

## RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ENZALUTAMIDA 40 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula blanda
<b>Fortaleza:</b>	40 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 7 blísteres de PVC/ACLAR/AL con 4 cápsulas blandas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	LABORATORIOS STEIN S.A., Cartago, Costa Rica.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	LOTUS PHARMACEUTICAL CO. LTD., Nantou, Taiwan. Producto terminado
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-22-035-L02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	1 de junio de 2022
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula blanda contiene:	
Enzalutamida	40,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Enzalutamida está indicado para:

El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo (ver sección Farmacodinamia ).

El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada (ver sección Farmacodinamia).

El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

## **Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

**Riesgo de crisis epilépticas:** El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas. La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso.

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

**Uso concomitante con otros medicamentos:** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchos enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Enzalutamida se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés).

**Insuficiencia renal:** Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

**Insuficiencia hepática grave:** Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente 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.

**Enfermedad cardiovascular reciente:** En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI)  $\geq$  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 pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, antes de iniciar el tratamiento con Enzalutamida.

**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 de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel.

**Excipientes:** Enzalutamida contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

**Reacciones de hipersensibilidad:** Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida, que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o edema de cara, lengua, labio o faríngeo.

### Efectos indeseables:

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

Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

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

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia No conocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida*: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognoscitivo, crisis epiléptica <sup>¶</sup> No conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardiacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica <sup>†</sup> No conocida*: prolongación del intervalo QT (ver las secciones Advertencias y Precauciones e Interacciones)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	No conocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito No conocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas <sup>‡</sup> No conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga

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

\* Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización.

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

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

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

### **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 es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral.

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

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

Si un paciente presenta toxicidad de grado  $\geq 3$  o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado  $\leq 2$ , y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8: Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8.

Personas de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección Farmacocinética). Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

Modo de administración: Enzalutamida se administra por vía oral. Las cápsulas blandas no se deben masticar, disolver ni abrir, se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

## **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida

**Inhibidores del CYP2C8:** El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  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 a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (ver sección 4.2).

**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 una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  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 y aumenta la síntesis de muchos enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores también, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples drogas (MRP2, por sus siglas en inglés), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos.

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

Analgésicos (p. ej. fentanilo, tramadol); Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina); Agentes anticancerosos (p. ej. cabazitaxel); Antiepilépticos (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico); Antipsicóticos (p. ej. haloperidol); Antitrombóticos (p. ej. acenocumarol, warfarina, clopidogrel); Betabloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol); Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nifedipino, verapamilo); Glucósidos cardíacos (p. ej. digoxina); Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisolona); Antivirales frente al 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); Medicamentos tiroideos (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 de enzalutamida, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8: Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa del AUC o de la  $C_{m\acute{a}x}$  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 disminuyó un 11% y un 4% respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Enzalutamida.

Sustratos del gp-P: 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 del 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: 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 actualmente el efecto neto se desconoce.

Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT: Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Enzalutamida con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir *Torsades de pointes*, tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia:**

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

Anticoncepción en hombres y mujeres: Se desconoce si enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Embarazo: Enzalutamida no está indicado en mujeres. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas.

Lactancia: Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata.

Fertilidad: Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos.

### **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, que incluyen crisis epilépticas. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico mientras conducen o utilizan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Sobredosis:**

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

### **Propiedades farmacodinámicas**

Código ATC: L02BB04.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Terapia endocrina, Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, Antiandrógenos.

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

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Enzalutamida es poco soluble en agua. 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 ( $t_{1/2}$ ) media de enzalutamida en pacientes que han recibido una dosis oral única, es de 5,8 días (intervalo de 2,8 a 10,2 días), y el estado estacionario se alcanza en, aproximadamente, un mes. Con la administración diaria por vía oral, enzalutamida se acumula, aproximadamente, 8,3 veces más que una dosis única. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas son bajas (cociente entre concentración máxima y mínima de 1,25). El aclaramiento de enzalutamida se realiza, principalmente, por metabolismo hepático, produciendo un metabolito activo que es igual de activo que enzalutamida y que circula aproximadamente en la misma concentración plasmática que enzalutamida.

**Absorción:** La concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de enzalutamida en los pacientes se observa entre 1 y 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 gp-P o BCRP. En estado estacionario, los valores medios de  $C_{m\acute{a}x}$  para enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6  $\mu\text{g/ml}$  (23% de coeficiente de variación [CV]) y 12,7  $\mu\text{g/ml}$  (30% de CV), respectivamente. Los alimentos carecen de efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción. En los ensayos clínicos, Enzalutamida se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

**Distribución:** El volumen de distribución (V/F) medio aparente de enzalutamida, en pacientes tras una dosis oral única es de 110 l (29% de CV). El volumen de distribución de enzalutamida es mayor que el volumen de agua corporal total, lo que indica una amplia distribución extravascular. Los estudios realizados en roedores indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas en un 97 a 98%, principalmente a la albúmina. El metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas en un 95%. No hubo desplazamiento de la unión a proteínas entre enzalutamida y otros medicamentos de alta unión (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) *in vitro*.

**Biotransformación:** Enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). Enzalutamida se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5 (ver sección 4.5), los cuales participan en la formación del metabolito activo. *In vitro*, N-desmetil enzalutamida se metaboliza al metabolito del ácido carboxílico a través de la carboxilesterasa 1, que también desempeña un papel menor en el metabolismo de enzalutamida al metabolito del ácido carboxílico. N-desmetil enzalutamida no fue metabolizada por los CYP *in vitro*. En condiciones de uso clínico, enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4, un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos clínicamente significativos sobre el CYP2C8 (ver sección 4.5).

**Eliminación:** El aclaramiento medio (CL/F) de enzalutamida en pacientes oscila entre 0,520 y 0,564 l/h. Tras la administración oral de  $^{14}\text{C}$ -enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recupera 77 días después de la administración: el 71,0% se recupera en la orina (principalmente en forma de metabolito inactivo, con cantidades mínimas de enzalutamida y del metabolito activo) y el 13,6% en las heces (0,39% de la dosis en forma de enzalutamida sin modificar).

**Linealidad:** No se observan desviaciones importantes en el intervalo de dosis de 40 a 160 mg con respecto a la proporcionalidad de la dosis. Los valores de  $C_{min}$  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.

**Insuficiencia renal:** No se han realizado estudios formales de enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal. Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con una creatinina sérica  $> 177 \mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl). Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con valores calculados de aclaramiento de creatinina ( $\text{CrCL} \geq 30 \text{ ml/min}$  (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). Enzalutamida no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) o enfermedad renal terminal y se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

**Insuficiencia hepática:** La insuficiencia hepática no tuvo un efecto pronunciado sobre la exposición total a enzalutamida o a su metabolito activo. Sin embargo, la semivida de enzalutamida fue el doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave comparado con los controles sanos (10,4 días comparado con 4,7 días), posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 1 de junio de 2022.