

GUÍA PARA MÉDICOS (*Dear Doctor*)

La siguiente información de seguridad complementa la información del prospecto de HUTUS® y tiene como finalidad recordar las principales pautas para el adecuado manejo de la medicación para disminuir los riesgos identificables, potenciales o desconocidos de cabazitaxel.

Este medicamento se encuentra bajo un plan de gestión de riesgos.

HUTUS® ENZALUTAMIDA 40 mg

Capsulas blandas

ACCION TERAPÉUTICA

Antagonista de hormonas y agentes relacionados antiandrógenos.

INDICACIONES

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

CARÁCTERÍSTICAS 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 enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos de la vía de señalización del receptor androgénico. La enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos y, por consiguiente, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado del ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrogenos. El tratamiento con enzalutamida reduce el crecimiento de las células de cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión tumoral.

Farmacocinética

La vida media terminal ($t_{1/2}$) para la enzalutamida en pacientes luego de una única dosis oral es de 5,8 días (intervalo de 2,8 a 10,2 días) y en aproximadamente un mes se alcanza el estado de equilibrio. Con la administración oral diaria, la enzalutamida se acumula aproximadamente 8,3 veces en relación con una dosis única. La depuración de la enzalutamida se realiza principalmente a través del metabolismo hepático, mediante la producción de un metabolito activo, igual de activo que la enzalutamida, que circula en aproximadamente la misma concentración plasmática que la enzalutamida.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de la enzalutamida en pacientes se observan entre 1 y 2 horas después de la administración. La enzalutamida es de al menos 84,2%.

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente importante sobre el grado de absorción.

Distribución

El volumen aparente de distribución (V/F) medio de la enzalutamida en pacientes luego de una dosis única oral es de 110 litros (CV del 29%). Los estudios realizados en roedores indican que la enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

Entre el 97% y 98% de la enzalutamida se une a las proteínas plasmática, principalmente la albumina. No hubo desplazamiento de la unión de proteínas entre la enzalutamida y otros fármacos con gran afinidad de unión (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) *in vitro*.

Metabolismo

Hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). La enzalutamida es metabolizada por CYP2C8 y en menor grado CYP3A4/5, los cuales participan en la formación del metabolito activo.

En condiciones de uso clínico, la enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4, un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos de pertinencia clínica sobre CYP2C8.

Eliminación

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

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con una creatinina sérica > 117 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl). Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con valores calculados de aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 30 ml/min (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). No se ha evaluado el uso de la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) ni con enfermedad renal en fase terminal y se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que la enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatorio continua.

Insuficiencia hepática

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

La farmacocinética de la enzalutamida se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática inicial leve (N = 6), moderada (N = 8) o grave (N = 8) (clases A, B o C de Child-Pugh, respectivamente), comparados con 22 sujetos de control emparejados con una función hepática normal. Luego de administrar una dosis oral única de 160 mg de enzalutamida, el AUC y la C_{max} de la enzalutamida en

sujetos con insuficiencia leve aumentaron el 5% y el 24%, respectivamente; el AUC y la C_{max} de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentaron el 29% y disminuyeron el 11%, respectivamente, y el AUC y la C_{max} de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia grave aumentaron el 5% y disminuyeron el 41%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos.

Ancianos

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro capsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria por vía oral.

La castración medica con un análogo de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) debe continuarse durante el tratamiento de pacientes no castrados quirúrgicamente.

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

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

Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8

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

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

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

Mujeres que estén o puedan quedar embarazadas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Riesgo de convulsiones**

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

La incidencia fue baja. Entre el 0,3% al 0,4%. Estas ocurrieron dentro de los 180 días de iniciado el estudio.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

Este evento adverso fue reportado en la fase de farmacovigilancia. No se reportaron episodios de PRES durante los ensayos clínicos. Su incidencia es muy bajo (menor al 1%).

Deterioro cognitivo y de la memoria

Se reportó, en un 5,2% de los pacientes, deterioro cognitivo y de la memoria. La situación más frecuente fue el deterioro de la memoria (1,8%) y alteraciones en la atención (1,6%). La incidencia de grado ≥ 3 fue muy baja $\geq 1\%$.

Eventos relacionados con la fatiga

Los términos utilizados para esta situación fueron: fatiga, astenia, letargia y malestar.

En cuanto a la frecuencia:

Fatiga

41,1% a 45,2%.

Eventos adversos serios = 0,3% a 0,8%.

Toxicidad grado ≥ 3 = 4% a 5%.

Discontinuación del terapia = 1,1% a 1,9%.

Astenia = 8,8% a 12,7%.

Neutropenia

Se reportó neutropenia entre el 0,2% al 1,4%.

No se reportaron episodios de neutropenia febril.
Se discontinuo la medicación en el 0,1%.

Caídas

El rango de este evento adverso vario entre 3,6% al 11,4%, siendo menor cuando se analizó la incidencia de eventos adversos serios y grado ≥ 3 .
La incidencia de caídas aumento con la edad (7,4% en los < de 75 años y del 15,8% en los pacientes ≥ 75 años).

Fracturas

Se comunicó una incidencia de fracturas del 11,2%. Las fracturas más comunes fueron: costales, fractura con compresión de la medula espinal, fémur y fracturas del miembro superior.

En general, la incidencia de este evento adverso fue bajo: 2,8% a 3%.

La incidencia de fracturas aumento con la duración de la terapia con enzalutamida. La mayoría de estas ocurrió luego de los 180 días de tratamiento.

Sincope, presincope, perdida de la conciencia, mareos y mareos posturales

La incidencia de los episodios sincopales vario entre el 0,2 al 1%, mientras que los mareos fluctuaron entre 4,3% al 9,8%.

Hipertensión

La incidencia que se reportó, vario entre el 4,3% al 12,3%.

La incidencia de hipertensión fue similar entre los pacientes tratados con enzalutamida, con o sin antecedentes de hipertensión arterial.

Segundos primarios

Se reportó una incidencia de segundos tumores del 2.9%, siendo los más frecuentes: adenocarcinoma de colon, LLC, cáncer de vejiga y carcinoma transicional de vejiga. Todos tuvieron una incidencia menor al 1%.

Uso concomitante con otros medicamentos

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática grave

Se ha observado un aumento en la vida media del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave, lo cual esta posiblemente relacionado con un aumento en la distribución tisular.

Enfermedad cardiovascular reciente

Los estudios en fase 3 excluyeron a pacientes con infarto reciente de miocardio (en los 6 meses anteriores) o angina inestable (en los tres meses anteriores), insuficiencia cardiaca clase III o IV de la *New York Heart Association* (NYHA),

excepto en caso de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión no controlada. Se debe tener en cuenta esto si se receta **HUTUS®** a estos pacientes.

Hallazgos de laboratorio

La toxicidad bioquímica más común fue la hiperglucemia. La incidencia fue del 2,9%.

Excipientes

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinas

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

Interacciones medicamentosas

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen las exposiciones a la enzalutamida

Inhibidores de CYP2C8

CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Luego de la administración oral del inhibidor potente de CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida aumento el 326%, mientras que la C_{max} de la enzalutamida disminuyo el 18%. Se deben evitar o se deben usar con precaución los inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej. gemfibrozilo) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar de manera concomitante a los pacientes un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe disminuir a 80 mg una vez al día.

Inhibidores de CYP3A4

CYP3A4 desempeña una función secundaria en el metabolismo de la enzalutamida. No es necesario ajustar la dosis al administrar enzalutamida de manera concomitante con inhibidores de CYP3A4 (itraconazol).

Inductores de CYP2C8 y CYP3A4

No es necesario ajustar la dosis al administrar **HUTUS®** de manera concomitante con inductores de CYP2C8 o CYP3A4 (rifampicina).

Posibilidad de que la enzalutamida afecte las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores. Por lo tanto, se prevé la interacción con muchos medicamentos habituales que son sustratos de enzimas o transportadores. La disminución de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial y conducir a la pérdida del efecto clínico o a su disminución. Existe también un riesgo de formación aumentada de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGT, enzimas de conjugado glucuronido). La proteína de transporte P-gp podría también ser inducida y probablemente otros transportadores también, por ejemplo, la proteína 2 asociada a la resistencia a multifarmacos (MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BRCP) y el polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

La administración concomitante de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles de CYP a pacientes con cáncer de próstata produjo una disminución del 86% del AUC del midazolam (sustrato de CYP3A4), del 56% del AUC de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) y del 70% del AUC del omeprazol (sustrato de CYP2C19).

Se prevén interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o el transporte activo.

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

- ✓ Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- ✓ Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- ✓ Fármacos antineoplásicos (p. ej., cabazitaxel)
- ✓ Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- ✓ Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- ✓ Antitrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- ✓ Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propranolol)
- ✓ Bloqueantes de los canales de calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- ✓ Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- ✓ Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- ✓ Antivirales para el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- ✓ Inmunodepresores (p. ej., tacrolimus)
- ✓ Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- ✓ Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- ✓ Agentes tiroideos (p.ej., levotiroxina)

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

corresponda. Teniendo en cuenta la vida media prolongada de la enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Puede ser necesaria una disminución gradual de la dosis del medicamento concomitante cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida.

Sustratos de CYP1A2 de CYP2C8

No está indicado ajustar la dosis al administrar un sustrato de CYP1A2 o de CYP2C8 de manera concomitante con **HUTUS®** (CYP1A2 – cafeína y CYP2C8 – pioglitazona).

Sustratos de la P-gp

Los medicamentos con un estrecho intervalo terapéutico que sean sustratos de la P-gp (p. ej., colchicina, dabigatran etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran de manera concomitante con **HUTUS®** y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

En teoría, la inducción de estos transportadores también es posible, y el efecto neto se desconoce actualmente.

Efectos de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

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

Fertilidad

Los estudios realizados con animales mostraron que la enzalutamida afectó el aparato reproductor de ratas y perros machos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); infrecuentes ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy infrecuentes ($< 1/10.000$); frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

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

Categoría de órgano, aparato o sistema según MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia Desconocida ^a : trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Desconocida ^a : edema del rostro, lengua, labios y faringe.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, deterioro de la memoria, amnesia, perturbación de la atención, síndrome de piernas inquietas. Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsiones ^b Desconocida ^a : síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuente: cardiopatía isquémica ^c
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Desconocida ^a : náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito Desconocida ^a : erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas ^d Desconocida ^a : mialgia, calambres musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos	Frecuentes: caídas.
--	---------------------

^a Informes espontáneos de la experiencia posterior a la comercialización.

^b Según la evaluación por SMQ estrecho de "convulsiones" que incluye convulsiones, convulsiones tónico clónicas generalizadas, convulsiones complejas parciales y estado epiléptico. Esto incluye casos poco frecuentes de convulsiones con complicaciones que ocasionan la muerte.

^c Según la evaluación por SMQ estrechos de "infarto de miocardio" y "otra cardiopatía isquémica" que incluyen los siguientes términos preferidos observados en por lo menos dos pacientes en estudios aleatorios en fase 3 controlados con placebo: angina de pecho, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia miocárdica y aterosclerosis coronaria.

^d Incluyen todos los términos preferidos con la palabra "fractura" de hueso.

Descripción de reacciones adversas selectas

Convulsiones

En estudios clínicos controlados, 13 (0,4%) de los 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron convulsiones, mientras que un paciente (< 0,1%) que recibió placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida presentaron una convulsión. La dosis parece ser un factor predictivo importante del riesgo de convulsiones, como se refleja en los datos preclínicos y en los datos de un estudio de aumento de la dosis. En los estudios clínicos controlados, se excluyeron los pacientes con factores de riesgo de convulsiones o con convulsiones previas.

En un estudio con un solo grupo para evaluar la incidencia de convulsiones en pacientes con factores predisponentes de convulsión (entre los que un 1,6% tenían antecedentes de convulsiones), 8 de los 366 (2,2%) pacientes tratados con enzalutamida presentaron una convulsión. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9,3 meses.

No se conoce el mecanismo por el cual la enzalutamida puede disminuir el umbral de convulsiones, pero podría estar relacionado con datos obtenidos de estudios *in vitro* que indican que la enzalutamida y su metabolito activo se unen al canal de cloro activado por GABA y pueden inhibir su actividad.

Cardiopatía isquémica

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694
(011) 4962-6666 / 2247,
Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:
0800-333-0160
(011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Estuche con frasco conteniendo 120 cápsulas blandas
Estuche con 15 blisters conteniendo 8 cápsulas por cada blíster

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a una temperatura entre 15°C y 30°C.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de

ANMAT

0800-333-1234

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

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200 Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Manuel Vilanova