



ACCESO A LA VIDA

# INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR ALUDEL®

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN DE ENZALUTAMIDA

---

Estos aspectos destacados no contienen toda la información necesaria para tomar ALUDEL® de forma segura y eficaz.

## INDICACIONES Y USO

**ALUDEL® es un inhibidor de los receptores de andrógenos indicado en el tratamiento de pacientes con:**

- Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.
- 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.
- CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.
- Cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según criterio médico.

## FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsula de 40 mg.(3)

**CONTRAINDICACIONES:** Consulte la sección 4.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los estudios informan convulsiones en el 0.5 % de los pacientes que recibieron enzalutamida. Se informaron convulsiones en el 2.2 % de los pacientes con factores de predisposición. Debe suspenderse permanentemente la administración de ALUDEL® en los pacientes que presenten convulsiones durante el tratamiento.(5.1)

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR): Debe suspenderse la administración de ALUDEL®.(5.2)

**Hipersensibilidad:** Debe suspenderse la administración de ALUDEL®.(5.3)

**Cardiopatía isquémica:** Debe optimizarse el control de los factores de riesgo cardiovascular. Suspenda la administración de ALUDEL® para los eventos de grado 3-4.(5.4)

Se produjeron caídas y fracturas en el 11 % y el 10 %, respectivamente, de los pacientes que recibieron enzalutamida. Evalúe el riesgo de fracturas y caídas de los pacientes, y trátelos con agentes dirigidos a los huesos de acuerdo con las pautas establecidas.(5.5)

**Toxicidad embriofetal:** ALUDEL® puede ser perjudicial para el feto y provocar la pérdida del embarazo. Advierta a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad para concebir que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.(5.6, 8.1, 8.3)

## REACCIONES ADVERSAS

Los estudios mostraron que las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10$  %) que se produjeron con mayor frecuencia ( $\geq 2$  % en comparación con placebo) en los pacientes tratados con enzalutamida son: astenia/fatiga, dolor de espalda, sofocos, estreñimiento, artralgia, disminución del apetito, diarrea e hipertensión.(6.1)

Para comunicar **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**, comuníquese con Procaps S.A. Tels. +57-5-371996. O escriba al correo:

[farmacovigilancia@procaps.com.co](mailto:farmacovigilancia@procaps.com.co)

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Deben evitarse los inhibidores potentes de CYP2C8, ya que pueden aumentar la exposición plasmática a ALUDEL®. Si se hace necesaria la coadministración, debe reducirse la dosis de ALUDEL®.(2.2, 7.1)

Deben evitarse los inductores potentes de CYP3A4, ya que pueden disminuir la exposición plasmática a ALUDEL®. Si se hace necesaria la coadministración, debe aumentarse la dosis de ALUDEL®.(2.2, 7.2)

Deben evitarse los sustratos de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19 que tengan un índice terapéutico estrecho, ya que ALUDEL® podría disminuir las exposiciones plasmáticas de estos fármacos. Si se va a coadministrar ALUDEL® con warfarina (sustrato de CYP2C9), debe vigilarse además el IIN.(7.3)

# INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

## ÍNDICE

|  | Pág. |
|--|------|
| <b>1</b> INDICACIONES Y USO.....   | 4    |
| <b>2</b> POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.....                                    | 4    |
| <b>2.1</b> Información sobre administración.....                                     | 4    |
| <b>2.2</b> Modificaciones de la dosis.....   | 4    |
| <b>2.3</b> Instrucciones importantes de administración.....                          | 4    |
| <b>3</b> FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES.....                                 | 4    |
| <b>4</b> CONTRAINDICACIONES.....   | 5    |
| <b>5</b> ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.....  | 5    |
| <b>5.1</b> Convulsiones.....   | 5    |
| <b>5.2</b> Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).....                | 5    |
| <b>5.3</b> Hipersensibilidad.....  | 6    |
| <b>5.4</b> Cardiopatía isquémica.....  | 6    |
| <b>5.5</b> Caídas y fracturas.....   | 6    |
| <b>5.6</b> Toxicidad embriofetal.....  | 6    |
| <b>6</b> REACCIONES ADVERSAS.....  | 6    |
| <b>6.1</b> Experiencia en ensayos clínicos.....                                      | 7    |
| <b>6.2</b> Experiencia posterior a la comercialización.....                          | 13   |
| <b>7</b> INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....   | 13   |
| <b>7.1</b> Fármacos que inhiben CYP2C8.....  | 13   |
| <b>7.2</b> Fármacos que inducen CYP3A4.....  | 13   |
| <b>7.3</b> Efecto de enzalutamida sobre las enzimas metabolizadoras de fármacos..... | 13   |
| <b>8</b> USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.....   | 14   |
| <b>8.1</b> Embarazo.....   | 14   |
| <b>8.2</b> Lactancia.....  | 14   |
| <b>8.3</b> Hombres y mujeres con capacidad para concebir.....                        | 15   |
| <b>8.4</b> Uso pediátrico.....   | 15   |
| <b>8.5</b> Uso geriátrico.....   | 15   |
| <b>8.6</b> Pacientes con disfunción renal.....                                       | 15   |
| <b>8.7</b> Pacientes con disfunción hepática.....                                    | 15   |
| <b>9</b> SOBREDOSIS.....   | 15   |

## 1 INDICACIONES Y USO ALUDEL®

- Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.
- 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.
- CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.
- Cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos.

## 2. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### 2.1 INFORMACIÓN SOBRE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de ALUDEL® es de 160 mg diarios en dosis única, la cual se puede modificar de acuerdo con el criterio médico.

### 2.2 Modificaciones de la dosis

Si un paciente presenta una toxicidad de grado  $\geq 3$  o un efecto secundario intolerable, suspenda el tratamiento durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado  $\leq 2$ ; a continuación, reanude el tratamiento con la misma dosis o una reducida (120 u 80 mg), si se justifica [consulte Advertencias y precauciones (5.1),(5.2)].

### Coadministración con inhibidores potentes de CYP2C8

Si es posible, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP2C8. Si es indispensable que los pacientes reciban simultáneamente un inhibidor potente de CYP2C8, reduzca la dosis de ALUDEL® a 80 mg una vez al día. Si se interrumpe la coadministración del inhibidor potente de CYP2C8, se deberá volver a la dosis

de ALUDEL® que el paciente recibía antes de iniciar dicho inhibidor potente [consulte Interacciones farmacológicas.(7.1)]

### Coadministración con inductores potentes de CYP3A4

Si es posible, se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4. Si es indispensable que los pacientes reciban simultáneamente un inductor potente de CYP3A4, aumente la dosis de ALUDEL® de 160 mg a 240 mg una vez al día. Si se interrumpe la coadministración del inductor potente de CYP3A4, se deberá volver a la dosis de ALUDEL® que el paciente recibía antes de iniciar dicho inductor potente [consulte Interacciones farmacológicas.(7.2)]

### 2.3 INSTRUCCIONES IMPORTANTES DE ADMINISTRACIÓN

Los pacientes que reciben ALUDEL® también deben recibir simultáneamente un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral.

## 3. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- ALUDEL® 40 mg se presenta en forma de cápsulas de gelatina blanda.

## 4. CONTRAINDICACIONES

- Niños, mujeres embarazadas o en edad fértil, hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

---

## 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 CONVULSIONES

Se produjeron convulsiones en el 0.5 % de los pacientes que recibieron enzalutamida en siete ensayos clínicos aleatorizados. En estos estudios, en general se excluyó a los pacientes con factores de predisposición a las convulsiones. Las convulsiones se produjeron entre 13 y 1776 días después de iniciado el tratamiento con enzalutamida. A los pacientes que sufrieron convulsiones se les suspendió permanentemente el tratamiento, y todos los casos de convulsiones se resolvieron.

En un ensayo de un solo grupo diseñado para evaluar el riesgo de convulsiones en pacientes con factores de predisposición a las convulsiones, 8 de 366 (2.2 %) de los pacientes tratados con enzalutamida sufrieron una convulsión. Tres de los 8 pacientes sufrieron una segunda convulsión durante la continuación del tratamiento con enzalutamida después de que se resolvió la primera convulsión. Se desconoce si los medicamentos antiepilépticos impedirán las convulsiones con la administración de enzalutamida. Los pacientes en el estudio tenían uno o más de los siguientes factores de predisposición: el uso de medicamentos que pueden reducir el umbral de convulsiones (~ 54 %), antecedentes de lesión traumática en el cerebro o la cabeza (~ 28 %), antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (~ 24 %), y enfermedad de Alzheimer, meningioma o enfermedad leptomeníngea a causa de cáncer de próstata, pérdida del conocimiento de causa desconocida dentro de los últimos 12 meses, antecedentes de convulsiones, presencia de una lesión que ocupa espacio en el cerebro, antecedentes de malformación arteriovenosa o antecedentes de

infección en el cerebro (en total < 5 %). Aproximadamente el 17 % de los pacientes tenían más de un factor de riesgo.

Advierta a los pacientes sobre el riesgo de presentar una convulsión al recibir enzalutamida y de emprender actividades en las que la pérdida repentina del conocimiento pueda causarles daños graves o perjudicar seriamente a otras personas.

Debe suspenderse permanentemente la administración de ALUDEL® en los pacientes que presenten convulsiones durante el tratamiento.

### 5.2 SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE (SEPR)

Se han informado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que reciben enzalutamida [consulte Reacciones adversas (6.2)]. El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con síntomas de rápida evolución, que incluyen convulsiones, dolor de cabeza, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM). Se debe suspender el tratamiento con ALUDEL® en pacientes que presenten SEPR.

### 5.3 HIPERSENSIBILIDAD

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluido edema de la cara (0.5 %), la lengua (0.1 %) o el labio (0.1 %) con la enzalutamida en siete ensayos clínicos aleatorizados. Se ha informado la presencia de edema de faringe en casos posteriores a la comercialización. Aconseje a los pacientes que

experimenten síntomas de hipersensibilidad que suspendan la administración de ALUDEL® temporalmente y que busquen atención médica de inmediato. Se debe suspender la administración de ALUDEL® en forma permanente en caso de reacciones de hipersensibilidad graves.

#### 5.4 CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

En los datos combinados de cuatro estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, se produjeron cardiopatías isquémicas con más frecuencia en los pacientes en el grupo de enzalutamida que en los del grupo de placebo (2.9 % en comparación con 1.3 %). Se produjeron eventos isquémicos de grado 3-4 en el 1.4 % de los pacientes en el grupo de enzalutamida, en comparación con el 0.7 % en el grupo de placebo. Los eventos isquémicos llevaron a la muerte en el 0.4 % de los pacientes en el grupo de enzalutamida, en comparación con el 0.1 % en el grupo de placebo.

Esté atento a los signos y los síntomas de cardiopatía isquémica. Optimice el control de los factores de riesgo cardiovasculares, como hipertensión, diabetes o dislipidemia. Suspenda la administración de ALUDEL® para las cardiopatías isquémicas de grado 3-4.

#### 5.5 CAÍDAS Y FRACTURAS

Se produjeron caídas y fracturas en los pacientes que recibieron enzalutamida. Evalúe a los pacientes para detectar el riesgo de que sufran fracturas y caídas. Vigile y controle a los pacientes con riesgo de sufrir fracturas de acuerdo con las pautas de tratamiento establecidas y considere el uso de agentes dirigidos a los huesos.

En los datos combinados de cuatro estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, se produjeron caídas en el 11 % de los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el 4 % de los que recibieron placebo. Las caídas no estuvieron asociadas a pérdida de conocimiento ni convulsiones. Se produjeron fracturas en el 10 % de los pacientes tratados con enzalutamida y en el 4 % de los pacientes tratados con placebo. Se produjeron fracturas de grado 3-4 en el 3 % de los pacientes tratados con enzalutamida y en el 2 % de los que recibieron placebo. La mediana de tiempo para el inicio de las fracturas fue de 336 días (rango: 2 a 1914 días) para los pacientes tratados con enzalutamida. No se realizaron densitometrías óseas de rutina ni tratamiento de la osteoporosis con agentes dirigidos a los huesos en los estudios.

#### 5.6 TOXICIDAD EMBRIOFETAL

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de enzalutamida en las mujeres. De acuerdo con estudios reproductivos y el mecanismo de acción en animales, enzalutamida puede ser perjudicial para el feto y provocar la pérdida del embarazo cuando se administra a una mujer embarazada. Advierta a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad para concebir que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ALUDEL® y por 3 meses después de la última dosis [consulte Uso en poblaciones específicas(8.1, 8.3)].

## 6. REACCIONES ADVERSAS

**Las siguientes reacciones se analizan con más detalle en otras secciones del prospecto:**

- Convulsiones [consulte Advertencias y precauciones(5.1)]
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)
- [consulte Advertencias y precauciones(5.2)]
- Hipersensibilidad [consulte Advertencias y precauciones(5.3)]
- Cardiopatía isquémica [consulte Advertencias y precauciones(5.4)]
- Caídas y fracturas [consulte Advertencias y precauciones(5.5)]

## 6.1 EXPERIENCIA EN ENSAYOS CLÍNICOS

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos incluidos en ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES reflejan siete ensayos controlados, aleatorizados, [AFFIRM, PREVAIL, TERRAIN, PROSPER, ARCHES, Asian PREVAIL (NCT02294461) y STRIVE (NCT01664923)] que se agruparon para realizar análisis de seguridad en pacientes con CPRC (N=3509) o CPSCm (N= 572) tratados con enzalutamida. Los pacientes recibieron enzalutamida 160 mg (N= 4081) o placebo por vía oral una vez al día (N= 2472), o bicalutamida 50 mg por vía oral una vez al día (N= 387). Todos los pacientes continuaron con la terapia de privación de andrógenos (ADT). En estos siete ensayos, la mediana de la duración del tratamiento fue de 13.8 meses (rango: <0.1 a 87.6) en el grupo de enzalutamida.

En los cuatro ensayos controlados con placebo (AFFIRM, PROSPER, PREVAIL y ARCHES), la mediana de la duración del tratamiento fue de 14.3 meses (rango: <0.1 a 87.6) en el grupo de enzalutamida [consulte Estudios clínicos (14)]. En estos cuatro ensayos, las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) que se produjeron con mayor

frecuencia ( $\geq 2\%$  en comparación con placebo) en los pacientes tratados con enzalutamida fueron: astenia/fatiga, dolor de espalda, sofocos, estreñimiento, artralgia, disminución del apetito, diarrea e hipertensión.

### Estudio AFFIRM (NCT00974311): enzalutamida en comparación con placebo en el CPRC metastásico posterior a la quimioterapia

El estudio AFFIRM inscribió a 1199 pacientes con CPRC metastásico que previamente habían recibido docetaxel. La mediana de la duración del tratamiento fue de 8.3 meses con enzalutamida y 3.0 meses con el placebo. Durante el ensayo, el 48 % de los pacientes del grupo de enzalutamida y el 46 % de los del grupo de placebo recibieron glucocorticoides.

Se notificaron reacciones adversas de grado 3 o superior en el 47 % de los pacientes tratados con enzalutamida. Se informó que el 16 % de los pacientes tratados con enzalutamida suspendieron el tratamiento a causa de eventos adversos. La reacción adversa que más frecuentemente motivó la suspensión del tratamiento fue la aparición de convulsiones, que afectaron al 0.9 % de los pacientes tratados con enzalutamida y a ninguno (0%) de los que recibieron placebo. Tabla 1 muestra las reacciones adversas notificadas en el estudio AFFIRM que se produjeron con una frecuencia  $\geq 2\%$  en el grupo de enzalutamida que en el grupo de placebo.

**Tabla 1. Reacciones adversas en el estudio AFFIRM.**

|  | Enzalutamida (N = 800)     |               | Placebo (N = 399) |               |
|--|----------------------------|---------------|-------------------|---------------|
|  | Grado 1-4 <sup>1</sup> (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 1-4 (%)     | Grado 3-4 (%) |
| <b>Trastornos generales</b>                                  |                            |               |                   |               |
| Síndromes asténicos <sup>2</sup>                             | 51                         | 9.0           | 44                | 9.3           |
| Edema periférico   | 15                         | 1.0           | 13                | 0.8           |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b> |                            |               |                   |               |
| Dolor de espalda   | 26                         | 5.3           | 24                | 4.0           |
| Artralgia  | 21                         | 2.5           | 17                | 1.8           |
| Dolor musculoesquelético                                     | 15                         | 1.3           | 12                | 0.3           |
| Debilidad muscular   | 9.8                        | 1.5           | 6.8               | 1.8           |
| Rigidez musculoesquelética                                   | 2.6                        | 0.3           | 0.3               | 0.0           |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                         |                            |               |                   |               |
| Diarrea  | 22                         | 1.1           | 18                | 0.3           |

|   | Enzalutamida (N = 800)     |               | Placebo (N = 399) |               |
|---|----------------------------|---------------|-------------------|---------------|
|   | Grado 1-4 <sup>1</sup> (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 1-4 (%)     | Grado 3-4 (%) |
| <b>Trastornos vasculares</b>  |                            |               |                   |               |
| Sofocos   | 20                         | 0.0           | 10                | 0.0           |
| Hipertensión  | 6.4                        | 2.1           | 2.8               | 1.3           |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                      |                            |               |                   |               |
| Dolor de cabeza   | 12                         | 0.9           | 5.5               | 0.0           |
| Mareos <sup>3</sup>   | 9.5                        | 0.5           | 7.5               | 0.5           |
| Compresión de la médula espinal y síndrome de cola de caballo               | 7.4                        | 6.6           | 4.5               | 3.8           |
| Parestesia  | 6.6                        | 0.0           | 4.5               | 0.0           |
| Trastornos de deterioro mental <sup>4</sup>                                 | 4.3                        | 0.3           | 1.8               | 0.0           |
| Hipoestesia   | 4.0                        | 0.3           | 1.8               | 0.0           |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>  |                            |               |                   |               |
| Infección de las vías respiratorias altas <sup>5</sup>                      | 11                         | 0.0           | 6.5               | 0.3           |
| Infección de las vías respiratorias bajas e infección pulmonar <sup>6</sup> | 8.5                        | 2.4           | 4.8               | 1.3           |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>   |                            |               |                   |               |
| Insomnio  | 8.8                        | 0.0           | 6.0               | 0.5           |
| Ansiedad  | 6.5                        | 0.3           | 4.0               | 0.0           |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                       |                            |               |                   |               |
| Hematuria   | 6.9                        | 1.8           | 4.5               | 1.0           |
| Polaquiuria   | 4.8                        | 0.0           | 2.5               | 0.0           |
| <b>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</b>            |                            |               |                   |               |
| Caída   | 4.6                        | 0.3           | 1.3               | 0.0           |
| Fracturas no patológicas  | 4.0                        | 1.4           | 0.8               | 0.3           |
| <b>Trastornos de los tejidos cutáneos y subcutáneos</b>                     |                            |               |                   |               |
| Prurito   | 3.8                        | 0.0           | 1.3               | 0.0           |
| Piel seca   | 3.5                        | 0.0           | 1.3               | 0.0           |
| <b>Trastornos del aparato respiratorio</b>                                  |                            |               |                   |               |
| Epistaxis   | 3.3                        | 0.1           | 1.3               | 0.3           |
|   | Enzalutamida (N = 871)     |               | Placebo (N = 844) |               |
|   | Grado 1-4 <sup>1</sup> (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 1-4 (%)     | Grado 3-4 (%) |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>  |                            |               |                   |               |
| Estreñimiento   | 23                         | 0.7           | 17                | 0.4           |
| Diarrea   | 17                         | 0.3           | 14                | 0.4           |
| <b>Trastornos vasculares</b>  |                            |               |                   |               |
| Sofocos   | 18                         | 0.1           | 7.8               | 0.0           |
| Hipertensión  | 14                         | 7.2           | 4.1               | 2.3           |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                      |                            |               |                   |               |
| Mareos <sup>3</sup>   | 11                         | 0.3           | 7.1               | 0.0           |
| Dolor de cabeza   | 11                         | 0.2           | 7.0               | 0.4           |
| Disgeusia   | 7.6                        | 0.1           | 3.7               | 0.0           |
| Trastornos de deterioro mental <sup>4</sup>                                 | 5.7                        | 0.0           | 1.3               | 0.1           |
| Síndrome de las piernas inquietas   | 2.1                        | 0.1           | 0.4               | 0.0           |
| <b>Trastornos del aparato respiratorio</b>                                  |                            |               |                   |               |
| Disnea <sup>5</sup>   | 11                         | 0.6           | 8.5               | 0.6           |

|   | Enzalutamida (N = 871)     |               | Placebo (N = 844) |               |
|---|----------------------------|---------------|-------------------|---------------|
|   | Grado 1-4 <sup>1</sup> (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 1-4 (%)     | Grado 3-4 (%) |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>  |                            |               |                   |               |
| Infección de las vías respiratorias altas <sup>6</sup>                      | 16                         | 0.0           | 11                | 0.0           |
| Infección de las vías respiratorias bajas e infección pulmonar <sup>7</sup> | 7.9                        | 1.5           | 4.7               | 1.1           |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>   |                            |               |                   |               |
| Insomnio  | 8.2                        | 0.1           | 5.7               | 0.0           |
| Trastornos renales y urinarios  |                            |               |                   |               |
| Hematuria   | 8.8                        | 1.3           | 5.8               | 1.3           |
| <b>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</b>            |                            |               |                   |               |
| Caída   | 13                         | 1.6           | 5.3               | 0.7           |
| Fractura no patológica  | 8.8                        | 2.1           | 3.0               | 1.1           |
| <b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>                            |                            |               |                   |               |
| Disminución del apetito   | 19                         | 0.3           | 16                | 0.7           |
| <b>Investigaciones</b>  |                            |               |                   |               |
| Pérdida de peso   | 12                         | 0.8           | 8.5               | 0.2           |
| <b>Trastornos mamarios y del sistema reproductor</b>                        |                            |               |                   |               |
| Ginecomastia  | 3.4                        | 0.0           | 1.4               | 0.0           |

1. CTCAE v 4.

2. Incluye astenia y fatiga.

3. Incluye mareos y vértigo.

4. Incluye amnesia, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo y alteración de la atención.

5. Incluye rinitis, infección de las vías respiratorias altas, sinusitis, rinitis, faringitis, y laringitis.

6. Incluye neumonía, infección de las vías respiratorias bajas, bronquitis e infección pulmonar.

## Estudio PREVAIL (NCT01212991): enzalutamida en comparación con placebo en el CPRC metastásico sin quimioterapia previa

El estudio PREVAIL inscribió a 1717 pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia antineoplásica previamente; de estos, 1715 recibieron al menos una dosis de fármaco en estudio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 17.5 meses con enzalutamida y 4.6 meses con el placebo. Se notificaron reacciones adversas de grado 3-4 en el 44 % de los

pacientes tratados con enzalutamida y el 37 % de los que recibieron placebo. Se informó que el 6% de los pacientes tratados con enzalutamida suspendieron el tratamiento a causa de eventos adversos. La reacción adversa que más frecuentemente motivó la suspensión del tratamiento fue la fatiga/astenia, que afectó al 1 % de los pacientes en cada grupo de tratamiento. Tabla 2 incluye las reacciones adversas notificadas en el estudio PREVAIL que se produjeron con una frecuencia  $\geq 2$  % en el grupo de enzalutamida que en el grupo de placebo.

**Tabla 2. Reacciones adversas en el estudio PREVAIL.**

|  | Enzalutamida (N = 800)     |               | Placebo (N = 399) |               |
|--|----------------------------|---------------|-------------------|---------------|
|  | Grado 1-4 <sup>1</sup> (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 1-4 (%)     | Grado 3-4 (%) |
| <b>Trastornos generales</b>                                  |                            |               |                   |               |
| Síndromes asténicos <sup>2</sup>                             | 47                         | 3.4           | 33                | 2.8           |
| Edema periférico   | 12                         | 0.2           | 8.2               | 0.4           |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b> |                            |               |                   |               |
| Dolor de espalda   | 29                         | 2.5           | 22                | 3.0           |
| Artralgia  | 21                         | 1.6           | 16                | 1.1           |

1. CTCAE v 4.

2. Incluye astenia y fatiga.

3. Incluye mareos y vértigo.

4. Incluye amnesia, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo y alteración de la atención.

5. Incluye disnea, disnea de esfuerzo y disnea de reposo.

6. Incluye rinitis, infección de las vías respiratorias altas, sinusitis, rinitis, faringitis, y laringitis.

7. Incluye neumonía, infección de las vías respiratorias bajas, bronquitis e infección pulmonar.

### Estudio TERRAIN (NCT01288911): enzalutamida en comparación con bicalutamida en el CPRC metastásico sin quimioterapia previa

El estudio TERRAIN inscribió a 375 pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia antineoplásica previamente; de estos, 372 recibieron al menos una dosis de fármaco en estudio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 11.6 meses con enzalutamida y 5.8 meses con bicalutamida. Se informó que el 7.6 % de los pacientes tratados con en-

zalutamida y el 6.3 % de los pacientes tratados con bicalutamida suspendieron el tratamiento con un evento adverso como razón principal. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión del tratamiento fueron: dolor de espalda y fractura patológica, lo que ocurrió en el 3.8 % de los pacientes tratados con enzalutamida y en el 2.1 % y el 1.6 % de los pacientes tratados con bicalutamida, respectivamente. Tabla 3 muestra las reacciones adversas generales y comunes ( $\geq 10\%$ ) en los pacientes tratados con enzalutamida.

**Tabla 3. Reacciones adversas en el estudio TERRAIN.**

|  | Enzalutamida (N = 800)     |               | Bicalutamida (N = 189) |               |
|--|----------------------------|---------------|------------------------|---------------|
|  | Grado 1-4 <sup>1</sup> (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 1-4 (%)          | Grado 3-4 (%) |
| <b>Global</b>  | <b>94</b>                  | <b>39</b>     | <b>94</b>              | <b>38</b>     |
| <b>Trastornos generales</b>                                  |                            |               |                        |               |
| Síndromes asténicos <sup>2</sup>                             | 32                         | 1.6           | 23                     | 1.1           |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b> |                            |               |                        |               |
| Dolor de espalda   | 19                         | 2.7           | 18                     | 1.6           |
| Dolor musculoesquelético <sup>3</sup>                        | 16                         | 1.1           | 14                     | 0.5           |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                 |                            |               |                        |               |
| Sofocos  | 15                         | 0             | 11                     | 0             |
| Hipertensión   | 14                         | 7.1           | 7.4                    | 4.2           |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                         |                            |               |                        |               |
| Náuseas  | 14                         | 0             | 18                     | 0             |
| Estreñimiento  | 13                         | 1.1           | 13                     | 0.5           |
| Diarrea  | 12                         | 0             | 9.0                    | 1.1           |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                           |                            |               |                        |               |
| Infección de las vías respiratorias altas <sup>4</sup>       | 12                         | 0             | 6.3                    | 0.5           |
| <b>Experimentales</b>  |                            |               |                        |               |
| Pérdida de peso  | 11                         | 0.5           | 7.9                    | 0.5           |

1. CTCAE v 4.

2. Incluidas astenia y fatiga.

3. Incluidos dolor musculoesquelético y dolor en las extremidades.

4. Incluidas rinofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, sinusitis, rinitis, faringitis y laringitis.

### Estudio PROSPER (NCT02003924): enzalutamida en comparación con placebo en pacientes con CPRC no metastásico

El estudio PROSPER inscribió a 1401 pacientes con CPRC no metastásico, de los cuales 1395 recibieron al menos una dosis de fármaco en estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 y recibieron enzalutamida a una dosis de 160 mg una vez al día (N = 930) o placebo (N = 465). La mediana de duración del tratamiento en el momento del análisis

fue de 18.4 meses (rango: 0.0 a 42 meses) con enzalutamida y 11.1 meses (rango: 0.0 a 43 meses) con placebo.

En conjunto, 32 de los pacientes (3.4 %) que recibieron enzalutamida murieron a causa de eventos adversos. Los motivos de la muerte con  $\geq 2$  pacientes incluyeron trastornos de las arterias coronarias (n = 7), muerte súbita (n = 2), arritmias cardíacas (n = 2), deterioro general de la salud física (n = 2), accidente cerebrovascular (n = 2) y neoplasia maligna secundaria (n = 5; un caso de

cada una, leucemia mieloide aguda, neoplasia cerebral, mesotelioma, cáncer de pulmón de células pequeñas y neoplasia maligna de sitio primario desconocido). Tres de los pacientes (0.6 %) que recibieron placebo murieron a causa de eventos adversos de paro cardíaco (n = 1), insuficiencia ventricular izquierda (n = 1) y carcinoma pancreático (n = 1). Se notificaron reacciones adversas de grado 3 o superior en el 31 % de los pacientes tratados con enzalutamida y el 23 % de los que recibieron placebo. Se informó que el 9.4 % de los pacientes tratados con enzalutamida

ya y el 6.0 % de los pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento con un evento adverso como razón principal. De estos, el evento adverso que más frecuentemente motivó la suspensión del tratamiento fue la aparición de fatiga, que afectó al 1.6 % de los pacientes tratados con enzalutamida y a ninguno de los que recibieron placebo. Tabla 4 muestra las reacciones adversas notificadas en el estudio PROSPER que se produjeron con una frecuencia  $\geq 2$  % mayor en el grupo de enzalutamida que en el grupo de placebo.

**Tabla 4. Reacciones adversas en el estudio PROSPER.**

|  | Enzalutamida (N = 930)     |               | Placebo (N = 465) |               |
|--|----------------------------|---------------|-------------------|---------------|
|  | Grado 1-4 <sup>1</sup> (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 1-4 (%)     | Grado 3-4 (%) |
| <b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>                         |                            |               |                   |               |
| Disminución del apetito  | 9.6                        | 0.2           | 3.9               | 0.2           |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                   |                            |               |                   |               |
| Mareos <sup>2</sup>  | 12                         | 0.5           | 5.2               | 0             |
| Dolor de cabeza  | 9.1                        | 0.2           | 4.5               | 0             |
| Trastornos cognitivos y de la atención <sup>3</sup>                      | 4.6                        | 0.1           | 1.5               | 0             |
| <b>Trastornos vasculares</b>   |                            |               |                   |               |
| Sofocos  | 13                         | 0.1           | 7.7               | 0             |
| Hipertensión   | 12                         | 4.6           | 5.2               | 2.2           |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     |                            |               |                   |               |
| Náuseas  | 11                         | 0.3           | 8.6               | 0             |
| Estreñimiento  | 9.1                        | 0.2           | 6.9               | 0.4           |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                            |               |                   |               |
| Síndromes asténicos <sup>4</sup>   | 40                         | 4.0           | 20                | 0.9           |
| <b>Investigaciones</b>   |                            |               |                   |               |
| Pérdida de peso  | 5.9                        | 0.2           | 1.5               | 0             |
| <b>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</b>         |                            |               |                   |               |
| Caída  | 11                         | 1.3           | 4.1               | 0.6           |
| Fracturas <sup>5</sup>   | 9.8                        | 2.0           | 4.9               | 1.7           |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>  |                            |               |                   |               |
| Ansiedad   | 2.8                        | 0.2           | 0.4               | 0             |

1. CTCAE v 4.

2. Incluye mareos y vértigo.

3. Incluye amnesia, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo y alteración de la atención.

4. Incluye astenia y fatiga.

5. Incluye todas las fracturas óseas de todos los lugares.

### Estudio ARCHES (NCT02677896): enzalutamida en comparación con placebo en pacientes con CPSC metastásico

En el estudio ARCHES se asignó aleatoriamente a 1150 pacientes con CPSCm, de los cuales 1146 recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio. Todos los pacientes recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropi-

na (GnRH) concomitante o se habían sometido a una orquiectomía bilateral. Los pacientes recibieron enzalutamida a una dosis de 160 mg una vez al día (N = 572) o placebo (N = 574). La mediana de la duración del tratamiento fue de 12.8 meses (rango: 0.2 a 26.6 meses) con enzalutamida y 11.6 meses (rango: 0.2 a 24.6 meses) con placebo.

En conjunto, 10 de los pacientes (1.7 %) que recibieron enzalutamida murieron a causa de eventos adversos. Los motivos del fallecimiento en  $\geq 2$  pacientes fueron cardiopatía (n = 3), septicemia (n = 2) y embolia pulmonar (n = 2). Ocho de los pacientes (1.4 %) que recibieron placebo murieron a causa de eventos adversos. Los motivos del fallecimiento en  $\geq 2$  pacientes fueron cardiopatía (n = 2) y muerte súbita (n = 2). Se notificaron reacciones adversas de grado 3 o superior en el 24 % de los pacientes tratados con enzalutamida. Se informó que el 4.9 % de los pacientes tratados con enzalutamida y el 3.7 % de los pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento en forma permanente debido a eventos adversos como razón principal. Los eventos adversos más frecuentes que dieron lugar a la suspensión permanente en los pacientes tratados con enzalutamida fueron aumento de la alanina aminotransferasa, incremento del aspartato amino-

transferasa y convulsiones, cada uno de ellos en una proporción del 0.3 %. Los eventos adversos más frecuentes que dieron lugar a la suspensión permanente en los pacientes tratados con placebo fueron artralgia y fatiga, cada uno de ellos en una proporción del 0.3 %.

Se realizaron reducciones de dosis debido a una reacción adversa en el 4.4 % de los pacientes que recibieron enzalutamida. Fatiga/astenia fue la reacción adversa más frecuente que requirió la reducción de la dosis en el 2.1 % de los pacientes tratados con enzalutamida y el 0.7 % de los que recibieron placebo.

La tabla 5 muestra las reacciones adversas notificadas en el estudio ARCHES que se produjeron con una frecuencia  $\geq 2$  % mayor en el grupo de enzalutamida que en el grupo de placebo.

**Tabla 5. Reacciones adversas en el estudio ARCHES.**

|  | Enzalutamida (N = 572)     |               | Placebo (N = 574) |               |
|--|----------------------------|---------------|-------------------|---------------|
|  | Grado 1-4 <sup>1</sup> (%) | Grado 3-4 (%) | Grado 1-4 (%)     | Grado 3-4 (%) |
| <b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>                         |                            |               |                   |               |
| Disminución del apetito  | 4.9                        | 0.2           | 2.6               | 0             |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                   |                            |               |                   |               |
| Deterioro cognitivo y de la memoria <sup>2</sup>                         | 4.5                        | 0.7           | 2.1               | 0             |
| Síndrome de las piernas inquietas  | 2.4                        | 0             | 0.3               | 0             |
| <b>Trastornos vasculares</b>   |                            |               |                   |               |
| Sofocos  | 27                         | 0.3           | 22                | 0             |
| Hipertensión   | 8.0                        | 3.3           | 5.6               | 1.7           |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                            |               |                   |               |
| Síndromes asténicos <sup>3</sup>   | 24                         | 1.7           | 20                | 1.6           |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>             |                            |               |                   |               |
| Dolor musculoesquelético   | 6.3                        | 0.2           | 4.0               | 0.2           |
| <b>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</b>         |                            |               |                   |               |
| Fracturas <sup>4</sup>   | 6.5                        | 1.0           | 4.2               | 1.0           |

1. CTCAE v 4.03.

2. Incluye deterioro de la memoria, amnesia, trastorno cognitivo, demencia, trastorno de la atención, amnesia global transitoria, demencia tipo Alzheimer, deterioro mental, demencia senil y demencia vascular.

3. Incluye astenia y fatiga.

4. Incluye términos preferidos relacionados con las Fracturas en

términos de nivel superior: fracturas no clasificadas en otra parte (NEC); fracturas y luxaciones NEC; fracturas y luxaciones de las extremidades; fracturas y luxaciones de pelvis; procedimientos terapéuticos del cráneo y el cerebro; fracturas de cráneo, fracturas y luxaciones de los huesos faciales; fracturas y luxaciones de la columna vertebral; fracturas y luxaciones de la caja torácica.

### Anomalías en los análisis clínicos

La tabla 6 muestra las anomalías en los análisis clínicos que se produjeron en el  $\geq 5$  % de los pacientes, y con mayor frecuencia ( $> 2$  %) en el

grupo de enzalutamida en comparación con placebo en los estudios agrupados, aleatorizados, controlados con placebo.

**Tabla 6. Anomalías en los análisis clínicos.**

|   | Enzalutamida (N = 3173) |               | Placebo (N = 2282) |               |
|---|-------------------------|---------------|--------------------|---------------|
|   | Grado 1-4 (%)           | Grado 3-4 (%) | Grado 1-4 (%)      | Grado 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>                      |                         |               |                    |               |
| Disminución del recuento de neutrófilos | 20                      | 0.9           | 17                 | 0.4           |
| Disminución de glóbulos blancos         | 17                      | 0.4           | 9.8                | 0.2           |
| <b>Bioquímica</b>                       |                         |               |                    |               |
| Hiperglucemia                           | 83                      | 3.2           | 75                 | 3.1           |
| Hipermagnesemia                         | 16                      | 0.1           | 13                 | 0             |
| Hiponatremia                            | 13                      | 1.4           | 8.6                | 1.5           |
| Hipercalcemia                           | 6.8                     | 0.1           | 4.5                | 0             |

Hipertensión

En los datos combinados de cuatro ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, se comunicó que el 12 % de los pacientes que recibieron enzalutamida y el 5 % de los que recibieron el placebo padecieron hipertensión. Los antecedentes médicos de hipertensión entre los dos grupos eran similares. La hipertensión indujo el abandono del estudio en menos del 1 % de los pacientes de cada grupo.

## 6.2 EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

Se espera que posterior a la comercialización se identifiquen reacciones adversas adicionales.

## 7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 FÁRMACOS QUE INHIBEN CYP2C8

La coadministración de un inhibidor potente de CYP2C8 (gemfibrozilo) produjo un aumento de 2.2 veces en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC) combinada de la enzalutamida más la N-desmetilenzalutamida. Si es posible, se debe evitar la coadministración de ALUDEL® con inhibidores potentes de CYP2C8. Si no es posible evitar la coadministración de ALUDEL® con un inhibidor potente de CYP2C8, reduzca la dosis de ALUDEL® [consulte Posología y forma de administración.(2.2)

### 7.2 FÁRMACOS QUE INDUCEN CYP3A4

La coadministración de rifampina (inductor potente de CYP3A4 e inductor moderado de CYP2C8) disminuyó la ABC combinada de la enzalutamida más la N-desmetilenzalutamida en un 37 %. La coadministración de inductores

potentes de CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina) con ALUDEL® debería evitarse, de ser posible. La hierba San Juan podría disminuir la exposición a la enzalutamida y debería evitarse. Si no es posible evitar la coadministración de un inhibidor potente de CYP3A4 con ALUDEL®, aumente la dosis de ALUDEL® [consulte Posología y forma de administración.(2.2)

### 7.1 EFECTO DE ALUDEL® SOBRE LAS ENZIMAS METABOLIZADORAS DE FÁRMACOS

La enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19 en los seres humanos. En estado de equilibrio, enzalutamida redujo la exposición plasmática al midazolam (sustrato de CYP3A4), la warfarina (sustrato de CYP2C9) y el omeprazol (sustrato de CYP2C19). Deberá evitarse la

administración concomitante de ALUDEL® con fármacos de índice terapéutico estrecho que son metabolizados por CYP3A4 (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús y tacrolimús), CYP2C9 (p. ej., fenitoína, warfarina)

y CYP2C19 (p. ej., S-mefenitoína, clopidogrel), ya que la enzalutamida puede disminuir la exposición a los mismos. Si no es posible evitar la coadministración con warfarina, debe vigilarse además el IIN.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 EMBARAZO

#### Resumen de riesgos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ALUDEL® en las mujeres. De acuerdo con estudios reproductivos y el mecanismo de acción en animales, enzalutamida puede ser perjudicial para el feto y provocar la pérdida del embarazo. No hay datos sobre el uso de enzalutamida en mujeres embarazadas. En estudios reproductivos en animales, la administración de enzalutamida por vía oral en ratones gestantes durante la organogénesis provocó efectos adversos en el desarrollo a dosis más bajas que la dosis máxima recomendada en seres humanos.

#### Datos

##### Datos de estudios en animales

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embriofetal en ratones, la enzalutamida fue tóxica en dosis de 10 o 30 mg/kg/día administradas por vía oral a lo largo del período de organogénesis (días 6-15 de la gestación). Se observó letalidad embriofetal (aumento de las pérdidas posimplantación y reabsorciones) y disminución de la distancia anogenital en dosis  $\geq 10$  mg/kg/día, y paladar hendido y ausencia de hueso palatino en dosis de 30 mg/kg/día. En dosis de 30 mg/kg/día se observó toxicidad materna. Las dosis evaluadas en ratones (1, 10 y 30 mg/kg/día) produjeron exposiciones sistémicas (ABC) aproximadamente 0.04, 0.4 y 1.1 veces, respectivamente, las exposiciones en pacientes. La administración de enzalutamida a lo largo del período de organogénesis (días 6-18 de la gestación) no causó toxicidad

en el desarrollo en conejos en niveles de dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 0.4 veces las exposiciones en pacientes según el ABC). En un estudio farmacocinético en ratas preñadas con una sola administración de enzalutamida por vía oral de 30 mg/kg en el día 14 de la gestación, la enzalutamida y/o sus metabolitos estaban presentes en el feto a una  $C_{m\acute{a}x}$  que era aproximadamente 0.3 veces la concentración hallada en el plasma materno, y ocurría 4 horas después de la administración.

### 8.2 LACTANCIA

#### Resumen de riesgos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ALUDEL® en las mujeres. No existe información disponible sobre la presencia de ALUDEL® en la leche humana, los efectos del fármaco en el bebé amamantado o los efectos del fármaco sobre la producción de leche. La enzalutamida y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche de las ratas lactantes.

### 8.3 HOMBRES Y MUJERES CON CAPACIDAD PARA CONCEBIR

#### Anticonceptivos

##### Hombres

De acuerdo con los hallazgos en estudios reproductivos en animales, advierta a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad para concebir que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con enzalutamida y por 3 meses después de la última dosis [consulte Uso en poblaciones específicas(8.1)].

## Infertilidad

### Hombres

Basado en estudios en animales, enzalutamida puede afectar la fertilidad de los hombres con capacidad para concebir.

### 8.4 USO PEDIÁTRICO

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ALUDEL® en pacientes pediátricos.

### 8.5 USO GERIÁTRICO

De los 4081 pacientes que recibieron enzalutamida en siete ensayos clínicos controlados, aleatorizados, el 78 % tenía 65 años o más, y el 35 %, 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes. En otras experiencias clínicas notificadas no se identificaron diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes; sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que algunas personas mayores presenten una mayor sensibilidad.

### 8.6 PACIENTES CON DISFUNCIÓN RENAL

No se ha llevado a cabo ningún estudio específico con ALUDEL® en la disfunción renal. El análisis farmacocinético poblacional con datos

procedentes de ensayos clínicos en pacientes con CPRC metastásico y voluntarios sanos no reveló ninguna diferencia significativa entre el aclaramiento de la enzalutamida de pacientes con disfunción renal preexistente de leve a moderada ( $30 \text{ ml/min} \leq$  aclaramiento de creatinina  $[\text{CrCL}] \leq 89 \text{ ml/min}$ ) y los pacientes y voluntarios que tenían una función renal normal al inicio ( $\text{CrCL} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). No se requiere ajustar la dosis inicial de pacientes que tengan disfunción renal de leve a moderada. No se ha evaluado la disfunción renal grave ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) ni la nefropatía terminal.

### 8.7 PACIENTES CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA

En ensayos específicos sobre disfunción hepática se comparó la exposición sistémica combinada de la enzalutamida más la N-desmetilenzalutamida en voluntarios que tenían disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C según Child-Pugh, respectivamente) al inicio con la de controles sanos que tenían una función hepática normal. La ABC combinada de la enzalutamida y la N-desmetilenzalutamida de los voluntarios con disfunción hepática leve, moderada o grave al inicio fue similar a la de los voluntarios con función hepática normal. No se requiere ajustar la dosis inicial de pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave al inicio.

---

## 9. SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, interrumpa el tratamiento con ALUDEL® e inicie medidas de apoyo general teniendo en cuenta la semivida del fármaco (5,8 días). En un estudio de aumento escalonado de la dosis, no se comunicó ninguna convulsión

con dosis diarias  $< 240 \text{ mg}$ ; sin embargo, se notificaron 3 convulsiones, una por cada una de las siguientes dosis: 360, 480 y 600 mg al día. Es posible que los pacientes corran un mayor riesgo de convulsiones después de una sobredosis.

**REPORTAR SIEMPRE LA OCURRENCIA DE UN EVENTO ADVERSO ASOCIADO  
AL PRODUCTO ALUDEL® COMPRIMIDOS POR 40 MG, CAJA X 120.**

Diligenciar el caso en la Página web:

<https://www.procapslaboratorios.com/farmacovigilancia>

Notificar al Departamento de Farmacovigilancia de Procaps S.A.

Correo: [farmacovigilancia@procaps.com.co](mailto:farmacovigilancia@procaps.com.co)

Teléfono: +57-605-3719963

Reportar los eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de  
Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

