

## LUTAMID 40 ENZALUTAMIDA 40 mg

Cápsulas duras - Administración vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

### FÓRMULA

Cada cápsula dura contiene:

Enzalutamida 40 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, butilhidroxitolueno, dióxido de titanio, gelatina.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos. Código ATC: L02BB04.

### INDICACIONES

LUTAMID 40 está indicado:

- en monoterapia o en combinación con la terapia de privación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosenible no metastásico (CPHSnm) con recurrencia bioquímica (RBQ) de alto riesgo que no son candidatos a radioterapia de rescate;
- en combinación con la terapia de privación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosenible metastásico (CPHSm);
- para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo;
- para el 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;
- para el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

### 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. La señalización de los receptores androgénicos sigue favoreciendo la progresión de la enfermedad, aunque las concentraciones plasmáticas de andrógenos sean bajas o incluso indetectables. La estimulación del crecimiento de la célula tumoral a través del receptor androgénico requiere localización nuclear y unión al ADN. Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. Enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión del andrógeno a los receptores androgénicos y, en consecuencia, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado con el ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos. El tratamiento con enzalutamida disminuye el crecimiento de las células del cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor. En estudios preclínicos, enzalutamida carece de actividad agonista de los receptores androgénicos.

#### Efectos farmacodinámicos

Los efectos farmacológicos de enzalutamida han sido estudiados mediante múltiples ensayos clínicos controlados, cuyos resultados han sido publicados, evaluados y aprobados por las autoridades regulatorias competentes de alta

vigilancia sanitaria (tales como FDA, EMA, ANMAT, MHRA), las que otorgaron la autorización para su registro y comercialización.

En un ensayo clínico publicado de fase 3 en pacientes que fracasaron con la quimioterapia previa con docetaxel, el 54% de los pacientes tratados con enzalutamida, en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo, presentó una disminución de las concentraciones de PSA como mínimo del 50% con respecto a los valores basales.

En un ensayo clínico publicado fase 3 en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente que recibieron enzalutamida, demostró una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior (definida como una reducción ≥50% desde el inicio), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 78,0% frente al 3,5% (diferencia = 74,5%, p <0,0001).

En el ensayo clínico publicado en CPRC metastásico y no metastásico, en pacientes que recibieron enzalutamida, reportó una tasa de respuesta total confirmada del PSA significativamente superior (definida como una reducción ≥50% desde el inicio) comparado con los pacientes que recibieron bicalutamida, 81,3% frente al 31,3% (diferencia = 50,0%, p <0,0001).

En un ensayo publicado de un único grupo en pacientes tratados previamente con abiraterona (más prednisona) durante al menos 24 semanas, el 22,4% mostró una reducción ≥50% desde el inicio en los niveles de PSA. Según los antecedentes de quimioterapia previa, los resultados de la proporción de pacientes con una disminución ≥50% en los niveles de PSA fueron del 22,1% y 23,2%, para el grupo de pacientes sin quimioterapia previa y con quimioterapia previa, respectivamente.

En el ensayo clínico publicado en CPRC metastásico y no metastásico, los pacientes que recibieron enzalutamida, informó una tasa de respuesta total confirmada del PSA significativamente superior (definida como una reducción ≥50% desde el inicio) comparado con los pacientes que recibieron bicalutamida, 81,3% frente al 31,3% (diferencia = 50,0%, p <0,0001).

En el ensayo clínico publicado en CPRC no metastásico, los pacientes que recibieron enzalutamida informaron una tasa de respuesta del PSA confirmada significativamente superior (definida como una reducción ≥50% desde el inicio) comparado con los pacientes que recibieron placebo, 76,3% frente al 2,4% (diferencia = 73,9%, p <0,0001).

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de enzalutamida han sido demostradas mediante múltiples ensayos clínicos controlados, cuyos resultados han sido publicados, evaluados y aprobados por varias autoridades regulatorias competentes de alta vigilancia (tales como FDA, EMA, ANMAT, MHRA) las que otorgaron la autorización para su registro y comercialización. Dichos estudios se llevaron a cabo en pacientes con cáncer de próstata cuya enfermedad había progresado a pesar del tratamiento de privación androgénica, ya sea mediante el uso de análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o tras la realización de una orquiectomía bilateral.

#### Propiedades farmacocinéticas

Enzalutamida es poco soluble en agua. Los macrogoliglicéridos de caprilocaproilo, como mulsionantes/surfactantes, aumentan la solubilidad de enzalutamida. En estudios preclínicos, la absorción de enzalutamida aumentó cuando se disolvió en macrogoliglicéridos de caprilocaproilo.

La farmacocinética de enzalutamida se ha evaluado en pacientes con cáncer de próstata y en hombres sanos. La semivida terminal (t<sub>1/2</sub>) media de enzalutamida en pacientes que han recibido una dosis oral única, es de 5,8 días (intervalo de 2,8 a 10,2 días), y el estado estacionario se alcanza en, aproximadamente, un mes. Con la administración diaria por vía oral, enzalutamida se acumula, aproximadamente, 8,3 veces más que una dosis única. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas son bajas (cociente entre concentración máxima y mínima de 1,25). El aclaramiento de enzalutamida se realiza, principalmente, por metabolismo hepático, produciendo un metabolito activo que es igual de activo que enzalutamida y que circula aproximadamente en la misma concentración plasmática que enzalutamida.

**Absorción.** La concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) de enzalutamida en los pacientes se observa entre 1 y 2 horas después de la administración. Según un estudio publicado

de balance de masa en seres humanos, se estima que la absorción oral de enzalutamida es, como mínimo, del 84,2%. Enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de salida gp-P o BCRP. En estado estacionario, los valores medios de C<sub>máx</sub> para enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 µg/ml (23% de coeficiente de variación [CV]) y 12,7 µg/ml (30% de CV), respectivamente.

Los alimentos carecen de efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción. En los ensayos clínicos publicados, enzalutamida se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

**Distribución.** El volumen de distribución (V/F) medio aparente de enzalutamida, en pacientes tras una dosis oral única es de 110 l (29% de 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 realizados en roedores indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

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

**Biotransformación.** Enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). Enzalutamida se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), los cuales participan en la formación del metabolito activo. *In vitro*, N-desmetil enzalutamida se metaboliza al metabolito del ácido carboxílico a través de la carboxilesterasa 1, que también desempeña un papel menor en el metabolismo de enzalutamida al metabolito del ácido carboxílico. N-desmetil enzalutamida no fue metabolizada por los CYP *in vitro*.

En condiciones de uso clínico, enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4, un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos clínicamente significativos sobre el CYP2C8 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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

Tras la administración oral de C14-enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recupera 77 días después de la administración: el 71,0% se recupera 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 sin modificar).

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

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

**Linealidad.** No se observan desviaciones importantes en el intervalo de dosis de 40 a 160 mg con respecto a la proporcionalidad de la dosis. Los valores de C<sub>max</sub> de enzalutamida y su metabolito activo en estado estacionario en pacientes concretos, permanecieron constantes durante más de un año de tratamiento crónico, lo que demuestra una farmacocinética lineal con el tiempo una vez que se alcanza el estado estacionario.

**Insuficiencia renal.** No se han realizado estudios formales de enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con una creatinina sérica >177 µmol/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). Enzalutamida no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL <30 ml/min) o enfermedad renal terminal y se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodíálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

**Insuficiencia hepática.** La insuficiencia hepática no tuvo un efecto pronunciado sobre la exposición total a enzalutamida o a su metabolito activo. Sin embargo, la semivida de

enzalutamida fue el doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave comparados con los controles sanos (10,4 días comparado con 4,7 días), posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular.

Enzalutamida de enzalutamida se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática basal leve (N = 6), moderada (N = 8) o grave (N = 8) (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente) comparados con 22 sujetos de control con una función hepática normal. Tras administrar una dosis oral única de 160 mg de enzalutamida, el AUC y la C<sub>máx</sub> de enzalutamida en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 5% y un 24%, respectivamente, el AUC y la C<sub>máx</sub> de enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 29% y disminuyó un 11%, respectivamente, y el AUC y la C<sub>máx</sub> de enzalutamida en sujetos con insuficiencia grave aumentó un 5% y disminuyó 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 C<sub>máx</sub> en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 14% y un 19%, respectivamente, el AUC y la C<sub>máx</sub> en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 14% y disminuyó un 17%, respectivamente, y el AUC y la C<sub>máx</sub> en sujetos con insuficiencia hepática grave aumentó un 34% y disminuyó un 27%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos.

**Raza.** La mayoría de los pacientes de los estudios clínicos controlados (>75%) eran de raza caucásica. Según los datos farmacocinéticos de los estudios realizados 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 enzalutamida en otras razas.

**Personas de edad avanzada.** No se observó en el análisis farmacocinético en población de edad avanzada un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de enzalutamida.

### Datos preclínicos sobre seguridad

El tratamiento de ratones gestantes con enzalutamida dio lugar a un aumento de la incidencia de muertes embriofetales y alteraciones externas y esqueléticas. No se han realizado estudios de fertilidad con enzalutamida, pero en los estudios efectuados 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, consecuente con la actividad farmacológica de enzalutamida. En los estudios realizados en ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), las alteraciones de los órganos reproductores asociadas a enzalutamida fueron disminuciones del peso de los órganos con atrofia de la próstata y del epidídimo. Se observaron hipertrofia y/o hiperplasia de las células de Leydig en ratones (4 semanas) y perros (39 semanas). Otras alteraciones de los tejidos reproductores incluyeron 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 los machos e hiperplasia lobulillar en las hembras). Las alteraciones de los órganos reproductores en ambas especies fueron consecuentes con la actividad farmacológica de enzalutamida y fueron reversibles o se resolvieron parcialmente tras un período de recuperación de 8 semanas. No se produjeron otras alteraciones importantes en patología clínica o histopatología en ningún otro sistema orgánico, incluido el hígado, en ninguna de las especies.

Estudios en ratas gestantes han mostrado que enzalutamida y/o sus metabolitos pasan al feto. Después de la administración oral a ratas de enzalutamida radiomarcada con C<sup>14</sup>, el día 14 del embarazo, en una dosis de 30 mg/kg (~1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radioactividad máxima en el feto se alcanzó 4 horas después de la administración y fue menor que la alcanzada en el plasma materno, con una proporción tejido/plasma de 0,27. La radioactividad en los fetos disminuyó a 0,08 veces la concentración máxima a las 72 horas tras la administración.

Estudios en ratas lactantes han mostrado que enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata. Después de la administración oral a ratas lactantes de enzalutamida radiomarcada con C<sup>14</sup>, en una dosis de 30 mg/kg (~1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radioactividad máxima en la leche se alcanzó 4 horas después de la administración y fue de hasta 3,54 veces mayor que la alcanzada en

el plasma materno. Los resultados de los estudios también han mostrado que enzalutamida y/o sus metabolitos pasan a los tejidos de la cría de rata a través de la leche y se eliminan posteriormente.

Enzalutamida dio resultados negativos en las pruebas de genotoxicidad en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*. En un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, enzalutamida no mostró potencial carcinogénico (ausencia de hallazgos neoplásicos) a dosis de hasta 20 mg/kg al día (AUC24h ~317 µg·h/ml), dando lugar a niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica (AUC24h ~322 µg·h/ml) en pacientes con CPRCm que recibieron 160 mg diarios.

La dosificación diaria en ratas durante dos años con enzalutamida produjo un aumento en la incidencia de hallazgos neoplásicos. Estos incluyeron el timoma benigno, el fibroadenoma de las glándulas mamarias, el tumor de células de Leydig benigno en los testículos y el papiloma urotelial y carcinoma de vejiga urinaria en el sexo masculino; los tumores ováricos de células granulosas benignos en el sexo femenino y el adenoma del lóbulo anterior de la hipófisis en ambos sexos. No se puede descartar la relevancia en humanos del timoma, el adenoma hipofisario y el fibroadenoma de las glándulas mamarias, así como el papiloma urotelial y el carcinoma de vejiga urinaria.

Enzalutamida no presentó fototoxicidad *in vitro*.

### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata.

#### Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas duras de 40 mg) en una sola dosis diaria oral.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Los pacientes con CPHSnm con RBQ de alto riesgo pueden ser tratados con LUTAMID 40 con o sin un análogo de la LHRH. Para los pacientes que reciben LUTAMID 40 con o sin un análogo de la LHRH, es posible interrumpir el tratamiento si el PSA es indetectable (<0,2 ng/ml) después de 36 semanas de tratamiento. El tratamiento se debe reiniciar cuando el PSA haya aumentado a ≥2,0 ng/ml para pacientes que se sometieron a prostatectomía radical previa o ≥5,0 ng/ml para pacientes que recibieron radioterapia primaria previa. El tratamiento debe continuar si el PSA es detectable (≥0,2 ng/ml) después de 36 semanas de tratamiento (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Si un paciente olvida tomar LUTAMID 40 a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo más cerca posible a la hora habitual. Si un paciente olvida la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual. Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥3 o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤2, y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado.

**Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8.** Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. 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. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

**Personas de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver las secciones Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas).

**Insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

**Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**Población pediátrica.** El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC y CPHSm no es apropiado.

### Modo de administración

LUTAMID 40 se administra por vía oral. Las cápsulas no se deben masticar, disolver ni abrir, se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la Fórmula. Mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas (ver las secciones Fertilidad, embarzo y lactancia y Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Riesgo de crisis epilépticas

El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas (ver sección Reacciones adversas). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo enzalutamida (ver sección Reacciones adversas). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con LUTAMID 40 en los pacientes que desarrollen SEPR.

#### Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes tratados con enzalutamida en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de fase 3, los eventos que se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con enzalutamida, y con una frecuencia mayor que con placebo, fueron cáncer de vejiga (0,3%), adenocarcinoma de colon (0,2%), carcinoma de células transicionales (0,2%) y melanoma maligno (0,2%).

Se debe advertir a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si notan signos de sangrado gastrointestinal, hematuria macroscópica u otros síntomas como disuria o urgencia urinaria durante el tratamiento con enzalutamida.

#### Uso concomitante con otros medicamentos

Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchos enzimas o transportadores metabólicos (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que LUTAMID 40 se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tal como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### Insuficiencia renal

Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que

enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

#### Insuficiencia hepática grave

Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionada con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### Enfermedad cardiovascular reciente

En ensayos publicados de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) ≥45%, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe enzalutamida a estos pacientes.

**El tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT**

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluyendo el riesgo potencial de Torsade de pointes, antes de iniciar el tratamiento con LUTAMID 40.

#### Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de enzalutamida con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel.

#### Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (SCAR, por sus siglas en inglés) asociadas al tratamiento con enzalutamida, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarles estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas.

Si aparecen signos o síntomas indicativos de esta reacción, se debe suspender de inmediato enzalutamida y considerar un tratamiento alternativo adecuado.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad al el tratamiento con enzalutamida (ver sección Reacciones adversas), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o edema de cara, lengua, labio o faríngeo.

#### En monoterapia en pacientes con CPHSnm con RBQ de alto riesgo

En monoterapia y en combinación con la terapia de privación de andrógenos no son opciones terapéuticas equivalentes en los pacientes con CPHSnm con RBQ de alto riesgo (ver secciones Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas). Enzalutamida en combinación con la terapia de privación de andrógenos se considera la opción preferente de tratamiento excepto en aquellos casos en los que la adición de la terapia de privación de andrógenos suponga una toxicidad o un riesgo inaceptables.

#### Disfagia relacionada con la formulación del producto

Se han notificado casos de pacientes que han experimentado dificultad para tragar las cápsulas, incluidos casos de atragantamiento. Las dificultades para tragar y los episodios de atragantamiento se notificaron principalmente con la formulación en cápsulas, lo que podría estar relacionado con un mayor tamaño del producto. Se debe aconsejar a los pacientes tragar las cápsulas enteras con una cantidad suficiente de agua.

#### Advertencias de los excipientes

LUTAMID 40 contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia hereditaria de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o

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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la C<sub>max</sub> 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 inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la C<sub>max</sub> 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 inductor 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 inductor potente del CYP3A4 y un inductor 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 CPRC metastásico, enzalutamida (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub> 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);
- antiepilépticos (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 levotiroxina).

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<sub>max</sub> de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la C<sub>max</sub> disminuyó un 18%. El AUC y la C<sub>max</sub> 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 al menos 55 días de administración de 160 mg de enzalutamida una vez al día). El AUC y la C<sub>max</sub> 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, dabigatrán etexilato 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<sub>max</sub> aumentó un 6%. No es necesario ajustar la dosis cuando un sustrato de BCRP se administra junto con enzalutamida.

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

**Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT.** Debido a que el tratamiento de privación 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 (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.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### 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).

##### 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 mientras conducen o utilizan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

##### 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 cardíaca y crisis epiléptica.

Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,6% 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 (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

##### 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla. Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Leucopenia, neutropenia
	No conocida*	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida*	Edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida*	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad
	Poco frecuentes	Alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, disgeusia, síndrome de piernas inquietas, trastorno cognitivo
	Poco frecuentes	Crisis epiléptica <sup>‡</sup>
	No conocida*	Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Tabla. Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Enfermedad isquémica cardíaca <sup>†</sup>
	No conocida*	Prolongación del intervalo QT (ver las secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	No conocida*	Disfagia <sup>‡</sup> , náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Enzimas hepáticas elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Piel seca, prurito
	No conocida*	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Fracturas <sup>‡</sup>
	No conocida*	Mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Ginecomastia, dolor de pezón <sup>‡</sup> , dolor mamario a la palpación <sup>‡</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Caídas
<sup>*</sup> Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización. <sup>†</sup> Evaluado según las SMO 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. <sup>‡</sup> Evaluado según las SMO 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. <sup>§</sup> Incluye todos los términos preferentes con la palabra "fractura" en huesos. <sup>¶</sup> Reacciones adversas en enzalutamida en monoterapia. <sup>‡</sup> 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 del producto (ver sección Advertencias y precauciones de empleo).		

##### 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 escalado de dosis. En los ensayos clínicos controlados publicados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas.

En el ensayo clínico publicado de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses.

Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios *in vitro* que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA.

##### Enfermedad isquémica cardíaca

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo publicados, se informaron enfermedad isquémica cardíaca el 3,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 2% de los pacientes tratados con placebo más TDA. Quince (0,4%) pacientes tratados con enzalutamida y 3 (0,1%) pacientes tratados con placebo presentaron un acontecimiento de enfermedad isquémica cardíaca que causó la muerte. En el estudio clínico público, se presentó enfermedad isquémica cardíaca el 5,4% de los pacientes tratados con enzalutamida más leuporelina y el 9% de los pacientes tratados con enzalutamida en monoterapia. Ningún paciente tratado con enzalutamida más leuporelina y un paciente (0,3%) tratado con enzalutamida en monoterapia presentó un acontecimiento de enfermedad isquémica cardíaca que causó la muerte.

##### Ginecomastia

En el estudio clínico público, se reportó ginecomastia (todos los grados) en 29 de los 353 pacientes (8,2%) que fueron tratados con enzalutamida más leuporelina y en 159 de los 354 pacientes (44,9%) que fueron tratados con enzalutamida en monoterapia. No se observó ginecomastia de grado 3 o superior en los pacientes tratados con enzalutamida más leuporelina, y se observó en 3 pacientes (0,8%) tratados con enzalutamida en monoterapia.

##### 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 leuporelina 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 leuporelina o 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 leuporelina 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 leuporelina o con enzalutamida en monoterapia.

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de eventos adversos a FINADIET S.A.C.I.F.I. al teléfono (011) 4981-5444 / 4981- 5544 o vía-mail: farmacovigilancia@finadiet.com.ar.

También alternativamente puede comunicarlos directamente llamando a

**ANMAT responde 0800-333-1234** o en internet en la página

**<https://argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>**

**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 sobredosificación 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).