

Tuprocyde cápsulas blandas 40 mgEnzalutamidaFICHA TECNICA**1- Nombre de fantasía del producto:**

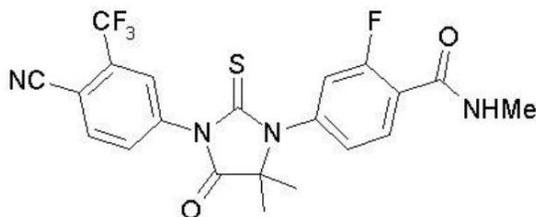
Tuprocyde cápsulas blandas

**2- Nombre de denominación internacional:**

Enzalutamida cápsulas blandas

**3- Nombre químico:**

4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5dimetil-4-oxo-2-sulfanilideneimidazolidin-1-il}-2-fluoro-N-metilbenzamida

**4- Formula empírica:** $C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$ **5- Formula estructural:****6- Peso molecular:**

464.44 g/mol

**7- Grupo farmacoterapéutico:**

Antagonistas hormonales y agentes relacionados, antiandrógenos

**8- Composición cualitativa y cuantitativa:**

Ingrediente activo: Enzalutamida

Ingredientes inactivos:

Los demás componentes de la cápsula son macroglicéridos de caprilcaproilo, butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno.

Los componentes de la cubierta de la cápsula son Gelatina 160, Glicerol, Sorbitol, líquido parcialmente deshidratado, Dióxido de titanio E171, Agua purificada

**9- Forma farmacéutica:**

Cápsulas blandas

**10- Particularidades clínicas:**

Indicaciones terapéuticas

Enzalutamida está indicada para:

El tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico, hormono-sensible (mCPS).

- El tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

### Método de administración

Enzalutamida es para uso oral. Las cápsulas blandas no deben masticarse, disolverse ni abrirse, sino que deben tragarse enteras con agua y pueden tomarse con o sin alimentos.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes.

Mujeres que están o pueden quedar embarazadas.

### **Advertencias y precauciones especiales de uso**

#### *Riesgo de convulsión*

El uso de enzalutamida se ha asociado con convulsiones. La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan convulsiones debe tomarse caso por caso. Además, el riesgo de convulsiones puede ser mayor en los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que reducen el umbral convulsivo. Interrumpa la administración de manera permanente en pacientes que presenten una convulsión durante el tratamiento.

#### *Síndrome de encefalopatía posterior reversible*

Ha habido informes raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en pacientes que reciben enzalutamida. El PRES es un trastorno neurológico raro y reversible que puede presentarse con síntomas que evolucionan rápidamente, como convulsiones, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (IRM). Se recomienda la suspensión de enzalutamida en pacientes que desarrollen PRES.

#### *Uso concomitante con otros medicamentos*

Enzalutamida es un potente inductor enzimático y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes al iniciar el tratamiento con enzalutamida. En general, se debe evitar el uso concomitante de 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 fácil realizar ajustes de dosis en función del control de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Debe evitarse la administración concomitante con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Si se coadministra enzalutamida con un anticoagulante metabolizado por CYP2C9 (como warfarina o acenocumarol), se debe realizar un control 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 de la vida media de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con una mayor distribución tisular. La relevancia clínica de esta observación sigue siendo desconocida. Un tiempo prolongado para alcanzar las concentraciones de estado estacionario es independientemente de cómo se anticipe, y se puede aumentar el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática.

#### *La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT*

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación riesgo-beneficio, incluido el potencial de Torsade de pointes, antes de iniciar el tratamiento con enzalutamida.

#### *Usar con quimioterapia*

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso concomitante de enzalutamida con quimioterapia citotóxica. La administración conjunta de enzalutamida no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede excluir un aumento en la aparición de neutropenia inducida por docetaxel.

#### *Reacciones hipersensibles*

Se han observado con enzalutamida reacciones de hipersensibilidad manifestadas por síntomas que incluyen, entre otros, erupción cutánea o edema en la cara, la lengua, los labios o la faringe. Indique a los pacientes que presenten síntomas de hipersensibilidad que suspendan enzalutamida y busquen atención médica de inmediato.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Posibilidad de que otros medicamentos afecten la exposición a enzalutamida

##### *Inhibidores de CYP2C8*

CYP2C8 juega un papel importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Después de la administración oral del inhibidor potente de CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) en varones sanos, el AUC de enzalutamida aumentó un 326 %, mientras que la Cmax de enzalutamida disminuyó un 18 %. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77 % mientras que la Cmax disminuyó un 19 %. Los inhibidores potentes (p. ej., gemfibrozilo) de CYP2C8 deben evitarse o utilizarse con precaución durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar a los pacientes un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida debe reducirse a 80 mg una vez al día.

##### *Inhibidores de CYP3A4*

CYP3A4 juega un papel menor en el metabolismo de enzalutamida. Después de la administración oral del inhibidor potente de CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a hombres sanos, el AUC de enzalutamida aumentó en un 41 %, mientras que la Cmax no cambió. Para la suma de enzalutamida no unida más el metabolito activo no unido, el AUC aumentó en un 27 %, mientras

que la C<sub>max</sub> volvió a permanecer sin cambios. No es necesario ajustar la dosis cuando se coadministra enzalutamida con inhibidores de CYP3A4.

#### *Inductores de CYP2C8 y CYP3A4*

Después de la administración oral del inductor moderado de CYP2C8 y potente de CYP3A4, rifampicina (600 mg una vez al día) a hombres sanos, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó en un 37 %, mientras que la C<sub>máx</sub> permaneció sin cambios. No es necesario ajustar la dosis cuando se coadministra enzalutamida con inductores de CYP2C8 o CYP3A4.

#### Potencial de enzalutamida para afectar la exposición a otros medicamentos

##### Inducción de enzimas

La enzalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera una interacción con muchos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial y provocar la pérdida o reducción del efecto clínico. También existe el riesgo de una mayor formación de metabolitos activos. Las enzimas que se pueden inducir incluyen CYP3A en el hígado y el intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT, enzimas conjuradoras de glucurónido). También se puede inducir la proteína de transporte P-gp, y probablemente también otros transportadores, p. la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios in vivo han demostrado que enzalutamida es un inductor fuerte de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. La administración concomitante de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP en pacientes con cáncer de próstata resultó en una disminución del 86 % en el AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), una disminución del 56 % en el AUC de S-warfarina (sustrato de CYP2C9), y una disminución del 70 % en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19).

Es posible que también se haya inducido UGT1A1. En un estudio clínico en pacientes con CPRC metastásico, enzalutamida (160 mg una vez al día) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12 % [proporción media geométrica (GMR) = 0,882 (IC del 90 %: 0,767, 1,02)], mientras que la C<sub>max</sub> disminuyó un 4 % [GMR = 0,963 (IC del 90 %: 0,834, 1,11)].

Se esperan interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o transporte activo. Si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y los ajustes de dosis no son fáciles de realizar basándose en el control de la eficacia o las concentraciones plasmáticas, estos medicamentos deben evitarse o utilizarse con precaución. Se sospecha que el riesgo de daño hepático después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos.

Los grupos de medicamentos que pueden verse afectados incluyen, entre otros:

- Analgésicos (por ejemplo, fentanilo, tramadol)

- Antibióticos (por ejemplo, claritromicina, doxiciclina)
- Agentes contra el cáncer (p. ej., cabazitaxel)
- Antiepilépticos (por ejemplo, carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol)
- Antitrombóticos (por ejemplo, acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (por ejemplo, bisoprolol, propranolol)
- Bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (por ejemplo, digoxina)
- Corticosteroides (por ejemplo, dexametasona, prednisolona)
- Antivirales contra el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Agentes tiroideos (por ejemplo, levotiroxina)

El potencial de inducción completo de enzalutamida puede no ocurrir hasta aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, cuando se alcanzan las concentraciones plasmáticas de enzalutamida en el estado estacionario, 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 por posible pérdida de efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se forman metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida y se debe ajustar la dosis. ser considerado como apropiado. Teniendo en cuenta la larga vida media de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de suspender la enzalutamida. Puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante al interrumpir el tratamiento con enzalutamida.

#### Sustratos CYP1A2 y CYP2C8

Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó un cambio clínicamente relevante en el AUC o Cmax de cafeína (sustrato de CYP1A2) o pioglitazona (sustrato de CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20 % mientras que la Cmax disminuyó un 18 %. El AUC y la Cmax de la cafeína disminuyeron un 11 % y un 4 % respectivamente. No se indica ajuste de dosis cuando se coadministra un sustrato CYP1A2 o CYP2C8 con enzalutamida.

### Sustratos P-gp

Los datos in vitro indican que la enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida P-gp. El efecto de la enzalutamida sobre los sustratos de la gp-P no ha sido evaluado in vivo; sin embargo, en condiciones de uso clínico, la enzalutamida puede ser un inductor de P-gp mediante la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un rango terapéutico estrecho que son sustratos de la gp-P (p. ej., colchicina, etexilato de dabigatrán, digoxina) deben usarse con precaución cuando se administran de forma concomitante con enzalutamida y pueden requerir un ajuste de dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

### *Sustratos BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1*

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

### *Medicamentos que prolongan el intervalo QT*

Dado que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes como la clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), medicamentos antiarrítmicos, metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. deben evaluarse cuidadosamente.

### Efecto de los alimentos en las exposiciones a enzalutamida

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

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### *Mujeres en edad fértil*

No hay datos en humanos sobre el uso de enzalutamida en el embarazo y este medicamento no debe usarse en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede causar daño al feto o la posible pérdida del embarazo si lo toman mujeres embarazadas.

#### *Anticoncepción en hombres y mujeres.*

No se sabe si la enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Se requiere un condón durante y por 3 meses después del tratamiento con enzalutamida si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada. Si el paciente tiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, se debe usar un condón y otra forma de control de la natalidad durante y hasta 3 meses después del tratamiento. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

#### *El embarazo*

Enzalutamida no es para uso en mujeres. La enzalutamida está contraindicada en mujeres que están o pueden quedar embarazadas.

#### *Amamantamiento*

Enzalutamida no es para uso en mujeres. No se sabe si la enzalutamida está presente en la leche humana. La enzalutamida y/o sus metabolitos se secretan en la leche de rata.

#### *Fertilidad*

Los estudios en animales mostraron que la enzalutamida afectó el sistema reproductivo en ratas y perros machos.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La enzalutamida tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que se han notificado eventos psiquiátricos y neurológicos, incluidas convulsiones. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo potencial de experimentar un evento psiquiátrico o neurológico mientras conducen o manejan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **Efectos indeseables**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, trastornos cognitivos y neutropenia.

Se produjeron convulsiones en el 0,4 % de los pacientes tratados con enzalutamida, el 0,1 % de los pacientes tratados con placebo y el 0,3 % de los pacientes tratados con bicalutamida.

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran a continuación por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raro ( $< 1/10.000$ ); Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y posteriores a la comercialización**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Desordenes del sistema sanguíneo y linfático	Poco común: leucopenia, neutropenia Desconocido*: trombocitopenia

Desordenes del sistema inmune	Desconocido*: edema de cara, edema de lengua, edema de labios, edema de faringe
Desordenes psiquiátricos	Común: ansiedad Poco común: alucinaciones visuales
Desordenes del sistema nervioso	Común: dolor de cabeza, deterioro de memoria, amnesia, pérdida de atención, síndrome de piernas inquietas. Poco común: desordenes cognitivos, convulsiones‡.
Desordenes cardiacos	Común: desordenes isquémicos del corazón^ Desconocido: prolongación del intervalo Q-T
Desordenes visuales	Muy común: sofocos, hipertensión
Desordenes gastrointestinales	Frecuencia desconocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común: piel seca, prurito Desconocido*: sarpullido
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas^ Frecuencia no conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Aparato reproductor y trastorno de la mama	Común: ginecomastia
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Muy comunes: astenia, fatiga
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Común: caídas

\* Informes espontáneos de la experiencia posterior a la comercialización

‡ Según lo evaluado por las SMQ estrechas de 'Convulsiones', incluidas convulsiones, convulsiones de gran mal, crisis parciales complejas, crisis parciales y estado epiléptico. Esto incluye casos raros de convulsiones con complicaciones que conducen a la muerte.

^ Según lo evaluado por las SMQ estrechas de "Infarto de miocardio" y "Otra cardiopatía isquémica", incluidos los siguientes términos preferidos observados en al menos dos pacientes en estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho, enfermedad de las arterias coronarias, infartos de miocardio, infarto agudo de miocardio. infarto, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia miocárdica y arteriosclerosis de la arteria coronaria.

‡ Incluye todos los términos preferidos con la palabra 'fractura' en huesos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Embargo

En estudios clínicos controlados, 13 pacientes (0,4 %) experimentaron una convulsión de 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida, mientras que un paciente (0,1 %) que recibió placebo y un paciente (0,3 %) que recibió bicalutamida experimentaron una convulsión . La dosis parece ser un predictor importante del riesgo de convulsiones, como lo

reflejan los datos preclínicos y los datos de un estudio de aumento de dosis. En los estudios clínicos controlados, se excluyeron los pacientes con convulsiones previas o factores de riesgo de convulsiones.

En el ensayo de un solo grupo 9785-CL-0403 (UPWARD) para evaluar la incidencia de convulsiones en pacientes con factores predisponentes a las convulsiones (de los cuales el 1,6 % tenía antecedentes de convulsiones), 8 de 366 (2,2 %) pacientes tratados con enzalutamida experimentaron una embarga. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses.

Se desconoce el mecanismo por el cual la enzalutamida puede reducir el umbral convulsivo, pero podría estar relacionado con datos de estudios in vitro que muestran que la enzalutamida y su metabolito activo se unen y pueden inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA.

#### Enfermedad isquémica del corazón

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento.

#### **Sobredosis**

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

#### **Propiedades farmacológicas**

#### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Mecanismo de acción

Se sabe que el cáncer de próstata es sensible a los andrógenos y responde a la inhibición de la señalización del receptor de andrógenos. A pesar de los niveles bajos o incluso indetectables de andrógenos séricos, la señalización del receptor de andrógenos continúa promoviendo la progresión de la enfermedad. La estimulación del crecimiento de células tumorales a través del receptor de andrógenos requiere localización nuclear y unión al ADN. La enzalutamida es un potente inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor de andrógenos. Enzalutamida inhibe competitivamente la unión de andrógenos a los receptores de andrógenos y, en consecuencia; inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor de andrógenos activado con el ADN incluso en el contexto de la sobreexpresión del receptor de andrógenos y en las células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos. El tratamiento con enzalutamida disminuye el crecimiento de las células de cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las

células cancerosas y la regresión del tumor. En estudios preclínicos, la enzalutamida carece de actividad agonista del receptor de andrógenos.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

La enzalutamida es poco soluble en agua. La solubilidad de la enzalutamida aumenta con los macroglicéridos de caprilcaproilo como emulsionante/tensioactivo. En estudios preclínicos, la absorción de enzalutamida aumentó cuando se disolvió en macroglicéridos de caprilcaproilo.

La farmacocinética de enzalutamida se ha evaluado en pacientes con cáncer de próstata y en sujetos masculinos sanos. La semivida terminal media ( $t_{1/2}$ ) de enzalutamida en pacientes después de una dosis oral única es de 5,8 días (rango de 2,8 a 10,2 días) y el estado de equilibrio se alcanza en aproximadamente un mes. 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 (relación pico-mínimo de 1,25). El aclaramiento de enzalutamida se realiza principalmente a través del metabolismo hepático, produciendo un metabolito activo que es tan activo como la enzalutamida y circula aproximadamente a la misma concentración plasmática que la enzalutamida.

#### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) de enzalutamida en pacientes se observan 1 a 2 horas después de la administración.

Según un estudio de balance de masas en humanos, se estima que la absorción oral de enzalutamida es de al menos un 84,2 %. Enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de salida P-gp o BCRP. En el estado estacionario, los valores medios de  $C_{max}$  para enzalutamida y su metabolito activo son 16,6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (23 % de coeficiente de variación [CV]) y 12,7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (30 % CV), respectivamente.

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

#### Distribución

El volumen de distribución aparente medio ( $V/F$ ) de enzalutamida en pacientes después de una dosis oral única es de 110 l (29 % CV). El volumen de distribución de enzalutamida es mayor que el volumen de agua corporal total, lo que indica una amplia distribución extravascular. Los estudios en roedores indican que la enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

La enzalutamida se une en un 97 % a un 98 % a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. El metabolito activo se une en un 95 % a las proteínas plasmáticas. No hubo desplazamiento de la unión a proteínas entre enzalutamida y otros medicamentos altamente unidos (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) in vitro.

#### Biotransformación

Enzalutamida se metaboliza ampliamente. Hay dos metabolitos principales en el plasma humano: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). La enzalutamida es metabolizada por CYP2C8 y, en menor medida, por CYP3A4/5, los cuales juegan un papel en la formación del metabolito activo. In vitro, la N-desmetil enzalutamida se metaboliza al metabolito de ácido carboxílico por la carboxilesterasa 1, que también juega un papel menor en el metabolismo de la enzalutamida al metabolito de ácido carboxílico. La N-desmetil enzalutamida no fue metabolizada por los CYP in vitro.

En condiciones de uso clínico, enzalutamida es un inductor fuerte de CYP3A4, un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19, y no tiene un efecto clínicamente relevante sobre CYP2C8.

#### Eliminación

El aclaramiento aparente medio (CL/F) de enzalutamida en pacientes oscila entre 0,520 y 0,564 l/h.

Después de la administración oral de <sup>14</sup>C-enzalutamida, el 84,6 % de la radiactividad se recupera 77 días después de la dosis: el 71,0 % se recupera en la orina (principalmente como el metabolito inactivo, con trazas de enzalutamida y el metabolito activo) y el 13,6 % se recupera en las heces (0,39% de la dosis como enzalutamida sin cambios).

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

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

#### linealidad

No se observan desviaciones importantes de la proporcionalidad de la dosis en el rango de dosis de 40 a 160 mg. Los valores de C<sub>min</sub> en estado estacionario de enzalutamida y el metabolito activo en pacientes individuales se mantuvieron constantes durante más de un año de terapia crónica, lo que demuestra una farmacocinética lineal en el tiempo una vez que se alcanza el estado estacionario.

#### Insuficiencia renal

No se ha completado ningún estudio formal de insuficiencia renal para enzalutamida. Los pacientes con creatinina sérica > 177 µmol/L (2 mg/dL) fueron excluidos de los ensayos clínicos. Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis para pacientes con valores calculados de depuración de creatinina (CrCL) ≥ 30 ml/min (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). La enzalutamida no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal, y se recomienda precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que la enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

#### Deterioro hepático

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto pronunciado sobre la exposición total a enzalutamida o su metabolito activo. Sin embargo, la vida media de enzalutamida se duplicó en pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con controles sanos (10,4 días en comparación con 4,7 días), posiblemente relacionado con una mayor distribución tisular.

La farmacocinética de enzalutamida se examinó en sujetos con insuficiencia hepática inicial leve (N = 6), moderada (N = 8) o grave (N = 8) (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente) y en 22 pacientes de control emparejados. sujetos con función hepática normal. Después de una dosis oral única de 160 mg de enzalutamida, el AUC y la Cmax de enzalutamida en sujetos con deterioro leve aumentaron un 5 % y un 24 %, respectivamente, el AUC y la Cmax de enzalutamida en sujetos con deterioro moderado aumentaron un 29 % y disminuyeron un 11 %. %, respectivamente, y el AUC y la Cmax de enzalutamida en sujetos con deterioro grave aumentaron un 5 % y disminuyeron un 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 Cmax en sujetos con deterioro leve aumentaron un 14 % y un 19 %, respectivamente, el AUC y la Cmax en sujetos con deterioro moderado aumentaron un 14 % y disminuyeron un 17 %. respectivamente, y el AUC y la Cmax en sujetos con insuficiencia hepática grave aumentaron un 34 % y disminuyeron un 27 %, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos.

#### Raza

La mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos controlados (>74 %) eran caucásicos. Según los datos farmacocinéticos de estudios en pacientes japoneses y chinos con cáncer de próstata, no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre las poblaciones. No hay datos suficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de enzalutamida en otras razas.

#### Adultos mayores

No se observó ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la farmacocinética de enzalutamida en el análisis farmacocinético de la población de edad avanzada.

### **Composición**

Cada Cápsula Blanda contiene:

Enzalutamida 4 mg

Excipientes (c.s): Macrogol glicéridos de caprilcaproilo, Butilhidroxianisol, Butilhidroxitolueno, Gelatina, Glicerol, Sorbitol líquido, Dióxido de titanio, Agua purificada



Q.F. Alex Patrielo Matus Mandiola

Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola

Responsable Técnico

Dr Reddy's Laboratories Chile SpA