes en la leche materna de ratas.

Información

Información en animales

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 presentes en la leche materna en concentraciones de hasta 10 veces más altas que en el plasma 2 horas después de la dosis.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Relugolix no se estableció en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 622 pacientes que recibieron Relugolix en el estudio 1, el 81% tenía 65 años o más, mientras que el 35% tenía 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 45 a 91 años.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significantes son descriptas en otra parte del etiquetado:
•Prolongación del intervalo QT/QTc.

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos son llevados a cabo bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas de un fármaco observadas en ratas en los ensayos clínicos pueden no compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos para otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. La seguridad de Relugolix fue evaluada en el Estudio 1, un estudio clínico aleatorio (2:1), abierto, en pacientes adultos con cáncer de próstata avanzado. Los pacientes recibieron vía oral Relugolix con una dosis de 360 mg el primer día seguido de una dosis de 120 mg una vez al día de forma diaria (n = 622) o han recibido acetato de leuprolida administrado por inyección en dosis de 22,5 mg (n = 264) o 11,25 mg (n = 44) según las pautas locales cada 12 semanas (n = 308). El acetato de leuprolida 11,25 mg es un régimen de dosificación que no está recomendado para esta indicación en EE.UU. Entre los pacientes que recibieron Relugolix, el 91% fue expuesto por al menos 48 semanas. Noventa y nueve (16%) pacientes recibieron radioterapia concomitante y 17 (3%) pacientes recibieron enzalutamida concomitante con Relugolix.

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 12% de pacientes que recibieron Relugolix. Estas reacciones adversas graves en ≥ 0.5% de pacientes incluyeron infarto de miocardio (0.8%), lesión renal aguda (0.6%), arritmia (0.6%), hemorragia (0.6%), e infección del tracto urinario (0.5%). Reacciones adversas fatales ocurrieron en el 0.8% de pacientes que recibieron Relugolix incluyendo cáncer de pulmón metastásico (0.3%), infarto de miocardio (0.3%), y lesión renal aguda (0.2%). Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular tanto mortales como no mortales fueron reportados en el 2.7% de pacientes que recibieron Relugolix.

Se produjo la suspensión permanente de Relugolix debido a una reacción adversa en el 3.5% de pacientes. Las reacciones adversas que requirieron de la suspensión permanente de Relugolix en ≥ 0.3% de pacientes incluyó bloqueo auriculoventricular (0.3%), falla cardíaca (0.3%), hemorragia (0.3%), transaminasas elevadas (0.3%), dolor abdominal (0.3%), y neumonía (0.3%).

Se produjeron interrupciones de las dosis de Relugolix debido a una reacción adversa

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

	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 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 privación 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 continúa 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 olvidada y tomar directamente la dosis siguiente.

Si el tratamiento con Relugolix es interrumpido por más de 12 días, reiniciar Relugolix con una dosis de 360 mg el primer día, y continuar con una dosis de 120 mg una vez al día.

En pacientes tratados por cáncer de próstata con agonistas y antagonistas del receptor GnRH, el tratamiento generalmente se continúa 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.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Prolongación del intervalo QT/QTc

La terapia de privación de andrógenos, como es el caso de Relugolix, puede prolongar el intervalo QT/QTc. Los médicos deberán evaluar los beneficios de la terapia de privación de andrógenos por sobre los potenciales riesgos en aquellos pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, o anomalidades electrofíscas frecuentes y en pacientes que toman fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT. Cualquier anomalidad electrofíscica debe ser



VARIFARMA