



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-105291793-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-105291793-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MIDALUNE Comprimidos / ENZALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ENZALUTAMIDA 40 mg; aprobada por Certificado N° 59.116.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MIDALUNE Comprimidos / ENZALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ENZALUTAMIDA 40 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2023-01255952-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-01255632-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-01255175-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-01255385-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.116, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-105291793-APN-DGA#ANMAT

Js

ab



MIDALUNE® comprimidos/ENZALUTAMIDA 40 mg– Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO – BLÍSTER MIDALUNE® comprimidos

TUTEUR
ENZALUTAMIDA 40 mg

Lote:
Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-105291793 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 10:18:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 10:18:32 -03:00



MIDALUNE® comprimidos/ENZALUTAMIDA 40 mg—Comprimidos recubiertos

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE MIDALUNE® comprimidos 40 mg

MIDALUNE® comprimidos
ENZALUTAMIDA 40 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Vía de administración oral
Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Enzalutamida 40 mg. Excipientes:c.s.

POSOLÓGIA

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 59.116

Lote:

Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO En: Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Nota: Igual para envase conteniendo 112 comprimidos recubiertos



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-105291793 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 10:18:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 10:18:10 -03:00

MIDALUNE comprimidos
ENZALUTAMIDA 40 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de MIDALUNE comprimidos detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta guía.

1. ¿Qué es MIDALUNE comprimidos y para qué se utiliza?

MIDALUNE comprimidos contiene el principio activo Enzalutamida. Se utiliza para tratar a hombres adultos con Cáncer de Próstata que:

- ha dejado de responder a la terapia hormonal o al tratamiento quirúrgico para reducir la testosterona (llamada terapia de deprivación de andrógenos), o
- se ha extendido a otras partes del organismo y responde a la terapia de deprivación androgénica.

MIDALUNE comprimidos es un medicamento que actúa bloqueando la actividad de unas hormonas llamadas andrógenos (como la testosterona). Al bloquear los andrógenos, Enzalutamida hace que las células del Cáncer de Próstata dejen de crecer y dividirse.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar MIDALUNE comprimidos?

No utilice MIDALUNE comprimidos

- Si es alérgico a Enzalutamida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver ítem 7)
- Si está embarazada o puede quedar embarazada.

Advertencias y Precauciones

Convulsiones

Se han comunicado convulsiones en 5 de cada 1000 personas que tomaban Enzalutamida, y en menos de una de cada 1000 de las que tomaban placebo (ver **Uso de MIDALUNE comprimidos con otros medicamentos e ítem 4**)

Si está tomando un medicamento que puede causar o aumentan la predisposición convulsiones, ver a continuación **Uso de MIDALUNE comprimidos con otros medicamentos**.

Si tiene una convulsión durante el tratamiento consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede decidir que debe dejar de tomar **MIDALUNE comprimidos**.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han comunicado en forma muy esporádica casos de SEPR, una enfermedad rara, reversible, que afecta al cerebro en pacientes tratados con **MIDALUNE comprimidos**. Si tiene una convulsión, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible (ver **ítem 4**).

Riesgo de nuevos cánceres (segundas neoplasias malignas primarias)

Hubo 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 con frecuencia la necesidad urgente de orinar mientras está tomando Enzalutamida.

Consulte con su médico antes de comenzar a utilizar **MIDALUNE comprimidos**:

- Si está tomando medicamentos para prevenir los coágulos de sangre (p. ej., warfarina, acenocumarol, clopidogrel)
- Si recibe quimioterapia, como docetaxel
- Si tiene problemas hepáticos
- Si tiene problemas de renales

Informe a su médico si padece:

Cualquier alteración cardíaca o de los vasos sanguíneos, incluidos trastornos del ritmo cardíaco (arritmias), o si está siendo tratado con medicamentos para corregir estas alteraciones. El riesgo de problemas de ritmo cardíaco puede aumentar con la utilización de **MIDALUNE comprimidos**.

Si es usted alérgico a Enzalutamida, su administración podría provocar erupción o inflamación de la cara, lengua, labios o garganta. Si es alérgico a Enzalutamida o a cualquiera de sus componentes, no tome **MIDALUNE comprimidos**.

Se han notificado erupciones cutáneas graves o descamaciones de la piel, formación de ampollas y/o úlceras en la boca en asociación con el tratamiento con Enzalutamida. Busque atención médica de inmediato si nota alguno de estos síntomas.

Si algo de lo anterior se aplica a usted o si tiene dudas, consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.

Niños y Adolescentes

No se debe administrar **MIDALUNE comprimidos** a niños ni adolescentes.

Uso de MIDALUNE comprimidos con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Lleve consigo una lista de todos los medicamentos que toma para mostrársela a su médico cuando le receten una nueva medicación. No debe empezar o dejar de tomar ningún medicamento antes de consultar al médico que le recetó **MIDALUNE comprimidos**.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que pueden aumentar el riesgo de sufrir convulsiones cuando se toman al mismo tiempo que **MIDALUNE comprimidos**:

- Determinados medicamentos utilizados para tratar el asma y otras enfermedades respiratorias (p. ej., aminofilina, teofilina)
- Medicamentos utilizados para tratar trastornos psiquiátricos, como la depresión o esquizofrenia (p. ej., clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, bupropión, litio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina)
- Determinados medicamentos para el tratamiento del dolor (p. ej., meperidina)

Informe a su médico si está tomando los siguientes medicamentos ya que pueden influir en el efecto de **MIDALUNE comprimidos** puede influir en el efecto de estos.

Esto incluye determinados medicamentos utilizados para:

- Reducir el colesterol (p. ej., gemfibrozilo, atorvastatina, simvastatina)
- Tratar el dolor (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Tratar el cáncer (p. ej., cabazitaxel)
- Tratar convulsiones (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Tratar determinados trastornos psiquiátricos, como ansiedad grave o esquizofrenia (p. ej., diazepam, midazolam, haloperidol)
- Tratar trastornos del sueño (p. ej., zolpidem)
- Tratar problemas cardíacos o disminuir la presión arterial (p. ej., bisoprolol, digoxina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, propranolol, verapamilo)

- Tratar enfermedades graves relacionadas con la inflamación (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Tratar infección por VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Tratar infecciones bacterianas (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Tratar trastornos de tiroides (p. ej., levotiroxina)
- Tratar la gota (p. ej., colchicina)
- Tratar trastornos del estómago (p. ej. omeprazol)
- Prevenir problemas cardíacos o ictus (p. ej., dabigatrán etexilato)
- Prevenir el rechazo de órganos (p. ej. tacrolimus)

MIDALUNE comprimidos puede interferir con algunos medicamentos que se utilizan para tratar problemas del ritmo cardíaco (p. ej.: quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco cuando se usa con ciertos medicamentos (p. ej.: metadona (se usa para el alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la drogadicción), moxifloxacina (un antibiótico), antipsicóticos usados para enfermedades mentales graves).

Informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos citados anteriormente. Podría ser necesario modificar la dosis de **MIDALUNE comprimidos** o de cualquier otro medicamento que esté tomando.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

- **MIDALUNE comprimidos no está indicado en mujeres.** Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o provocar un aborto, si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que puedan quedar embarazadas o que estén en período de lactancia.
- Es posible que este medicamento afecte la fertilidad masculina.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 3 meses siguientes. Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo para proteger al feto.
- En caso de mujeres al cuidado de pacientes, ver en ítem 3 **¿Cómo utilizar MIDALUNE comprimidos?** las recomendaciones de manejo y uso.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede tener un efecto moderado sobre su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas, ya que entre los efectos adversos de **MIDALUNE comprimidos** se incluyen acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, incluidas convulsiones. Si tiene un mayor riesgo de sufrir convulsiones, consulte a su médico.

3. ¿Cómo utilizar MIDALUNE comprimidos?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

¿Cómo utilizar MIDALUNE comprimidos?

- Trague los comprimidos enteros con agua
- No mastique, disuelva ni parta los comprimidos antes de tragarlos
- **MIDALUNE comprimidos** se puede tomar con o sin alimentos
- No deben manipular **MIDALUNE comprimidos** otras personas que no sean el paciente o el personal al cuidado de este. Las mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas no deben manipular sin protección (p. ej., guantes) los comprimidos de Enzalutamida partidos o dañados.

Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando **MIDALUNE comprimidos**.

Si toma más MIDALUNE comprimidos del que debe

Si toma más comprimidos de los recetados, deje de tomar **MIDALUNE comprimidos** y contacte con su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones u otros efectos adversos.

Si olvidó tomar MIDALUNE comprimidos

- Si olvidó tomar **MIDALUNE comprimidos** a la hora habitual, tome la dosis en cuanto se acuerde.
- Si olvidó tomar **MIDALUNE comprimidos** durante todo el día, tome la dosis habitual al día siguiente.

- Si olvidó tomar **MIDALUNE comprimidos** durante más de un día, consulte con su médico inmediatamente.
- **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con MIDALUNE comprimidos

No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de MIDALUNE comprimidos?

Al igual que todos los medicamentos, **MIDALUNE comprimidos** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Convulsiones

Se han comunicado convulsiones en 5 de cada 1000 pacientes que utilizaban **MIDALUNE comprimidos** y en menos de uno de cada 1000 que tomaban placebo.

Las convulsiones son más probables si toma una dosis de este medicamento superior a la recomendada, si toma determinados medicamentos o si presenta un riesgo mayor al habitual de sufrir convulsiones.

Si tiene una convulsión, consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede decidir que debe dejar de tomar **MIDALUNE comprimidos**.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han comunicado casos muy esporádicos de SEPR (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas), una enfermedad rara, reversible, que afecta al cerebro en pacientes tratados con **MIDALUNE comprimidos**. Si tiene una convulsión, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera u otros problemas de la visión, **contacte con su médico lo antes posible**.

Otros posibles efectos adversos son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Cansancio
- Caídas
- Fracturas
- Sofocos
- Presión arterial elevada

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Ansiedad
- Piel seca
- Picazón
- Dificultad para recordar
- Bloqueo de las arterias del corazón (cardiopatía isquémica)
- Aumento del tamaño de mamas en hombres (ginecomastia)
- Necesidad incontrolable de mover una parte del cuerpo, normalmente las piernas (Síndrome de las piernas inquietas)
- Pérdida de la concentración
- Olvidos
- Cambios en el sentido del gusto

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Alucinaciones
- Dificultad para pensar con claridad
- Recuento bajo de glóbulos blancos

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Dolor muscular

- Espasmos musculares
- Debilidad muscular
- Dolor de espalda
- Cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT)
- Malestar estomacal, náuseas
- Erupción cutánea
- Vómitos
- Hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta
- Disminución del número de plaquetas en sangre (lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma)
- Diarrea
- Reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Sobredosificación con MIDALUNE comprimidos

No existen antídotos para **MIDALUNE comprimidos**. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar medidas de apoyo general. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones luego 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: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de MIDALUNE comprimidos

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

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.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

No tome ningún comprimido que esté dañado o muestre signos de manipulación indebida.

7. Información adicional de MIDALUNE comprimidos

Composición de MIDALUNE comprimidos: El principio activo es Enzalutamida. Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de Enzalutamida. Los demás componentes son: lactosa monohidrato, croscarmelosa sodica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y opadry II White.

Presentación de MIDALUNE comprimidos

MIDALUNE comprimidos/Enzalutamida 40 mg: Envase conteniendo 112 ó 120 comprimidos recubiertos.

**Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el
Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273,
email: infofvq@tuteur.com.ar llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234**

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN



MIDALUNE comprimidos/ENZALUTAMIDA 40 mg– Comprimidos recubiertos

Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551

www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59116

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-105291793 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 10:17:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 10:17:53 -03:00

MIDALUNE comprimidos
ENZALUTAMIDA 40 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **MIDALUNE comprimidos 40 mg** contiene: Enzalutamida 40 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y opadry II White.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos.
Código ATC: L02BB04

INDICACIONES

MIDALUNE comprimidos está indicado para:

- El tratamiento de pacientes adultos con Cáncer de Próstata Hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).
- El tratamiento de pacientes adultos con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).
- El tratamiento de pacientes adultos con CPRC metastásico asintomático o levemente sintomático tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).
- El tratamiento de pacientes adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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 la localización nuclear y la unión al ADN. Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización. Enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, la translocación nuclear de los receptores activados y 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 de 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.

Propiedades farmacodinámicas

En un estudio clínico fase III (Estudio 1) realizado en pacientes que fracasaron con la quimioterapia con docetaxel, el 54 % de los tratados con Enzalutamida, en comparación con el 1,5 % de los que recibieron placebo, presentó una disminución de las concentraciones del antígeno prostático específico (PSA) como mínimo del 50 % con respecto a los valores basales.

En otro estudio clínico fase III (Estudio 2) en pacientes que no habían recibido quimioterapia, los que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior (definida como una reducción ≥ 50 % desde el inicio), en comparación con el grupo placebo, 78,0 % frente al 3,5 % (diferencia=74,5 %, $p < 0,0001$).

En un estudio clínico fase II (Estudio 3) en pacientes que no habían recibido quimioterapia, los que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior, en comparación con los tratados con bicalutamida, 82,1 % frente al 20,9 % (diferencia=61,2 %, $p < 0,0001$).

En un estudio de un único brazo (Estudio 4) en pacientes tratados previamente con abiraterona (más prednisona) durante al menos 24 semanas, el 22,4 % tuvo 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 sin quimioterapia previa y con quimioterapia previa, respectivamente.

En el estudio clínico (Estudio 5) en CPRC metastásico y no metastásico, los pacientes que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total confirmada del PSA significativamente superior comparado con los que recibieron bicalutamida, 81,3 % frente al 31,3 % (diferencia=50,0 %, $p < 0,0001$).

En el estudio clínico (Estudio 6) en CPRC no metastásico, los pacientes que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta del PSA confirmada significativamente superior comparado con los que recibieron placebo, 76,3 % frente al 2,4 % (diferencia=73,9 %, $p < 0,0001$).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Enzalutamida quedó demostrada en tres estudios clínicos fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo (Estudios 1, 2 y 6), realizados en pacientes con Cáncer de Próstata progresivo en los que había fracasado la terapia de privación de andrógenos (TDA, definida como uso de un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante [LHRH] u orquiectomía bilateral previa). El Estudio 2 incluyó pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia, el Estudio 1 pacientes con CPRC metastásico que habían recibido docetaxel y el Estudio 6 pacientes con CPRC no metastásico. Todos los pacientes continuaron con la TDA. También se ha demostrado su eficacia en pacientes con CPHSm en un ensayo clínico fase III multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (Estudio 7); todos continuaron con TDA.

En el grupo con tratamiento activo, se administró Enzalutamida por vía oral a una dosis de 160 mg por día. En los cuatro estudios clínicos, los pacientes del grupo de control recibieron placebo y se les permitió, aunque no se les exigió, que tomaran prednisona (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente).

Los cambios en la concentración sérica de PSA de forma independiente, no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en los cuatro estudios se recomendó que los pacientes continuaran con los tratamientos en estudio hasta que se cumplieran los criterios de suspensión que se especifican más adelante.

Estudio clínico 7 (pacientes con CPHS metastásico)

El Estudio 7 incluyó 1150 pacientes con CPHSm que se asignaron aleatoriamente 1:1 para recibir tratamiento con Enzalutamida más TDA o placebo más TDA. Los pacientes recibieron Enzalutamida a una dosis de 160 mg una vez al día (N= 574) o placebo (N= 576).

Se incluyeron pacientes con cáncer de próstata metastásico documentado por gammagrafía ósea positiva (en caso de afectación ósea) o lesiones metastásicas en la imagen de tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) (en caso de afectación de tejidos blandos). Los pacientes con diseminación de la enfermedad limitada a los ganglios pélvicos regionales no eran candidatos. Los pacientes podían recibir hasta 6 ciclos de terapia con docetaxel, con la administración final del tratamiento completada dentro de los 2 meses previos al día 1 y sin evidencia de progresión de la enfermedad durante la terapia con docetaxel ni después de haberla completado. Se excluyeron los pacientes con sospecha o confirmación de metástasis cerebrales o enfermedad leptomeníngea activa o con antecedentes o factores de riesgo de convulsiones.

Las características demográficas y basales estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad en el momento de la aleatorización era de 70 años en ambos grupos. La mayoría de los pacientes de la población total eran de raza caucásica (80,5 %), el 13,5 % asiática y el 1,4 % negra. Al inicio del estudio, el 78 % de los pacientes tenía una puntuación del estado funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 y el 22 % de 1. Se los estratificó según el volumen de enfermedad bajo o alto y el uso de terapia previa con docetaxel para cáncer de próstata. El 63 % presentaba alto volumen de enfermedad. El 82 % no había recibido terapia previa con docetaxel, el 2 % recibió entre 1-5 ciclos y el 16 % 6 ciclos previos. El tratamiento simultáneo con docetaxel no estaba permitido.

La variable principal fue la sobrevida libre de progresión radiológica (SLPr), en base a una revisión central independiente enmascarada (RCIE), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiológica o la muerte (por cualquier causa, desde el momento de la aleatorización hasta 24 semanas después de la interrupción del fármaco en estudio), lo que primero ocurriera. Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 61 % en el riesgo de un evento SLPr en comparación con placebo (razón de riesgo [HR]= 0,39; IC 95 %: 0,30-0,50; p < 0,0001). Los resultados de SLPr fueron consistentes en pacientes con alto o bajo volumen de enfermedad y con y sin terapia previa con docetaxel. La mediana de tiempo hasta un evento SLPr no se alcanzó en el grupo de Enzalutamida y fue 19,0 meses (IC 95 %: 16,6-22,2) en el grupo de placebo.

Tabla 1: Resumen de los resultados de eficacia del Estudio 7 (análisis por intención de tratar)

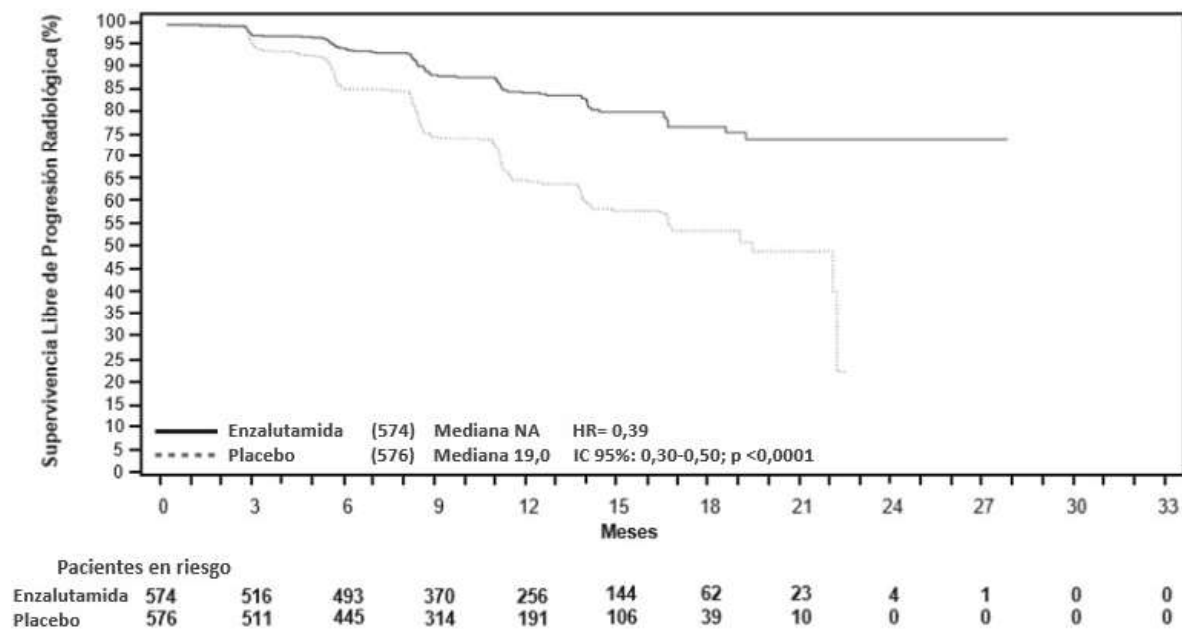
	Enzalutamida más TDA (n= 574)	Placebo más TDA (n= 576)
Sobrevida libre de progresión radiológica		
Número de eventos (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediana, meses (IC 95 %) ¹	NA	19,0 (16,6-22,2)
HR (IC 95 %) ²	0,39 (0,30-0,50)	
Valor p ²	<0,0001	

NA= no alcanzado; HR= razón de riesgo

¹ Calculada con el método de Brookmeyer y Crowley

² Estratificado según el volumen de enfermedad (bajo o alto) y el uso previo de docetaxel (sí o no)

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SLPr del Estudio 7 (análisis por intención de tratar)



Las variables secundarias principales de eficacia evaluadas fueron el tiempo hasta la progresión del PSA, el tiempo hasta el inicio de una nueva terapia antineoplásica, la tasa de PSA indetectable (disminución hasta <0,2 µg/l) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) según los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versión 1,1 en base a una revisión independiente. Se demostraron mejoras estadísticamente significativas para todas estas variables secundarias en los pacientes tratados con Enzalutamida en comparación con placebo.

El primer análisis intermedio preestablecido de la sobrevida global (SG) se realizó en el momento del análisis de la SLPr. En ese momento, los datos de SG no eran maduros y no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes tratados con Enzalutamida y placebo (HR= 0,81; IC 95 %: 0,53-1,25; p= 0,3361).

Estudio clínico 6 (pacientes con CPRC no metastásico)

El Estudio 6 incluyó 1401 pacientes con CPRC no metastásico de alto riesgo, asintomático, que continuaron con la TDA. Los pacientes debían presentar un tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA) ≤ 10 meses, PSA ≥ 2 ng/ml y confirmación de enfermedad no metastásica mediante RCIE.

Se admitieron pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca leve o moderada (clase I o II *New York Heart Association* [NYHA]) y que tomaban medicamentos asociados con una disminución del umbral convulsivo. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones, alguna enfermedad que pudiese predisponerles a sufrir convulsiones o determinados tratamientos previos para el Cáncer de Próstata (como quimioterapia, ketoconazol, acetato de abiraterona, aminoglutetimida y/o Enzalutamida).

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en una proporción 2:1 para recibir Enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (n=933) o placebo (n=468). Se los estratificó según el TD-PSA (<6 meses o ≥ 6 meses) y el uso de medicamentos dirigidos al hueso (sí o no).

Los datos demográficos y las características basales estuvieron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad al momento de la aleatorización era de 74 años en el grupo de Enzalutamida y de 73 años en el de placebo. Aproximadamente el 71 % de los pacientes eran de raza caucásica, 16 % asiática y 2 % negra. El 81 % tenía una puntuación del estado funcional ECOG de 0 y el 19 % de 1.

La sobrevida libre de metástasis (SLM) fue la variable principal, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o la muerte en los 112 días siguientes a la interrupción del tratamiento sin evidencia de progresión radiológica, lo que ocurriese antes. Las variables secundarias principales evaluadas en el estudio fueron el tiempo hasta la progresión del PSA (TPP), el tiempo hasta la utilización de una nueva terapia antineoplásica (TTA) y la SG. Otras variables secundarias fueron el tiempo hasta la primera utilización de quimioterapia citotóxica y la sobrevida sin quimioterapia. Ver los resultados más adelante (Tabla 2).

Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 71 % en el riesgo relativo de progresión radiológica o muerte comparado con placebo (HR= 0,29; IC 95 %: 0,24-0,35, $p < 0,0001$).

La mediana de SLM fue 36,6 meses (IC 95 %: 33,1-NA) en el grupo de Enzalutamida frente a 14,7 meses (IC 95 %: 14,2-15,0) en el de placebo. Se observaron también resultados uniformes de SLM en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos TD-PSA (<6 meses o ≥ 6 meses), región demográfica (Norteamérica, Europa, resto del mundo), edad (<75 o ≥ 75), uso previo de un medicamento dirigido al hueso (sí o no).

Tabla 2: Resumen de los resultados de eficacia del Estudio 6 (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (n=933)	Placebo (n=468)
Variable principal		
Sobrevida libre de metástasis		
Número de eventos (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, meses (IC 95 %) ¹	36,6 (33,1-NA)	14,7 (14,2-15,0)
HR (IC 95 %) ²	0,29 (0,24-0,35)	
Valor p ³	<0,0001	
Variables secundarias principales de eficacia		
Supervivencia global⁴		
Número de eventos (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediana, meses (IC 95 %) ¹	67,0 (64,0-NA)	56,3 (54,4-63,0)
HR (IC 95 %) ²	0,734 (0,608-0,885)	
Valor p ³	0,0011	
Tiempo hasta la progresión del PSA		
Número de eventos (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, meses (IC 95 %) ¹	37,2 (33,1-NA)	3,9 (3,8-4,0)
HR (IC 95 %) ²	0,07 (0,05-0,08)	
Valor p ³	<0,0001	
Tiempo hasta el primer uso de una terapia antineoplásica		
Número de eventos (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediana, meses (IC 95 %) ¹	39,6 (37,7-NA)	17,7 (16,2-19,7)
HR (IC 95 %) ²	0,21 (0,17-0,26)	

Valor p ^a	<0,0001
----------------------	---------

NA= No alcanzado; HR= razón de riesgo

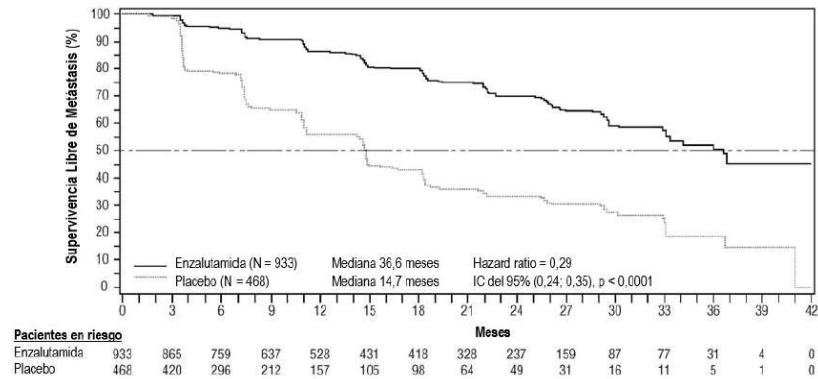
1. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

2. La HR se basa en un modelo de regresión de Cox (con el tratamiento como única covariable) estratificado en función del tiempo de duplicación del PSA y el uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso. La HR es relativa a placebo y favorece a Enzalutamida si es <1.

3. El valor p se basa en una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el tiempo de duplicación del PSA (<6 meses, ≥6 meses) y el uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso (sí, no).

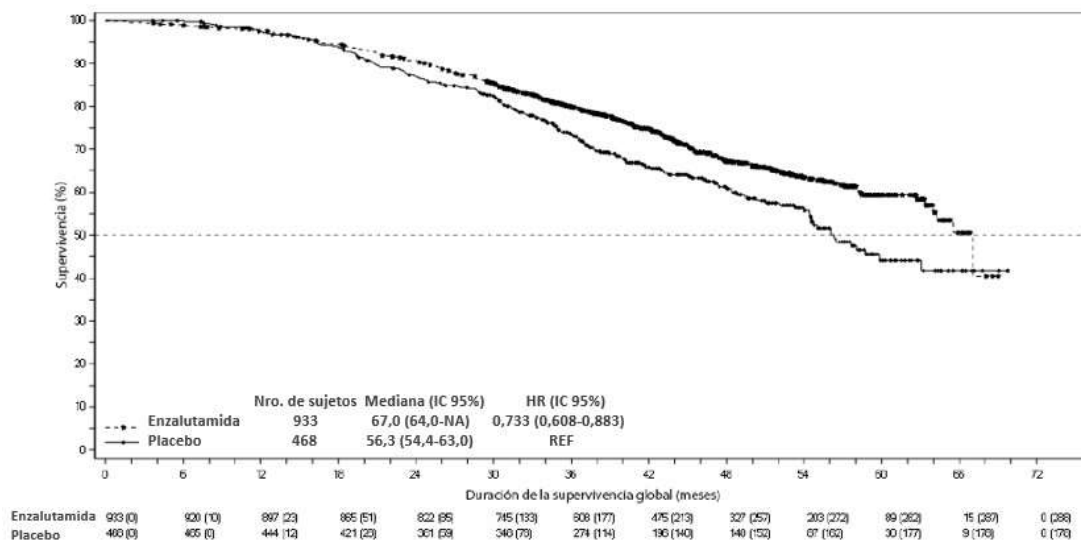
4. Basado en un análisis intermedio preestablecido con fecha de corte de los datos del 15 de octubre de 2019.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de metástasis en el Estudio 6 (análisis por intención de tratar)



En el análisis final de la SG, realizado cuando se observaron 466 muertes, se demostró una mejora estadísticamente significativa en los pacientes aleatorizados para recibir Enzalutamida en comparación con los de placebo, con una reducción del 26,6 % en el riesgo de muerte (HR= 0,734; IC 95 %: 0,608-0,885; p= 0,0011) (ver **Figura 3**). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 48,6 y 47,2 meses para los grupos de Enzalutamida y placebo, respectivamente. El 33 % de los pacientes tratados con Enzalutamida y el 65 % de placebo recibieron al menos una terapia antineoplásica posterior que puede prolongar la SG.

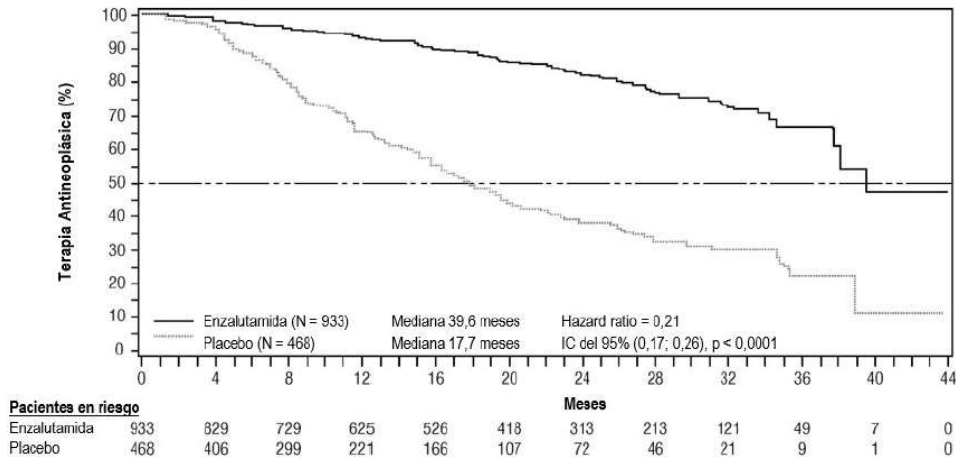
Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en el Estudio 6 (análisis por intención de tratar)



Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 93 % en el riesgo relativo de progresión del PSA comparado con placebo (HR=0,07; IC 95 %: 0,05-0,08; p <0,0001). La mediana del TPP fue de 37,2 meses (IC 95 %: 33,1-NA) en el grupo de Enzalutamida frente a 3,9 meses (IC 95 %: 3,8-4,0) en el de placebo.

Enzalutamida demostró un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica comparado con placebo (HR=0,21; IC 95 %: 0,17-0,26; p <0,0001). La mediana del tiempo hasta el primer uso de nueva terapia antineoplásica fue 39,6 meses (IC 95 %: 37,7- NA) en el grupo de Enzalutamida frente a 17,7 meses (IC 95 %: 16,2-19,7) en el de placebo.

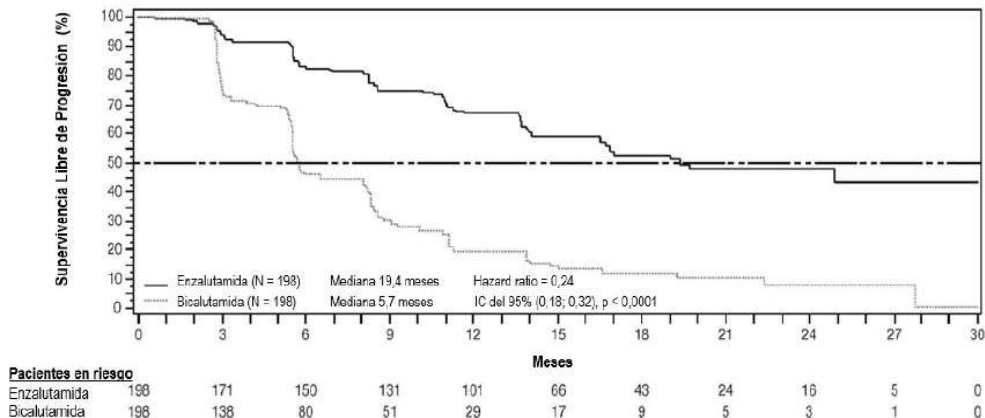
Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica en el Estudio 6 (análisis por intención de tratar)



Estudio clínico 5 (pacientes con CPRC metastásico/no metastásico que no habían recibido quimioterapia previa)

El Estudio 5 incluyó 396 pacientes con CPRC metastásico o no metastásico que presentaban progresión serológica o radiológica de la enfermedad a pesar de la TDA primaria, que se asignaron aleatoriamente para recibir Enzalutamida 160 mg una vez al día (n=198) o bicalutamida 50 mg una vez al día (n=198). La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiológica, progresión del PSA o muerte durante el estudio. La mediana de la SLP fue de 19,4 meses (IC 95 %: 16,5-no alcanzado) en el grupo de Enzalutamida frente a 5,7 meses (IC 95 %: 5,6-8,1) en el de bicalutamida (HR=0,24; IC 95 %: 0,18-0,32, p <0,0001). Se observó un beneficio constante de la SLP con Enzalutamida frente a bicalutamida en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos. En el subgrupo no metastásico (n=139), un total de 19 de 70 pacientes (27,1 %) tratados con Enzalutamida y 49 de 69 pacientes (71,0 %) tratados con bicalutamida (68 casos en total) tuvieron eventos SLP. El HR fue 0,24 (IC 95 %: 0,14-0,42) y la mediana del tiempo hasta un evento SLP no se alcanzó en el grupo de Enzalutamida y fue de 8,6 meses en el de bicalutamida.

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en el Estudio 5 (análisis por intención de tratar)



Estudio clínico 3 (pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia)

El Estudio 3 incluyó 375 pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido tratamiento antiandrogénico o quimioterapia previamente que se asignaron aleatoriamente para recibir Enzalutamida

160 mg una vez al día (n=184) o bicalutamida 50 mg una vez al día (n=191). La mediana de SLP fue de 15,7 meses con Enzalutamida frente a 5,8 meses con bicalutamida (HR=0,44; IC 95 %: 0,34-0,57; p <0,0001). Se definió SLP como evidencia radiológica objetiva de la progresión de la enfermedad por RCIE, eventos óseos, inicio de nuevo tratamiento antineoplásico o muerte por cualquier causa, lo que primero ocurriera. Se observó un efecto beneficioso constante en la SLP en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos.

Estudio clínico 2 (pacientes con CPRC metastásico que no había recibido quimioterapia)

Un total de 1717 pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos que no habían recibido quimioterapia, se asignaron aleatoriamente 1:1 para recibir Enzalutamida 160 mg una vez al día vía oral (n=872) o placebo una vez al día vía oral (n=845). Se admitieron pacientes con afectación visceral, con antecedentes de insuficiencia cardíaca leve a moderada (NYHA Clase I o II), y que tomaban medicamentos asociados con una disminución del umbral convulsivo. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones o de enfermedad que pudiera predisponer a convulsiones, y con dolor moderado o intenso debido al Cáncer de Próstata. El tratamiento del estudio se continuó hasta progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiológica, un evento óseo o progresión clínica) y el inicio de una quimioterapia citotóxica o un agente en investigación, o hasta una toxicidad inaceptable.

Los datos demográficos de los pacientes y las características basales de la enfermedad estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 71 años (intervalo 42-93) y la distribución racial fue 77 % de raza caucásica, 10 % asiática, 2 % negra y 11 % de otras razas o desconocido. El 68 % tenía una puntuación del estado funcional ECOG de 0 y el 32 % de 1. La puntuación del dolor basal fue de 0-1 (asintomático) en el 67 % y 2-3 (levemente sintomático) en el 32 % según la escala resumida del dolor *Brief Pain Inventory (BPI) Short Form* (peor dolor en las últimas 24 horas anteriores medido en una escala de 0 al 10). En el momento de la inclusión en el estudio, aproximadamente el 45 % presentaba enfermedad apreciable en los tejidos blandos y el 12 % metástasis viscerales (pulmón y/o hígado).

Las covariables primarias de eficacia fueron la SG y la SLPr. También se determinó el beneficio en base al tiempo hasta el comienzo de la quimioterapia citotóxica, la respuesta objetiva en tejidos blandos, el tiempo hasta el primer evento óseo, la respuesta del PSA, TPP y el tiempo hasta el empeoramiento de la puntuación total de la escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)*.

La progresión radiológica se evaluó utilizando estudios secuenciales por imagen según se definen en los criterios del grupo *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2)* (para lesiones óseas) y/o los criterios RECIST v1.1 (para las lesiones en tejidos blandos). El análisis de SLPr se realizó mediante revisión centralizada de la determinación de progresión radiológica.

En el análisis intermedio preestablecido de la SG cuando se observaron 540 muertes, el tratamiento con Enzalutamida demostró una mejora estadísticamente significativa en comparación con el con placebo, con una reducción del 29,4 % en el riesgo de muerte (HR= 0,706; IC 95 %: 0,60-0,84; p<0,0001). Se realizó un análisis de sobrevida actualizado cuando se observaron 784 muertes, con resultados que fueron consistentes con los obtenidos en el análisis intermedio (ver **Tabla 3** y **Figura 6**). En el análisis actualizado, el 52 % de los pacientes tratados con Enzalutamida y el 81 % de los tratados con placebo habían recibido tratamientos posteriores para el CPRC que pueden prolongar la SG.

Un análisis final de los datos a 5 años el estudio mostró que el aumento estadísticamente significativo de la SG se mantuvo en los pacientes tratados con Enzalutamida en comparación con placebo (HR= 0,835; IC 95 %: 0,75-0,93; p= 0,0008) a pesar de que el 28 % de los pacientes que recibían placebo cambiaron al tratamiento con Enzalutamida. La tasa de SG a 5 años fue del 26 % en el grupo de Enzalutamida frente al 21 % en el grupo de placebo.

Tabla 3: Sobrevida global de los pacientes tratados con Enzalutamida o placebo en el Estudio Clínico 2 (Análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (n=872)	Placebo (n=845)
Análisis intermedio preestablecido		
Número de muertes (%)	241 (27,6)	299 (35,4)
Mediana de sobrevida (meses) (IC 95 %)	32,4 (30,1-NA)	30,2 (28,0-NA)
Valor p ¹	<0,0001	
HR (IC 95%) ²	0,71 (0,60-0,84)	
Análisis de sobrevida actualizado		

Número de muertes (%)	368 (42,2)	416 (49,2)
Mediana de supervivencia (meses) (IC 95 %)	35,3 (32,2-NA)	31,3 (28,8-34,2)
Valor p ¹	0,0002	
HR (IC 95%) ²	0,77 (0,67-0,88)	
Análisis de supervivencia a 5 años		
Número de muertes (%)	689 (79)	693 (82)
Mediana de supervivencia (meses) (IC 95 %)	35,5 (33,5–38,0)	31,4 (28,9–33,8)
Valor p ¹	0,0008	
HR (IC 95%) ²	0,835 (0,75–0,93)	

NA= No alcanzado; HR= razón de riesgo

¹ El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos no estratificada.

² La HR se deriva de un modelo no estratificado de riesgos proporcionales. La HR <1 favorece a Enzalutamida.

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global basadas en el análisis de supervivencia a 5 años en el Estudio Clínico 2 (análisis por intención de tratar)

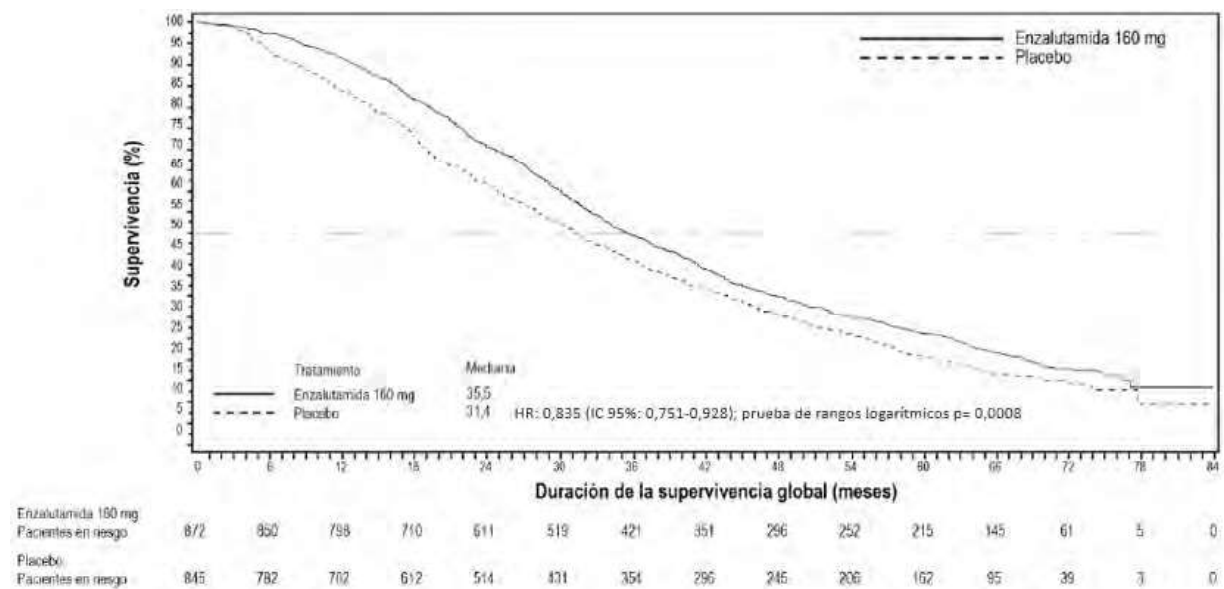
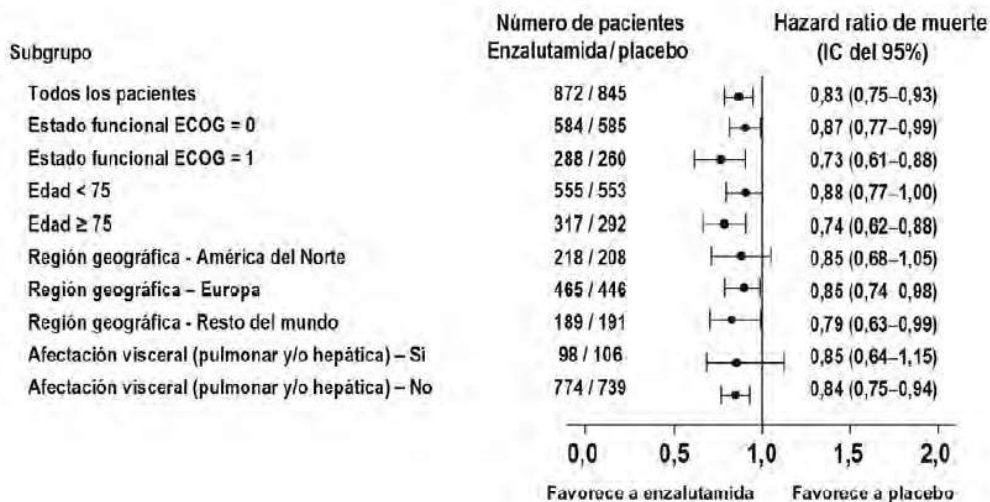


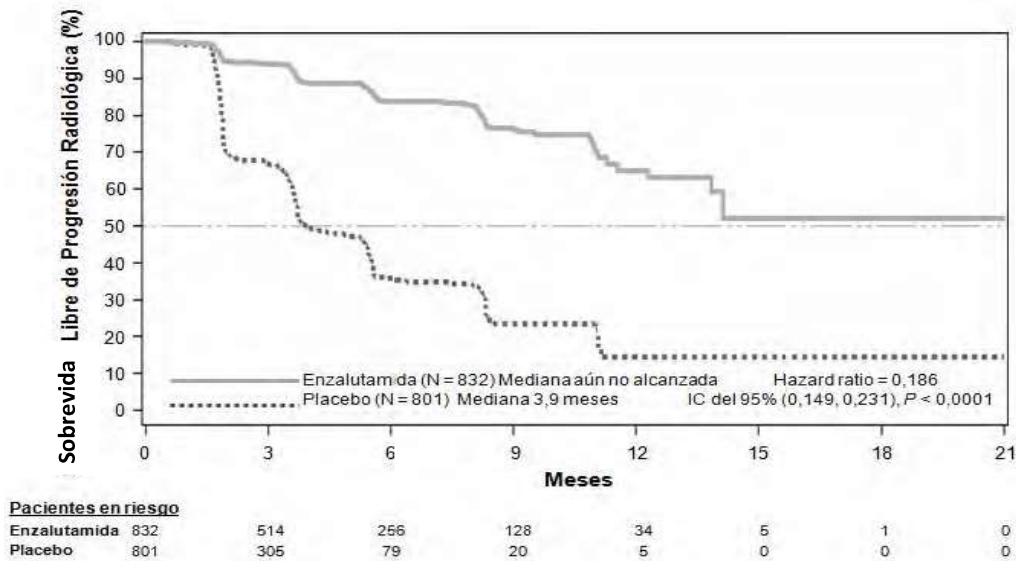
Figura 7: Análisis de supervivencia global a 5 años por subgrupos: Hazard Ratio e Intervalo de Confianza del 95% en el Estudio Clínico 2 (análisis por intención de tratar)



En el análisis preestablecido de la SLPr se demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con una reducción del 81,4 % en el riesgo de progresión radiológica o muerte

(HR=0,19; IC 95 %: 0,15-0,23; p <0,0001). Ciento dieciocho pacientes (14 %) tratados con Enzalutamida y 321 (40 %) de los tratados con placebo experimentaron un evento. La mediana de SLPr no se alcanzó (IC 95 %: 13,8-no alcanzado) en el grupo tratado con Enzalutamida y fue de 3,9 meses (IC 95 %: 3,7-5,4) en el tratado con placebo (ver **Figura 8**). Se observó un beneficio constante en el SLPr en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos (p. ej., edad, estado funcional ECOG basal, valores de PSA y LDH basales, puntuación Gleason al momento del diagnóstico y afectación visceral en la selección). Un análisis preestablecido de seguimiento de la SLPr basado en la evaluación de la progresión radiológica por parte del investigador, demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con una reducción del 69,3 % en el riesgo de progresión radiológica o muerte (HR=0,31; IC 95 %: 0,27-0,35; p <0,0001). La mediana de la SLPr fue de 19,7 meses en el grupo con Enzalutamida y 5,4 meses en el grupo placebo.

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión radiológica en el Estudio Clínico 2 (análisis por intención de tratar)



En el momento del análisis primario había 1633 pacientes asignados aleatoriamente.

También se demostraron mejoras estadísticamente significativas en las siguientes variables definidas prospectivamente. La mediana de tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica fue 28,0 meses para los pacientes que recibieron Enzalutamida y 10,8 meses para los que recibieron placebo (HR=0,35; IC 95 %: 0,30-0,40; p <0,0001). La proporción de pacientes tratados con Enzalutamida con enfermedad medible basal que lograron una respuesta objetiva en tejidos blandos fue del 58,8 % (IC 95 %: 53,8-63,7) en comparación con el 5,0 % (IC 95 %: 3,0-7,7) de los que recibieron placebo. La diferencia absoluta en la respuesta objetiva en tejidos blandos entre los grupos fue del 53,9 % (IC 95 %: 48,5-59,1, p <0,0001). Se notificaron respuestas completas y parciales en el 19,7 % y 39,1 % de los pacientes tratados con Enzalutamida en comparación con el 1,0 % y 3,9 % de los tratados con placebo, respectivamente.

Enzalutamida disminuyó significativamente el riesgo de primer evento óseo en un 28 % (HR=0,718; IC 95 %: 0,61-0,84; p <0,0001). Un evento óseo se definió como tratamiento de radioterapia o cirugía ósea para el Cáncer de Próstata, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal o cambio en el tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. El análisis incluyó 587 eventos óseos, de los cuales 389 (66,3 %) fueron radiación en el hueso, 79 (13,5 %) compresión de la médula espinal, 70 (11,9 %) fractura ósea patológica, 45 (7,6 %) cambio en la terapia antineoplásica para tratar el dolor óseo y 22 (3,7 %) cirugía ósea. Los pacientes que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior en comparación con los que recibieron placebo, 78,0 % frente al 3,5 % (diferencia=74,5 %, p <0,0001).

La mediana del TPP según los criterios PCWG2 fue de 11,2 meses para los pacientes tratados con Enzalutamida y de 2,8 meses para los que recibieron placebo (HR=0,17; IC 95 %: 0,15-0,20), $p < 0,0001$).

El tratamiento con Enzalutamida redujo el riesgo de empeoramiento de la FACT-P en un 37,5 % en comparación con placebo ($p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta el empeoramiento de la FACT-P fue de 11,3 meses en el grupo de Enzalutamida y de 5,6 meses en el de placebo.

Estudio clínico 1 (pacientes con CPRC metastásico que habían recibido quimioterapia previa)

La eficacia y la seguridad de Enzalutamida en pacientes con CPRC metastásico que habían recibido docetaxel y estaban utilizando TDA se evaluaron en un estudio clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. Se asignaron aleatoriamente 1199 pacientes en una proporción 2:1 para recibir Enzalutamida 160 mg una vez al día por vía oral ($n=800$) o placebo una vez al día ($n=399$). Se les permitió, aunque no se les exigió, que tomaran prednisona (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente). Los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos tenían que continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como progresión radiológica confirmada o aparición de un evento óseo) y el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, aparición de toxicidad inaceptable o retiro del tratamiento.

Los datos demográficos de los pacientes y las características basales de la enfermedad estuvieron equilibrados entre los grupos. La mediana de edad era 69 años (intervalo: 41-92) y la distribución racial fue 93 % caucásica, 4 % negra, 1 % asiática y 2 % de otras razas. La puntuación funcional ECOG fue de 0-1 en el 91,5 % y 2 en el 8,5 % de los pacientes; el 28 % tuvo una puntuación media en la escala del dolor BPI ≥ 4 (media del peor dolor notificado en las 24 horas previas calculadas durante los siete días antes de la aleatorización). El 91 % de los pacientes presentaba metástasis óseas y el 23 % afectación visceral pulmonar y/o hepática. En el momento de la inclusión, el 41 % presentaba solo progresión del PSA, mientras que el 59 % progresión radiológica. El 51 % recibía bifosfonatos al inicio del estudio.

Se excluyó a los pacientes con enfermedades que pudieran predisponerlos a sufrir convulsiones (ver **REACCIONES ADVERSAS**) y medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo, así como con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como hipertensión incontrolada, antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable, insuficiencia cardíaca clase III o IV NYHA (a menos que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] fuera ≥ 45 %), arritmias ventriculares clínicamente significativas o bloqueo AV (sin marcapasos permanente).

El análisis intermedio tras 520 muertes preestablecido en el protocolo mostró una superioridad estadísticamente significativa en cuanto a la SG en los pacientes tratados con Enzalutamida en comparación con placebo (ver **Tabla 4** y **Figuras 9** y **10**).

Tabla 4: Sobrevida global de los pacientes tratados con Enzalutamida o con placebo en el Estudio Clínico 1 (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (n=800)	Placebo (n=399)
Número de muertes (%)	308 (38,5)	212 (53,1)
Mediana de sobrevida (meses) (IC 95 %)	18,4 (17,3-NA)	13,6 (11,3-15,8)
Valor p ¹	$< 0,0001$	
HR (IC 95%) ²	0,63 (0,53-0,75)	

NA= No alcanzado; HR= razón de riesgo

¹ El valor p se obtiene a partir de una prueba de rangos logarítmicos estratificados de acuerdo con la puntuación del estado funcional ECOG (0-1 frente a 2) y la puntuación media de dolor (< 4 frente a ≥ 4).

² La HR se deriva de un modelo estratificado de riesgos proporcionales. La HR < 1 favorece a Enzalutamida.

Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global en el Estudio Clínico 1 (análisis por intención de tratar)

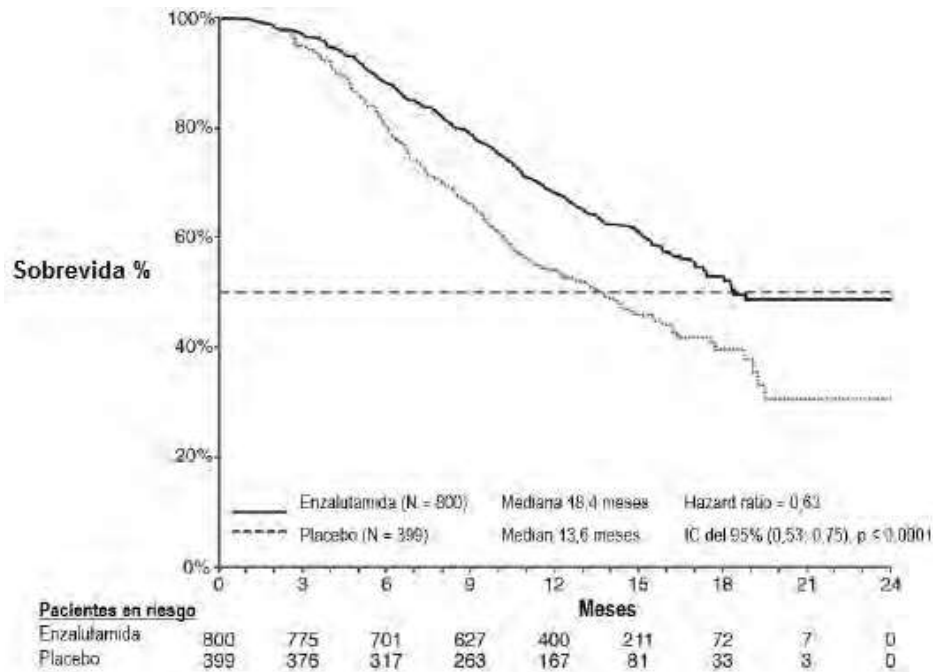


Figura 10: Sobrevida global por subgrupos en el Estudio Clínico 1- Hazard ratio e Intervalo de confianza de 95%

Subgrupo	Numero de Pacientes Enzalutamida/Placebo	Hazard Ratio de muerte (IC del 95%)	Mediana de supervivencia global (mes) Enzalutamida/Placebo
Todos los Pacientes	800/399	0,63 (0,53-0,75)	10,4/13,6
Edad			
<65	232/130	0,63 (0,46-0,87)	—/12,4
≥65	568/269	0,63 (0,51-0,78)	18,4/13,9
Puntuación Basal del Estado Funcional ECOG			
0-1	730/367	0,62 (0,52-0,75)	—/14,2
2	70/32	0,65 (0,39-1,07)	10,5/7,2
Puntuación Media Dolor Basal escala BPI-SF (Pregunta nº 3)			
<4	574/284	0,59 (0,47-0,74)	—/16,2
≥4	226/115	0,71 (0,54-0,94)	12,4/9,1
Número de Esquemas Previos de Quimioterapia			
1	579/296	0,59 (0,48-0,73)	—/14,2
≥2	221/103	0,74 (0,54-1,03)	15,9/12,3
Tipo de Progresión en el Momento de la Inclusión			
Solo Progresión del PSA	326/164	0,62 (0,46-0,83)	—/19,5
Progresión Radiológica ± Progresión del PSA	470/234	0,64 (0,52-0,80)	17,3/13,0
Valor Basal del PSA			
≤mediana (111,2 µg/l)	412/188	0,67 (0,50-0,89)	—/19,2
>mediana (111,2 µg/l)	388/211	0,62 (0,50-0,78)	15,3/10,3
Valor Basal de LDH			
≤mediana (211 U/l)	411/192	0,63 (0,46-0,86)	—/19,2
>mediana (211 U/l)	389/205	0,61 (0,50-0,76)	12,4/8,5
Puntuación Total Gleason en el Momento del Diagnóstico			
≤7	360/175	0,67 (0,51-0,88)	18,4/14,8
≥8	366/193	0,60 (0,47-0,76)	18,2/11,3
Afectación Visceral Pulmonar y/o Hepática en la Selección			
Sí	196/82	0,78 (0,56-1,09)	13,4/9,5
No	604/317	0,56 (0,46-0,69)	—/14,2

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BSI-SF: Cuestionario breve de dolor—edición corta; PSA: Antígeno prostático específico.

Además de la mejoría observada en la SG, las variables secundarias principales (progresión del PSA, SLPr y tiempo hasta el primer evento óseo) favorecieron a Enzalutamida y fueron estadísticamente significativas después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis.

La SLPr evaluada por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1 para tejidos blandos y la aparición de ≥2 lesiones óseas en una gammagrafía ósea, fue de 8,3 meses en los pacientes tratados con Enzalutamida y de 2,9 meses en los que recibieron placebo (HR=0,40; IC 95 %: 0,35-0,47; p <0,0001). En el análisis se incluyeron 216 muertes sin progresión documentada y 645 acontecimientos con progresión documentada, de los que 303 (47 %) se debieron a progresión en tejidos blandos, 268 (42 %) a progresión de lesiones óseas y 74 (11 %) a ambas.

La disminución confirmada del PSA del 50 % o 90 % fue del 54,0 % y 24,8 %, respectivamente, en los pacientes tratados con Enzalutamida y del 1,5 % y 0,9 %, respectivamente, en los que recibieron placebo (p

<0,0001). La mediana del TPP fue de 8,3 meses en los pacientes tratados con Enzalutamida y de 3,0 meses en los que recibieron placebo (HR=0,25; IC 95 %: 0,20-0,30; p <0,0001).

La mediana del tiempo hasta el primer evento óseo fue de 16,7 meses en los pacientes tratados con Enzalutamida y de 13,3 meses en los que recibieron placebo (HR=0,69; IC 95%: 0,57-0,84; p <0,0001). Se definió evento óseo como radioterapia o cirugía ósea, fractura ósea patológica, compresión medular o modificación del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. En el análisis se incluyeron 448 eventos óseos, de los que 277 (62 %) fueron radioterapia ósea, 95 (21 %) compresión medular, 47 (10 %) fractura ósea patológica, 36 (8 %) modificación del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo y 7 (2 %) cirugía ósea.

Estudio clínico 4 (Enzalutamida después de abiraterona en pacientes con CPRC metastásico)

Se trató de un estudio de un único brazo en 214 pacientes con CPRC metastásico en progresión, que recibieron Enzalutamida 160 mg una vez al día después de al menos 24 semanas de tratamiento con abiraterona acetato más prednisona. La mediana de la SLPr, la variable primaria del estudio, fue de 8,1 meses (IC 95 %: 6,1-8,3). La mediana de la SG no se alcanzó. La respuesta del PSA fue del 22,4 % (IC 95 %: 17,0-28,6). Para los 69 pacientes que habían recibido previamente quimioterapia, la mediana de la SLPr fue de 7,9 meses (IC 95 %: 5,5-10,8). La respuesta del PSA fue del 23,2 % (IC 95 %: 13,9-34,9). Para los 145 pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia, la mediana de la SLPr fue de 8,1 meses (IC 95 %: 5,7-8,3). La respuesta del PSA fue del 22,1 % (IC 95 %: 15,6-29,7).

Aunque en algunos pacientes hubo una respuesta limitada al tratamiento con Enzalutamida después de abiraterona, la razón de este hallazgo actualmente se desconoce. El diseño del estudio no pudo ni identificar los pacientes que probablemente se beneficiarán, ni el orden en el que Enzalutamida y abiraterona se deben secuenciar de manera óptima.

Personas de edad avanzada

De los 4168 pacientes de los estudios clínicos controlados que recibieron Enzalutamida, 3265 (78%) tenían ≥65 años y 1469 (35%) ≥75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

FARMACOCINÉTICA

Enzalutamida es poco soluble en agua. En este producto, los macroglicéridos de caprilcaproílo, como emulsionantes/surfactantes, aumentan la solubilidad de Enzalutamida. En estudios preclínicos, la absorción de Enzalutamida aumentó cuando se disolvió en macroglicéridos de caprilcaproílo.

La farmacocinética de Enzalutamida se ha evaluado en pacientes con Cáncer de Próstata y en hombres sanos. La semivida terminal ($t_{1/2}$) para Enzalutamida en pacientes que han recibido una dosis oral única es de 5,8 días (intervalo de 2,8 a 10,2 días), y en aproximadamente en un mes se alcanza el estado estacionario. Con la administración oral diaria, Enzalutamida se acumula aproximadamente 8,3 veces más que una dosis única. Las fluctuaciones diarias en 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 de Enzalutamida ($C_{m\acute{a}x}$) se observa entre 1-2 horas después de la administración. 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 glicoproteína P (gp-P) o proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). En estado estacionario, los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ para Enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 µg/ml (23 % coeficiente de variación [CV]) y de 12,7 µg/ml (30 % de CV), respectivamente.

Los alimentos no tienen un efecto de importancia clínica significativo sobre el grado de absorción. En estudios clínicos, Enzalutamida se administró independientemente de los alimentos.

Distribución

El volumen aparente de distribución (V/F) medio aparente de Enzalutamida, en pacientes luego de una dosis oral única oral es de 110 l (29 % del 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 un desplazamiento de la unión a proteínas entre Enzalutamida y otros medicamentos de alta unión (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) *in vitro*.

Metabolismo

Enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado de ácido carboxílico (inactivo). Enzalutamida se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5 (ver **PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos**), 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 CYP *in vitro*.

En condiciones de uso clínico, Enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4, un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19, y carece de efectos clínicamente significativos sobre el CYP2C8 (ver **PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos**).

Eliminación

El *clearance* medio (Cl/F) de Enzalutamida en pacientes oscila entre 0,520 y 0,564 l/h.

Luego de la administración oral de ¹⁴C-Enzalutamida, el 84,6 % de la radiactividad se recupera 77 días después de la administración de la dosis: 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 para gp-P o 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 observaron desviaciones importantes en el intervalo de dosis de 40 a 160 mg con respecto a la proporcionalidad de la dosis. Los valores de C_{min} 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.

Farmacocinética poblacional

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto significativo en 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 comparado con los controles sanos (10,4 días comparado con 4,7 días), posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular.

La farmacocinética de Enzalutamida se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática basal leve (n=6) o moderada (n=8) o grave (n=8) (Child-Pugh clase A, B o C, respectivamente) comparados con 22 sujetos de control con una función hepática normal. Tras administrar una dosis oral única de 160 mg de Enzalutamida, el área bajo la curva (AUC) y la $C_{máx}$ de Enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática leve aumentaron un 5 % y un 24 %, en pacientes con insuficiencia hepática moderada aumentó un 29 % y disminuyó un 11 %, y en pacientes con insuficiencia hepática grave aumentó un 5 % y disminuyó un 41 %, respectivamente, en comparación con los controles sanos. Para la suma de Enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC y la $C_{máx}$ en pacientes con insuficiencia hepática leve aumentaron un 14 % y un 19 %, en pacientes con insuficiencia hepática moderada aumentó un 14 % y disminuyó un 17 %, en pacientes con insuficiencia hepática grave aumentó un 34 % y disminuyó un 27 %, respectivamente en comparación con los controles sanos.

Pacientes con 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 μ mol/l (2 mg/dl). Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con valores calculados de *clearance* de creatinina (CrCl) \geq 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. Es poco probable que Enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Pacientes de edad avanzada

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

Raza

La mayoría de los pacientes de los estudios clínicos controlados (>77%) eran de raza caucásica. Según los datos farmacocinéticos de un estudio realizado en pacientes japoneses y chinos con Cáncer de Próstata, no hay diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre estas poblaciones. Los datos disponibles son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de Enzalutamida en otras razas.

POSOLOGÍA Y 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 de **MIDALUNE comprimidos** es de 160 mg (cuatro comprimidos recubiertos de 40 mg) en una sola dosis diaria oral.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la LHRH durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Si un paciente olvida tomar **MIDALUNE comprimidos** a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo antes posible. Si un paciente olvida **MIDALUNE comprimidos** durante un día entero, debe reanudar el tratamiento 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 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 un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de **MIDALUNE comprimidos** 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 **MIDALUNE comprimidos** previa. (ver **PRECAUCIONES-Interacciones con otros medicamentos**)

Posología en poblaciones especiales**Pacientes de edad avanzada**

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA y FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh clase A, B o C, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **FARMACOCINÉTICA y PRECAUCIONES**).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver **FARMACOCINÉTICA**). Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver **PRECAUCIONES**).

Pacientes pediátricos

No existe una recomendación de uso específica y relevante para **MIDALUNE comprimidos** en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de pacientes adultos con CPRC metastásico.

Forma de administración

MIDALUNE comprimidos se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos no se deben partir, masticar o disolver, se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas (ver **PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS

Riesgo de convulsiones

El uso de Enzalutamida se ha asociado a convulsiones (ver **REACCIONES ADVERSAS**). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen convulsiones se debe considerar caso a caso.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Rara vez se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Enzalutamida (ver **REACCIONES ADVERSAS**). El SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo convulsiones, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico del SEPR requiere confirmación mediante estudios por imágenes cerebrales, preferiblemente RM. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Enzalutamida en los pacientes que desarrollen SEPR.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) en pacientes tratados con Enzalutamida en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de fase III, los eventos que se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con enzalutamida respecto al 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 consulten al médico si notan signos de sangrado gastrointestinal, hematuria macroscópica u otros síntomas como disuria o urgencia urinaria durante el tratamiento con Enzalutamida.

Enfermedad cardiovascular reciente

En los estudios fase III se excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca clase III o IV NYHA excepto con FEVI \geq 45%, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Enzalutamida a estos pacientes.

El tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en los tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT, se debe evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Enzalutamida.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con Enzalutamida (ver **REACCIONES ADVERSAS**), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, edema de la cara, lengua, edema de labio y edema faríngeo. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) con Enzalutamida. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y seguirlos por si aparecen reacciones cutáneas.

PRECAUCIONES

Uso en poblaciones especiales

Uso en 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.

Uso en insuficiencia hepática grave

Se ha observado un aumento de la semivida de Enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado 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.

Interacciones con otros medicamentos

Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de varios medicamentos de uso común. Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con Enzalutamida se debe realizar una revisión de la medicación concomitante. Se debe evitar el uso concomitante de Enzalutamida con sustratos sensibles de muchas enzimas o transportadores metabólicos, si su efecto terapéutico es de importancia para el paciente, y si no se pueden realizar 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 Enzalutamida se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Índice Internacional Normalizado (RIN).

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 $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó un 18%. Para la suma de Enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77 %, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó un 19 %. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo) durante el tratamiento con Enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de Enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (ver **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 $C_{m\acute{a}x}$ se mantuvo. Para la suma de Enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27 %, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ 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 dos veces 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 que aumenta la síntesis de varias enzimas y transportadores, por lo que se espera haya interacciones medicamentosas. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay riesgo de que aumente la formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGTs-enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores, como por ejemplo la proteína asociada a resistencia a múltiples drogas 2 (MRP2), la BCRP y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios *in vivo* han mostrado que Enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y moderado del CYP2C9 y CYP2C19. La administración concomitante 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 estudio clínico en pacientes con CPRC metastásico, Enzalutamida 160 mg una vez al día no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12 % (razón media geométrica [GMR]=0,882; IC 90 %: 0,767-1,02), mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ 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 importante para el paciente, y no se pueden realizar 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.

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

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Agentes antineoplásicos (p. ej., cabazitaxel)
- Antritrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Anticonvulsivantes (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propranolol)
- Bloqueantes del canal del calcio (p. ej., diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivirales para el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunosupresores (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Hormonas tiroideas (p. ej., 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, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento 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 **FARMACOCINÉTICA**), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de esta. 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 $C_{m\acute{a}x}$ de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20 %, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó un 18 %. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de cafeína disminuyeron 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. El efecto de Enzalutamida sobre sustratos del gp-P no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de uso clínico, Enzalutamida puede ser un inductor del gp-P mediante activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos de gp-P (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran simultáneamente con Enzalutamida y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de BCRP y 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 el efecto neto actualmente se desconoce.

Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT

Debido a que el TDA puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Enzalutamida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o capaces de inducir *Torsades de pointes*, tales como antiarrítmicos clase IA (p. ej., quinidina, disopiramide) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, entre otros, debe ser cuidadosamente evaluados.

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; sin embargo, no se puede descartar un aumento en la frecuencia de neutropenia inducida por docetaxel.

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la Enzalutamida

Los alimentos no tienen un efecto de importancia clínica sobre el grado de exposición a la Enzalutamida. En estudios clínicos, Enzalutamida se administró independiente de los 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 en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o provocar abortos si lo toma una mujer embarazada (Ver **Datos preclínicos de seguridad**).

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 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 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 reproductiva (ver **Datos preclínicos de seguridad**).

Embarazo

Enzalutamida no está indicado en mujeres. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas (ver **CONTRAINDICACIONES** y **Datos preclínicos de seguridad**).

Lactancia

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

Fertilidad

Los estudios realizados en animales mostraron que Enzalutamida afectaba al sistema reproductivo de ratas y perros machos (ver **Datos preclínicos de seguridad**).

Datos preclínicos de seguridad

El tratamiento con Enzalutamida de ratones gestantes dio lugar a un aumento de la incidencia de muertes embriofetales, cambios externos y esqueléticos. No se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción, pero en los estudios 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 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 total o parcialmente reversibles tras un período de recuperación de 8 semanas. No se produjeron otras alteraciones importantes en la patología clínica o histopatología en ningún otro sistema orgánico, incluido el hígado, en cualquiera 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 ¹⁴C, 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 ¹⁴C, 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 (AUC_{24h} ~317 µg·h/ml), dando lugar a niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica (AUC_{24h} 322 µg·h/ml) en pacientes con CPRC metastásico que recibieron 160 mg diarios.

La dosificación diaria en ratas durante dos años produjo un aumento en la incidencia de hallazgos neoplásicos. Estos incluyen el timoma benigno, el fibroadenoma de las glándulas mamarias, el tumor de células de Leydig benigno, el papiloma urotelial y el 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*.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, incluyendo crisis convulsivas (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico al conducir o emplear herramientas o utilizar máquinas. No se han realizado estudios para determinar los efectos de Enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

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

Las crisis convulsivas se produjeron en el 0,5% de los pacientes tratados con Enzalutamida, 0,1% de los tratados con placebo, y el 0,3% de los tratados con bicalutamida.

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con Enzalutamida (ver **ADVERTENCIAS**).

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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10000 a <1/1000); muy rara (<1/10000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en la **Tabla 5** en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Tabla 5: Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos controlados y poscomercialización

Clasificación de órganos	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico				Edema de la cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad	Alucinaciones visuales	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración	Trastorno cognoscitivo, crisis convulsivas ¹	Síndrome de encefalopatía posterior reversible

		de la atención, <u>Disgeusia</u> , síndrome de piernas inquietas	
Trastornos cardíacos		Cardiopatía isquémica ²	Prolongación del intervalo QT (ver ADVERTENCIAS)
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión		
Trastornos gastrointestinales			Náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Piel seca, prurito	<u>Reacciones cutáneas serias</u> , Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Fracturas ³		Mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos	Caídas		

* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia posterior a la comercialización

¹ Evaluado según las SMQ específicas de “Convulsiones”, incluyendo convulsiones, crisis tónico-clónica generalizada, crisis parcial compleja, crisis parciales y estatus epiléptico. Incluye los casos raros de crisis epilépticas con complicaciones que conducen a la muerte.

² Evaluado según las SMQ específicas de “Infarto de miocardio” y “Otras cardiopatías isquémicas”, incluyendo los siguientes términos preferentes observados al menos en dos pacientes de estudios fase III 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.

³ Incluye todos los términos preferentes con la palabra “fractura” en huesos.

Descripción de algunas reacciones adversas:

Crisis epiléptica

En los estudios clínicos controlados hubo 22 (0,5 %) de los 4168 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de Enzalutamida que presentaron una crisis convulsiva, mientras que el evento se vio en 3 pacientes (0,1%) que recibía placebo y uno (0,3%) de los que recibían bicalutamida. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de convulsiones, como indican los datos preclínicos y de un estudio de escalado de dosis. En los estudios clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas.

En un estudio de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis convulsivas en pacientes con factores de predisposición (el 1,6 % tenía antecedentes de convulsiones), 8 (2,2%) de los 366 tratados con Enzalutamida presentaron una crisis convulsiva. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses.

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

Cardiopatía isquémica

En estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron cardiopatía isquémica el 3,7 % de los pacientes tratados con Enzalutamida más TDA, frente al 1,5 % de los tratados con placebo más TDA. Quince (0,4 %) pacientes tratados con Enzalutamida y 2 (0,1 %) tratados con placebo presentaron un acontecimiento de cardiopatía isquémica que causó la muerte.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existen antídotos para Enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones tras una sobredosis.



MIDALUNE comprimidos/ENZALUTAMIDA 40 mg – Comprimidos recubiertos

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

MIDALUNE comprimidos/Enzalutamida 40 mg: Envase conteniendo 112 y 120 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59116

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

ELABORADO EN: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-105291793 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 10:17:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 10:17:37 -03:00