

ENZALUXANE

Enzalutamida 40 mg – 80 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de ENZALUXANE 40 mg contiene:

Principio activo: Enzalutamida 40 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 509,90 mg; Dióxido de silicio coloidal 5,00 mg; Butilhidroxitolueno 0,06 mg; Opadry II Blanco 13,00 mg (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco)

Cada comprimido recubierto de ENZALUXANE 80 mg contiene:

Principio activo: Enzalutamida 80 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 1019,80 mg; Dióxido de silicio coloidal 10,00 mg; Butilhidroxitolueno 0,12 mg; Opadry II Blanco 26,00 mg (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonistas de hormonas y agentes relacionados. Antiandrógenos. Código ATC: L02BB04

INDICACIONES

- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de privación de andrógenos
- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo
- Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada
- Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Se sabe que el cáncer de próstata es sensible a los andrógenos y responde a la inhibición de la señalización de los receptores androgénicos. La señalización de los receptores androgénicos sigue favoreciendo la progresión de la enfermedad, aunque las concentraciones séricas de andrógenos sean bajas o incluso indetectables. La estimulación del crecimiento de la célula tumoral a través del receptor androgénico requiere la localización nuclear y unión al ADN. La enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. La enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, inhibe la translocación nuclear de

los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado al ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos. El tratamiento con enzalutamida reduce el crecimiento de las células de cáncer de próstata, y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión tumoral. En estudios preclínicos, la enzalutamida carece de actividad agonista de los receptores androgénicos.

ACCIÓN FARMACOCINÉTICA

Se evaluó la farmacocinética de la enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata y en sujetos sanos de sexo masculino. La semivida terminal media ($t_{1/2}$) para la enzalutamida en pacientes luego de una única dosis oral es de 5,8 días (intervalo de 2,8 a 10,2 días), y en aproximadamente un mes se alcanza un estado de equilibrio. Con la administración oral diaria, la enzalutamida se acumula aproximadamente 8,3 veces en relación con una dosis única. Las fluctuaciones diarias en las concentraciones plasmáticas son bajas (cociente entre pico y valle de 1,25). La depuración de la enzalutamida se realiza, principalmente, a través del metabolismo hepático, mediante la producción de un metabolito activo, igual de activo que la enzalutamida, que circula en aproximadamente la misma concentración plasmática que la enzalutamida.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de la enzalutamida en pacientes se observan entre 1 y 2 horas después de la administración. Según un estudio de equilibrio de masa en seres humanos, se calcula que la absorción oral de la enzalutamida es de al menos 84,2%. La enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de salida P-gp o BCRP. En estado de equilibrio, los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ para la enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (coeficiente de variación [CV] del 23%) y 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (CV del 30%), respectivamente.

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente importante sobre el grado de absorción. En ensayos clínicos, enzalutamida se administró independientemente de los alimentos.

Distribución

El volumen aparente de distribución (V/F) medio de la enzalutamida en pacientes luego de una dosis única oral es de 110 litros (CV del 29%). El volumen de distribución de la enzalutamida es mayor que el volumen de agua corporal total, lo que indica una amplia distribución extravascular. Los estudios realizados en roedores indican que la enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Entre 97% y 98% de la enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. El metabolito activo se une en un 95% a las proteínas plasmáticas. No hubo desplazamiento de la unión de proteínas entre enzalutamida y otros fármacos con gran afinidad de unión (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) in vitro.

Metabolismo

La enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). La enzalutamida es metabolizada por CYP2C8 y, en menor grado, por CYP3A4/5, los cuales participan en la formación del metabolito activo. In vitro, la N-desmetil enzalutamida se metaboliza al metabolito ácido carboxílico por la carboxilesterasa 1, que también

desempeña una función menor en el metabolismo de la enzalutamida al metabolito ácido carboxílico. La N-desmetil enzalutamida no fue metabolizada por los CYP in vitro. En condiciones de uso clínico, la enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4, un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos clínicamente significativos sobre CYP2C8.

Eliminación

La depuración aparente media (CL/F) de la enzalutamida en pacientes oscila entre 0,520 y 0,564 l/h.

Luego de la administración oral de ¹⁴C-enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recuperó 77 días después de la administración de la dosis: 71,0% se recuperó en la orina (principalmente en forma de metabolito inactivo, con cantidades mínimas de enzalutamida y del metabolito activo) y el 13,6%, en las heces (0,39% de la dosis en forma de enzalutamida inalterado).

Los datos in vitro indican que la enzalutamida no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3 ni OCT1; y que la N-desmetil enzalutamida no es un sustrato de P-gp ni de BCRP.

Los datos in vitro indican que la enzalutamida y sus metabolitos principales no inhiben los siguientes transportadores en concentraciones clínicamente relevantes: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 u OAT1.

Linealidad

No se observan desviaciones importantes en el intervalo de dosis de 40 mg a 160 mg con respecto a la proporcionalidad de la dosis. Los valores de la $C_{mín}$ de la enzalutamida y su metabolito activo en estado de equilibrio en pacientes concretos permanecieron constantes durante más de un año de terapia prolongada, lo que indica una farmacocinética lineal en función del tiempo una vez que se alcanza el estado de equilibrio.

Poblaciones especiales

Género

El uso de enzalutamida no se encuentra indicado en mujeres. No se realizaron estudios en mujeres.

Población geriátrica

No se observó un efecto clínicamente relevante de la edad en la farmacocinética de la enzalutamida.

Raza

La mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos (> 84%) eran de raza blanca. En base a los datos farmacocinéticos de un estudio en pacientes japoneses con cáncer de próstata, no hay diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre los japoneses y los de raza blanca. Los datos disponibles son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de la enzalutamida en otras razas.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal. Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con una creatinina sérica > 177 μ mol/l (2 mg/dl). Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar

la dosis en los pacientes con valores calculados de depuración de creatinina (CrCL) ≥ 30 ml/min (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). No se ha evaluado el uso de la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCL} < 30$ ml/min) ni con enfermedad renal en fase terminal, y se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que la enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto marcado en la exposición total a la enzalutamida o a su metabolito activo. La semivida del fármaco, sin embargo, fue del doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los controles sanos (10,4 días frente a 4,7 días), lo cual esta posiblemente relacionado con un aumento en la distribución tisular.

La farmacocinética de la enzalutamida se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática inicial leve, moderada o grave (clases A, B o C de Child-Pugh, respectivamente), comparado con controles sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave el AUC del metabolito activo N-desmetil enzalutamida fue similar a la encontrada en pacientes normales, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia leve y moderada, aunque se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave. Esto se debe a que otros estudios mostraron un incremento de enzalutamida libre del 34% del AUC con un descenso del 27% del metabolito activo libre en pacientes con insuficiencia hepática grave.

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro comprimidos de 40 mg o dos comprimidos de 80 mg de ENZALUXANE) en una sola dosis diaria por vía oral.

La castración médica con un análogo de LHRH debe continuarse durante el tratamiento de pacientes no castrados quirúrgicamente.

Si un paciente olvida tomar ENZALUXANE a la hora habitual, debe tomar la dosis prescrita lo más cerca posible de la hora habitual. Si un paciente olvida tomar la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual.

Si un paciente experimenta una toxicidad $\geq$ a grado 3 o una reacción adversa intolerable, la dosificación deberá suspenderse por una semana o hasta que los síntomas mejoren hasta $\leq$ a grado 2, y luego deberá reiniciarse a la misma dosis o a una dosis reducida (120 mg u 80 mg), si se justifica.

Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8

Se debe evitar en lo posible el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP2C8. Si se debe administrar de manera concomitante a un paciente un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración concomitante del inhibidor potente de CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor potente de CYP2C8.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C, respectivamente, de Child-Pugh). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto, se recomienda administrar con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en fase terminal.

Población pediátrica

No ha habido ningún uso relevante de la enzalutamida en la población pediátrica en la indicación de tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. ENZALUXANE no está indicado para su uso en niños y adolescentes.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

ENZALUXANE se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos no se deben masticar o disolver, se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

ENZALUXANE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la composición, en mujeres que estén o puedan quedar embarazadas y en menores de 18 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de convulsiones

Se debe tener precaución al administrar ENZALUXANE a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores de predisposición, entre ellos, lesión cerebral subyacente, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales, o alcoholismo. Además, el riesgo de convulsiones puede ser mayor en los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que reducen el umbral convulsivo. Interrumpa la administración de ENZALUXANE de manera permanente en pacientes que presenten una convulsión durante el tratamiento.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han comunicado casos infrecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en pacientes tratados con enzalutamida. El PRES es un trastorno neurológico infrecuente y reversible que puede presentarse con síntomas de evolución rápida que incluyen convulsiones, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES requiere la confirmación mediante gammagrafías cerebrales, preferentemente mediante resonancia magnética (MRI). Se recomienda suspender la administración de ENZALUXANE en pacientes que presenten PRES.

Uso concomitante con otros medicamentos

ENZALUXANE es un potente inductor enzimático que puede producir la pérdida de eficacia de muchos medicamentos utilizados habitualmente. Por lo tanto, se deben revisar los medicamentos concomitantes cuando se inicia el tratamiento con ENZALUXANE. En general, se debe evitar el uso concomitante de la ENZALUXANE con medicamentos que son sustratos sensibles de muchas enzimas metabolizadoras o transportadores si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y si no es posible realizar ajustes de dosis fácilmente en función de la supervisión de la eficacia o las concentraciones plasmáticas.

Administración concomitante con cumarinas

Se debe evitar la administración concomitante con warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínico. En caso de que ENZALUXANE se administre de manera concomitante con un anticoagulante metabolizado por CYP2C9 (como warfarina o acenocumarol), se debe realizar la monitorización adicional del índice internacional normalizado (INR).

Insuficiencia renal

Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que la enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática grave

Se ha observado un aumento en la semivida del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave, lo cual esta posiblemente relacionado con un aumento en la distribución tisular. Se desconoce la importancia clínica de esta observación. No obstante, se prevé un tiempo prolongado para alcanzar las concentraciones en estado de equilibrio, y posiblemente aumenten el tiempo hasta alcanzar el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática.

Enfermedad cardiovascular reciente

Los estudios en fase 3 excluyeron a pacientes con infarto reciente de miocardio (en los 6 meses anteriores) o angina inestable (en los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA), excepto en caso de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión no controlada. Se debe tener en cuenta esto si se receta ENZALUXANE a estos pacientes.

Hipertensión arterial

En estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo se informaron casos de hipertensión arterial en un 11% de los pacientes que recibieron enzalutamida, y en un 4% en pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente sufrió una crisis hipertensiva. Los antecedentes de hipertensión fueron parejos en ambos grupos. La discontinuación del estudio debido al evento hipertensivo fue menor del 1% de los pacientes de cada grupo. Se desconoce si existe una relación causal entre enzalutamida e hipertensión. No se asoció la administración de enzalutamida a hipocalcemia ni a exceso de mineralocorticoides como retención hídrica. Los casos de hipertensión en pacientes que recibían enzalutamida fueron tratados exitosamente con las medidas antihipertensivas estándar.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado un alargamiento del intervalo QT durante el tratamiento con privación androgénica. El uso de medicación concomitante que prolongue el intervalo QT podría aumentar este riesgo, incluyendo el de Torsades de Pointes, lo que debe ser evaluado por el médico antes de comenzar el tratamiento con enzalutamida. Ejemplo de este tipo de medicamentos son los antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramida), de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.

Uso con quimioterapia
No se han establecido la seguridad y la eficacia del uso concomitante de enzalutamida con quimioterapia citotóxica. La administración concomitante de la enzalutamida no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del docetaxel intravenoso. Sin embargo, no puede excluirse un aumento de los casos de neutropenia inducida por el docetaxel.

Caídas / Fracturas no patológicas

En dos estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo se produjeron caídas (o lesiones relacionadas con caídas) en un 9% de los pacientes tratados con enzalutamida y en un 4% en los pacientes tratados con placebo. Las caídas no estaban relacionadas con pérdida de conocimiento ni con convulsiones. Las lesiones por caídas fueron más graves en el grupo de pacientes tratados con enzalutamida y consistieron en fracturas no patológicas, lesiones articulares y hematomas. Las caídas en el grupo tratado con enzalutamida ocurrieron en su mayoría dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. En ambos grupos (enzalutamida y placebo) la frecuencia de caídas aumentó con la edad de los pacientes. Si bien se desconoce el factor causal común de las caídas, las mismas se atribuyeron a diversos factores, como debilidad por privación de andrógenos o uso concomitante con otros medicamentos. La mayoría de las caídas fueron catalogadas como accidentales o mecánicas y coincidieron con una tendencia al aumento de las fracturas no patológicas que se informaron después de 6 meses de tratamiento. Aproximadamente 50% de los pacientes con fracturas no patológicas, habían sufrido una caída durante los 14 días anteriores. A su vez, las caídas y fracturas no patológicas asociadas fueron algo más frecuentes con los mayores tiempos de exposición al tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida, que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de ENZALUXANE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada, ya que se han notificado eventos psiquiátricos y neurológicos, incluidas convulsiones. Los pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores de predisposición deben ser advertidos del riesgo de conducir o utilizar máquinas. No se han realizado estudios para determinar los efectos de la enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen las exposiciones a la enzalutamida

Inhibidores de CYP2C8

CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Luego de la administración oral de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente de CYP2C8, a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida aumentó el 326%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ de la enzalutamida disminuyó el 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó el 77%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó el 19%. Se deben evitar o se deben usar con precaución los inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo) durante el tratamiento con ENZALUXANE.

Si se debe administrar de manera concomitante a los pacientes un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día.

Inhibidores de CYP3A4

CYP3A4 desempeña una función secundaria en el metabolismo de la enzalutamida. Luego de la administración oral de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente de CYP3A4, a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida aumentó el 41%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se mantuvo inalterada. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó el 27%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ quedó nuevamente inalterada. No es necesario ajustar la dosis al administrar ENZALUXANE de manera concomitante con inhibidores de CYP3A4.

Inductores de CYP2C8 y CYP3A4

Luego de la administración oral de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado de CYP2C8 e inductor potente de CYP3A4, a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida más el metabolito activo disminuyó el 37%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ permaneció inalterada. No es necesario ajustar la dosis al administrar ENZALUXANE de manera concomitante con inductores de CYP2C8 o CYP3A4.

Sin embargo, se sugiere evitar el uso concomitante de inductores con índice terapéutico estrecho (ej. alfentalino, ciclosporina, ergotamina, dihidroergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tracolimus).

Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan pueden disminuir el nivel plasmático de enzalutamida pudiendo requerir un aumento de dosis de ésta, si no puede evitarse el uso concomitante de estos inductores enzimáticos.

Posibilidad de que la enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores. Por lo tanto, se prevé la interacción con muchos medicamentos habituales que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial y conducir a la pérdida del efecto clínico o a su reducción. Existe también un riesgo de formación incrementada de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGT, enzimas de conjugado glucurónido). La proteína de transporte P-gp podría también ser inducida, y probablemente otros transportadores también, por ejemplo, la proteína 2

asociada a la resistencia a multifármacos (MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Estudios in vivo han demostrado que la enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. La administración concomitante de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles de CYP a pacientes con cáncer de próstata produjo una disminución del 86% del AUC del midazolam (sustrato de CYP3A4), del 56% del AUC de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) y del 70% del AUC del omeprazol (sustrato de CYP2C19). También es posible que se haya producido la inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico en pacientes con CRPC metastásico, enzalutamida (160 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). El AUC del docetaxel disminuyó el 12% [cociente de las medias geométricas (GMR) = 0,882 (CI del 90%: 0,767; 1,02)], mientras que la C_{máx} disminuyó el 4% [GMR = 0,963 (CI del 90%: 0,834; 1,11)].

Se prevén interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o el transporte activo. Si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y los ajustes de la dosis no son realizados con facilidad en base a la monitorización de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas, estos medicamentos deben ser evitados o usados con precaución. Se sospecha que el riesgo de daño hepático después de la administración de paracetamol es superior en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos.

Los medicamentos que pueden ser afectados incluyen, entre otros, los siguientes grupos:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos antineoplásicos (p. ej., cabazitaxel)
- Anticoagulantes (p. ej., acenocumarol, warfarina)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Betabloqueadores (p. ej., bisoprolol, propranolol)
- Benzodiacepinas (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Bloqueadores del canal de calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivirales para el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Moduladores de la respuesta inmunitaria (p. ej., ciclosporina, tacrolimus)
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Agentes tiroideos (p. ej., levotiroxina)

Es posible que todo el potencial de inducción de la enzalutamida no se produzca hasta aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, cuando se alcanzan las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de la enzalutamida, aunque algunos efectos de inducción pueden ser evidentes antes. Se debe evaluar a los pacientes que toman medicamentos que son sustratos de CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 para detectar la posible pérdida de efectos farmacológicos (o el aumento de los

efectos en casos donde se formen metabolitos activos) durante el primer mes del tratamiento con enzalutamida, y se debe considerar el ajuste de la dosis cuando corresponda. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de la enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida.

Sustratos de CYP1A2 de CYP2C8

La enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó un cambio clínicamente significativo en el AUC ni en la $C_{máx}$ de la cafeína (sustrato de CYP1A2) o de la pioglitazona (sustrato de CYP2C8). El AUC de la pioglitazona aumentó el 20%, mientras que la $C_{máx}$ se redujo el 18%. El AUC y la $C_{máx}$ de la cafeína disminuyeron el 11% y 4%, respectivamente. No está indicado ajustar la dosis al administrar ENZALUXANE de manera concomitante con sustratos de CYP1A2 o de CYP2C8.

Sustratos de la P-gp

Los datos in vitro indican que la enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida, la glucoproteína P (P-gp). El efecto de la enzalutamida sobre sustratos de la P-gp no se ha evaluado in vivo; sin embargo, en condiciones de uso clínico, la enzalutamida puede ser un inductor de la P-gp mediante la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la P-gp (p. ej., colchicina, dabigatran etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran de manera concomitante con ENZALUXANE, y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

Según los datos obtenidos in vitro, no se puede descartar la inhibición de BCRP y MRP2 (en el intestino) ni del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) o el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). En teoría, la inducción de estos transportadores también es posible, y el efecto neto se desconoce actualmente.

Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir Torsades de pointes, tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. deben ser cuidadosamente evaluados.

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

Los alimentos no tienen un efecto de significancia clínica sobre el grado de exposición a la enzalutamida. En ensayos clínicos, enzalutamida se administró independientemente de los alimentos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

No hay datos relativos al uso de enzalutamida en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar la pérdida del embarazo si lo toma una mujer embarazada.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y durante los 3 meses posteriores. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Embarazo

ENZALUXANE no está indicada en mujeres. ENZALUXANE está contraindicada en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.

Lactancia

ENZALUXANE no está indicada en mujeres. Se desconoce si la enzalutamida está presente en la leche humana. La enzalutamida y/o sus metabolitos se secretan en la leche de ratas.

Fertilidad

Los estudios realizados con animales mostraron que la enzalutamida afectó el aparato reproductor de ratas y perros machos. Teniendo en cuenta los estudios de toxicidad en animales la enzalutamida puede perjudicar la fertilidad de los pacientes varones con capacidad reproductiva.

CARCINOGENIA, MUTAGÉNESIS Y FOTOTOXICIDAD

La enzalutamida no indujo mutaciones en el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) y no fue clastogénico ni en el ensayo citogenético in vitro con células de linfoma de ratón ni en el ensayo in vivo de micronúcleos de ratón. No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinógeno de la enzalutamida. La enzalutamida no presentó fototoxicidad in vitro.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, cefalea e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, fracturas no patológicas, trastorno cognitivo y neutropenia.

Se produjeron convulsiones en el 0,5% de los pacientes tratados con enzalutamida, 0,1% de los pacientes tratados con placebo y 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. No se conoce el mecanismo por el cual la enzalutamida puede disminuir el umbral de convulsiones, pero podría estar relacionado con datos obtenidos de estudios in vitro que indican que la enzalutamida y su metabolito activo se unen al canal de cloro activado por GABA y pueden inhibir su actividad.

Se han reportado casos infrecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más terapia de privación de andrógenos (TDA) presentaron cardiopatía isquémica, frente al 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TDA.

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); infrecuentes ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy infrecuentes ($< 1/10000$); frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados y posteriores a la comercialización

Clase de órganos y sistemas según MedDRA	Muy frecuentes ($> 1/10$)	Frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$)	Poco frecuentes ($> 1/1000$, $< 1/100$)	Desconocidos (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.			Leucopenia, neutropenia.	Trombocitopenia*.
Trastornos del sistema inmunológico.				Edema de cara, edema de lengua, edema de labio, edema faríngeo*.
Trastornos generales.	Astenia, fatiga.			
Trastornos psiquiátricos.		Ansiedad.	Alucinaciones visuales.	

Clase de órganos y sistemas según MedDRA	Muy frecuentes (> 1/10)	Frecuentes (> 1/100, <1/10)	Poco frecuentes (> 1/1000, <1/100)	Desconocidos (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso.	Cefalea.	Alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas.	Trastorno cognitivo, convulsiones.	Síndrome de encefalopatía posterior reversible*.
Trastornos cardíacos.		Cardiopatía isquémica.		Prolongación del intervalo QT*.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.		Ginecomastia.		
Trastornos vasculares.	Sofocos, hipertensión.			
Trastornos gastrointestinales.				Náuseas, vómitos, diarrea*.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.		Piel seca, prurito.		Erupción*.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.		Fracturas**.		Mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda*.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos		Caídas.		

* Notificaciones espontáneas procedentes de las notificaciones post comercialización.

**Incluyen todas las fracturas excepto las fracturas patológicas. Experiencia post comercialización.

Durante el uso posterior a la aprobación de enzalutamida se notificaron reacciones adversas *. Debido a que éstas reacciones fueron notificadas de forma voluntaria sobre una población de tamaño no conocido se carece de estadísticas para determinar en forma confiable la frecuencia del evento y la relación de causalidad con la exposición a la enzalutamida.

En caso de experimentar cualquier problema con este producto, el paciente puede completar el formulario que figura en el sitio web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT Responde al 0800-333-1234

SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto para ENZALUXANE. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con ENZALUXANE e iniciar medidas de apoyo generales teniendo en cuenta la semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden estar en mayor riesgo de convulsiones después de una sobredosis.

EN CASO DE SOBREDOSIS, ACUDA AL HOSPITAL MÁS CERCANO O
COMUNÍQUESE CON LOS CENTROS DE CONTROL DE INTOXICACIONES.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ tel: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS tel: (011) 4654-6648/4658-7777
CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA tel: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura ambiente no mayor de 25 °C, en su envase original. Proteger de la humedad.

PRESENTACIÓN

ENZALUXANE se suministra en comprimidos recubiertos para administración oral, disponible en las siguientes presentaciones:

ENZALUXANE 40 mg: Envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos. ENZALUXANE 80 mg: Envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE
FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTA SUPERVISIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 60.170

Laprida 43 – Avellaneda – Provincia de Buenos Aires.

Tel: (011) 5263 9727

Director Técnico: José Luis Cambiaso – Farmacéutico.

www.eczane.com.ar

Elaborador en: Laprida 43 – Avellaneda.

Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Última fecha: Septiembre 2024