

galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8. El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la C_{\max} de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la C_{\max} disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (por ejemplo gemfibrozilo) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (ver sección Posología y forma de administración).

Inhibidores del CYP3A4. El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de enzalutamida. Tras la administración oral a hombres sanos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida aumentó un 41%, mientras que la C_{\max} se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la C_{\max} se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar enzalutamida simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4. Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez al día), un inducтор moderado del CYP2C8 y un inducтор potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la C_{\max} no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar enzalutamida simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4.

Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática. Enzalutamida es un inducтор enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). Algunos transportadores también pueden ser inducidos, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inducтор potente del CYP3A44 y un inducтор moderado del CYP2C9 y CYP2C19. La administración simultánea de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1. En un ensayo clínico en pacientes con CRPC metastásico, enzalutamida (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) = 0,882 (IC 90%: 0,767, 1,02)], mientras que la C_{\max} disminuyó un 4% [GMR = 0,963 (IC 90%: 0,834, 1,11)].

Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con

precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos.

Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran, entre otros, los siguientes:

- analgésicos (por ejemplo fentanilo, tramadol);
- antibióticos (por ejemplo claritromicina, doxiciclina);
- agentes anticancerosos (por ejemplo cabazitaxel);
- antiepilepticos (por ejemplo carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico);
- antipsicóticos (por ejemplo haloperidol);
- antitrombóticos (por ejemplo acenocumarol, warfarina, clopidogrel);
- betabloqueantes (por ejemplo bisoprolol, propranolol);
- antagonistas del canal del calcio (por ejemplo diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo);
- glucósidos cardíacos (por ejemplo digoxina);
- corticoides (por ejemplo dexametasona, prednisolona);
- antivirales frente al VIH (por ejemplo indinavir, ritonavir);
- hipnóticos (por ejemplo diazepam, midazolam, zolpidem);
- inmunosupresores (por ejemplo tacrolimus);
- inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo omeprazol);
- estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (por ejemplo atorvastatina, simvastatina);
- medicamentos tiroideos (por ejemplo levoftroxina).

Puede que todo el potencial de inducción de enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento, al alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de enzalutamida, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días, ver sección Propiedades farmacocinéticas), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8. Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa del AUC o de la C_{\max} de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la C_{\max} disminuyó un 18%. El AUC y la C_{\max} de cafeína disminuyó un 11% y un 4%, respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con enzalutamida.

Sustratos de gp-P. Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. En un estudio en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de digoxina (sustrato de la sonda de gp-P) antes de enzalutamida y de forma concomitante, se observó en gp-P, en estado estacionario, un efecto inhibitorio leve de enzalutamida (la administración concomitante se realizó después de los 55 días de administración de 160 mg de enzalutamida una vez al día). El AUC y la C_{\max} de digoxina aumentaron un 33% y un 17%, respectivamente. Se deben usar con precaución los medicamentos con estrecho margen terapéutico que sean sustratos de gp-P (por ejemplo colchicina, dabigatran etexilate o digoxina) cuando se administran simultáneamente con enzalutamida y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP. En estado estacionario, enzalutamida no causó ningún cambio clínicamente significativo en la exposición a rosuvastatina (sustrato de la sonda de la

proteína de resistencia al cáncer de mama, BCRP, por sus siglas en inglés) en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de rosuvastatina antes de enzalutamida y de forma concomitante (la administración concomitante se realizó después de al menos 55 días de administración de 160 mg de enzalutamida una vez al día). El AUC de rosuvastatina disminuyó un 14% mientras que la C_{\max} aumentó un 6%. No es necesario ajustar la dosis cuando un sustrato de BCRP se administra junto con enzalutamida.

Precauciones especiales de manipulaciones

LUTAMID 40 no debe ser manipulado por otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores. Considerando su mecanismo de acción y la toxicidad embriofetal observada en ratones, enzalutamida podría dañar al feto en desarrollo. Las mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas no deben manipular sin protección (por ejemplo, guantes) las cápsulas de LUTAMID 40 abiertas o dañadas. Ver la sección Datos preclínicos sobre seguridad.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, hipertensión, fracturas y caídas. Otras reacciones adversas importantes incluyen enfermedad isquémica de la piel, tales como antirríticos de clase IA (ejemplo quinidina, disopiramida) o de clase III (ejemplo amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida

Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos publicados, enzalutamida se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los ensayos 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 ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida ($\text{no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil}$). Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada (ver las secciones Contraindicaciones, Datos preclínicos sobre seguridad y Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Mujeres en edad fértil

No hay datos relativos al uso de enzalutamida en mujeres embarazadas, por lo que **no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil**. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada (ver las secciones Contraindicaciones, Datos preclínicos sobre seguridad y Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si 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 en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Embarazo

LUTAMID 40 no está indicado en mujeres. **Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas** (ver las secciones Contraindicaciones, Datos preclínicos sobre seguridad y Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Dolor de pezón

En el estudio clínico publicado, se reportó dolor de pezón (todos los grados) en 11 de los 353 pacientes (3,1%) que fueron tratados con enzalutamida más leuproreolina y en 54 de los 354 pacientes (15,3%) que fueron tratados con enzalutamida en monoterapia. No se observó dolor de pezón de grado 3 o superior en los pacientes tratados con enzalutamida más leuproreolina y un paciente (0,8%) tratado con enzalutamida en monoterapia.

Dolor mamario a la palpación

En el estudio clínico publicado, se reportó dolor mamario a la palpación (todos los grados) en 5 de los 353 pacientes (1,4%) que fueron tratados con enzalutamida más leuproreolina y en 51 de los 354 pacientes (14,4%) que fueron tratados con enzalutamida en monoterapia. No se observó dolor mamario a la palpación de grado 3 o superior en los pacientes tratados con enzalutamida más leuproreolina o con enzalutamida en monoterapia.

Lactancia

LUTAMID 40 no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Fertilidad

Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas (ver sección Reacciones adversas). Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalamiento de dosis. En los ensayos clínicos controlados publicados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas.

Finadiet realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR de la autorización de ANMAT para la comercialización del medicamento y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas, tel. (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), tel. (011) 4300-2115.

Hospital de Pediatría Sor María Ludovica (La Plata), tel. (0221) 451-5555.

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envase con 120 cápsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente, hasta 30°C, en su envase original.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica. No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 60.459
Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v01/may25, autorizado por disposición DI-2025-6175-APN-ANMAT#MS (20ago2025).

Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización

✓ Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización.

✗ Evaluado según las SMQ específicas de "Convulsiones", incluyendo convulsiones, crisis tónico-clónica generalizada, crisis parcial compleja, crisis parciales y estatus epiléptico. Incluye los casos raros de crisis epilépticas con complicaciones que conducen a la muerte.

† Evaluado según las SMQ específicas de "Infarto de miocardio" y "Otras enfermedades isquémicas cardíacas", incluyendo los siguientes términos preferentes observados al menos en dos pacientes de estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia de miocardio y arteriosclerosis de la arteria coronaria.

‡ Incluye todos los términos preferentes con la palabra "fractura" en huesos.

§ Reacciones adversas en enzalutamida en monoterapia.

~ Se han notificado casos de disfagia, incluidos atragantamientos. Ambos eventos se notificaron principalmente con la formulación en cápsulas, lo que podría estar relacionado con un mayor tamaño de los pacientes tratados con enzalutamida más leuproreolina o con enzalutamida en monoterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Crisis epiléptica

En los ensayos clínicos controlados publicados se informó 31 (0,6%) de los 5.110 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una

crisis epiléptica, mientras que cuatro pacientes (0,1%) que recibían placebo y un paciente (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalamiento de dosis. En los