

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ENZALUTAMIDA 40 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula
<b>Fortaleza:</b>	40 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 blíster de PVC/AL con 28 cápsulas.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	BIOTENG S.A., Ciudad de Asunción, Paraguay.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	BETA DRUGS LIMITED, Solan, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-25-037-L02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	23 de octubre de 2025
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula contiene:	
Enzalutamida	40,0 mg
Lactosa (DCL 21)	304, 0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Enzalutamida está indicado para:

El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC) en combinación con terapia de privación de andrógenos.

Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) no metastásico de alto riesgo.

El tratamiento de hombres adultos con CRPC metastásico que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso de la terapia de privación de andrógenos en quienes la quimioterapia aún no está clínicamente indicada.

El tratamiento de hombres adultos con CRPC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos.

Mujeres que están o pueden quedar embarazadas.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Precauciones:

Pacientes con diabetes mellitus.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Riesgo de convulsiones

El uso de enzalutamida se ha asociado con convulsiones. La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que presenten convulsiones debe evaluarse caso por caso.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos poco frecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en pacientes que reciben cápsulas de enzalutamida. El PRES es un trastorno neurológico raro y reversible que puede presentarse con síntomas de rápida evolución, como convulsiones, cefalea, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender el tratamiento con cápsulas de enzalutamida en pacientes que presenten PRES.

#### Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes tratados con enzalutamida en estudios clínicos. En estudios clínicos de fase 3, los eventos notificados con mayor frecuencia en pacientes tratados con enzalutamida, y con mayor frecuencia que con placebo, fueron cáncer de vejiga (0,3%), adenocarcinoma de colon (0,2%), carcinoma de células transicionales (0,2%) y carcinoma de células transicionales de vejiga (0,1%).

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si notan signos de sangrado gastrointestinal, hematuria macroscópica u otros síntomas como disuria o urgencia urinaria durante el tratamiento con enzalutamida.

#### Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un potente inductor enzimático y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, al iniciar el tratamiento con enzalutamida, se debe revisar la medicación concomitante. En general, debe evitarse el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchas enzimas metabolizadoras o transportadores si su efecto terapéutico es muy importante para el paciente y si no es fácil ajustar la dosis basándose en la monitorización de la eficacia o las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración concomitante con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Si se administran cápsulas de enzalutamida concomitantemente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como warfarina o acenocumarina), se debe realizar una monitorización adicional del índice internacional normalizado (INR).

#### Insuficiencia renal

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

#### Insuficiencia hepática grave

Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con una mayor distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé un mayor tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y es posible que aumente el tiempo hasta alcanzar el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y de disminución de la inducción enzimática.

#### Enfermedad cardiovascular reciente

Los estudios de fase 3 excluyeron a pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA), excepto si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es  $\geq 45\%$ , bradicardia o hipertensión no controlada. Esto debe tenerse en cuenta si se prescriben cápsulas de enzalutamida a estos pacientes.

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de Torsade de pointes antes de iniciar el tratamiento con cápsulas de Enzalutamida.

#### Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de cápsulas de enzalutamida con quimioterapia citotóxica. La administración concomitante de enzalutamida no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede descartar un aumento en la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

#### Excipientes

Las cápsulas de enzalutamida contienen lactosa (DCL 21). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (infrecuentes) no deben tomar este medicamento.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con enzalutamida, que se manifiestan con síntomas como, entre otros, erupción cutánea o edema facial, lingual, labial o faríngeo. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) con enzalutamida. Al prescribir la enzalutamida, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y se les debe monitorizar estrechamente para detectar reacciones cutáneas.

#### Efectos indeseables:

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, hipertensión, fracturas y caídas.

Otras reacciones adversas importantes incluyen trastorno cognitivo y neutropenia.

Se produjeron convulsiones en el 0,5% de los pacientes tratados con enzalutamida, en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida.

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran a continuación por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

##### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia

Frecuencia no conocida: trombocitopenia

##### Trastornos del sistema inmunitario

Frecuencia no conocida: edema facial, edema lingual, edema labial, edema faríngeo.

##### Trastornos psiquiátricos

Común: ansiedad

Poco frecuentes: alucinaciones visuales

##### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza, deterioro de la memoria, amnesia, alteración de la atención, disgeusia, síndrome de piernas inquietas.

Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsiones.

Frecuencia no conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible

Trastornos cardíacos

Frecuente: cardiopatía isquémica

Frecuencia no conocida: prolongación del intervalo QT

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: sofocos, hipertensión.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: piel seca, prurito.

Frecuencia no conocida: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuentes: fracturas

Frecuencia no conocida: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda.

Trastorno del sistema reproductor y de la mama

Común: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia, fatiga.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos

Muy común: caída

### **Posología y modo de administración:**

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

#### **Posología**

La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas de 40 mg) como dosis oral diaria única.

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

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

Si un paciente experimenta una toxicidad  $\geq$  Grado 3 o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la dosis durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a  $\leq$  Grado 2, y luego reanudarla con la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg) si está justificado.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

En la medida de lo posible, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8. Si es necesario administrar a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8 de

forma concomitante, la dosis de enzalutamida debe reducirse a 80 mg una vez al día. Si se interrumpe la administración concomitante del inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida debe volver a la dosis utilizada antes de iniciar el tratamiento con dicho inhibidor.

Anciano

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

### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en 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 de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No existe un uso relevante de enzalutamida en la población pediátrica en la indicación de tratamiento de hombres adultos con CRPC y mHSPC.

Modo de administración

Las cápsulas de enzalutamida son de uso oral. No deben masticarse, disolverse ni abrirse, sino tragarse enteras con agua y pueden tomarse con o sin alimentos.

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Posibilidad de que otros medicamentos afecten la exposición a la enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

El CYP2C8 desempeña un papel importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un potente inhibidor del CYP2C8, a varones sanos, el AUC de enzalutamida aumentó un 326 %, mientras que la Cmáx disminuyó un 18 %. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77 %, mientras que la Cmáx disminuyó un 19 %. Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo) o utilizarlos con precaución durante el tratamiento con enzalutamida. Si es necesario administrar a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8 de forma concomitante, la dosis de enzalutamida debe reducirse a 80 mg una vez al día.

Inhibidores del CYP3A4

El CYP3A4 desempeña un papel menor en el metabolismo de la enzalutamida. Tras la administración oral de itraconazol (200 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP3A4, a varones sanos, el AUC de la enzalutamida aumentó un 41 %, mientras que la Cmáx se mantuvo sin cambios. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27 %, mientras que la Cmáx se mantuvo sin cambios. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra enzalutamida conjuntamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores de CYP2C8 y CYP3A4

Tras la administración oral de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y potente del CYP3A4, a varones sanos, el AUC de enzalutamida más su metabolito activo disminuyó un 37 %, mientras que la Cmáx se mantuvo sin cambios. No es necesario ajustar la dosis cuando se administran cápsulas de enzalutamida junto con inductores del CYP2C8 o del CYP3A4.

Potencial de la enzalutamida para afectar la exposición a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de numerosas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera la interacción con muchos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las

concentraciones plasmáticas puede ser sustancial y provocar la pérdida o reducción del efecto clínico. También existe el riesgo de una mayor formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden inducirse incluyen CYP3A en el hígado y el intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT, enzimas conjugadoras de glucurónidos). La proteína transportadora P-gp también puede inducirse, y probablemente también otros transportadores, como la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

*In vivo* Estudios han demostrado que la enzalutamida es un potente inductor de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. La administración concomitante de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles de CYP en pacientes con cáncer de próstata resultó en una disminución del 86% en el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4), una disminución del 56% en el AUC de S-warfarina (sustrato de CYP2C9) y una disminución del 70% en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19). También es posible que se haya inducido UGT1A1. En un estudio clínico en pacientes con CPRC metastásico, las cápsulas de enzalutamida (160 mg una vez al día) no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m<sup>2</sup> por infusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR) = 0,882 (IC del 90%: 0,767, 1,02)] mientras que la Cmax disminuyó un 4% [GMR = 0,963 (IC del 90%: 0,834, 1,11)].

Se esperan interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan por metabolismo o transporte activo. Si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y no es fácil ajustar la dosis basándose en la monitorización de la eficacia o las concentraciones plasmáticas, estos medicamentos deben evitarse o utilizarse con precaución. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática tras la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos.

Los grupos de medicamentos que pueden verse afectados incluyen, entre otros:

Analgésicos (por ejemplo, fentanilo, tramadol)

Antibióticos (por ejemplo, claritromicina, doxiciclina)

Agentes anticancerígenos (por ejemplo, cabazitaxel)

Antiepilepticos (por ejemplo, carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)

Antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol)

Antitrombóticos (por ejemplo, acenocumarol, warfarina, clopidogrel)

Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propranolol)

Bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo)

Glucósidos cardíacos (por ejemplo, digoxina)

Corticosteroides (por ejemplo, dexametasona, prednisolona)

Antivirales contra el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)

Hipnóticos (por ejemplo, diazepam, midazolam, zolpidem)

Inmunosupresores (p. ej. tacrolimus)

Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)

Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (por ejemplo, atorvastatina, simvastatina)

Agentes tiroideos (por ejemplo, levotiroxina)

El potencial de inducción completa de enzalutamida puede no ocurrir hasta aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, cuando se alcanzan las concentraciones plasmáticas de enzalutamida en estado estacionario, aunque algunos efectos de inducción pueden ser evidentes antes. Los pacientes que toman medicamentos que son sustratos de CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 deben ser evaluados para la posible pérdida de efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se forman metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida y se debe considerar un ajuste de dosis según sea necesario. Teniendo en cuenta la larga vida media de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de suspender la enzalutamida. Puede ser necesaria

una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante al suspender el tratamiento con enzalutamida.

#### Sustratos de CYP1A2 y CYP2C8

La enzalutamida (160 mg una vez al día) no produjo cambios clínicamente relevantes en el AUC ni en la Cmáx de la cafeína (sustrato del CYP1A2) ni de la pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de la pioglitazona aumentó un 20 %, mientras que la Cmáx disminuyó un 18 %. El AUC y la Cmáx de la cafeína disminuyeron un 11 % y un 4 %, respectivamente. No se requiere ajuste de dosis cuando se administra conjuntamente un sustrato del CYP1A2 o del CYP2C8 con cápsulas de enzalutamida.

#### Sustratos de P-gp

*In vitro* Los datos indican que la enzalutamida podría inhibir el transportador de eflujo P-gp. El efecto de la enzalutamida sobre los sustratos de la P-gp no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de uso clínico, la enzalutamida podría ser un inductor de la P-gp mediante la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que son sustratos de la P-gp (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina) deben utilizarse con precaución cuando se administran concomitantemente con cápsulas de enzalutamida y podrían requerir un ajuste de dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

#### Sustratos BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

Según datos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de BCRP y MRP2 (en el intestino), así como del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (a nivel sistémico). En teoría, también es posible la inducción de estos transportadores, y actualmente se desconoce su efecto neto.

#### *Medicamentos que prolongan el intervalo QT*

Dado que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de cápsulas de enzalutamida con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir torsade de pointes, como medicamentos antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., debe evaluarse cuidadosamente.

#### Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el grado de exposición a la enzalutamida. En ensayos clínicos, la enzalutamida se administró independientemente de los alimentos.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

#### Mujeres en edad fértil

No existen datos en humanos sobre el uso de cápsulas de enzalutamida durante el embarazo, y este medicamento no está indicado para mujeres en edad fértil. Este medicamento puede causar daño al feto o incluso la pérdida del embarazo si lo toman mujeres embarazadas.

#### Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce la presencia de enzalutamida o sus metabolitos en el semen. Se requiere el uso de preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y hasta 3 meses después de este si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe usar preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento y hasta 3 meses después. Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.

#### Embarazo

Enzalutamida no debe administrarse a mujeres. Está contraindicada en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.

#### Amamantamiento

La enzalutamida no está indicada en mujeres. Se desconoce su presencia en la leche materna. La enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata.

#### Fertilidad

Los estudios en animales demostraron que la enzalutamida afectó el sistema reproductivo en ratas y perros machos.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Las cápsulas de enzalutamida pueden tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que se han notificado eventos psiquiátricos y neurológicos, incluyendo convulsiones. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo potencial de experimentar un evento psiquiátrico o neurológico al conducir o utilizar máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de la enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **Sobredosis:**

No existe antídoto para la enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe suspender el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas generales de soporte, considerando su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de convulsiones tras una sobredosis.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L02BB04

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L02: Terapia endocrina, L02B: Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, L02BB: Antiandrógenos,

#### Mecanismo de acción

Se sabe que el cáncer de próstata es sensible a los andrógenos y responde a la inhibición de la señalización del receptor androgénico. A pesar de niveles bajos o incluso indetectables de andrógenos séricos, la señalización del receptor androgénico continúa promoviendo la progresión de la enfermedad. La estimulación del crecimiento de células tumorales a través del receptor androgénico requiere localización nuclear y unión al ADN. La enzalutamida es un potente inhibidor de la señalización del receptor androgénico que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. La enzalutamida inhibe competitivamente la unión de los andrógenos 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 el contexto de sobreexpresión del receptor androgénico y en 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 celular y la regresión tumoral. En estudios preclínicos, la enzalutamida carece de actividad agonista del receptor androgénico.

#### Efectos farmacodinámicos

En un ensayo clínico de fase 3 (AFFIRM) de pacientes en quienes no hubo respuesta a la quimioterapia previa con docetaxel, el 54% de los pacientes tratados con enzalutamida, frente al 1,5% de los pacientes que recibieron placebo, tuvieron al menos una disminución del 50% respecto del valor inicial en los niveles de PSA.

En otro ensayo clínico de fase 3 (PREVAIL) en pacientes sin quimioterapia previa, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta del PSA total significativamente mayor (definida como una reducción  $\geq 50\%$  desde el valor inicial), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 78,0 % versus 3,5 % (diferencia = 74,5 %,  $p < 0,0001$ ).

En un ensayo clínico de fase 2 (TERRAIN) en pacientes sin quimioterapia previa, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta del PSA total significativamente mayor (definida como una reducción  $\geq 50\%$  desde el valor inicial), en comparación con los pacientes que recibieron bicalutamida, 82,1 % frente a 20,9 % (diferencia = 61,2 %,  $p < 0,0001$ )

En un ensayo clínico de un solo grupo (9785-CL-0410) con pacientes tratados previamente con abiraterona (más prednisona) durante al menos 24 semanas, el 22,4 % presentó una disminución  $\geq$  50 % en los niveles de PSA con respecto al valor inicial. Según el historial de quimioterapia previa, la proporción de pacientes con una disminución  $\geq$  50 % en los niveles de PSA fue del 22,1 % y el 23,2 % para los grupos de pacientes sin quimioterapia previa y con quimioterapia previa, respectivamente.

En el ensayo clínico MDV3100-09 (STRIVE) de CPCC no metastásico y metastásico, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total confirmada del PSA significativamente mayor (definida como una reducción  $\geq$  50 % desde el valor inicial) en comparación con los pacientes que recibieron bicalutamida, 81,3 % versus 31,3 % (diferencia = 50,0 %, p < 0,0001).

En el ensayo clínico MDV3100-14 (PROSPER) de CPCC no metastásico, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta del PSA confirmada significativamente mayor (definida como una reducción  $\geq$  50 % desde el valor inicial), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 76,3 % versus 2,4 % (diferencia = 73,9 %, p < 0,0001).

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

La enzalutamida es poco soluble en agua. Su solubilidad aumenta con el uso de caprilocaproil macrogolglicéridos como emulsionante/tensioactivo. En estudios preclínicos, la absorción de enzalutamida aumentó al disolverse en caprilocaproil macrogolglicéridos.

La farmacocinética de enzalutamida se ha evaluado en pacientes con cáncer de próstata y en varones sanos. La semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) de enzalutamida en pacientes tras una dosis oral única es de 5,8 días (rango: 2,8 a 10,2 días), y el estado estacionario se alcanza en aproximadamente un mes. Con la administración oral diaria, la enzalutamida se acumula aproximadamente 8,3 veces en comparación con una dosis única. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas son bajas (cociente pico-valle de 1,25). El aclaramiento de enzalutamida se produce principalmente por metabolismo hepático, produciendo un metabolito activo con la misma actividad que la enzalutamida y circulando aproximadamente a la misma concentración plasmática.

#### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) de enzalutamida en pacientes se observan entre 1 y 2 horas después de la administración. Según un estudio de balance de masas en humanos, se estima que la absorción oral de enzalutamida es de al menos el 84,2 %. Enzalutamida no es sustrato de los transportadores de eflujo P-gp ni BCRP. En estado estacionario, los valores medios de Cmáx para enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 µg/ml (coeficiente de variación [CV] del 23 %) y 12,7 µg/ml (CV del 30 %), respectivamente.

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el grado de absorción. En ensayos clínicos, las cápsulas de enzalutamida se administraron independientemente de los alimentos.

#### Distribución

El volumen de distribución aparente medio (V/F) de enzalutamida en pacientes tras una dosis oral única es de 110 l (29 % CV). El volumen de distribución de enzalutamida es mayor que el volumen de agua corporal total, lo que indica una amplia distribución extravascular. Estudios en roedores indican que la enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

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

## Biotransformación

La enzalutamida se metaboliza extensamente. Existen dos metabolitos principales en el plasma humano: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). La enzalutamida se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor medida, por el CYP3A4/5; ambos participan en la formación del metabolito activo. In vitro, la N-desmetil enzalutamida se metaboliza al metabolito de ácido carboxílico por la carboxilesterasa 1, que también desempeña un papel menor en el metabolismo de la enzalutamida al metabolito de ácido carboxílico. La N-desmetil enzalutamida no fue metabolizada por los CYP in vitro. En condiciones de uso clínico, enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4, un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19 y no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre CYP2C8.

## Eliminación

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

Tras la administración oral de 14C-enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recupera 77 días después de la dosis: el 71,0% se recupera en la orina (principalmente como metabolito inactivo, con trazas de enzalutamida y el metabolito activo) y el 13,6% se recupera en las heces (el 0,39% de la dosis como enzalutamida inalterada).

*In vitro* Los datos indican que la enzalutamida no es un sustrato para OATP1B1, OATP1B3 u OCT1; y la N-desmetil enzalutamida no es un sustrato para P-gp o BCRP.

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

## Linealidad

No se observaron desviaciones significativas de la proporcionalidad de la dosis en el rango de dosis de 40 a 160 mg. Los valores de Cmín en estado estacionario de enzalutamida y del metabolito activo en pacientes individuales se mantuvieron constantes durante más de un año de tratamiento crónico, lo que demuestra una farmacocinética lineal en el tiempo una vez alcanzado el estado estacionario.

## Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio formal sobre insuficiencia renal con enzalutamida. Los pacientes con creatinina sérica > 177 µmol/L (2 mg/dL) fueron excluidos de los estudios clínicos. Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con valores de aclaramiento de creatinina calculado (CrCL)  $\geq$  30 mL/min (estimado mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). No se ha evaluado la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL < 30 mL/min) ni enfermedad renal terminal, por lo que se recomienda precaución al tratar a estos pacientes. Es improbable que la enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

## Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto pronunciado en la exposición total a enzalutamida ni a su metabolito activo. Sin embargo, la semivida de enzalutamida se duplicó en pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los controles sanos (10,4 días frente a 4,7 días), posiblemente debido a una mayor distribución tisular.

Se examinó la farmacocinética de enzalutamida en sujetos con insuficiencia hepática basal leve (N = 6), moderada (N = 8) o grave (N = 8) (Child-Pugh Clase A, B o C, respectivamente) y en 22 sujetos control emparejados con función hepática normal. Tras una dosis oral única de 160 mg de enzalutamida, el AUC y la Cmáx de enzalutamida en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 5 % y un 24 %, respectivamente; el AUC y la Cmáx de enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentaron un 29 % y disminuyeron un 11 %, respectivamente; y el AUC y la Cmáx de enzalutamida en sujetos con insuficiencia grave aumentaron un 5 % y disminuyeron un 41 %, respectivamente, en comparación con los sujetos control sanos. Para la suma de enzalutamida no unida más el metabolito activo no

unido, el AUC y la Cmax en sujetos con deterioro leve aumentaron un 14% y un 19%, respectivamente, el AUC y la Cmax en sujetos con deterioro moderado aumentaron un 14% y disminuyeron un 17%, respectivamente, y el AUC y la Cmax en sujetos con deterioro hepático grave aumentaron un 34% y disminuyeron un 27%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos.

#### Carrera

La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos controlados (> 77%) eran caucásicos. Según los datos farmacocinéticos de estudios en pacientes japoneses y chinos con cáncer de próstata, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre las poblaciones. No existen datos suficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de la enzalutamida en otras razas.

#### Anciano

No se observó ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la farmacocinética de enzalutamida en el análisis farmacocinético de la población de edad avanzada.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

El tratamiento con enzalutamida en ratones preñados resultó en un aumento de la incidencia de muertes embrionfetales y cambios externos y esqueléticos. No se realizaron estudios de fertilidad con enzalutamida, pero en estudios en ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), se observó atrofia, aspermia/hipospermia e hipertrofia/hiperplasia en el sistema reproductivo, en consonancia con la actividad farmacológica de la enzalutamida. En estudios en ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), los cambios en los órganos reproductivos asociados con enzalutamida fueron disminuciones en el peso de los órganos con atrofia de la próstata y el epidídimo. Se observó hipertrofia y/o hiperplasia de las células de Leydig en ratones (4 semanas) y perros (39 semanas). Otros cambios en los tejidos reproductivos incluyeron hipertrofia/hiperplasia de la glándula pituitaria y atrofia de las vesículas seminales en ratas, así como hipospermia testicular y degeneración de los túbulos seminíferos en perros. Se observaron diferencias de género en las glándulas mamarias de las ratas (atrofia en los machos e hiperplasia lobulillar en las hembras). Los cambios en los órganos reproductivos de ambas especies fueron consistentes con la actividad farmacológica de la enzalutamida y se revirtieron o se resolvieron parcialmente tras un período de recuperación de 8 semanas. No se observaron otros cambios importantes en la patología clínica ni en la histopatología de ningún otro sistema orgánico, incluido el hígado, en ninguna de las dos especies.

Estudios en ratas preñadas han demostrado que la enzalutamida y/o sus metabolitos se transfieren a los fetos. Tras la administración oral de C-enzalutamida radiomarcada a ratas el día 14 de gestación a una dosis de 30 mg/kg (aproximadamente 1,9 veces la dosis máxima indicada en humanos), la radiactividad máxima en el feto se alcanzó 4 horas después de la administración y fue inferior a la del plasma materno, con una relación tejido/plasma de 0,27. La radiactividad en el feto disminuyó a 0,08 veces la concentración máxima a las 72 horas después de la administración.

Estudios en ratas lactantes han demostrado que la enzalutamida y/o sus metabolitos se secretan en la leche de rata. Tras la administración oral de <sup>14</sup>C-enzalutamida radiomarcada a ratas lactantes en una dosis de 30 mg/kg (aproximadamente 1,9 veces la dosis máxima indicada en humanos), la radiactividad máxima en la leche se alcanzó 4 horas después de la administración y fue hasta 3,54 veces superior a la del plasma materno. Los resultados del estudio también han demostrado que la enzalutamida y/o sus metabolitos se transfieren a los tejidos de las crías de rata a través de la leche y posteriormente se eliminan.

La enzalutamida resultó negativa en genotoxicidad en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*. En un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, la enzalutamida no mostró potencial carcinogénico (ausencia de hallazgos neoplásicos) a dosis de hasta 20 mg/kg al día (AUC<sub>24h</sub> ~317 µg·h/mL), lo que resultó en niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica (AUC<sub>24h</sub> ~322 µg·h/mL) en pacientes con CPRCm que recibieron 160 mg al día.

La administración diaria de enzalutamida a ratas durante dos años produjo un aumento en la incidencia de hallazgos neoplásicos. Estos incluyeron timoma benigno, fibroadenoma en las

glándulas mamarias, tumores benignos de células de Leydig en los testículos, papiloma urotelial y carcinoma de vejiga urinaria en machos; tumor benigno de células de la granulosa en los ovarios en hembras y adenoma en la pars distalis de la hipófisis en ambos sexos. No se puede descartar la relevancia en humanos del timoma, el adenoma hipofisario y el fibroadenoma mamario, así como del papiloma urotelial y el carcinoma de vejiga urinaria. La enzalutamida no fue fototóxica in vitro.

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

Las cápsulas de enzalutamida no deben ser manipuladas por personas distintas del paciente o sus cuidadores. Debido a su mecanismo de acción y a la toxicidad embriofetal observada en ratones, las cápsulas de enzalutamida pueden dañar al feto en desarrollo. Las mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas no deben manipular las cápsulas de enzalutamida dañadas o abiertas sin protección, como guantes.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho deberá eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 23 de octubre de 2025.