

Zalutex® 80 Enzalutamida 80 mg

Zalutex® 160 Enzalutamida 160 mg



Comprimido recubierto
Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Zalutex® 80 contiene: Enzalutamida 80 mg. Excipientes: lactosa hidratada, dióxido de silicio coloidal, butilhidroxitolueno, celulosa microcristalina 102, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmecitolosa 2910, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco.

Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.

Cada comprimido recubierto de Zalutex® 160 contiene: Enzalutamida 160 mg. Excipientes: lactosa hidratada, butilhidroxitolueno, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina 102, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmecitolosa 2910, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco.

Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Tratamiento antineoplásico hormonal, terapia antineoplásica endocrina.

Código ATC: L02BB04

INDICACIONES

Zalutex® se encuentra indicado para el tratamiento de hombres adultos con:

- Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.
- CPRC metastásico que son asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia aún no está clínicamente indicada.
- CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado en el tratamiento con docetaxel o después de este tratamiento.
- Cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con terapia de deprivación androgénica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Enzalutamida inhibe los receptores de andrógenos actuando sobre diferentes etapas de la vía de señalización. Además de inhibir competitivamente el acople de andrógenos al receptor, dificulta la traslocación nuclear de los receptores androgénicos. No presenta actividad androgénica. Su metabolito activo principal es N-desmetil Enzalutamida y presenta actividad *in vitro* similar a la Enzalutamida.

La actividad de Enzalutamida permanece inclusiva en casos de sobreexpresión de receptores androgénicos y de células prostáticas cancerosas con resistencia a los antiandrógenos. Enzalutamida disminuye el crecimiento de estas células, pudiendo inducir su muerte con la consiguiente reducción del volumen tumoral.

Farmacocinética

La farmacocinética de Enzalutamida se ha evaluado en pacientes con cáncer de próstata y en hombres sanos. La vida media terminal ($t_{1/2}$) 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 absorción oral de los comprimidos recubiertos de Enzalutamida se evaluó en voluntarios sanos varones tras recibir una dosis única de 160 mg de Enzalutamida, y se utilizó modelización y simulación de sistemas farmacocinéticos para predecir el perfil farmacocinético en estado estacionario. Considerando estas predicciones, junto a otros datos de respaldo, la mediana del tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de Enzalutamida ($C_{\text{máx}}$) es de 2 horas (intervalo de 0,5 a 6 horas). Así mismo, los perfiles farmacocinéticos en estado estacionario de Enzalutamida y su metabolito activo son similares para los comprimidos recubiertos y para la formulación en cápsulas blandas.

Tras la administración oral de la formulación en cápsulas blandas (40 mg por cápsulas, 160 mg al día) en pacientes con CPRC metastásico, los valores plasmáticos medios de $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario para Enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 µg/ml (23% de coeficiente de variación, CV) y de 12,7 µg/ml (30% de CV), respectivamente. Según un estudio 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.

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

Distribución

Estudios realizados con monodosis oral, estimaron un volumen de distribución de 110 L, lo que indica amplia distribución extravascular. Estudios en roedores mostraron que atraviesa 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 fármacos de alta unión (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) *in vitro*.

Metabolismo y eliminación

Enzalutamida se metaboliza por las enzimas CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5, transformándose en dos metabolitos principales, uno activo, el N-desmetil Enzalutamida y el segundo inactivo, es un derivado del ácido carboxílico.

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.

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

Tras la administración oral de 14C-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.

Linedad

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 $C_{\text{máx}}$ 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 clínicos con Enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal, ni se han incluido en estudios clínicos pacientes con creatiniminas superiores a 2 mg/dl. En función de análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis para los pacientes con valores calculados de aclaramiento de creatinina (CrCl) $\geq 30 \text{ ml/min}$ (estimados por la fórmula de Cockcroft y Gault). Tampoco se ha evaluado Enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), por lo que se aconseja precaución en el tratamiento de estos pacientes. Es poco probable que la diálisis peritoneal o la hemodiálisis intermitente puedan eliminar la Enzalutamida en forma significativa.

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 menor en los pacientes con insuficiencia 54 hepática grave comparado con los controles sanos (10,4 días comparado con 4,7 días), posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se han realizado estudios clínicos con Enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B y C de Child Pugh) comparando con controles sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave el ABC del metabolito activo N-desmetil Enzalutamida fue similar a la encontrada en sujetos normales, por lo que no es necesario el ajuste en insuficiencia leve y moderada, aunque se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Esto se debe a que otros estudios mostraron un incremento de Enzalutamida libre más el metabolito del 34% en el ABC con un descenso del 27% de la $C_{\text{máx}}$ en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Género

El uso de Enzalutamida no se encuentra indicado en mujeres. No se realizaron estudios en mujeres.

Raza

Los estudios clínicos con Enzalutamida fueron realizados en su mayoría en pacientes caucásicos (>77%); datos farmacocinéticos de estudios realizados en pacientes japoneses y chinos con cáncer de próstata demostraron que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre las poblaciones. No hay datos suficientes para evaluar la farmacocinética en otras razas.

Personas de edad avanzada

No se observó un efecto clínicamente relevante de la edad sobre la farmacocinética de Enzalutamida en el análisis de farmacocinética poblacional.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer de próstata.

La dosis recomendada es de 160 mg de Enzalutamida, en una sola dosis diaria por vía oral.

Podría ser alguna de las siguientes:

- 4 (cuatro) comprimidos recubiertos de 40 mg de Zalutex® (Enzalutamida 40 mg), o
- 2 (dos) comprimidos recubiertos de 80 mg de Zalutex® (Enzalutamida 80 mg) o
- 1 (un) comprimido recubierto de Zalutex® 160 (Enzalutamida 160 mg) en una sola dosis diaria por vía oral.

Este medicamento no debe partirse ni masticarse. En los pacientes que no fueron sometidos a castración quirúrgica se debe mantener la castración hormonal con un análogo de la LHRH durante el tratamiento con Zalutex®.

Olvidos:

Si un paciente olvidó tomar la dosis prescrita en su horario habitual, deberá tomar la dosis prescrita lo más cerca posible del horario habitual.

Si un paciente olvidó tomar la dosis durante un día entero debe reanudar el día siguiente el tratamiento tomando 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

Dado que CYP2C8 es importante para la metabolización de Enzalutamida, en lo posible debe evitarse el uso de inhibidores potentes del CYP2C8 cuando se está administrando Enzalutamida. Si a los pacientes se les debe administrar de forma simultánea un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de Enzalutamida debe reducirse a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración de forma simultánea del inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de Enzalutamida debe volver a la dosis utilizada antes de la iniciación del inhibidor potente de CYP2C8.

Uso en poblaciones especiales:

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child Pugh) no es necesario ajustar la dosis. No se recomienda administrar Enzalutamida a pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no es necesario ajustar la dosis de Enzalutamida, recomendándose precaución en los pacientes con enfermedad renal grave.

Población pediátrica

Enzalutamida no está indicada para su uso en niños.

Modo de administración

Zalutex® debe administrarse por vía oral. Los comprimidos de Zalutex® deben tragarse enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Los comprimidos recubiertos no deben ser cortados, triturados ni masticados.

Enzalutamida no debe ser manipulada por personas que no sean el paciente o sus cuidadores. En función de su mecanismo de acción y en la toxicidad fetal embrionaria observada en ratones, Enzalutamida puede perjudicar a un feto en desarrollo. Las mujeres que están o pueden quedar embarazadas no deben manipular comprimidos de Enzalutamida rotos o dañados sin protección, por ejemplo, con guantes.

CONTRAINDICACIONES

Zalutex® se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo (Enzalutamida) o cualquiera de los componentes de su formulación.

Está contraindicado su uso en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.

ADVERTENCIAS

Riesgo de convulsiones

En pacientes que hayan padecido convulsiones o con factores predisponentes como lesiones cerebrales, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios o metastásicos o alcoholismo, se debe tener precaución en el uso de Enzalutamida. Asimismo, el riesgo de convulsiones puede ser mayor en pacientes que consuman medicamentos que descinden el umbral epiléptico.

En caso de que los pacientes sufieran crisis epilépticas, la decisión de continuar o no el tratamiento deberá evaluarse de acuerdo al caso clínico.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

El SEPR es un trastorno del sistema nervioso central que se ha notificado con frecuencia rara y reversible, en pacientes que recibían Enzalutamida. El SEPR puede evolucionar rápidamente, con sintomatología consistente en cefalea, alteraciones visuales, confusión y convulsiones, pudiendo presentar asimismo hipertensión arterial. El diagnóstico de SEPR deberá confirmarse mediante estudios de imagen cerebral como resonancia magnética. En estos casos se recomienda interrumpir el tratamiento con Enzalutamida.

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 carcinoma de células transicionales de la vejiga (0,1%).

Se debe advertir a los pacientes de que acuden 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 cumarínicos

Se recomienda no administrar en forma concomitante Enzalutamida con warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos (metabolizados por el CYP2C9). En caso de ser necesaria la coadministración deben realizarse determinaciones periódicas de la Razón Internacional Normalizada (RIN).

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la seguridad de Enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que en caso de administrarse, requiere precaución.

Insuficiencia hepática grave

No se conoce la importancia clínica del aumento de la vida media de Enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tiempo necesario para llegar al nivel plasmático estable puede aumentar, así como el tiempo de eliminación y de sus efectos enzimáticos.

Enfermedad cardiovascular reciente

No se realizaron estudios incluyendo pacientes con infarto de miocardio ocurrido con menos de 6 meses de antelación, o en pacientes con angina inestable durante los últimos 3 meses. No fueron incluidos pacientes con fracción de eyeción ventricular izquierda menor del 45%, ni pacientes con bradicardia o hipertensión no controlada. Esto debe tenerse en cuenta en caso de prescribir Enzalutamida.

Hipertensión arterial

En estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo se informaron casos de hipertensión en un 11% de los pacientes que recibieron Enzalutamida, y en un 4% en los pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente sufrió una crisis hipertensiva. Los antecedentes de hipertensión fueron parejos para ambos grupos. La discontinuación del estudio debida al evento hipertensivo fue < del 1% de los pacientes de cada grupo. Se desconoce si existe una relación causal entre Enzalutamida e hipertensión. No se asoció la administración de Enzalutamida a hipocalcemia ni a exceso de mineralocorticoïdes como retención hídrica. Los casos observados de hipertensión arterial en los pacientes que recibieron Enzalutamida fueron tratados exitosamente con las medidas antihipertensivas estándar.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado un alargamiento del intervalo QT durante el tratamiento con deprivación androgénica. El uso de medicación concomitante que prolongue el intervalo QT podría aumentar este riesgo, incluyendo el de Torsades de Pointes, lo que debe ser evaluado por el médico antes de comenzar el tratamiento con Enzalutamida. Ejemplo de este tipo de medicamentos son los antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramida), de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, oxifloxacina, antiarrítmicos, etc.

Uso con quimioterapia

No se conoce si el uso concomitante de Enzalutamida con quimioterapia citotóxica tiene un efecto sobre la eficacia y seguridad del mismo. Si bien no se observó un efecto significativo sobre la farmacocinética de docetaxel, la administración simultánea podría incrementar el riesgo de neutropenia inducida por docetaxel.

Teniendo en cuenta los estudios de toxicidad en animales Enzalutamida puede perjudicar la fertilidad de los pacientes varones con capacidad reproductiva.

Mujeres en edad fértil: no hay datos relativos al uso de Enzalutamida en mujeres embarazadas por tanto este medicamento no debe utilizarse en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada.

Anticoncepción hombres y mujeres: se desconoce si Enzalutamida y/o sus metabolitos se encuentran presentes en el semen. Debido a los hallazgos de daño embriofetal y pérdida de embriones obtenidos en los estudios preclínicos de toxicidad embriofetal en animales, se debe asesorar a los pacientes varones que tengan parejas sexuales femeninas con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Enzalutamida y durante los tres meses posteriores a la última toma del medicamento.

Embarazo: Zalutex® está contraindicado en el embarazo ya que puede causar daño embriofetal y pérdida del embarazo. Zalutex® no tiene indicación en mujeres.

Las mujeres que están o pueden quedar embarazadas no deben manipular comprimidos de Enzalutamida rotos o dañados sin protección, por ejemplo, con guantes.

Lactancia: Zalutex® no se encuentra indicado para su uso en mujeres. No se dispone de datos sobre la presencia de Enzalutamida y/o sus metabolitos en leche humana, ni de los efectos del fármaco en el lactante alimentado con leche materna ni del efecto del fármaco sobre la producción de leche. En estudios preclínicos en ratas se encontró presencia de Enzalutamida y/o sus metabolitos en la leche de rata en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de manejar vehículos y maquinarias

Debido a que se han notificado eventos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo convulsiones, se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de manejar vehículos o maquinarias, donde la pérdida repentina del conocimiento puede causar daño grave a ellos mismos como a terceras personas.

Carcinogénesis, mutagenésis y fototoxicidad

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para la evaluación de la posible acción cancerígena de Enzalutamida.

En el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) Enzalutamida no indujo mutaciones.

Enzalutamida resultó no clastogénico tanto en el ensayo citogenético *in vitro* con células de linfoma de ratón como en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón.

Enzalutamida resultó ser no fototóxica en estudios *in vitro*.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, hipertensión, caídas y fracturas. Otras reacciones adversas importantes incluyen enfermedad isquémica cardíaca y convulsiones/crisis epilépticas.

Las convulsiones se presentaron en el 0,5% 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.

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, el 2,5% de los pacientes tratados con Enzalutamida más terapia de depresión de andrógenos (TDA) presentaron cardiopatía isquémica, frente al 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TDA.

Las frecuencias de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos se enumeran a continuación ordenadas según la siguiente clasificación de frecuencia:

- 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).
- Desconocida (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.

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y post-comercialización

Clasificación de órganos según MEDRA	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia Desconocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida*: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faringeo
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsiones* Desconocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica Desconocida*: prolongación del intervalo QT
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión Desconocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: piel seca, prurito Desconocida*: eritema multiforme, erupción
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: fracturas** Desconocida*: migraña, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: astenia, fatiga
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia post comercialización.

** Incluyen todas las fracturas excepto las fracturas patológicas.

Según lo evaluado en las SMQ específicas de "Convulsiones", incluidas las convulsiones, las convulsiones de gran mal, las convulsiones parciales complejas, las convulsiones parciales y estado epiléptico. Esto incluye casos raros de convulsiones con complicaciones que llevan a la muerte.

† Según lo evaluado en las SMQ específicas de "Infarto de miocardio" y "otras enfermedades cardíacas isquémicas" que incluyen los siguientes términos preferidos observados en al menos dos pacientes en estudios aleatorizados de fase 3 controlados con placebo: angina de pecho, arteriopatía coronaria, infartos de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia del miocardio y arteriosclerosis de arteria coronaria.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Convulsiones

En estudios clínicos controlados, 21 de 4081 pacientes tratados (0,5%) con una dosis diaria de 160 mg de Enzalutamida experimentaron una convulsión, mientras que 3 pacientes (<0,1%) que recibieron placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida, presentaron una convulsión. La dosis parece ser un importante factor de predicción del riesgo de convulsiones, como se refleja en los datos preclínicos y en los datos de un estudio de aumento de dosis. En los estudios clínicos controlados, se excluyeron los pacientes con convulsiones previas o factores de riesgo de convulsiones.

En el ensayo de una sola rama para evaluar la incidencia de las en pacientes con factores predisponentes a padecer convulsiones (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de convulsiones), 8 de 366 (2,2%) pacientes

tratados con Enzalutamida presentaron una convulsión. La duración mediana del tratamiento fue de 9,3 meses. Se desconoce el mecanismo por el cual Enzalutamida puede reducir el umbral de las convulsiones, pero podría relacionarse con los datos de los estudios *in vitro* que muestran que Enzalutamida y su metabolito activo se unen y pueden inhibir la actividad del canal del cloruro en el ácido aminobutírico gamma.

Cardiopatía isquémica

En estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, se produjo una cardiopatía isquémica en el 3,9% de los pacientes tratados con Enzalutamida más ADT, en comparación con el 1,5% de los pacientes tratados con placebo más ADT. Quince (0,4%) pacientes tratados con Enzalutamida y 2 (0,1%) pacientes tratados con placebo presentaron un acontecimiento enfermedad isquémica cardíaca que causó la muerte.

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A., enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe ningún antidoto para Enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta que su vida media es de 5,8 días. Tras una sobredosis, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Dr. A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.

• No vuelva a utilizarlo si su indicación médica.

• Si tiene más inquietudes sobre el producto, córvselas con su médico.

• Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿Qué es Zalutex® y para qué se utiliza?

2. Antes de utilizar Zalutex®

3. ¿Cómo tomar Zalutex®?

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Zalutex®?

5. Conservación de Zalutex®

6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Zalutex® y para qué se utiliza?

Zalutex® contiene Enzalutamida. Es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata que:

- ha dejado de responder a otros tratamientos que descienden la testosterona (terapia de depresión de andrógenos o al tratamiento quirúrgico para reducir dicha hormona); o
- responde a la terapia hormonal o al tratamiento quirúrgico para reducir la testosterona pero el tumor se ha extendido a otras partes del organismo.

Zalutex® es un medicamento que actúa bloqueando la actividad de unas hormonas llamadas andrógenos como la testosterona. Al bloquear los receptores para los andrógenos, la Enzalutamida detiene el crecimiento y división de las células cancerosas de la próstata.

2. Antes de utilizar Zalutex®

¿Qué personas no deben utilizar Zalutex®?

- Alérgicos a la Enzalutamida o a cualquier otro componente de este medicamento.
- Mujeres embarazadas o mujeres con posibilidades de embarazo no deben utilizar Enzalutamida

Antes de iniciar el tratamiento con Zalutex® Ud. debe conocer la siguiente información:

Convulsiones

Se han comunicado convulsiones en 5 de cada mil pacientes que tomaban Enzalutamida.

- Si está tomando medicamentos que aumenten el riesgo de sufrir convulsiones o que puede incrementar la susceptibilidad a padecerlas, consulte con su médico.

- Si tiene una crisis epiléptica durante el tratamiento, consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede decidir que suspenda el tratamiento con Enzalutamida.

Debido al riesgo de sufrir convulsiones asociado al uso de Enzalutamida puede existir cierto riesgo al manejar vehículos o maquinarias, donde la pérdida repentina del conocimiento puede causar daño grave a ellos mismos como a las demás personas.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han comunicado casos raros de SEPR, una enfermedad, rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con Enzalutamida. Si tiene una crisis epiléptica, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible.

Riesgo de nuevos cánceres (segundas neoplasias malignas primarias)

Ha habido notificaciones de nuevos (segundos) cánceres en pacientes tratados con Enzalutamida incluyendo el cáncer de vejiga y de colon. Consulte a su médico lo antes posible si nota algún signo de sangrado gastrointestinal, sangre en la orina o siente frecuentemente una necesidad urgente de orinar mientras está tomando Enzalutamida.

Enzalutamida no está indicado en las mujeres

Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto, si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que se puedan quedar embarazadas o que estén durante el periodo de lactancia.

Enzalutamida puede afectar la fertilidad masculina

Si tiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil debe utilizar preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y en los tres meses posteriores a la última toma del medicamento.

Antes de iniciar el tratamiento su médico necesita conocer:

- Si Ud. está tomando medicamentos para evitar la formación de coágulos sanguíneos (como por ejemplo Warfarina, acenocumarol).
- Si Ud. está recibiendo quimioterapia con docetaxel.
- Si Ud. tiene alguna enfermedad en el hígado.
- Si Ud. tiene alguna enfermedad de los riñones.
- Si Ud. presenta cualquier alteración cardíaca, o de los vasos sanguíneos, incluidos los problemas de ritmo cardíaco (arritmias), o si está siendo tratado con medicamentos para corregir estas alteraciones.

- Si Ud. es alérgico a Enzalutamida, o alguno de los componentes de la formulación estos podrían provocarle erupción o inflamación de cara, lengua, labios o garganta. Si Ud. sabe que es alérgico a ellos, no tome Zalutex®.

- Medicación que está tomando: Es importante que comunique a su médico o farmacéutico qué medicamento está tomando, que ha tomado recientemente o que podría tener que tomar, incluidos los medicamentos recetados, los de venta libre, las vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos que se listan, ya que pueden aumentar el riesgo de sufrir convulsiones cuando se toman a la vez que Enzalutamida, pueden modificar el efecto de la Enzalutamida o la Enzalutamida puede modificar el efecto de los otros medicamentos:

- Algunos medicamentos utilizados para tratar el asma y otras enfermedades respiratorias (por ej. Aminofilina, teofilina).
- Medicamentos utilizados para tratar algunos trastornos psiquiátricos, como depresión y esquizofrenia (por ej. Clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, bupropiona, litio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina).

- Algunos medicamentos para el tratamiento del dolor (por ej. Petidina, fentanilo, tramadol)

Otros medicamentos podrían influir en el efecto de la Enzalutamida o ésta influir sobre el efecto de los medicamentos, comuníquese a su médico si está recibiendo medicamentos para:

- Reducir el colesterol (por ej. gemfibrozilo, atorvastatina, simvastatina).

- Tratar el dolor (por ej. fentanilo, tramadol).

- Tratar el cáncer (por ej. cabazitaxel).

- Tratar la epilepsia (por ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico).

- Tratar determinados trastornos psiquiátricos como ansiedad grave o esquizofrenia (por ej. diazepam, midazolam, haloperidol).

- Tratar trastornos del sueño (por ej. zolpidem).

- Tratar problemas cardíacos o disminuir la presión arterial (por ej. bisoprolol, digoxina, diltiazem, felodipino, nifedipino, propranolol, verapamilo).

- Tratar enfermedades graves relacionadas con la inflamación (por ej. dexametasona, prednisolona).

- Tratar la infección por el VIH (por ej. indinavir, ritonavir).

- Tratar infecciones bacterianas (por ej. claritromicina, doxiciclina).

- Tratar trastornos del tiroides (por ej. levothyroxina).

- Tratar la gota (por ej. colchicina).

- Tratar trastornos del estómago (por ej. omeprazol).

- Prevenir problemas cardíacos o ictus (por ej. dabigatran etexilate).

- Prevenir el rechazo de órganos (por ej. tacrolimus).

Enzalutamida puede interferir con algunos medicamentos que se utilizan para tratar problemas del ritmo cardíaco (por ej: quinidina, procainamida, amiiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco cuando se usa con ciertos medicamentos (por ej: metadona, utilizada para el alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la drog