

Hutus®

Enzalutamida

Capsulas blandas

Via de administración: Oral

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada cápsula blanda de **Hutus®** contiene:

Enzalutamida	40 mg
Glicéridos de caprylocaproyl macrogol-8	904,814 mg
Butilhidroxianisol	0,0905 mg
Butilhidroxitolueno	0,0950 mg

Composición de la cápsula blanda: gelatina, solución de sorbitol/glicerina (50:50), colorante verde FD y C N°3 (CI 42053), punzó 4R, colorante amarillo de quinolina (CI 47005), dióxido de titanio, glicerina, lecitina de soja, triglicéridos de cadena media, tinta negra con base de agua.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista de hormonas y agentes relacionados antiandrógenos. Código ATC: L02BB04

INDICACIONES

Hutus® está indicado para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS. PROPIEDADES

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. Independientemente de que las concentraciones séricas de andrógenos sean bajas o incluso indetectables, la señalización de los receptores androgénicos sigue favoreciendo la progresión de la enfermedad. La estimulación del crecimiento de la célula tumoral a través del receptor androgénico requiere localización nuclear y unión al ADN. La enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos de la vía de señalización del receptor androgénico. La enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos y, por consiguiente, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado del ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrogenos. 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.

Farmacocinética

La enzalutamida es poco soluble en agua. La solubilidad de la enzalutamida se aumenta mediante macroglicéricos de caprilcaproil como emulgente/surfactante. En estudios preclínicos, la absorción de la enzalutamida aumentó al disolverla en macroglicéricos de caprilcaproil.

Se evaluó la farmacocinética de la enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata y en sujetos sanos de sexo masculino. La vida media terminal ($t_{1/2}$) 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 el 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_{max}) 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_{max} para la enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 mcg/ml (coeficiente de variación [CV] del 23%) y 12,7 mcg/ml (CV del 30%), respectivamente.

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente importante sobre el grado de absorción. En estudios 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 reodores indican que la enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

Entre el 97% y 98% de la enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas, principalmente la albumina. El metabolito activo se une en un 95% a las proteínas plasmáticas. No hubo desplazamiento de la unión de proteínas entre la 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 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 CYP2C8 y CYP2C19 y carece de efectos de pertinencia clínica 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 radioactividad se recuperó en 77 días después de la administración de la dosis: 71% se recuperó en la orina (principalmente como el metabolito inactivo, con cantidades mínimas de enzalutamida y del metabolito activo) y el 13,6%, se recuperó en las heces (0,39% de la dosis como enzalutamida inalterada).

Los datos *in vitro* indican que la enzalutamida no es sustrato de OATP1B1, OATP1B3 ni OCT1, y que la N-desmetil enzalutamida no es un sustrato de P-gp, ni 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_{max} 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

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con una creatinina sérica > 117 mcmol/l (2 mg/dl). Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con valores calculados de aclaramiento 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 (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 hemodíalisis 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 vida media de la enzalutamida, sin embargo, fue el doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los controles sanos (10,4 días frente a 4,7 días), lo cual está posiblemente relacionado con un aumento en la distribución tisular. La farmacocinética de la enzalutamida se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática inicial leve (N = 6), moderada (N = 8) o grave (N = 8) (clases A, B o C de Child-Pugh, respectivamente), comparados con 22 sujetos de control emparejados con una función hepática normal. Luego de administrar una dosis oral única de 160 mg de enzalutamida, el AUC y la C_{max} de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia leve aumentaron el 5% y el 24%, respectivamente; el AUC y la C_{max} de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentaron el 29% y disminuyeron el 11%, respectivamente, y el AUC y la C_{max} de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia grave aumentaron el 5% y disminuyeron el 41%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC y la C_{max} en sujetos con insuficiencia leve aumentaron el 14% y 19%, respectivamente y el AUC aumento 14% y la C_{max} disminuyó el 17% en sujetos con insuficiencia moderada y el AUC aumento el 34% y la C_{max} disminuyó el 27% respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos de control sanos.

Raza

La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos controlados (>74%) eran de raza blanca. Con base en los datos farmacocinéticos de estudios en pacientes japoneses y chinos con cáncer de próstata, no hay diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre las poblaciones. Los datos disponibles son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de la enzalutamida en otras razas.

Ancianos

No se observó un efecto clínicamente relevante de la edad en la farmacocinética de la enzalutamida, en los análisis farmacocinéticos en la población geriátrica.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por especialistas médicos experimentados en el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro capsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria por vía oral. La castración medica con un análogo de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) debe continuarse durante el tratamiento de pacientes no castrados quirúrgicamente.

Si un paciente olvida tomar **Hutus®** 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 ≥ grado 3 o una reacción adversa intolerable, la dosificación deberá suspenderse por una semana o hasta que los síntomas mejoren hasta ≤ 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.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

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 vida media del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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.

Pacientes pediátricos

No ha habido ningún uso relevante de la enzalutamida en la población pediátrica en la indicación de tratamiento de hombres adultos con CRPC metastásico.

Forma de administración

Hutus® es un medicamento de administración por vía oral. Las capsulas blandas no se deben masticar, disolver ni abrir, sino que se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la composición.

Mujeres que estén o puedan quedar embarazadas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de convulsiones

El uso de enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsiones. La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que presentan convulsiones se debe tomar dependiendo del caso específico.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han comunicado casos infrecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en pacientes que reciben 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. Se recomienda suspender la administración de **Hutus®** en pacientes que presenten PRES.

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida 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 enzalutamida. En general, se debe evitar el uso concomitante de la enzalutamida 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.

Se debe evitar la administración concomitante con warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínicos. En caso de que enzalutamida 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 tres meses anteriores), insuficiencia cardiaca clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA), excepto en caso de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) ≥ 45%, bradicardia o hipertensión no controlada. Se debe tener en cuenta esto si se receta **Hutus®** a estos pacientes.

Uso de 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.

Excipientes

Hutus® contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar **Hutus®**.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad manifestadas por síntomas tales como erupción cutánea o edema en el rostro, la lengua, los labios o la faringe con la enzalutamida.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinas

Enzalutamida influye en la capacidad para conducir y utilizar maquinas, que puede manifestarse como eventos psiquiátricos y neurológicos, incluidas convulsiones. Los pacientes deben ser advertidos del posible riesgo de presentar un evento psiquiátrico o neurológico al conducir o utilizar maquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de la enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

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 del inhibidor potente de CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida aumento el 326%, mientras que la C_{max} de la enzalutamida disminuyo el 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumento el 77% mientras que la C_{max} disminuyo el 19%. Se deben evitar o se deben usar con precaución los inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej. gemfibrozilo) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar de manera concomitante a los pacientes un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe disminuir 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 del inhibidor potente de CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida aumento el 41%, mientras que la C_{max} se mantuvo inalterada. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumento el 27%, mientras que la C_{max} quedó nuevamente inalterada. No es necesario ajustar la dosis al administrar enzalutamida 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 mas el metabolito activo disminuyo el 37%, mientras que la C_{max} permaneció inalterada. No es necesario ajustar la dosis al administrar **Hutus®** de manera concomitante con inductores de CYP2C8 o CYP3A4. Posibilidad de que la enzalutamida afecte las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida en 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 disminución de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial y conducir a la pérdida del efecto clínico o a su disminución. Existe también un riesgo de formación aumentada de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y uridina 5'-difosfo-glucuronosil-transferasa (UGT, enzimas de conjugado glucuronido). 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 multifarmacos (MRP2), lo proteína de resistencia al cáncer de mama (BRCP) 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 de docetaxel disminuyo el 12% [cociente de las

medias geométricas (GMR) = 0,882 (CI del 90%: 0,767; 1,02)], mientras que la C_{max} 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 grupos de medicamentos que pueden ser afectados incluyen, entre otros los siguientes:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos antineoplásicos (p. ej., cabazitaxel)
- Antiépilépticos (p. ej., carbamazepina, donazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Antirrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propranolol)
- Bloqueantes de los canales de calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucocorticoides (p. ej., digoxina)
- Corticosteroides (p. ej., dexametasona, prednisona)
- Antivirales para el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Inmunodepresores (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- 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 de tratamiento con enzalutamida y se debe considerar el ajuste de la dosis cuando corresponda. Teniendo en cuenta la vida media 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 disminución 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 de pertinencia clínica en la AUC ni en la C_{max} de la cafeína (sustrato de CYP1A2) o de pioglitazona (sustrato de CYP2C8). El AUC de la pioglitazona aumentó el 20% mientras que la C_{max} se redujo el 18%. El AUC y la C_{max} de la cafeína disminuyeron 11% y 4%, respectivamente. No está indicado ajustar la dosis al administrar un sustrato de CYP1A2 o de CYP2C8 de manera concomitante con **Hutus®**.

Sustratos de la P-gp

Los datos *in vitro* indican que la enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida, la glicoproteína 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 intervalo 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 **Hutus®** y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

Según los datos *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.

Efectos de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida

Los alimentos no tienen un efecto de significancia clínica sobre el grado de exposición a la enzalutamida. En estudios 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 durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Embarazo

La enzalutamida no está indicada en mujeres.

La enzalutamida está contraindicada en mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas.

Hutus® no debe ser manipulado por personas que no sean el paciente y sus cuidadores, en particular, no debe ser manipulado por mujeres que estén o que puedan quedar embarazadas.

Lactancia

La enzalutamida 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.

Datos preclínicos sobre seguridad

El tratamiento con enzalutamida en ratas hembras preñadas produjo una mayor incidencia de muertes embrionofetales y cambios externos y óseos. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción con enzalutamida, pero en los estudios en ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas) se observó atrofia, aspermia/hipospermia e hipertrofia/hiperplasia en el aparato reproductor, en consonancia con la actividad farmacológica de enzalutamida. En estudios en ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), los cambios en los órganos reproductores relacionados con la enzalutamida fueron disminuciones del peso de los órganos con atrofia de la próstata y del epidídimo. En ratones (4 semanas) y perros (39 semanas), se observó hipertrofia y/o hiperplasia de las células de Leydig. Otros cambios en los tejidos reproductores fueron hipertrofia/hiperplasia de la hipófisis y atrofia de las vesículas seminales en ratas e hipospermia testicular y degeneración de los túbulos seminíferos en perros. Se observaron diferencias en función del sexo en las glándulas mamarias de la rata (atrofia en el macho e hiperplasia lobulillar en la hembra). Los cambios en los órganos reproductores en ambas especies fueron consecuentes con la actividad farmacológica de la enzalutamida y se revirtieron o se resolvieron parcialmente después de un periodo de recuperación de 8 semanas. No hubo otros cambios importantes en la biología clínica o histopatología en ningún otro sistema de órganos, incluido el hígado, en ninguna de las especies.

Estudios en ratas preñadas han demostrado que la enzalutamida y/o sus metabolitos pasan al feto. Después de la administración oral de enzalutamida radiomarcada con C-14 a ratas en el decimocuarto día de preñez en una dosis de 30 mg/kg (aproximadamente 1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radioactividad máxima en el feto se alcanzó al cabo de 4 horas de la administración y fue menor que en el plasma materno con una relación tejido /plasma de 0,27. La radioactividad en el feto disminuyó a 0,08 veces la concentración máxima al cabo de 72 horas de la administración. Estudios en ratas lactantes han demostrado que la enzalutamida y/o sus metabolitos se secretan en la leche de rata. Después de la administración oral de enzalutamida radiomarcada con C-14 a ratas lactantes en una dosis de 30 mg/kg (aproximadamente 1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radioactividad máxima en la leche se alcanzó al cabo de 4 horas de la administración y fue hasta 3,54 veces mayor que la del plasma materno. Los resultados de los estudios también han demostrado que la enzalutamida y/o sus metabolitos pasan a través de la leche a los tejidos de las crías de rata lactantes y son posteriormente eliminados.

La enzalutamida fue negativa para la genotoxicidad en una serie de pruebas habituales *in vitro* e *in vivo*. En un estudio de 6 meses de duración en ratones transgénicos rasH2, la enzalutamida no presentó potencial carcinogénico (ausencia de hallazgos neoplásicos) en dosis de hasta 20 mg/kg por día (AUC_{24h}, aproximadamente 317 mcg.h/ml), lo cual generó niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica (AUC_{24h} 322 mcg.h/ml) en pacientes con mCRPC que recibían 160 mg, por día. La administración diaria de enzalutamida a ratas durante dos años en dosis de 10 - 100 mg/kg/día produjo un aumento en la incidencia de distintos tipos de tumores, la mayoría benignos. De ellos, los más prominentes fueron tumores benignos de las células de Leydig, papiloma de vejiga y carcinoma de vejiga urinaria. Se espera la aparición de tumores benignos de las células de Leydig de acuerdo con las propiedades farmacológicas de este fármaco antiandrogénico, y no se consideran pertinentes para los seres humanos. Se espera la aparición de papiloma de vejiga y carcinoma de la vejiga urinaria debido a la irritación local y continua del epitelio causada por cristales o cálculos en la orina de las ratas. Otros tumores, que también pueden estar relacionados con la farmacología primaria, incluyen fibroadenoma de las glándulas mamarias y timoma benigno en los machos, tumores benignos de las células de la granulosa en los ovarios de las hembras y adenoma de la hipófisis *pars distalis* en ambos sexos. Los niveles de exposición alcanzados en este estudio en las ratas macho a la semana 26 en dosis de 100 mg/kg por día para la enzalutamida más sus metabolitos activos M1 y M2 (AUC_{24h}; enzalutamida aproximadamente 457 mcg.h/ml, M1 aproximadamente 321 mcg.h/ml, M2 aproximadamente 35 mcg.h/ml) fueron inferiores o similares a los de los pacientes con cáncer de próstata que recibían la dosis recomendada (160 mg/día) de enzalutamida (AUC_{24h}; enzalutamida aproximadamente 322 mcg.h/ml, M1 aproximadamente 193 mcg.h/ml, M2 aproximadamente 278 mcg.h/ml). La enzalutamida no fue fototóxica *in vitro*.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, trastorno cognitivo y neutropenia. Se produjeron convulsiones en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, 0,1% de los pacientes tratados con placebo

y 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han reportado casos infrecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

Lista tabulada de reacciones adversas

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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); infrecuentes (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muy infrecuentes (< 1/10.000); frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

REACCIONES ADVERSAS IDENTIFICADAS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS Y POSTERIORES A LA COMERCIALIZACIÓN		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Leucopenia, Neutropenia
	Desconocida ^a	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Desconocida ^a	Edema del rostro, Lengua, Labios y faringe.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad
	Poco frecuentes	Alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, Deterioro de la memoria, Amnesia, Perturbación de la atención, Síndrome de piernas inquietas.
	Poco frecuentes	Trastorno cognitivo, Convulsiones ^b
	Desconocida ^a	Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Cardiopatía isquémica ^c
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos, Hipertensión
Trastornos gastro intestinales	Desconocida ^a	Nauseas, Vómitos, Diarrea
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuentes	Piel seca, Prurito
	Desconocida ^a	Erupción
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Fracturas ^d
	Desconocida ^a	Mialgia, Calambres musculares, Debilidad muscular, Dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Ginecomastia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, Fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Caídas

^a Informes espontáneos de la experiencia posterior a la comercialización.
^b Según la evaluación por SMQ estrecho de "convulsiones" que incluye convulsiones, convulsiones tónico clónicas generalizadas, convulsiones complejas parciales y estado epiléptico. Esto incluye casos poco frecuentes de convulsiones con complicaciones que ocasionan la muerte.
^c Según la evaluación por SMQ estrechos de "infarto de miocardio" y "otra cardiopatía isquémica" que incluyen los siguientes términos preferidos observados en por lo menos dos pacientes en estudios aleatorios en fase 3 controlados con placebo: angina de pecho, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia miocárdica y aterosclerosis coronaria.
^d Incluyen todos los términos preferidos con la palabra "fractura" de hueso.

Descripción de reacciones adversas selectas

Convulsiones

En estudios clínicos controlados, 13 (0,4%) de los 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron convulsiones, mientras que un paciente (< 0,1%) que recibió placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida presentaron una convulsión. La dosis parece ser un factor predictivo importante del riesgo de convulsiones, como se refleja en los datos preclínicos y en los datos de un estudio de aumento de la dosis. En los estudios clínicos controlados, se excluyeron los pacientes con factores de riesgo de convulsiones o con convulsiones previas. En un estudio con un solo grupo para evaluar la incidencia de convulsiones en pacientes con factores predisponentes de convulsión (entre los que un 1,6% tenían antecedentes de convulsiones), 8 de los 366 (2,2%) pacientes tratados con enzalutamida presentaron una convulsión. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9,3 meses. 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 dloro activado por GABA y pueden inhibir su actividad.

Cardiopatía isquémica

En estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, se produjeron casos de cardiopatía isquémica en el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más ADT, en comparación con un 1,3% en pacientes tratados con el placebo más ADT.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo generales teniendo en cuenta la vida media de 5,8 días. Los pacientes pueden estar en mayor riesgo de convulsiones después de una sobredosis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694 (011) 4962-6666 / 2247 Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas: 0-800-333-0160 (011) 4654-6648 / 4658-7777 Hospital Fernández: (011) 4801-7767 / 4808-2655.

PRESENTACIONES

Hutus® 40 mg: envase conteniendo 120 cápsulas blandas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a una temperatura hasta 30 °C. No tome ninguna cápsula que esté dañada o que presente pérdidas o indicios de manipulación. Las capsulas blandas no deben disolverse ni abrirse

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a: Bioprofarma Bagó S.A.: (011) 4016-6200 farmacovigilancia@bioprofarma.com Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

Importante: Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional (Plan de gestión de riesgos), lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted observar.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Avenida Márquez 654/691, Villa Loma Hermosa, Partido de Tres de Febrero, Provincia de Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59907.

Prospecto aprobado por la ANMAT Disp. N°: 5574/23

Código: 82OPR
Fecha de última revisión: Julio 2023



Bioprofarma Bagó S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel.: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com