Zalutex®
Enzalutamida 40 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA
Cada cápsula dura contiene: Enzalutamida 40 mg. Excipientes: lactosa hidratada, dióxido de silicio coloidal, butilhidroxitolueno, estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina.
Contiene lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Tratamiento antineoplásico hormonal, terapia antineoplásica endócrina.
Código ATC: L02BB04

INDICACIONES
Zalutex® se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de acción
Enzalutamida inhibe los receptores de andrógenos actuando sobre diferentes etapas de la vía de señalización. Además de inhibir competitivamente el acople de andrógenos al receptor, dificulta la traslocación nuclear de los receptores androgénicos. No presenta actividad androgénica. Su metabolito activo principal es N-desmetil enzalutamida y presenta actividad *in vitro* similar a la Enzalutamida.
La actividad de Enzalutamida permanece inclusive en casos de sobreexpresión de receptores androgénicos y de células prostáticas cancerosas con resistencia a los antiandrógenos. Enzalutamida disminuye el crecimiento de estas células, pudiendo inducir su muerte con la consiguiente reducción del volumen tumoral.
Farmacocinética
La farmacocinética de Enzalutamida se ha evaluado en pacientes con cáncer de próstata y en hombres sanos. La vida media terminal ($t_{1/2}$) de Enzalutamida en pacientes que han recibido una dosis oral única de cápsulas blandas, 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
Estudios en humanos realizados con Enzalutamida encontraron que su absorción oral es de al menos 84%, llegando a su concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) entre 1 y 2 horas después de la administración. Los valores medios de $C_{máx}$ para Enzalutamida son de 16, 6 µg/ml y de 12,7 µg/ml para su metabolito activo. Los alimentos carecen de efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción. En los ensayos clínicos, Enzalutamida se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.
Distribución
Estudios realizados con monodosis oral, estimaron un volumen de distribución de 110 L, lo que indica amplia distribución extravascular. Estudios en roedores mostraron que atraviesa la barrera hematoencefálica. Enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas en un 97% a 98%, principalmente a la albúmina. El metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas en un 95%. No hubo desplazamiento de la unión a proteínas entre Enzalutamida y otros fármacos de alta unión (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) *in vitro*.
Metabolismo y eliminación
Enzalutamida se metaboliza por las enzimas CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5, transformándose en dos metabolitos principales, uno activo, el N-desmetil enzalutamida y el segundo inactivo, es un derivado del ácido carboxílico.
En condiciones de uso clínico, Enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4, un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos clínicamente significativos sobre el CYP2C8.
El aclaramiento medio (CL/F) de Enzalutamida en pacientes oscila entre 0,520 y 0,564 l/h.
Tras la administración oral de ^{14}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).
Insuficiencia renal
No se han realizado estudios clínicos con Enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal con creatininemias superiores a 2 mg/dl, ni en insuficiencia renal grave, por lo que se aconseja precaución en el tratamiento de estos pacientes. Es poco probable que la diálisis peritoneal o bien hemodiálisis intermitentes puedan eliminar la Enzalutamida en forma significativa.
Insuficiencia hepática
Se han realizado estudios clínicos con Enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B y C de Child Pugh) comparando con controles sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave el AUC del metabolito activo N-desmetil enzalutamida fue similar a la encontrada en sujetos normales, por lo que no es necesario el ajuste en insuficiencia leve y moderada, aunque se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Esto se debe a que otros estudios mostraron un incremento de Enzalutamida libre del 34% del AUC con un descenso del 27% del metabolito activo libre en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Género
El uso de Enzalutamida no se encuentra indicado en mujeres. No se realizaron estudios en mujeres.
Raza
Los estudios clínicos con Enzalutamida en pacientes caucásicos y japoneses con cáncer de próstata demostraron datos farmacocinéticos equivalentes, no habiéndose estudiado en otras razas.
Personas de edad avanzada
No se observó un efecto clínicamente relevante de la edad sobre la farmacocinética de Enzalutamida en el análisis de farmacocinética poblacional.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
La dosis recomendada es de 160 mg (cuatro cápsulas de 40 mg) en una sola dosis diaria por vía oral.
Este medicamento no debe partirse ni masticarse.
En los pacientes que no fueron sometidos a castración quirúrgica se debe mantener la castración hormonal con un análogo de la LHRH durante el tratamiento con **Zalutex®**.
Si un paciente olvidó tomar la dosis prescripta en su horario habitual, deberá tomar la dosis prescripta lo más cerca posible del horario habitual.
Si un paciente olvidó tomar la dosis durante un día entero debe reanudar al día siguiente el tratamiento tomando la dosis diaria habitual.
Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2, y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado.
Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8
Dado que CYP2C8 es importante para la metabolización de Enzalutamida, en lo posible debe evitarse el uso de inhibidores potentes del CYP2C8 cuando se está administrando Enzalutamida.
Cuando se administró gemfibrozilo 600 mg dos veces por día se observó un incremento del AUC de Enzalutamida de 326%.
En caso de ser coadministrados, se recomienda reducir la dosis de Enzalutamida a 80 mg por día, volviendo a las dosis anteriores una vez suspendida la administración de los inhibidores de CYP2C8 (ver interacciones).
Uso en poblaciones especiales
Personas de edad avanzada:
No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada.
Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child Pugh) no es necesario ajustar la dosis. No se recomienda administrar Enzalutamida a pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh).
Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no es necesario ajustar la dosis de Enzalutamida, recomendándose precaución en los pacientes con enfermedad renal grave.
Población pediátrica
Enzalutamida no está indicada para su uso en niños.
Zalutex® se debe administrar por vía oral. Las cápsulas duras se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES
Zalutex® se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo (Enzalutamida) o cualquiera de los componentes de su formulación.
Está contraindicado su uso en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.
El uso de Enzalutamida se encuentra contraindicado en menores de 18 años.

ADVERTENCIAS
Riesgo de convulsiones
En pacientes que hayan padecido convulsiones o con factores predisponentes como lesiones cerebrales, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios o metastáticos o alcoholismo, se debe tener precaución en el uso de Enzalutamida. Asimismo, el riesgo de convulsiones puede ser mayor en pacientes que consuman medicamentos que desciendan el umbral epiléptico.
En caso de que los pacientes sufrieran crisis epilépticas, la decisión de continuar o no el tratamiento deberá evaluarse de acuerdo al caso clínico.
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)
El SEPR es un trastorno del sistema nervioso central que se ha notificado con frecuencia rara y reversible, en pacientes que recibían Enzalutamida. El SEPR puede evolucionar rápidamente, con sintomatología consistente en cefalea, alteraciones visuales, confusión y convulsiones, pudiendo presentar asimismo hipertensión arterial. El diagnóstico de SEPR deberá confirmarse mediante estudios de imagen cerebral como resonancia magnética. En estos casos se recomienda interrumpir el tratamiento con Enzalutamida.
Uso concomitante con cumarínicos
Se recomienda no administrar en forma concomitante Enzalutamida con warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos (metabolizados por el CYP2C9). En caso de ser necesaria la coadministración deben realizarse determinaciones periódicas de la Razón Internacional Normalizada (RIN).

PRECAUCIONES
Insuficiencia renal
No se ha estudiado la seguridad de Enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que en caso de administrarse, requiere precaución.
Insuficiencia hepática grave
No se conoce la importancia clínica del aumento de la vida media de Enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tiempo necesario para llegar al nivel plasmático estable puede aumentar, así como el tiempo de eliminación y de sus efectos enzimáticos.
Enfermedad cardiovascular reciente
No se realizaron estudios incluyendo pacientes con infarto de miocardio ocurrido con menos de 6 meses de antelación, o en pacientes con angina inestable durante los últimos 3 meses. No fueron incluidos pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda menor del 45%, ni pacientes con bradicardia o hipertensión no controlada. Esto debe tenerse en cuenta en caso de prescribirse Enzalutamida.
Hipertensión arterial
En estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo se informaron casos de hipertensión en un 11% de los pacientes que recibieron Enzalutamida, y en un 4% en los pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente sufrió una crisis hipertensiva. Los antecedentes de hipertensión fueron parejos para ambos grupos. La discontinuación del estudio debida al evento hipertensivo fue < del 1% de los pacientes de cada grupo. Se desconoce si existe una relación causal entre Enzalutamida e hipertensión. No se asoció la administración de Enzalutamida a hipocalcemia ni a exceso de mineralocorticoides como retención hídrica. Los casos observados de hipertensión arterial en los pacientes que recibían Enzalutamida, fueron tratados exitosamente con las medidas antihipertensivas estándar.
Prolongación del intervalo QT
Se ha observado un alargamiento del intervalo QT durante el tratamiento con deprivación androgénica. El uso de medicación concomitante que prolongue el intervalo QT podría aumentar este riesgo, incluyendo el de Torsades de Pointes, lo que debe ser evaluado por el médico antes de comenzar el tratamiento con Enzalutamida. Ejemplo de este tipo de medicamentos son los antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramida), de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, oxifloxacina, antipsicóticos, etc.
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. Cuando se inicia el tratamiento con Enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante con medicamentos sustratos sensibles de enzimas o transportadores metabólicos.
Uso con quimioterapia
No se conoce si el uso concomitante de Enzalutamida con quimioterapia citotóxica tiene un efecto sobre la eficacia y seguridad del mismo. Si bien no se observó un efecto significativo sobre la farmacocinética de docetaxel, la administración simultánea podría incrementar el riesgo de neutropenia inducida por docetaxel.
Caídas/fracturas no patológicas
En dos estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo se produjeron caídas (o lesiones relacionadas con caídas) en un 9% de los pacientes tratados con Enzalutamida y en un 4% en los pacientes tratados con placebo. Las caídas no estaban relacionadas con pérdida de conocimiento ni con convulsiones. Las lesiones por caídas fueron más graves en el grupo de pacientes tratados con Enzalutamida y consistieron en fracturas no patológicas, lesiones articulares y hematomas.
Las caídas en el grupo tratado con Enzalutamida ocurrieron en su mayoría dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. En ambos grupos (Enzalutamida y placebo) la frecuencia de caídas aumento con la edad de los pacientes. Si bien se desconoce el factor causal común de las caídas, las mismas se atribuyeron a diversos factores, como debilidad por privación de andrógenos o uso concomitante de otros medicamentos. La mayoría de las caídas fueron catalogadas como accidentales o mecánicas y coincidieron con una tendencia al aumento de las fracturas no patológicas que se informaron después de 6 meses de tratamiento. Aproximadamente 50% de los pacientes con fracturas no patológicas, habían sufrido una caída durante los 14 días anteriores. A su vez, las caídas y fracturas no patológicas asociadas fueron algo mas frecuentes con los mayores tiempos de exposición al tratamiento.
Reacciones de hipersensibilidad
Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con Enzalutamida, que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo.
Cápsula deshumidificadora: el envase contiene una cápsula deshumidificadora, la misma no debe ingerirse, tragarse, ni masticarse.
Contiene Lactosa
Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o con mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS
Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a Enzalutamida
Inhibidores del CYP2C8
El CYP2C8 cumple un importante rol 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 $C_{máx}$ de Enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de Enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la $C_{máx}$ 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.
Inhibidores del CYP3A4
En el metabolismo de Enzalutamida el CYP3A4 desempeña un papel secundario. Tras la administración oral a hombres sanos de un inhibidor potente del CYP3A4 como itraconazol (200 mg una vez al día), el AUC de Enzalutamida se incrementó 41%, mientras que la $C_{máx}$ se mantuvo. Para la suma de Enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la $C_{máx}$ se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Enzalutamida simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.
Inductores del CYP2C8 y CYP3A4
Se efectuaron estudios en voluntarios sanos, sexo masculino, a los que se les administró rifampicina 600 mg por día. Esta es un inductor moderado de CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4. La administración posterior de Enzalutamida mostró un descenso del 37% del AUC de Enzalutamida y su metabolito activo, sin variaciones en la $C_{máx}$. Por ello, no es necesario ajustar la dosis de Enzalutamida cuando se administra con inductores del CYP2C8 o CYP3A4.
Sin embargo su sugiere evitar el uso concomitante de inductores con índice terapéutico estrecho (ej. alfentanilo, ciclosporina, ergotamina, dihidroergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tracolimus).
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan pueden disminuir el nivel plasmático de Enzalutamida pudiendo requerir un aumento de dosis de ésta, si no puede evitarse el uso concomitante de estos inductores enzimáticos.

Posibilidad de que Enzalutamida modifique la exposición a otros medicamentos:
A su vez, dado que Enzalutamida es un inductor enzimático potente (CYP3A4 de hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19), pudiendo también inducir a la uridina difosfo glucuroniltransferasa (UGT, enzimas de conjugación glucurónica) y proteínas transportadoras como gp-P, pudiendo afectar la eficacia de otros medicamentos. Esto podría incluir también a la proteína asociada a resistencia a múltiples drogas (MRP2) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1(OATP1B1).
Antes de iniciar el tratamiento con Enzalutamida se debe realizar una revisión de toda medicación concomitante.
Estudios han demostrado que Enzalutamida es inductor potente de CYP3A4, e inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. En pacientes con cáncer de próstata, la administración simultánea de Enzalutamida (160 mg al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP como midazolam, warfarina u omeprazol provocó una disminución del 86% del AUC de midazolam; 56% del AUC de warfarina y 70% de omeprazol. Otro estudio no mostró un efecto importante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa. (El AUC disminuyó 12% y la $C_{máx}$ 4%).
Por ello, se debe evitar el uso concomitante con warfarina y anticumarínicos. En caso de utilizarse, se deberán efectuar controles adicionales de la coagulación mediante la razón internacional normalizada (RIN).
Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo de 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.
Los siguientes grupos de medicamentos pueden ser afectados por el uso concomitante con Enzalutamida:
- analgésicos (ej. tramadol, fentanilo),
- antibióticos (ej. claritromicina, doxiciclina),
- agentes utilizados en oncología (ej. cabazitaxel),
- anticoagulantes (ej. acenocumarol, warfarina),
- antiepilépticos (ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico),
- antipsicóticos (ej. haloperidol),
- betabloqueantes (ej. bisoprolol, propranolol),
- bloqueantes de canales de calcio (ej. diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo),
- glucósidos cardíacos (ej. digoxina),
- corticoides (ej. dexametasona, prednisolona),
- antivirales anti VIH (ej. indinavir, ritonavir),
- hipnóticos (ej. diazepam, midazolam, zolpidem),
- enzimas metabolizadas por CYP3A4 (ej. atorvastatina, simvastatina),
- medicamentos tiroideos (ej. levotiroxina).

Las acciones de Enzalutamida que afecten los niveles plasmáticos de otros medicamentos podrían observarse al cabo de un mes de tratamiento, cuando se llega al nivel estacionario, o previamente a alcanzar este nivel. Dada la semivida prolongada de Enzalutamida (5,8 días), estos efectos pueden persistir un mes o más después de la interrupción de Enzalutamida. Tras su interrupción, podría 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 $C_{máx}$ de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la $C_{máx}$ disminuyó un 18%. El AUC y la $C_{máx}$ de cafeína disminuyó un 11% y un 4% respectivamente. No se sugiere realizar ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Enzalutamida.
Sustratos de la gp-P
Cuando se utilizan concomitantemente medicamentos sustratos de gp-P (ej. colchicina, dabigatrán o digoxina), estos se deben usar con precaución y pueden requerir un ajuste de dosis.
El uso concomitante de Enzalutamida con omeprazol provocó una disminución en los niveles plasmáticos de omeprazol.
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 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.
Efecto de los alimentos sobre la exposición a Enzalutamida
Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a Enzalutamida. En los ensayos clínicos, Enzalutamida se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.
Fertilidad, embarazo y lactancia
Fertilidad: estudios realizados en ratas y perros machos demostraron que Enzalutamida afecta al sistema reproductor.
Teniendo en cuenta los estudios de toxicidad en animales Enzalutamida puede perjudicar la fertilidad de los pacientes varones con capacidad reproductiva.
Mujeres en edad fértil: no hay datos relativos al uso de Enzalutamida en mujeres embarazadas por tanto este medicamento no debe utilizarse en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada
Anticoncepción hombres y mujeres: se desconoce si Enzalutamida y/o sus metabolitos se encuentran presentes en el semen. Debido a los hallazgos de daño embriofetal y pérdida de embarazos obtenidos en los estudios preclínicos de toxicidad embriofetal en animales, se debe asesorar a los pacientes varones que tengan parejas sexuales femeninas con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Enzalutamida y durante los tres meses posteriores a la última toma del medicamento.

Embarazo: **Zalutex®** está contraindicada en el embarazo ya que puede causar daño embriofetal y pérdida del embarazo. **Zalutex®** no tiene indicación en mujeres.
Lactancia: **Zalutex®** no se encuentra indicado para su uso en mujeres. No se dispone de datos sobre la presencia de Enzalutamida y/o sus metabolitos en leche humana, ni de los efectos del fármaco en el lactante alimentado con leche materna ni del efecto del fármaco sobre la producción de leche. En estudios preclínicos en ratas se encontró presencia de Enzalutamida y/o sus metabolitos en la leche de rata en período de lactancia.
Efectos sobre la capacidad de manejar vehículos y maquinarias
Debido a que se han notificado eventos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo convulsiones, se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de manejar vehículos o maquinarias, donde la pérdida repentina del conocimiento puede causar daño grave a ellos mismos como a terceras personas.
Carcinogénesis, mutagénesis y fototoxicidad
No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para la evaluación de la posible acción cancerígena de Enzalutamida.
En el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) Enzalutamida no indujo mutaciones.
Enzalutamida resultó no clastogénica tanto en el ensayo citogenético *in vitro* con células de linfoma de ratón como en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón.
Enzalutamida resultó ser no fototóxica en estudios *in vitro*.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, trastornos cognitivos y neutropenia.
Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,4% de los pacientes tratados con Enzalutamida, el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida.
Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con Enzalutamida
En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, el 2,5% de los pacientes tratados con Enzalutamida más terapia de deprivación de andrógenos (TDA) presentaron cardiopatía isquémica, frente al 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TDA.
Las frecuencias de reacciones adversas se ordenan según la siguiente clasificación:
- Muy frecuentes (> 1/10)
- Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)
- Poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100)
- Raras (> 1/10.000 a < 1/1.000)
- Muy raras (< 1/10.000)
- 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.
Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y post-comercialización.

Clasificación de órganos según MEDRA	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia. No conocida*: trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida*: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo.
Trastornos generales	Muy frecuentes: astenia/fatiga.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad. Poco frecuentes: alucinaciones visuales.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: cefalea. Frecuentes: alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas. Poco frecuentes: trastorno cognitivo, crisis epiléptica. No conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible.
Trastornos cardíacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica. No conocida*: prolongación del intervalo QT.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia.
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	Frecuentes: fracturas**. No conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: caídas.

* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia post comercialización.
** Incluyen todas las fracturas excepto las fracturas patológicas.
Experiencia post comercialización
Durante el uso posterior a la aprobación de Enzalutamida se notificaron las siguientes reacciones adversas. Debido a que estas reacciones fueron notificadas en forma voluntaria sobre una población de tamaño no conocido se carece de estadísticas para determinar en forma confiable la frecuencia del evento y la relación de causalidad con la exposición a la Enzalutamida.
En todo el cuerpo: hipersensibilidad (edema de lengua, de labios y de faringe).
Trastornos gastrointestinales: vómitos.
Trastornos neurológicos: síndrome de encefalopatía posterior reversible (SERP).
Trastornos del tejido subcutáneo: erupción.
Hallazgos de laboratorio
En los estudios de eficacia y seguridad se observó una asociación entre Enzalutamida y reducción en los recuentos de leucocitos y neutrófilos. Esto no se vio asociado a manifestaciones clínicas de importancia.
Durante el tratamiento con Enzalutamida no se observaron cambios clínicamente significativos respecto a los valores basales o al grupo placebo en las pruebas de función hepática ni de función renal (nitrógeno ureico, creatinina, potasio). Tampoco se observaron cambios relevantes en los niveles de hemoglobina, plaquetas, cloruros, sodio, magnesio, fosfato, calcio ni creatinquinasa.
Se observó hiperglucemia leve en 73% del grupo tratado con Enzalutamida respecto a 60% en el grupo placebo. No hubo diferencias significativas entre grupos con hiperglucemias moderadas (4% vs 3%) con tendencia inversa en las hiperglucemias graves (2,9% vs. 3,6%).
Cuando Enzalutamida se asoció a tratamiento quimioterápico, se registraron descensos en los niveles de LDH y fosfatasa alcalina a lo largo del tiempo, comparados con los valores basales y los del grupo placebo.

SOBREDOSIFICACIÓN
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 que su vida media es de 5,8 días. Tras una sobredosis, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones.
Ante la eventualidad de una 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.
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160.

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

• Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
• Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico.
• Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.
• No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.
• Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.
• Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto
1. ¿Qué es Zalutex® y para qué se utiliza?
2. Antes de utilizar Zalutex®.
3. ¿Cómo tomar Zalutex®?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Zalutex®?
5. Conservación de Zalutex®.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Zalutex® y para qué se utiliza?
Enzalutamida es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de cáncer de próstata que ha dejado de responder a otros tratamientos que descienden la testosterona (terapia de deprivación de andrógenos).
Es un medicamento que actúa bloqueando la actividad de unas hormonas llamadas andrógenos como la testosterona. Al bloquear los receptores para los andrógenos, la Enzalutamida detiene el crecimiento y división de las células cancerosas de la próstata.

2. Antes de utilizar Zalutex®.
¿Qué personas no deben utilizar Zalutex®?
• Alérgicos a la Enzalutamida o a cualquier otro componente de este medicamento.
• Mujeres embarazadas o mujeres con posibilidades de embarazo no deben utilizar Enzalutamida.
• Menores de 18 años.
Antes de iniciar el tratamiento con Zalutex® Ud. debe conocer la siguiente información:
Convulsiones
Se han comunicado convulsiones en 4 de cada mil pacientes que tomaban este medicamento. A continuación se lista una serie de situaciones que pueden aumentar el riesgo de sufrir convulsiones cuando se toma Enzalutamida:
• si anteriormente sufrió convulsiones,
• si sufrió una lesión grave en la cabeza o tiene antecedentes de traumatismo craneal,
• si ha tenido o tiene un tumor cerebral o cáncer que se haya extendido al cerebro,
• si consume habitualmente o de vez en cuando cantidades elevadas de alcohol,
• si está tomando medicamentos que aumenten el riesgo de sufrir convulsiones,
• si tiene o ha tenido una lesión del tipo accidente cerebrovascular.
Si tiene una crisis epiléptica durante el tratamiento, consulte a su médico lo antes posible.
Debido al riesgo de sufrir convulsiones asociado al uso de Enzalutamida puede existir cierto riesgo al manejar vehículos o maquinarias, donde la pérdida repentina del conocimiento puede causar daño grave a ellos mismos como a las demás personas.
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR):
Se han comunicado casos raros de SEPR, una enfermedad, rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con Enzalutamida. Si tiene una crisis epiléptica, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible.
Enzalutamida no está indicado en las mujeres:
Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto, si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que se puedan quedar embarazadas o que estén durante el periodo de lactancia.
Enzalutamida puede afectar la fertilidad masculina:
Si tiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil debe utilizar preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y en los tres meses posteriores a la última toma del medicamento.
Cápsula deshumidificadora: el envase de **Zalutex®** contiene una cápsula deshumidificadora para la mejor conservación de la medicación, ésta no debe ingerirse, ni retirarse del envase.
Antes de iniciar el tratamiento su médico necesita conocer:
- si ud. está tomando medicamentos para evitar la formación de coágulos sanguíneos (como por ejemplo warfarina, acenocumarol),
- si ud. está recibiendo quimioterapia con docetaxel,
- si ud. tiene alguna enfermedad en el hígado,
- si ud. tiene alguna enfermedad de los riñones,
- si ud. presenta cualquier alteración cardíaca, o de los vasos sanguíneos, incluidos los problemas de ritmo cardíaco (arritmias), o si está siendo tratado con medicamentos para corregir estas alteraciones,
- si ud. es alérgico a Enzalutamida, o alguno de los componentes de la formulación estos podrían provocarle erupción o inflamación de cara, lengua, labios o garganta. Si ud. sabe que es alérgico a ellos, no tome **Zalutex®**.

Zalutex® contiene lactosa. Si su médico le ha comunicado que tiene intolerancia a algún azúcar, o alergia a las proteínas de la leche, consulte con él antes de tomar este medicamento.
Medicación que esté tomando: es importante que comunique a su médico o farmacéutico que medicamento está tomando, que ha tomado recientemente o que podría tener que tomar, incluidos los medicamentos recetados, los de venta libre, las vitaminas y suplementos a base de hierbas.
Informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos que se listan, ya que pueden aumentar el riesgo de sufrir convulsiones cuando se toman a la vez que Enzalutamida, pueden modificar el efecto de la Enzalutamida o la Enzalutamida puede modificar el efecto de los otros medicamentos:
- algunos medicamentos utilizados para tratar el asma y otras enfermedades respiratorias (por ej. Aminofilina, teofilina),
- medicamentos utilizados para tratar algunos trastornos psiquiátricos, como depresión y esquizofrenia (por ej. Clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, bupropión, litio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina),
- algunos medicamentos para el tratamiento del dolor (por ej. Petidina, fentanilo, tramadol).

Otros medicamentos podrían influir en el efecto de la Enzalutamida o ésta influir sobre el efecto de los medicamentos,comunique a su médico si está recibiendo medicamentos para:
- reducir el colesterol (por ej. gemfibrozilo, atorvastatina, simvastatina),
- tratar el dolor (por ej. fentanilo, tramadol),
- tratar el cáncer (por ej. cabazitaxel),
- tratar la epilepsia (por ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- tratar determinados trastornos psiquiátricos como ansiedad grave o esquizofrenia (por ej. diazepam, midazolam, haloperidol),
- tratar trastornos del sueño (por ej. zolpidem),
- tratar problemas cardíacos o disminuir la presión arterial (por ej. bisoprolol, digoxina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, propranolol, verapamilo),
- tratar enfermedades graves relacionadas con la inflamación (por ej. dexametasona, prednisolona),
- tratar la infección por el VIH (por ej. indinavir, ritonavir),
- tratar infecciones bacterianas (por ej. claritromicina, doxiciclina),
- tratar trastornos del tiroides (por ej. levotiroxina),
- tratar la gota (por ej. colchicina),
- tratar trastornos del estómago (por ej. omeprazol),
- prevenir problemas cardíacos o ictus (por ej. dabigatrán etexilato),
- prevenir el rechazo de órganos (por ej. tacrolimus).

Enzalutamida puede interferir con algunos medicamentos que se utilizan para tratar problemas del ritmo cardíaco (por ej: quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco cuando se usa con ciertos medicamentos (por ej: metadona, utilizada para el alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la drogadicción), moxifloxacino (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 Enzalutamida o de cualquier otro medicamento que esté tomando.

3. ¿Cómo tomar Zalutex®?
Siga las instrucciones de administración indicadas por su médico, respetando la hora de administración del medicamento, la dosis y el tiempo de duración del tratamiento. En caso de duda consulte nuevamente a su médico o farmacéutico. No interrumpa el tratamiento, a menos que su médico se lo indique.
• La dosis recomendada es 160 mg (cuatro cápsulas), tomadas al mismo tiempo una vez al día, a la misma hora cada día.
• Verifique que las cápsulas tengan igual aspecto antes de tragarlas. El envase contiene una cápsula deshumifidicadora que no debe ingerirse, tragarse ni masticarse.
• Trague las cápsulas de **Zalutex®**, enteras con agua.
• No disuelva, no mastique ni abra las cápsulas antes de tragarlas.
• Puede tomar las cápsulas con o sin alimentos.

Si olvidó tomar Zalutex®
Si olvidó tomar una dosis de Enzalutamida a la hora habitual, tome la dosis habitual en cuanto recuerde.
Si olvidó tomar una dosis de Enzalutamida durante todo el día anterior tome la dosis habitual al día siguiente. No duplique dosis para compensar la dosis olvidada.
Si olvidó tomar una dosis de Enzalutamida durante más de un día, consulte a su médico.

Si toma más Zalutex® del que debe
Si toma más cápsulas de las recetadas deje de tomar Enzalutamida y contacte a su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones u otros efectos adversos.
En caso de sobredosis, deje de tomar Enzalutamida y comuníquese con su médico.
En caso de sobredosis, acuda al servicio de emergencias y lleve consigo el envase y el prospecto del medicamento.
Ante la eventualidad de una ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual, consulte a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:
• HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
• HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
• CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160.
• Para otras consultas:
Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532.**

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Zalutex®?
Al igual que todos los medicamentos, Enzalutamida puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Convulsiones (pueden afectar hasta 4 de cada 1.000 personas).
El riesgo de sufrir convulsiones aumenta:
- 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 convulsiones, acuda a su médico lo antes posible. Su médico podría decidir que ud. deje de tomar Enzalutamida.
El síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) es una enfermedad rara (1 de cada 1.000 personas en tratamiento), reversible, que afecta al cerebro. Se han comunicado casos raros de SEPR, en pacientes tratados con Enzalutamida. El SERS puede producir convulsiones, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión. Contacte a su médico lo antes posible.
Otros posibles efectos adversos incluyen (junto con la frecuencia):
Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): cansancio, dolor de cabeza, sofocos, presión arterial alta.
Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): caídas, fracturas de huesos, sensación de ansiedad, piel seca, picor, dificultad para recordar, aumento del tamaño de la mama en los hombres (ginecomastia), síntoma de síndrome de piernas inquietas (necesidad incontrolable de mover una parte del cuerpo, normalmente las piernas), pérdida de concentración, olvidos.
Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): alucinaciones, dificultad para pensar con claridad, recuento bajo de glóbulos blancos, recuento bajo de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos.
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), molestias en el estómago incluyendo sensación de mareo (náuseas), erupción cutánea, vómitos, hinchazón de los labios, lengua y/o garganta, disminución del número de plaquetas en sangre (lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma), diarrea.
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el área de farmacovigilancia de Laboratorio Elea Phoenix, comunicándose al **0800-333-3532**.
Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zalutex®
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
Conservar en el envase original bien cerrado, al resguardo de la humedad, de la luz y del calor.
Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C).
No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

6. Contenido del envase e información adicional
Composición de Zalutex®
El principio activo es Enzalutamida. Cada cápsula dura contiene: Enzalutamida 40 mg. Excipientes: lactosa hidratada, dióxido de silicio coloidal, butilhidroxitolueno, estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina.
Contiene lactosa.

Caja conteniendo frasco con 120 cápsulas duras + cápsula deshumidificadora .
Pouch de Aluminio conteniendo frasco con 120 cápsulas duras + cápsula deshumidificadora

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al Centro de Atención al Cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/ Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 58.938.
Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines,
Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica
0800-333-3532 | elea.com
Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Marzo/2019

506572-02 1-vu-ep

Elea