República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3570-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 24 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-59225295-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-59225295-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTELLAS PHARMA INC., representada en el país por MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XTANDI / ENZALUTAMIDA Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS, ENZALUTAMIDA 40 mg; aprobada por Certificado N°57.259.

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

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

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma ASTELLAS PHARMA INC., representada en el país por MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XTANDI / ENZALUTAMIDA Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS,

ENZALUTAMIDA 40 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-16986498-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-16983936-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.259, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2018-59225295-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.24 11:42:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.24 11:43:02 -03'00'

PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

XTANDI®
ENZALUTAMIDA
Cápsulas blandas de 40 mg

INDUSTRIA NORTEAMERICANA **Venta bajo receta archivada**

Código ATC: L02BB04

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula blanda de 40 mg contiene:

Enzalutamida.....40 mg

Excipientes:
Macrogolglicéridos de caprilocaproílo
Butilhidroxianisol (E320)
Butilhidroxitolueno (E321)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos.

INDICACIONES

XTANDI® está indicado para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Se sabe que el cáncer de próstata es sensible a los andrógenos y responde a la inhibición de la señalización de los receptores androgénicos. Independientemente de que las concentraciones séricas de andrógenos sean bajas o incluso indetectables, la señalización de los receptores androgénicos sigue favoreciendo la progresión de la enfermedad. La estimulación del crecimiento de la célula tumoral a través del receptor androgénico requiere la localización nuclear y unión al ADN. La enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. La enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos y, por consiguiente, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado al ADN, incluso en situación de sobreexpresión

del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiantiandrógenos. El tratamiento con enzalutamida reduce el crecimiento de las células de cáncer de próstata, y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión tumoral. En estudios preclínicos, la enzalutamida carece de actividad agonista de los receptores androgénicos.

ACCIÓN FARMACOCINÉTICA

La enzalutamida es poco soluble en agua. La solubilidad de la enzalutamida se aumenta mediante macrogolglicéridos de caprilocaproil como emulgente/surfactante. En estudios preclínicos, la absorción de la enzalutamida aumentó al disolverla en macrogolglicéridos de caprilocaproil.

Se evaluó la farmacocinética de la enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata y en sujetos sanos de sexo masculino. La semivida terminal media ($t_{1/2}$) para la enzalutamida en pacientes luego de una única dosis oral es de 5,8 días (intervalo de 2,8 a 10,2 días), y en aproximadamente un mes se alcanza un estado de equilibrio. Con la administración oral diaria, la enzalutamida se acumula aproximadamente 8,3 veces en relación con una dosis única. Las fluctuaciones diarias en las concentraciones plasmáticas son bajas (cociente entre pico y valle de 1,25). La depuración de la enzalutamida se realiza, principalmente, a través del metabolismo hepático, mediante la producción de un metabolito activo, igual de activo que la enzalutamida, que circula en aproximadamente la misma concentración plasmática que la enzalutamida.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de la enzalutamida en pacientes se observan entre 1 y 2 horas después de la administración. Según un estudio de equilibrio de masa en seres humanos, se calcula que la absorción oral de la enzalutamida es de al menos 84,2%. La enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de salida P-gp o BCRP. En estado de equilibrio, los valores medios de $C_{máx}$ para la enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 µg/ml (coeficiente de variación [CV] del 23%) y 12,7 µg/ml (CV del 30%), respectivamente.

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente importante sobre el grado de absorción. En estudios clínicos, enzalutamida se administró independientemente de los alimentos.

Distribución

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

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TECNICA

Entre 97% y 98% de la enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. El metabolito activo se une en un 95% a las proteínas plasmáticas. No hubo desplazamiento de la unión de proteínas entre enzalutamida y otros fármacos con gran afinidad de unión (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) *in vitro*.

Biotransformación

La enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). La enzalutamida es metabolizada por CYP2C8 y, en menor grado, por CYP3A4/5, los cuales participan en la formación del metabolito activo. *In vitro*, la N-desmetil enzalutamida se metaboliza al metabolito ácido carboxílico por la carboxilesterasa 1, que también desempeña una función menor en el metabolismo de la enzalutamida al metabolito ácido carboxílico. La N-desmetil enzalutamida no fue metabolizada por los CYP *in vitro*.

En condiciones de uso clínico, la enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4, un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos de pertinencia clínica sobre CYP2C8 (consultar INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Eliminación

La depuración aparente media (CL/F) de la enzalutamida en pacientes oscila entre 0,520 y 0,564 l/h.

Luego de la administración oral de ^{14}C-enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recuperó 77 días después de la administración de la dosis: 71,0% se recuperó en la orina (principalmente como el metabolito inactivo, con cantidades mínimas de enzalutamida y del metabolito activo) y el 13,6%, se recuperó en las heces (0,39% de la dosis como enzalutamida inalterada).

Los datos *in vitro* indican que la enzalutamida no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3 ni OCT1; y que la N-desmetil enzalutamida no es un sustrato de P-gp ni de BCRP.

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

Linealidad

No se observan desviaciones importantes en el intervalo de dosis de 40 mg a 160 mg con respecto a la proporcionalidad de la dosis. Los valores de la $C_{mín}$ de la enzalutamida y su metabolito activo en estado de equilibrio en pacientes concretos permanecieron constantes durante más de un año de terapia prolongada,

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

lo que indica una farmacocinética lineal en función del tiempo una vez que se alcanza el estado de equilibrio.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con una creatinina sérica > 177 µmol/l (2 mg/dl). Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con valores calculados de depuración de creatinina (CrCL) ≥ 30 ml/min (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). No se ha evaluado el uso de la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL < 30 ml/min) ni con enfermedad renal en fase terminal, y se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que la enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto marcado en la exposición total a la enzalutamida o a su metabolito activo. La semivida de la enzalutamida, sin embargo, fue del doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los controles sanos (10.4 días frente a 4.7 días), lo cual está posiblemente relacionado con un aumento en la distribución tisular.

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

Raza

La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos controlados (> 74%) eran de raza blanca. Con base en los datos farmacocinéticos de estudios en pacientes japoneses y chinos con cáncer de próstata, no hay diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre las poblaciones. Los datos disponibles son

FARM. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
MN 11.582 - MP 14128
MONTE VERDE S.A

insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de la enzalutamida en otras razas.

Ancianos

No se observó un efecto clínicamente relevante de la edad en la farmacocinética de la enzalutamida, en los análisis farmacocinéticos en la población geriátrica.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio clínico en fase 3 (AFFIRM) de pacientes que no habían respondido a la quimioterapia previa con docetaxel, el 54% de los pacientes tratados con la enzalutamida, en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo, presentó una disminución de las concentraciones de PSA de al menos un 50% con respecto a los valores iniciales.

En otro estudio clínico en fase 3 (PREVAIL) en pacientes sin tratamiento antineoplásico previo, los pacientes que recibían enzalutamida demostraron niveles significativamente más altos de respuesta total de PSA (definida como una reducción ≥ 50% con respecto al inicio), en comparación con los pacientes que recibían el placebo: un 78,0% frente a un 3,5% (diferencia = 74,5%, $p <$ 0,0001).

En un estudio clínico en fase 2 (TERRAIN) en pacientes sin tratamiento antineoplásico previo, los pacientes que recibían enzalutamida demostraron niveles significativamente más altos de respuesta total de PSA (definida como una reducción ≥ 50% con respecto al inicio), en comparación con los pacientes que recibían bicalutamida: un 82,1% frente a un 20,9% (diferencia = 61,2 %, $p <$ 0,0001).

En el estudio clínico MDV3100-09 (STRIVE) de CRPC no metastásico y metastásico, los pacientes que recibían enzalutamida demostraron índices confirmados significativamente más altos de respuesta total de PSA (definida como una reducción ≥ 50% con respecto al inicio), en comparación con los pacientes que recibían bicalutamida: un 81,3% frente a un 31,3% (diferencia = 50,0%, $p < 0,0001$).

En el estudio clínico MDV3100-14 (PROSPER) de CRPC no metastásico, los pacientes que recibían enzalutamida demostraron índices confirmados significativamente más altos de respuesta total de PSA (definida como una reducción ≥ 50% con respecto al inicio), en comparación con los pacientes que recibían un placebo: un 76,3% frente a un 2,4% (diferencia = 73,9%, $p < 0,0001$).

A.N.M.A.T. FOLIO 133

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de la enzalutamida se estableció en tres estudios clínicos en fase 3 aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] de pacientes con cáncer de próstata progresivo que no habían respondido al tratamiento de privación androgénica [análogo de LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante) o tras orquiectomía bilateral]. En el estudio PREVAIL, se reclutaron a pacientes con CRPC metastásico que nunca habían recibido quimioterapia; mientras que en el estudio AFFIRM, se reclutaron a pacientes con CRPC metastásico que habían recibido docetaxel anteriormente; y en el estudio PROSPER se reclutaron a pacientes con CRPC no metastásico. Todos los pacientes continuaron con un análogo de LHRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral previa. En el grupo con tratamiento activo, XTANDI® se administró por vía oral en una dosis de 160 mg diarios. En los tres estudios clínicos, los pacientes del grupo control recibieron placebo y tenían permitido, aunque no se les exigió, tomar prednisona (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente).

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

Estudio MDV3100-14 (PROSPER) (pacientes con CRPC no metastásico)

En el estudio PROSPER se reclutaron a 1401 pacientes con CRPC no metastásico, asintomático y de alto riesgo que continuaron con un tratamiento de privación androgénica (ADT; definido como un análogo de LHRH o una orquiectomía bilateral previa). Los pacientes tenían que tener un tiempo de duplicación de PSA $\leq$ 10 meses, PSA $\geq$ 2 ng/ml, y confirmación de enfermedad no metastásica mediante una revisión central independiente con enmascaramiento (BICR).

Se admitieron los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca leve o moderada (NYHA clase 1 o 2) y los pacientes en tratamiento con medicamentos asociados con la reducción del umbral de convulsiones. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones, pacientes con una afección que pudiera predisponer a convulsiones y pacientes que habían recibido anteriormente determinados tratamientos para el cáncer de próstata (es decir, quimioterapia, cetoconazol, acetato de abiraterona, aminoglutetimida y/o enzalutamida).

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir ya sea enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez por día (N = 933) o un placebo (N = 468). Los pacientes se estratificaron por tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT) (< 6 meses o $\geq$ 6 meses) y según el uso de agentes dirigidos a los huesos (sí o no).

Estuvieron bien equilibradas las características demográficas e iniciales entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad durante la aleatorización era de 74 años en el grupo de la enzalutamida y de 73 años en el grupo del placebo. La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 71%) del estudio eran de raza blanca; un 16% eran asiáticos y un 2% eran de raza negra. El 81% de los pacientes tenía una puntuación del estado funcional ECOG de 0, y el 19% tenía una de 1.

La sobrevida sin metástasis (MFS) era el criterio principal de valoración definida como el periodo entre la aleatorización y la progresión radiográfica o la muerte durante los 112 días posteriores a la suspensión del tratamiento sin indicios de progresión radiográfica, lo que sucediera antes. Los criterios secundarios clave de valoración evaluados en el estudio eran el tiempo hasta la progresión de PSA, el tiempo hasta el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico (TTA) y la sobrevida global (OS). Otros criterios secundarios clave de valoración incluían el tiempo hasta el inicio de una quimioterapia citotóxica y sobrevida sin quimioterapia. Consultar los resultados a continuación (Tabla 1).

La enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 71% en el riesgo relativo de progresión radiográfica o muerte, en comparación con el placebo [HR = 0,29 (CI del 95%: 0,24, 0,35), $p < 0,0001$]. La mediana de MFS era de 36,6 meses (CI del 95%: 33,1, NR) en el grupo de la enzalutamida frente a 14,7 meses (CI del 95%: 14,2, 15,0) en el grupo del placebo. También se observaron resultados de MFS uniformes en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos por PSADT (< 6 meses o ≥ 6 meses), región demográfica (Norteamérica, Europa, resto del mundo), edad (< 75 o ≥ 75), uso anterior de agentes dirigidos a los huesos (sí o no).

155

Tabla 1. Resumen de los resultados de eficacia en el estudio PROSPER (análisis por intención de tratar)

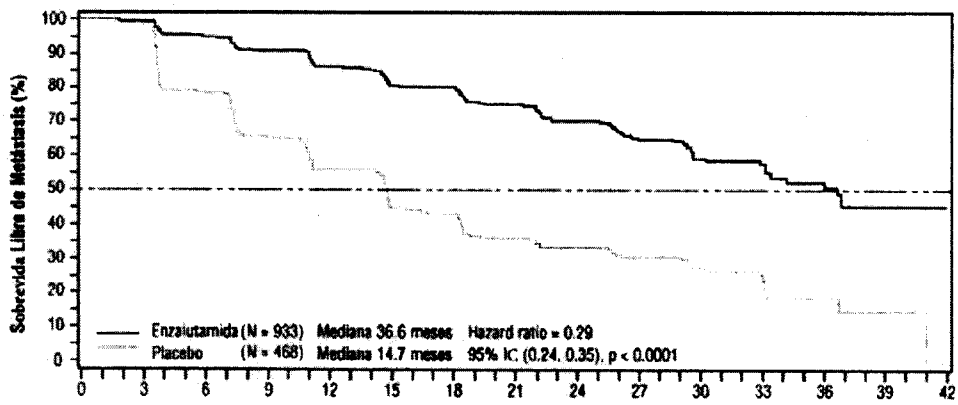
	Enzalutamida N = 933	Placebo N = 468
Criterio de valoración primario		
Sobrevida sin metástasis		
Número de eventos (%)	219 (23.5)	228 (48.7)
Mediana, meses (95% CI)[1]	36.6 (33.1, NR)	14.7 (14.2, 15.0)
Cociente de riesgos (95% CI)[2]	0.29 (0.24, 0.35)	
Valor-P[3]	p < 0.0001	
Criterios de valoración secundarios clave		
Tiempo a la progresión del PSA		
Número de eventos (%)	208 (22.3)	324 (69.2)
Mediana, meses (95% CI)[1]	37.2 (33.1, NR)	3.9 (3.8, 4.0)
Cociente de riesgos (95% CI)[2]	0.07 (0.05, 0.08)	
Valor-P[3]	p < 0.0001	
Tiempo al primer uso de una nueva terapia antineoplásica		
Número de eventos (%)	142 (15.2)	226 (48.3)
Mediana, meses (95% CI)[1]	39.6 (37.7, NR)	17.7 (16.2, 19.7)
Cociente de riesgos (95% CI)[2]	0.21 (0.17, 0.26)	
Valor-P[3]	p < 0.0001	

NR = No se obtuvo.

1. Según los cálculos de Kaplan-Meier.
2. El cociente de riesgos se obtiene a partir de un modelo estratificado de regresión de Cox (siendo el tratamiento la única covariable) por el tiempo de duplicación del PSA y uso anterior o concurrente de un agente dirigido al hueso. El cociente de riegos es relativo al placebo < 1 a favor de la enzalutamida.
3. El Valor-P se obtiene en una prueba estratificada del orden logarítmico por tiempo de duplicación del PSA (< 6 meses, ≥ 6 meses) y uso anterior o concurrente de un agente dirigido al hueso (sí, no).

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.962 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida sin metástasis en el estudio PROSPER (análisis por intención de tratar)



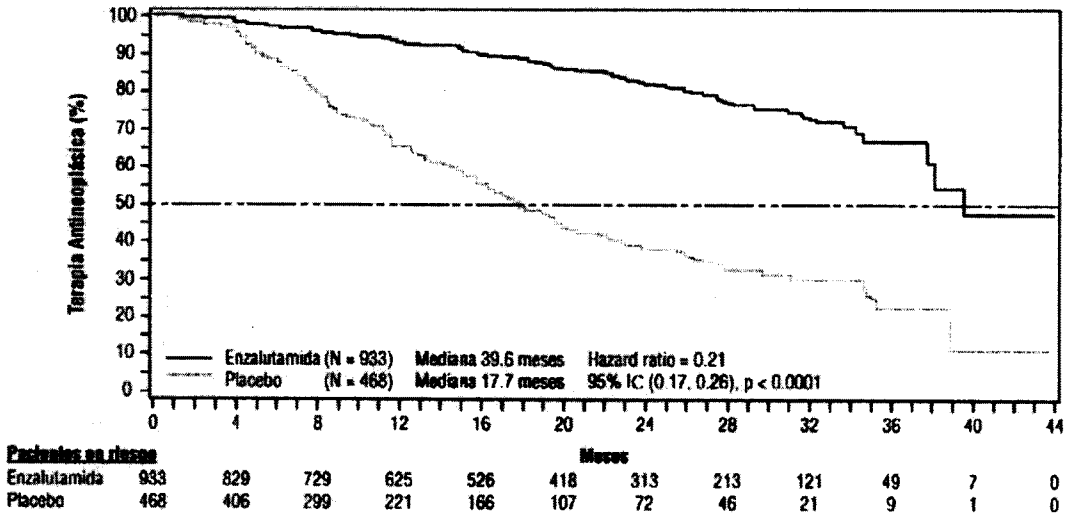
Pacientes en riesgo															
Enzalutamida	933	865	759	637	528	431	418	328	237	159	87	77	31	4	0
Placebo	468	420	298	212	157	105	98	64	49	31	16	11	5	1	0

La sobrevida global se evaluó en dos análisis provisionales especificados: el primero en el momento del MFS final (n = 165) [HR = 0,80 (IC del 95%: 0,58, 1,09), p = 0,1519], y el segundo análisis provisional (n = 288) [HR = 0,83 (IC del 95% : 0.65, 1.06), p = 0.1344]. La mediana no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento y ninguno de los análisis mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento.

Enzalutamida demostró una demora estadísticamente significativa en el tiempo transcurrido hasta el inicio del uso de la quimioterapia citotóxica por primera vez [HR: 0.38 (95% CI: 0.28, 0.51), p < 0.0001]. La mediana del tiempo hasta el primer uso de la quimioterapia citotóxica no se obtuvo (NR) (95% CI: 38.1, NR) en el grupo de enzalutamida frente a 39.7 meses (95% CI: 38.9, 41.3) en el grupo de placebo.

Enzalutamida mostró una mejora estadísticamente significativa en la sobrevida sin quimioterapia en comparación con el tratamiento con placebo [HR: 0.50 (95% CI: 0.40, 0.64), p < 0.0001]. La mediana de la sobrevida sin quimioterapia fue de 38.1 (95% CI: 37.7, NR) en el grupo de enzalutamida frente a 34.0 meses (95% CI: 30.3, 39.7) en el grupo de placebo.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo al primer uso de una nueva terapia antineoplásica en el estudio PROSPER (análisis por intención de tratar)

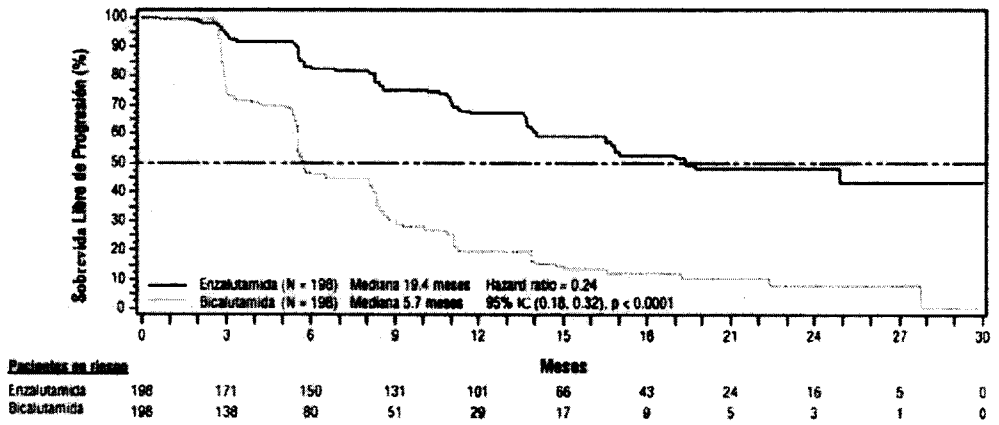


Estudio MDV3100-09 (STRIVE) (pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia y con CRPC no metastásico/metastásico)

En el estudio STRIVE se reclutaron a 396 pacientes con CRPC no metastásico o metastásico que presentaban progresión serológica o radiográfica de la enfermedad, incluso después de haber recibido un tratamiento primario de privación androgénica, que fueron aleatorizados para recibir enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez por día (N = 198) o bicalutamida en dosis de 50 mg una vez por día (N = 198). La PFS fue el criterio principal de valoración, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta los primeros indicios objetivos de progresión radiográfica, la progresión de PSA o la muerte durante el estudio. La mediana de PFS era de 19,4 meses (CI del 95%: 16,5; no se alcanzó) en el grupo de la enzalutamida frente a 5,7 meses (CI del 95%: 5,6; 8,1) en el grupo de la bicalutamida [HR = 0,24 (CI del 95%: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Se observaron uniformemente beneficios de PFS en la enzalutamida frente a la bicalutamida, en todos los subgrupos preestablecidos de pacientes. En el caso del subgrupo con CRPC no metastásico, (N = 139) un total de 19 pacientes de 70 (27,1%) tratados con enzalutamida, y 49 pacientes de 69 (71,0%) tratados con bicalutamida presentaron eventos de PFS (68 eventos en total). El cociente de riesgos instantáneos fue de 0,24 (CI del 95%: 0,14; 0,42) y la mediana de tiempo transcurrido hasta un evento de PFS no se alcanzó en el grupo de la enzalutamida, frente a 8,6 meses en el grupo de la bicalutamida.

FARM. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN. 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida sin progresión en el estudio STRIVE (análisis por intención de tratar)



Estudio MDV3100-03 (PREVAIL) (pacientes con CRPC metastásico que nunca habían recibido quimioterapia)

Un total de 1717 pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos que nunca habían recibido quimioterapia fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 872) o placebo por vía oral una vez al día (N = 845). Se admitieron pacientes con enfermedad visceral, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca leve a moderada (NYHA clase 1 o 2) y pacientes que toman medicamentos asociados con la reducción del umbral de convulsiones. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones en el pasado o una afección que pudiera predisponer a convulsiones y pacientes con dolor moderado o intenso a causa del cáncer de próstata. El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiográfica, un evento óseo o progresión clínica), el inicio de una quimioterapia citotóxica o un agente en investigación, o hasta una toxicidad inaceptable.

Los datos demográficos y las características iniciales de la enfermedad de los pacientes estuvieron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 71 años (intervalo 42-93) y la distribución racial fue 77% de raza blanca, 10% de raza asiática, 2% de raza negra y 11% de otras razas o razas desconocidas. Sesenta y ocho por ciento (68%) de los pacientes tuvo una puntuación del estado funcional ECOG de 0 y el 32% de los pacientes tuvo una puntuación del estado funcional ECOG de 1. La valoración inicial del dolor fue de 0-1 (asintomático) en el 67% de los pacientes y de 2-3 (levemente sintomático) en el 32% de los pacientes definida por el Inventario breve del dolor – Cuestionario abreviado (Brief Pain Inventory – Short Form) (dolor más intenso durante las últimas 24 horas en una escala de 0 a 10). En el momento de la inclusión en el estudio, aproximadamente el 45% de los pacientes presentaban

enfermedad cuantificable en tejidos blandos y el 12% de los pacientes tenía metástasis viscerales (pulmón y/o hígado).

Los criterios de valoración coprincipales de la eficacia fueron la sobrevida global y la sobrevida sin progresión radiográfica (rPFS). Además de los criterios de valoración coprincipales, el beneficio también se evaluó usando las siguientes variables: tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica, mejor respuesta general de tejidos blandos, tiempo hasta el primer evento óseo, respuesta del PSA (disminución ≥ 50% con respecto al inicio), tiempo hasta la progresión del PSA y tiempo hasta el deterioro según el puntaje total del cuestionario FACT-P.

La progresión radiográfica se evaluó con el uso de estudios secuenciales por imágenes tal como se definen en los criterios del grupo de trabajo 2 sobre estudios clínicos de cáncer de próstata (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2, PCWG2) (para lesiones óseas) y/o en los criterios de la evaluación de la respuesta en tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v 1.1) (para las lesiones en tejidos blandos). El análisis de la rPFS se realizó mediante la revisión centralizada de la evaluación radiológica de la progresión.

En el análisis provisional preestablecido para la sobrevida global cuando se observaron 540 muertes, el tratamiento con enzalutamida demostró una mejora estadísticamente significativa en la sobrevida global en comparación con el tratamiento con placebo, con una reducción del 29,4% del riesgo de muerte (cociente de riesgos instantáneos (HR) = 0,706 [CI del 95%: 0,60; 0,84), $p < 0{,}0001$). Se realizó un análisis de sobrevida actualizado cuando se observaron 784 muertes. Los resultados de este análisis concordaron con los del análisis provisional (tabla 2, figura 4). En el análisis actualizado, el 52% de los pacientes tratados con enzalutamida y el 81% de los pacientes tratados con placebo habían recibido tratamientos subsiguientes para el CRPC metastásico que podrían prolongar la sobrevida global.

Tabla 2. Resultados de eficacia coprincipales del PREVAIL (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida N = 872	**Placebo N = 845**
Sobrevida global		
Análisis provisional preestablecido		
Cantidad de muertes / N (%)[1]	241 (28)	299 (35)
Mediana de sobrevida (meses) (CI del 95%)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
Cociente de riesgos instantáneos (CI del 95%)[2]	0,71 (0,60; 0,84)	
Valor de p[3]	$p < 0{,}0001$	
Análisis de sobrevida actualizado		
Cantidad de muertes / N (%)[1]	368 (42%)	416 (49%)

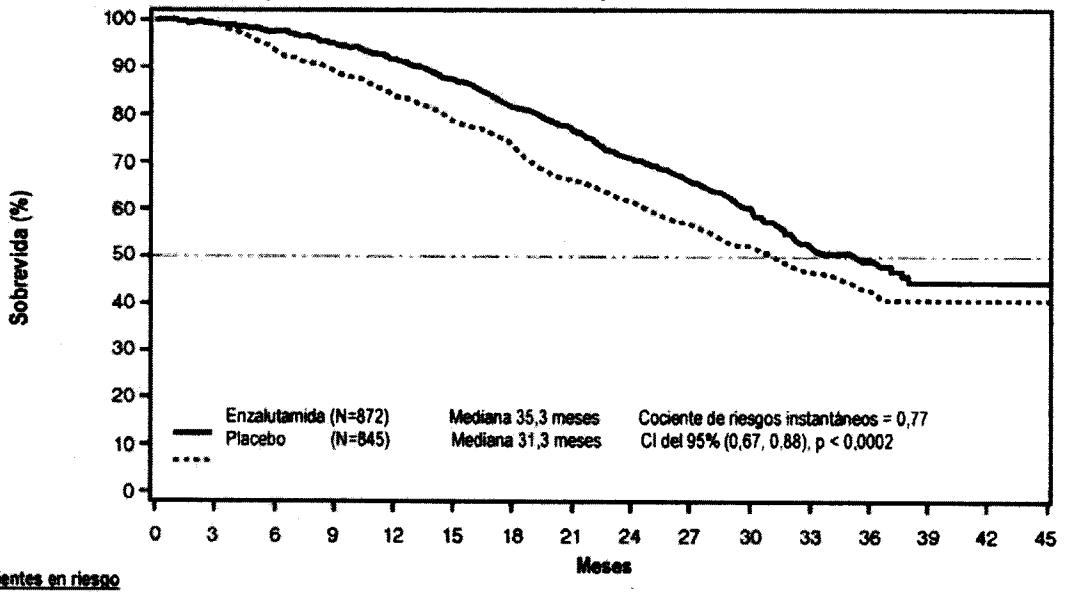
Mediana de sobrevida (meses) (CI del 95%)	35,3 (32,2, NR)	31,3 (28,8; 34,2)
Cociente de riesgos instantáneos (CI del 95%)[2]	0,77 (0,67; 0,88)	
Valor de p[3]	$p = 0,0002$	

NR = No alcanzado

1. Cantidad de eventos observados en la fecha de corte de datos para análisis/tamaño de la muestra por intención de tratar, o antes. La fecha de corte de datos para análisis es el 01 jun 2014 para sobrevida global y el 06 may 2012 para rPFS.
2. El cociente de riesgos instantáneos y su CI del 95% se obtuvieron a partir de un modelo proporcional de riesgos instantáneos de Cox con el grupo de tratamiento como covariable.
3. El valor de p se derivó de una prueba no estratificada del orden logarítmico.

A.N.M.A.T. FOLIO 140 FIRMA DE EMPRESA
FARM. KARINA A. PEREZ
CO-DIRECTORA TECNICA
CO-APODERADA
MN 10062 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

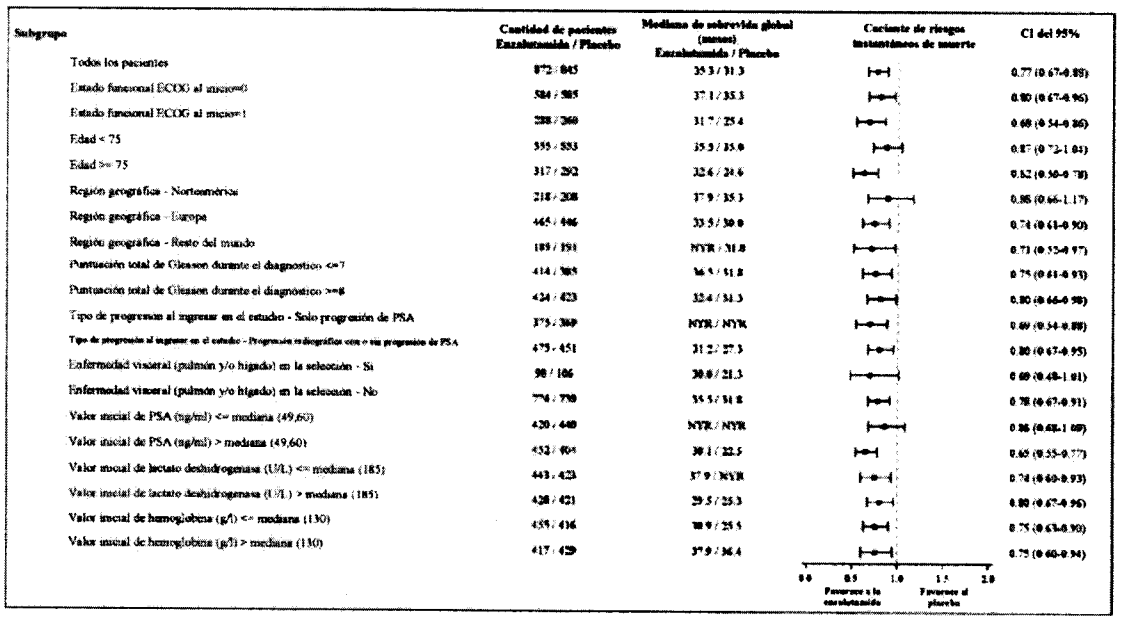
Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida global en el estudio PREVAIL (análisis por intención de tratar)



Pacientes en riesgo

Enzalutamida	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Placebo	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

Figura 5. Diagrama de bosque del análisis de sobrevida global actualizado por subgrupo en el estudio PREVAIL (análisis por intención de tratar)



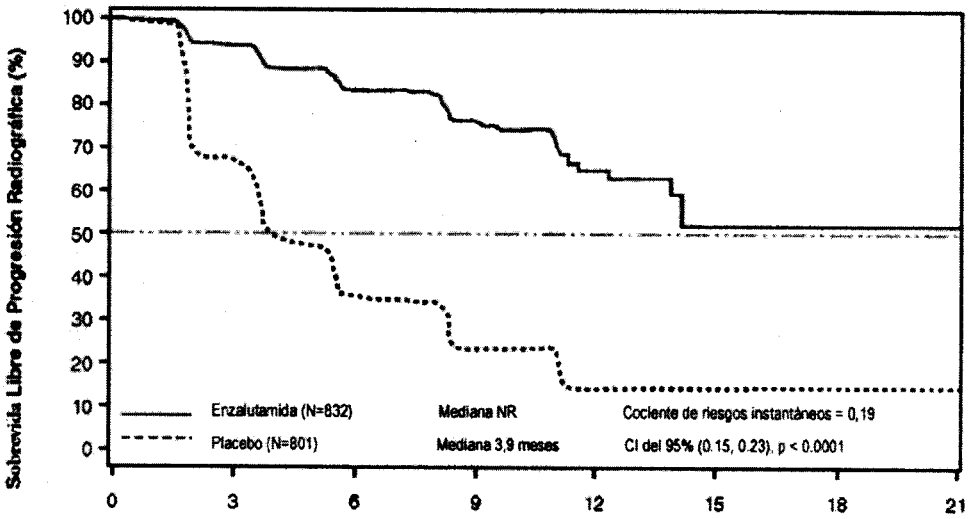
Subgrupo	Cantidad de pacientes Enzalutamida / Placebo	Mediana de sobrevida global (meses) Enzalutamida / Placebo	Cociente de riesgos instantáneos de muerte	CI del 95%
Todos los pacientes	872 / 845	35.3 / 31.3		0.77 (0.67-0.88)
Estado funcional ECOG al inicio=0	584 / 585	37.1 / 35.3		0.80 (0.67-0.96)
Estado funcional ECOG al inicio=1	288 / 260	31.7 / 25.4		0.68 (0.54-0.86)
Edad < 75	555 / 553	35.3 / 35.0		0.87 (0.72-1.04)
Edad >= 75	317 / 292	32.6 / 24.6		0.62 (0.50-0.78)
Región geográfica - Norteamérica	218 / 208	37.9 / 35.3		0.88 (0.66-1.17)
Región geográfica - Europa	465 / 446	33.5 / 30.0		0.74 (0.63-0.90)
Región geográfica - Resto del mundo	189 / 191	NYR / 31.8		0.73 (0.55-0.97)
Puntuación total de Gleason durante el diagnóstico <=7	414 / 385	36.5 / 31.8		0.75 (0.61-0.93)
Puntuación total de Gleason durante el diagnóstico >=8	424 / 423	32.4 / 31.3		0.80 (0.66-0.98)
Tipo de progresión al ingresar en el estudio - Solo progresión de PSA	375 / 369	NYR / NYR		0.69 (0.54-0.88)
Tipo de progresión al ingresar en el estudio - Progresión radiográfica con o sin progresión de PSA	475 / 451	31.2 / 27.3		0.80 (0.67-0.95)
Enfermedad visceral (pulmón y/o hígado) en la selección - Sí	98 / 106	30.6 / 21.3		0.69 (0.48-1.01)
Enfermedad visceral (pulmón y/o hígado) en la selección - No	774 / 739	35.5 / 31.8		0.78 (0.67-0.91)
Valor inicial de PSA (ng/ml) <= mediana (49,60)	420 / 440	NYR / NYR		0.86 (0.68-1.08)
Valor inicial de PSA (ng/ml) > mediana (49,60)	452 / 404	30.1 / 22.5		0.69 (0.55-0.77)
Valor inicial de lactato deshidrogenasa (UI/L) <= mediana (185)	443 / 423	37.9 / NYR		0.74 (0.60-0.93)
Valor inicial de lactato deshidrogenasa (UI/L) > mediana (185)	428 / 421	29.5 / 25.3		0.80 (0.67-0.96)
Valor inicial de hemoglobina (g/l) <= mediana (130)	455 / 416	30.9 / 25.5		0.75 (0.63-0.90)
Valor inicial de hemoglobina (g/l) > mediana (130)	417 / 429	37.9 / 36.4		0.75 (0.60-0.94)

En el análisis de la rPFS preestablecido, se demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con una reducción del 81,4% en el riesgo de progresión radiográfica o muerte (HR = 0,19 [CI del 95%: 0,15; 0,231], $p < 0,0001$). Ciento dieciocho (14%) pacientes tratados con enzalutamida y 321

FARM. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
MN 11.562 - MP 14122

(40%) pacientes tratados con placebo tuvieron un evento. La mediana de la rPFS no se alcanzó (CI del 95%: 13,8; no alcanzado) en el grupo tratado con enzalutamida y fue de 3,9 meses (CI del 95%: 3,7; 5,4) en el grupo tratado con placebo (figura 6). Se observó un beneficio uniforme de la rPFS en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos (p. ej., edad, estado funcional inicial del ECOG, PSA y LDH iniciales, puntuación de Gleason en el diagnóstico y enfermedad visceral en la selección). Un análisis de la rPFS de seguimiento preestablecido basado en la evaluación de la progresión radiográfica por el investigador demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con una reducción del 69,3% del riesgo de progresión radiográfica o muerte (HR = 0,31 [CI del 95%: 0,27; 0,35], $p < 0{,}0001$). La mediana de la rPFS fue de 19,7 meses en el grupo de la enzalutamida y de 5,4 meses en el grupo de placebo.

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida sin progresión radiográfica en el estudio PREVAIL (análisis por intención de tratar)



Pacientes en riesgo								
Enzalutamida	832	501	240	119	32	5	1	0
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0

Al momento del análisis principal, se aleatorizó a 1633 pacientes.

Además de los criterios de valoración coprincipales de la eficacia, también se demostraron mejoras estadísticamente significativas en los siguientes criterios de valoración definidos de forma prospectiva.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica fue de 28,0 meses para los pacientes que recibieron enzalutamida y de 10,8 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,35, CI del 95%: [0,30; 0,40], $p < 0{,}0001$).

FARM. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TECNICA
MP. 14128
MN. 11.562
MONTEVERDE S.A.

ANMAT FOLIO 143

La proporción de pacientes tratados con enzalutamida con enfermedad cuantificable al inicio que tuvo una respuesta objetiva en tejidos blandos fue del 58,8% (CI del 95%: 53,8; 63,7) en comparación con el 5,0% (CI del 95%: 3,0; 7,7) de los pacientes que recibían placebo. La diferencia absoluta en la respuesta objetiva en tejidos blandos entre los grupos de enzalutamida y de placebo fue del (53,9% [CI del 95%: 48,5; 59,1], $p < 0{,}0001$). Se informaron respuestas completas en el 19,7% de los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el 1,0% de los pacientes tratados con placebo, y se informaron respuestas parciales en el 39,1% de los pacientes tratados con enzalutamida frente al 3,9% de los pacientes tratados con placebo.

La enzalutamida redujo significativamente el riesgo del primer evento óseo, el 28% (HR = 0,718 [CI del 95%: 0,61; 0,84] valor de $p < 0{,}0001$). Un evento óseo se definió como radioterapia o cirugía ósea por cáncer de próstata, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal o cambio de la terapia antineoplásica para tratar el dolor óseo. El análisis incluyó 587 eventos óseos, de los cuales 389 eventos (66,3%) fueron radiación ósea, 79 eventos (13,5%) fueron compresión de la médula espinal, 70 eventos (11,9%) fueron fractura ósea patológica, 45 eventos (7,6%) fueron cambio en la terapia antineoplásica para tratar el dolor óseo y 22 eventos (3,7%) fueron cirugía ósea.

Los pacientes que recibían enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente mayor (definida como una reducción ≥ 50% del valor inicial), en comparación con los pacientes que recibían placebo, el 78,0% frente al 3,5% (diferencia = 74,5%, $p < 0{,}0001$).

La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA según los criterios del PCWG2 fue de 11,2 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y de 2,8 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,17 [CI del 95%: 0,15; 0,20], $p < 0{,}0001$).
El tratamiento con enzalutamida disminuyó en un 37.5% el riesgo de deterioro según el FACT-P en comparación con el placebo ($p < 0{,}001$). La mediana del tiempo hasta el deterioro según el FACT-P fue de 11,3 meses en el grupo con enzalutamida y de 5,6 meses en el grupo placebo.

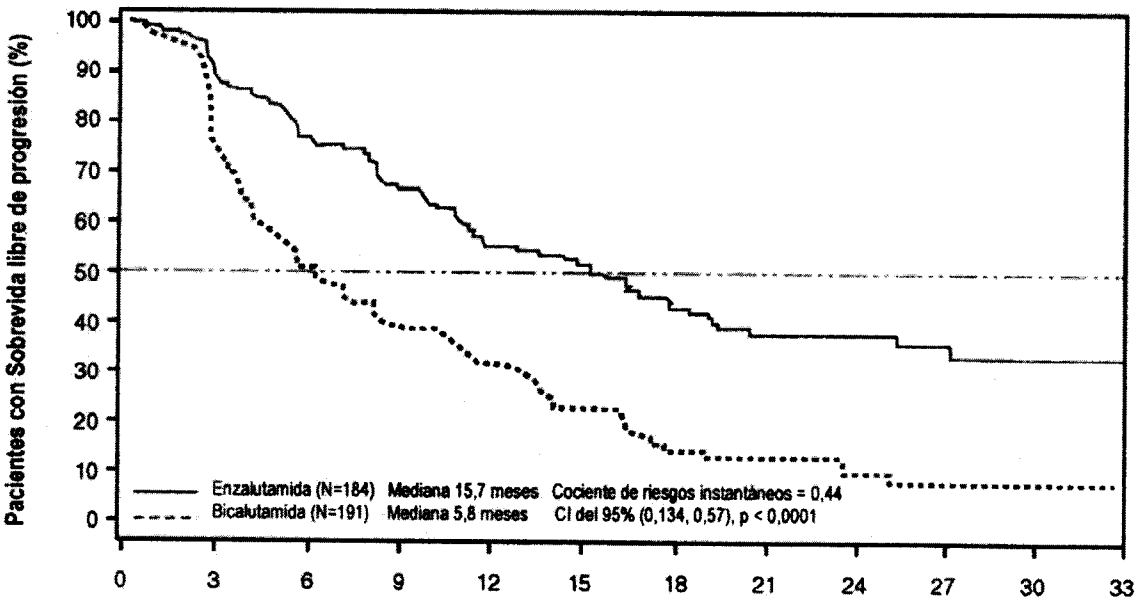
Estudio 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacientes con CRPC metastásico que nunca habían recibido quimioterapia)

El estudio TERRAIN reclutaron a 375 pacientes con CRPC metastásico que nunca habían recibido quimioterapia ni terapia antiandrogénica, y estos fueron asignados aleatoriamente para recibir ya sea una dosis de 160 mg de enzalutamida una vez al día (N = 184) o una dosis de 50 mg de bicalutamida una vez al día (N = 191). La mediana de la PFS fue de 15,7 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y de 5,8 meses para los pacientes que recibieron bicalutamida (HR = 0,44 [CI del 95%: 0,34; 0,57]; $p < 0{,}0001$). La sobrevida sin progresión (PFS) se definió como pruebas objetivas de progresión radiográfica de la

MARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MP 14128

enfermedad a través de una revisión central independiente, eventos óseos, inicio de una nueva terapia antineoplásica o fallecimiento por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Se observó un beneficio uniforme de la PFS en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos.

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión en el estudio TERRAIN (análisis por intención de tratar)



Pacientes en riesgo												
Enzalutamida	184	159	131	107	86	71	52	33	21	13	8	5
Bicalutamide	191	133	85	61	44	30	13	7	4	2	2	1

Estudio CRPC2 (AFFIRM) (pacientes con CRPC metastásico que previamente recibieron quimioterapia)

En un estudio clínico en fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, se evaluaron la eficacia y la seguridad de la enzalutamida en pacientes con CRPC metastásico que habían recibido docetaxel y estaban usando un análogo de la LHRH o se habían sometido a orquiectomía. En total, se aleatorizó a 1199 pacientes en una proporción 2:1 para recibir enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 800) o placebo una vez al día (N = 399). Los pacientes podían recibir prednisona, pero no era un requisito (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente). Los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos debían continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como progresión radiográfica confirmada o la aparición de un evento óseo) y el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, una toxicidad inaceptable o el retiro.

Los siguientes datos demográficos y características iniciales de la enfermedad de los pacientes estuvieron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La

mediana de la edad era de 69 años (intervalo: 41-92), y la distribución racial fue 93% de raza blanca, 4% de raza negra, 1% de raza asiática y 2% de otras razas. La puntuación del estado funcional del ECOG fue de 0-1 en el 91,5% de los pacientes y de 2 en el 8,5% de los pacientes; el 28% tuvo una puntuación media en el cuestionario breve del dolor (Brief Pain Inventory) ≥ 4 (media del dolor más intenso comunicado por el paciente durante las 24 horas previas, calculado durante los siete días previos a la aleatorización). La mayoría de los pacientes (91%) tenía metástasis en los huesos y 23% tenía afectación visceral en pulmón y/o hígado. En la inclusión en el estudio, el 41% de los pacientes aleatorizados tenía progresión del PSA solamente, mientras que el 59% de los pacientes tenía progresión radiográfica. El 51% de los pacientes estaba recibiendo bifosfonatos en el inicio.

El estudio AFFIRM excluyó a pacientes con afecciones que pudieran predisponerlos a convulsiones y medicamentos que se sabe que reducen el umbral convulsivo, así como también enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, como hipertensión no controlada, antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina inestable, insuficiencia cardiaca de clase III o IV según la New York Heart Association (a menos que la fracción de expulsión fuera ≥ 45%), arritmias ventriculares clínicamente significativas o bloqueo auriculoventricular (sin marcapasos permanente).

El análisis provisional preestablecido en el protocolo demostró, luego de 520 muertes, una superioridad estadísticamente significativa en la sobrevida global en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con aquellos tratados con placebo (tabla 3 y figuras 8 y 9).

Tabla 3. Sobrevida global de pacientes tratados con enzalutamida o placebo (análisis por intención de tratar)

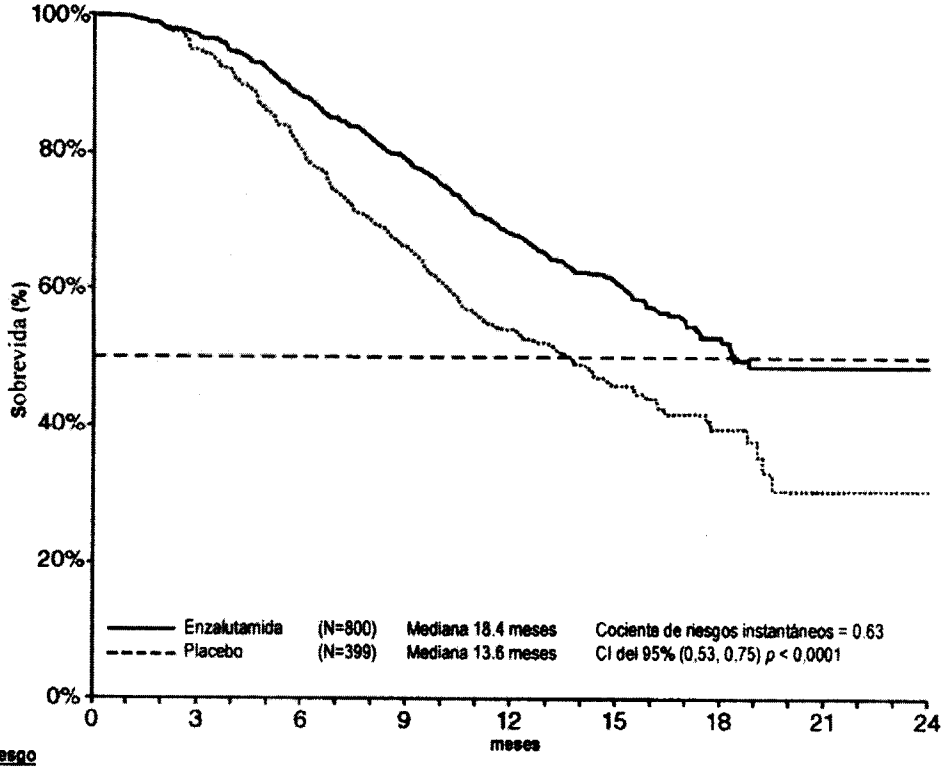
	Enzalutamida (N = 800)	**Placebo (N = 399)**
Muertes (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediana de la sobrevida (meses) (CI del 95%)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
Cociente de riesgos instantáneos (CI del 95%)[1]	0,631 (0,53; 0,75)	
Valor de *p*[2]	*p* < 0,0001	

NR = No alcanzado

1. El cociente de riesgos instantáneos se obtiene a partir de un modelo de riesgos proporcionales estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos < 1 favorece a la enzalutamida.
2. El valor de *p* se obtiene a partir de una prueba de orden logarítmico estratificada de acuerdo con la puntuación del estado funcional del ECOG (0-1 frente a 2) y la puntuación media para el dolor (puntuación < 4 frente a ≥ 4).

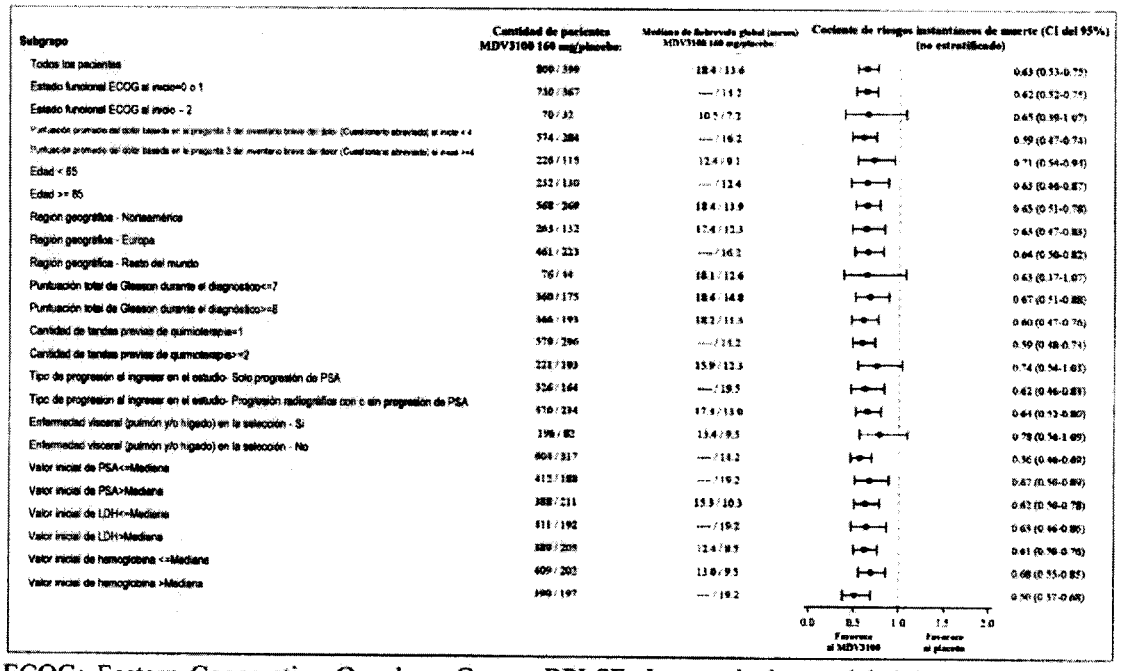
FARM. KARINA A. PAVON
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MP 14128
MONTE VERDE S.A.

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida global en el estudio AFFIRM (análisis por intención de tratar)



Pacientes en riesgo									
Enzalutamida	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Figura 9: Diagrama de bosque de la sobrevida global por subgrupos en el estudio AFFIRM (análisis por intención de tratar)



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Inventario breve del dolor – Cuestionario abreviado (Brief Pain Inventory-Short Form); PSA: antígeno prostático específico

Además de la mejora observada en la sobrevida global, los criterios de valoración secundarios clave (progresión de PSA, sobrevida sin progresión radiográfica y tiempo hasta el primer evento óseo) favorecieron a la enzalutamida y fueron estadísticamente significativos luego de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis.

La sobrevida sin progresión radiográfica, según la evaluación del investigador usando los RECIST v 1.1 para tejidos blandos y la aparición de 2 o más lesiones óseas en la gammagrafía ósea, fue de 8,3 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y de 2,9 meses para los pacientes que recibieron el placebo (HR = 0,404; CI del 95%: [0,350; 0,466]; $p < 0{,}0001$). El análisis involucró 216 muertes sin progresión documentada y 645 eventos documentados de progresión, de los cuales 303 (47%) se debieron a progresión en tejidos blandos, 268 (42%) se debieron a progresión de lesión ósea y 74 (11%) se debieron a lesiones óseas y en tejidos blandos.

La disminución confirmada del PSA del 50% o 90% fue del 54,0% y el 24,8%, respectivamente, para los pacientes tratados con enzalutamida, y 1,5% y 0,9%, respectivamente, para los pacientes que recibieron placebo ($p < 0{,}0001$). La mediana de tiempo hasta la progresión del PSA fue de 8,3 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y de 3,0 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,25; CI del 95%: [0,20; 0,30]; $p < 0{,}0001$).

La mediana de tiempo hasta el primer evento óseo fue de 16,7 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y de 13,3 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,69; CI del 95%: [0,57; 0,84]; $p < 0,0001$). Se definió evento óseo como radioterapia o cirugía ósea, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal o cambio de tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. El análisis incluyó 448 eventos óseos, de los cuales 277 eventos (62%) fueron radiación ósea, 95 eventos (21%) fueron compresión de la médula espinal, 47 eventos (10%) fueron fractura ósea patológica, 36 eventos (8%) fueron cambio de tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo y 7 eventos (2%) fueron cirugía ósea.

Ancianos

De los 3179 pacientes en los estudios clínicos controlados que recibieron enzalutamida,
2518 pacientes (79%) tenían 65 años o más y más de 1162 pacientes (37%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria por vía oral.

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

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

Si un paciente experimenta una toxicidad ≥ grado 3 o una reacción adversa intolerable, la dosificación deberá suspenderse por una semana o hasta que los síntomas mejoren hasta ≤ grado 2, y luego deberá reiniciarse a la misma dosis o a una dosis reducida (120 mg u 80 mg), si se justifica.

Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8

Se debe evitar en lo posible el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP2C8. Si se debe administrar de manera concomitante a un paciente un

inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración concomitante del inhibidor potente de CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor potente de CYP2C8.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No ha habido ningún uso relevante de la enzalutamida en la población pediátrica en la indicación de tratamiento de hombres adultos con CRPC metastásico.

Forma de administración

XTANDI® es un medicamento de administración por vía oral. Las cápsulas blandas no se deben masticar, disolver ni abrir, sino que se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la composición.

Mujeres que estén o puedan quedar embarazadas (consultar Fertilidad, embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de convulsiones

El uso de la enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsiones. La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que presentan convulsiones se debe tomar dependiendo del caso específico.

FARM. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN. 11.550 - MP 14129
MONTE VERDE S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 150

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han comunicado casos infrecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en pacientes que recibían XTANDI®. El PRES es un trastorno neurológico infrecuente y reversible que puede presentarse con síntomas de evolución rápida que incluyen convulsiones, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES requiere la confirmación mediante gammagrafías cerebrales, preferentemente mediante resonancia magnética (MRI). Se recomienda suspender la administración de XTANDI® en pacientes que presenten PRES.

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un potente inductor enzimático que puede producir la pérdida de eficacia de muchos medicamentos utilizados habitualmente (consultar los ejemplos en INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Por lo tanto, se deben revisar los medicamentos concomitantes cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida. En general, se debe evitar el uso concomitante de la enzalutamida con medicamentos que son sustratos sensibles de muchas enzimas metabolizadoras o transportadores (consultar INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS) si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y si no es posible realizar ajustes de dosis fácilmente en función de la supervisión de la eficacia o las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración concomitante con warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínicos. En caso de que XTANDI se administre de manera concomitante con un anticoagulante metabolizado por CYP2C9 (como warfarina o acenocumarol), se debe realizar la monitorización adicional del índice internacional normalizado (INR).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática grave

Se ha observado un aumento en la semivida del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave, lo cual está posiblemente relacionado con un aumento en la distribución tisular. Se desconoce la importancia clínica de esta observación. No obstante, se prevé un tiempo prolongado para alcanzar las concentraciones en estado de equilibrio, y posiblemente aumenten el tiempo hasta alcanzar el efecto farmacológico máximo así como el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática (consultar INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Enfermedad cardiovascular reciente

Los estudios en fase 3 excluyeron a pacientes con infarto reciente de miocardio (en los 6 meses anteriores) o angina inestable (en los 3 meses anteriores), insuficiencia cardiaca clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA), excepto en caso de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) ≥ 45%, bradicardia o hipertensión no controlada. Se debe tener en cuenta esto si se receta XTANDI® a estos pacientes.

Uso con quimioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia del uso concomitante de XTANDI® con quimioterapia citotóxica. La administración concomitante de la enzalutamida no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del docetaxel intravenoso (consultar INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Sin embargo, no puede excluirse un aumento de los casos de neutropenia inducida por el docetaxel.

Excipientes

XTANDI® contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar XTANDI®.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad manifestadas por síntomas tales como erupción cutánea, o edema en el rostro, la lengua, los labios o la faringe con la enzalutamida (consultar EFECTOS NO DESEADOS).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

XTANDI® influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, que puede manifestarse como eventos psiquiátricos y neurológicos, incluidas convulsiones (consultar EFECTOS NO DESEADOS). Los pacientes deben ser advertidos del posible riesgo de presentar un evento psiquiátrico o neurológico al conducir o utilizar máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de la enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen las exposiciones a la enzalutamida

Inhibidores de CYP2C8

CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Luego de la administración oral del inhibidor potente de CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) a hombres

A.N.M.A.T. FOLIO 152

sanos, el AUC de la enzalutamida aumentó el 326%, mientras que la $C_{máx}$ de la enzalutamida disminuyó el 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó el 77%, mientras que la $C_{máx}$ disminuyó el 19%. Se deben evitar o se deben usar con precaución los inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar de manera concomitante a los pacientes un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (consultar POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN).

Inhibidores de CYP3A4

CYP3A4 desempeña una función secundaria en el metabolismo de la enzalutamida. Luego de la administración oral del inhibidor potente de CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida aumentó el 41%, mientras que la $C_{máx}$ se mantuvo inalterada. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó el 27%, mientras que la $C_{máx}$ quedó nuevamente inalterada. No es necesario ajustar la dosis al administrar XTANDI® de manera concomitante con inhibidores de CYP3A4.

Inductores de CYP2C8 y CYP3A4

Luego de la administración oral de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado de CYP2C8 e inductor potente de CYP3A4, a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida más el metabolito activo disminuyó el 37%, mientras que la $C_{máx}$ permaneció inalterada. No es necesario ajustar la dosis al administrar XTANDI® de manera concomitante con inductores de CYP2C8 o CYP3A4.

Posibilidad de que la enzalutamida afecte las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores. Por lo tanto, se prevé la interacción con muchos medicamentos habituales que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial y conducir a la pérdida del efecto clínico o a su reducción. Existe también un riesgo de formación incrementada de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGT, enzimas de conjugado glucurónido). La proteína de transporte P-gp podría también ser inducida, y probablemente otros transportadores también, por ejemplo, la proteína 2 asociada a la resistencia a multifármacos (MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Estudios *in vivo* han demostrado que la enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. La administración concomitante de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles de CYP a pacientes con cáncer de próstata produjo una disminución del 86% del AUC del midazolam (sustrato de CYP3A4), del 56% del AUC de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) y del 70% del AUC del omeprazol (sustrato de CYP2C19). También es posible que se haya producido la inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico en pacientes con CRPC metastásico, enzalutamida (160 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m^2 por infusión cada 3 semanas). El AUC del docetaxel disminuyó el 12% [cociente de las medias geométricas (GMR) = 0,882 (CI del 90%: 0,767; 1,02)], mientras que la $C_{máx}$ disminuyó el 4% [GMR = 0,963 (CI del 90%: 0,834; 1,11)].

Se prevén interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o el transporte activo. Si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y los ajustes de la dosis no son realizados con facilidad en base a la monitorización de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas, estos medicamentos deben ser evitados o usados con precaución. Se sospecha que el riesgo de daño hepático después de la administración de paracetamol es superior en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos.

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

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos antineoplásicos (p. ej., cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Antitrombóticos (p. ej., acenocoumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueadores (p. ej., bisoprolol, propranolol)
- Bloqueadores del canal de calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivirales para el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Inmunodepresores (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Agentes tiroideos (p. ej., levotiroxina)

Es posible que todo el potencial de inducción de la enzalutamida no se produzca hasta aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, cuando se alcanzan las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de la

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MN 11.562 - MF 14.128
MONTE VERDE S.A.

enzalutamida, aunque algunos efectos de inducción pueden ser evidentes antes. Se debe evaluar a los pacientes que toman medicamentos que son sustratos de CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 para detectar la posible pérdida de efectos farmacológicos (o el aumento de los efectos en casos donde se formen metabolitos activos) durante el primer mes del tratamiento con enzalutamida, y se debe considerar el ajuste de la dosis cuando corresponda. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de la enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de
enzalutamida. Puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida.

Sustratos de CYP1A2 de CYP2C8

La enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó un cambio de pertinencia clínica en el AUC ni en la $C_{máx}$ de la cafeína (sustrato de CYP1A2) o de la pioglitazona (sustrato de CYP2C8). El AUC de la pioglitazona aumentó el 20%, mientras que la $C_{máx}$ se redujo el 18%. El AUC y la $C_{máx}$ de la cafeína disminuyeron el 11% y 4%, respectivamente. No está indicado ajustar la dosis al administrar un sustrato de CYP1A2 o de CYP2C8 de manera concomitante con XTANDI®.

Sustratos de la P-gp

Los datos *in vitro* indican que la enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida, la glucoproteína P (P-gp). El efecto de la enzalutamida sobre sustratos de la P-gp no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de uso clínico, la enzalutamida puede ser un inductor de la P-gp mediante la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho intervalo terapéutico que sean sustratos de la P-gp (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran de manera concomitante con XTANDI®, y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

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

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

Los alimentos no tienen un efecto de significancia clínica sobre el grado de exposición a la enzalutamida. En estudios clínicos, XTANDI® se administró independientemente de los alimentos.

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN. 11.592 - MP. 14.128

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

No hay datos relativos al uso de XTANDI® en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar la pérdida del embarazo si lo toma una mujer embarazada.

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

La enzalutamida no está indicada en mujeres.
La enzalutamida está contraindicada en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.

XTANDI® no debe ser manipulado por personas que no sean el paciente y sus cuidadores; en particular, no debe ser manipulado por mujeres que estén o que puedan quedar embarazadas.

Lactancia

La enzalutamida no está indicada en mujeres. Se desconoce si la enzalutamida está presente en la leche humana. La enzalutamida y/o sus metabolitos se secretan en la leche de ratas.

Fertilidad

Los estudios realizados con animales mostraron que la enzalutamida afectó el aparato reproductor de ratas y perros machos.

Datos preclínicos sobre seguridad

El tratamiento con enzalutamida de ratonas preñadas produjo una mayor incidencia de muertes embriofetales, y cambios externos y óseos. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción con enzalutamida, pero en los estudios en ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas) se observó atrofia, aspermia/hipospermia e hipertrofia/hiperplasia en el aparato reproductor, en consonancia con la actividad farmacológica de enzalutamida. En estudios en

FARM. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MN. 11.562 - MP. 14.129
MONTE VERDE S.A.

A.N.M.A.T.
FOLIO
156
MESA DE ENTRADAS

ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), los cambios en los órganos reproductores relacionados con la enzalutamida fueron disminuciones del peso de los órganos con atrofia de la próstata y del epidídimo. En ratones (4 semanas) y perros (39 semanas), se observó hipertrofia y/o hiperplasia de las células de Leydig. Otros cambios en los tejidos reproductores fueron hipertrofia/hiperplasia de la hipófisis y atrofia de las vesículas seminales en ratas, e hipospermia testicular y degeneración de los túbulos seminíferos en perros. Se observaron diferencias en función del sexo en las glándulas mamarias de la rata (atrofia en el macho e hiperplasia lobular en la hembra). Los cambios en los órganos reproductores en ambas especies fueron consecuentes con la actividad farmacológica de la enzalutamida y se revirtieron o se resolvieron parcialmente después de un período de recuperación de 8 semanas. No hubo otros cambios importantes en la biología clínica o histopatología en ningún otro sistema de órganos, incluido el hígado, en ninguna de las especies.

Estudios en ratas preñadas han demostrado que la enzalutamida y/o sus metabolitos pasan al feto. Después de la administración oral de enzalutamida radiomarcada con C-14 a ratas el decimocuarto día de preñez en una dosis de 30 mg/kg (~ 1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radiactividad máxima en el feto se alcanzó al cabo de 4 horas de la administración y fue menor que en el plasma materno con una relación tejido/plasma de 0,27. La radiactividad en el feto disminuyó a 0,08 veces la concentración máxima al cabo de 72 horas de la administración.

Estudios en ratas lactantes han demostrado que la enzalutamida y/o sus metabolitos se secretan en la leche de rata. Después de la administración oral de enzalutamida radiomarcada con C-14 a ratas lactantes en una dosis de 30 mg/kg (~ 1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radiactividad máxima en la leche se alcanzó al cabo de 4 horas de la administración y fue hasta 3,54 veces mayor que la del plasma materno. Los resultados de los estudios también han demostrado que la enzalutamida y/o sus metabolitos pasan a través de la leche a los tejidos de las crías de rata lactantes y son posteriormente eliminados.

La enzalutamida fue negativa para la genotoxicidad en una serie de pruebas habituales *in vitro* e *in vivo*. En un estudio de 6 meses de duración en ratones transgénicos rasH2, la enzalutamida no presentó potencial carcinogénico (ausencia de hallazgos neoplásicos) en dosis de hasta 20 mg/kg por día (AUC24h ~317 µg.h/ml), lo cual generó niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica (AUC24h 322 µg.h/ml) en pacientes con mCRPC que recibían 160 mg, por día. La administración diaria de enzalutamida a ratas durante dos años en dosis de 10–100 mg/kg/día produjo un aumento en la incidencia de distintos tipos de tumores, la mayoría benignos. De ellos, los más prominentes fueron tumores benignos de las células de Leydig, papiloma de vejiga y carcinoma de la vejiga urinaria. Se espera la aparición de tumores benignos de las células de Leydig de acuerdo con las propiedades farmacológicas de este fármaco antiandrogénico, y no se consideran pertinentes para los seres humanos. Se espera la aparición de papiloma de vejiga y carcinoma de la vejiga urinaria debido a la

FARM. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN. 11.562 - MP. 14129
MONTE VERDE S.A.

irritación local y continua del epitelio causada por cristales o cálculos en la orina de las ratas. Otros tumores, que también pueden estar relacionados con la farmacología primaria, incluyen fibroadenoma de las glándulas mamarias y timoma benigno en los machos, tumores benignos de las células de la granulosa en los ovarios de las hembras y adenoma de la hipófisis *pars distalis* en ambos sexos. Los niveles de exposición alcanzados en este estudio en las ratas macho a la semana 26 en dosis de 100 mg/kg por día para la enzalutamida más sus metabolitos activos M1 y M2 (AUC24: enzalutamida ~457 µg.h/ml, M1 ~321 µg.h/ml, M2 ~35 µg.h/ml) fueron inferiores o similares a los de los pacientes con cáncer de próstata que recibían la dosis recomendada (160 mg/día) de enzalutamida (AUC24: enzalutamida ~322 µg.h/ml, M1 ~193 µg.h/ml, M2 ~278 µg.h/ml). La enzalutamida no fue fototóxica *in vitro*.

EFECTOS NO DESEADOS

Resumen del perfil de seguridad

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

Se produjeron convulsiones en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, 0,1% de los pacientes tratados con placebo y 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida.

Se han reportado casos infrecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100); infrecuentes (≥ 1/10 000 a <1/1000); muy infrecuentes (< 1/10 000); frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas en los estudios **clínicos controlados y posteriores a la comercialización**

Categoría de órgano, aparato o sistema según MedDRA	**Reacción adversa y frecuencia**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia Desconocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Desconocida*: edema del rostro, lengua, labios y faringe

Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, deterioro de la memoria, amnesia, perturbación de la atención, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsiones** Desconocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardiacos	Frecuente: cardiopatía isquémica†
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito Desconocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas‡ Desconocida*: mialgia, calambres musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos	Frecuentes: caídas

* Informes espontáneos de la experiencia posterior a la comercialización

** Según la evaluación por SMQ estrecho de "Convulsiones" que incluye convulsiones, convulsiones tonicoclónicas generalizadas, convulsiones complejas parciales convulsiones parciales y estado epiléptico. Esto incluye casos poco frecuentes de convulsiones con complicaciones que ocasionan la muerte.

† Según la evaluación por SMQ estrechos de "Infarto de miocardio" y "Otra cardiopatía isquémica" que incluyen los siguientes términos preferidos observados en por lo menos dos pacientes en estudios aleatorizados en fase 3 controlados con placebo: angina de pecho, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia miocárdica y ateroesclerosis coronaria.

‡ Incluyen todos los términos preferidos con la palabra "fractura" de hueso.

Descripción de reacciones adversas selectas

Convulsiones

En estudios clínicos controlados, 13 (0,4%) de los 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron convulsiones, mientras que un paciente (< 0,1%) que recibió placebo y un paciente (0,3%) que recibió

FARM. KARINA A. FLORES
APODERADA
MN. 11.562 - MP. 14128
MONTE VIERDE S.A.

bicalutamida presentaron una convulsión. La dosis parece ser un factor predictivo importante del riesgo de convulsiones, como se refleja en los datos preclínicos y en los datos de un estudio de incremento de la dosis. En los estudios clínicos controlados, se excluyeron los pacientes con factores de riesgo de convulsiones o con convulsiones previas.

En el estudio con un solo grupo 9785-CL-0403 (UPWARD) para evaluar la incidencia de convulsiones en pacientes con factores predisponentes de convulsión (entre los que un 1,6% tenían antecedentes de convulsiones) , 8 de los 366 (2,2%) pacientes tratados con enzalutamida presentaron una convulsión. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9,3 meses.

No se conoce el mecanismo por el cual la enzalutamida puede disminuir el umbral de convulsiones, pero podría estar relacionado con datos obtenidos de estudios *in vitro* que indican que la enzalutamida y su metabolito activo se unen al canal de cloro activado por GABA y pueden inhibir su actividad.

Cardiopatía isquémica

En estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, se produjeron casos de cardiopatía isquémica en el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más ADT, en comparación con un 1,3% en pacientes tratados con el placebo más ADT.

SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo generales teniendo en cuenta la semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden estar en mayor riesgo de convulsiones después de una sobredosis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIS O LA SOSPECHA DE UNA REACCIÓN ADVERSA, ACUDIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELÉFONO: (0221) 451-5555

A.N.M.A.T.
FOLIO
160
ENTRADAS

CONSERVACIÓN

No conserve las cápsulas blandas de XTANDI® a una temperatura superior a 30 °C. Se deben proteger de la humedad. La vida útil es de 24 meses.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en la caja y en la etiqueta del frasco. La fecha de vencimiento hace referencia al último día de ese mes.

No tome ninguna cápsula que esté dañada o que presente pérdidas o indicios de manipulación.

Las cápsulas blandas no deben disolverse ni abrirse.

Número de lote y fecha de vencimiento: ver envase.

No tome el medicamento si la fecha está vencida. Mantenga el medicamento en su envase original.

Antes de tomarlo, observe el aspecto del medicamento. Si observa algún cambio en su aspecto y el medicamento aún está en el período de vida útil, consulte con el farmacéutico para determinar si puede usarlo.

Todo medicamento sin utilizar o material de desperdicio debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

PRESENTACIÓN

XTANDI® se suministra en cápsulas blandas para administración oral, disponible en las siguientes presentaciones: 120 cápsulas blandas.

Cápsulas blandas oblongas de color blanco con el texto "ENZ" impreso en tinta negra en uno de los lados.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTES DE USAR, OBSERVE EL ASPECTO DEL MEDICAMENTO.

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

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTA SUPERVISIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

FARM. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MN. 11.282 - MP. 14.126
BRODE S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 161 PLANILLA DE ENTRADAS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº: 57.259

PAÍS DE PROCEDENCIA: EEUU.

LUGAR DE ELABORACIÓN: Catalent Pharma Solutions, LLC, Saint Petersburg, FL 33716, EEUU.

TITULAR: Astellas Pharma Inc., 1 Astellas Way, Northbrook, IL 60062, EEUU.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional Nº 40 s/nº esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

XTANDI® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

Fecha de última revisión: Noviembre de 2018

212848-XTA-ARG

FARM. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MP 14128
MONTE VERDE S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-16986498-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-59225295- MONTE VERDE ASTELLAS - Prospectos - Certificado N°57259

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.20 15:04:10 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.20 15:04:17 -03'00'

A.N.M.A.T. FOLIO 231 LIBRO DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

XTANDI®
ENZALUTAMIDA
Cápsulas blandas de 40 mg

INDUSTRIA NORTEAMERICANA **Venta bajo receta archivada**

Código ATC: L02BB04

LEA DETENIDAMENTE ESTE PROSPECTO COMPLETO ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ESTE MEDICAMENTO PORQUE CONTIENE INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA USTED.

- Conserve este prospecto; es posible que deba volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solo a usted. No debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que podría perjudicarlos.
- Si tiene efectos secundarios, hable con su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos secundarios que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

CONTENIDO DEL PROSPECTO:

1. **QUÉ ES XTANDI® Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
2. **QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR XTANDI®**
3. **CÓMO TOMAR XTANDI®**
4. **POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS**
5. **CÓMO CONSERVAR XTANDI®**
6. **CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES XTANDI® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

XTANDI® contiene el principio activo enzalutamida. XTANDI® se utiliza para tratar a hombres adultos con cáncer de próstata que ya no responden a tratamientos de privación androgénica.

Cómo actúa XTANDI®
XTANDI® es un medicamento que actúa bloqueando la actividad de unas hormonas llamadas andrógenos (como la testosterona). Al bloquear los

FARM. MARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

andrógenos, la enzalutamida hace que las células del cáncer de próstata dejen de crecer y dividirse.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR XTANDI®

No tome XTANDI®:

- Si es alérgico (hipersensible) a la enzalutamida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está embarazada o puede quedarse embarazada (ver "Embarazo, lactancia y fertilidad").

Advertencias y precauciones

Convulsiones

Se han comunicado convulsiones en 4 de cada 1000 personas que tomaban XTANDI®, y en menos de 1 de cada 1000 personas que tomaban placebo (ver también "Uso de XTANDI® con otros medicamentos" a continuación y "Posibles efectos secundarios" en sección 4).

Si está usando un medicamento que pueda causar convulsiones o que pueda aumentar la propensión a sufrir convulsiones (ver "Uso de XTANDI® con otros medicamentos" a continuación).

Si tiene una convulsión durante el tratamiento:
Acuda al médico lo antes posible. El médico podría decidir que usted debe dejar de tomar XTANDI®.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se han comunicado casos infrecuentes de PRES, una enfermedad, rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con XTANDI®. Si tiene convulsiones, un dolor de cabeza que empeora, confusión, ceguera u otros problemas en la visión, póngase en contacto con su médico lo antes posible (ver también sección 4 "Posibles efectos secundarios").

Consulte a su médico antes de empezar a tomar XTANDI®:

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

Dígale al médico si tiene alguna de las siguientes afecciones:
Cualquier afección cardiaca o de los vasos sanguíneos, incluidos problemas con el ritmo cardiaco (arritmia), o si recibe tratamiento con medicamentos

para estas afecciones. El riesgo de problemas con el ritmo cardiaco puede aumentar con el uso de XTANDI®.

Si es alérgico a la enzalutamida, podría producirse erupción cutánea o hinchazón del rostro, lengua, labios o garganta. Si es alérgico a la enzalutamida o a cualquiera de los otros componentes de este medicamento, no tome XTANDI®.

Si algo de lo anterior se aplica a usted o si no está seguro, hable con su médico antes de tomar este medicamento.

Niños y adolescentes
Este medicamento no se debe administrar a niños ni a adolescentes

Uso de XTANDI® con otros medicamentos
Informe a su médico o profesional de la salud si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Necesita saber los nombres de los medicamentos que toma. Lleve consigo una lista de estos para mostrársela a su médico cuando le receten un nuevo medicamento. No debe empezar ni dejar de tomar ningún medicamento sin antes hablar con el médico que le recetó XTANDI®.

Informe a su médico o profesional de la salud si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Cuando se toman al mismo tiempo que XTANDI®, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir convulsiones:
- Determinados medicamentos utilizados para tratar el asma y otras enfermedades respiratorias (p. ej., aminofilina, teofilina).
- Medicamentos utilizados para tratar determinados trastornos psiquiátricos, como depresión y esquizofrenia (p. ej., clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, bupropión, litio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina).
- Determinados medicamentos para el tratamiento del dolor (p. ej., petidina).

Informe a su médico o profesional de la salud si está tomando los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden influir en el efecto de XTANDI® o XTANDI® puede influir en el efecto de estos medicamentos:

Esto incluye determinados medicamentos utilizados para:
- Reducir el colesterol (p. ej., gemfibrozilo, atorvastatina, simvastatina).
- Tratar el dolor (p. ej., fentanilo, tramadol).
- Tratar el cáncer (p. ej., cabazitaxel).

FARM. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN. 11.562 - MP. 14128
MONTE VERDE S.A.

- Tratar la epilepsia (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico).
- Tratar determinados trastornos psiquiátricos como ansiedad grave o esquizofrenia (p. ej., diazepam, midazolam, haloperidol).
- Tratar trastornos del sueño (p. ej., zolpidem).
- Tratar afecciones cardiacas o disminuir la presión arterial (p. ej., bisoprolol, digoxina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, propranolol, verapamilo).
- Tratar enfermedades graves relacionadas con la inflamación (p. ej., dexametasona, prednisolona).
- Tratar la infección por el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir).
- Tratar infecciones bacterianas (p. ej., claritromicina, doxiciclina).
- Tratar trastornos de la glándula tiroidea (p. ej., levotiroxina).
- Tratar la gota (p. ej., colchicina).
- Tratar trastornos del estómago (p. ej., omeprazol)
- Prevenir afecciones cardiacas o accidente cerebrovasculares (dabigatrán etexilato).
- Prevenir el rechazo del trasplante de órganos (p. ej., tacrolimus)

XTANDI® podría interferir con algunos medicamentos que se usan para tratar problemas en el ritmo cardiaco (p. ej., quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol), o podría aumentar el riesgo de presentar problemas en el ritmo cardiaco cuando se usa con otros medicamentos (p. ej., metadona, que se usa para aliviar el dolor y como parte de la desintoxicación de los drogadictos), moxifloxacina (un antibiótico), antipsicóticos que se usan para tratar enfermedades mentales graves).

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

- **XTANDI® no está indicado en las mujeres.** Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar la pérdida del embarazo si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que puedan quedar embarazadas o que estén amamantando.
- Es posible que este medicamento afecte a la fertilidad masculina.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer que puede quedar embarazada, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz, durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores al tratamiento con este medicamento. Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo para proteger al feto.

- Las cuidadoras deben ver la sección 3, "Como tomar XTANDI®" para averiguar cómo manipularlo y usarlo.

Conducción y uso de máquinas
Este medicamento puede tener un efecto moderado sobre su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas, ya que entre los efectos secundarios de XTANDI® se incluyen eventos psiquiátricos y neurológicos como las convulsiones. Si tiene un mayor riesgo de sufrir convulsiones, debe consultar a su médico.

XTANDI® contiene sorbitol
Este medicamento contiene sorbitol (un tipo de azúcar) en cada cápsula blanda. Si su médico le ha indicado que sufre intolerancia a ciertos azúcares, comuníquese con él o con otro profesional de la salud antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR XTANDI®

Siempre tome este medicamento exactamente como se lo indicó el médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis habitual es de 160 mg (cuatro cápsulas blandas), tomadas al mismo tiempo una vez al día.

Cómo debe tomar XTANDI®
- Trague las cápsulas blandas enteras con agua.
- No mastique, disuelva ni abra las cápsulas blandas antes de tragarlas.
- XTANDI® se puede tomar con o sin alimentos.
- XTANDI® no debe ser manipulado por personas que no sean el paciente o sus cuidadores, en particular por mujeres que estén o puedan quedar embarazadas.

Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando XTANDI®.

Si toma más XTANDI® del que debe
Si toma más cápsulas blandas de las recetadas, deje de tomar XTANDI® y póngase en contacto con su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones u otros efectos secundarios.

Si olvidó tomar XTANDI®
- Si olvidó tomar XTANDI® a la hora habitual, tome la dosis habitual en cuanto se acuerde.

- Si olvidó tomar XTANDI® durante todo el día, tome la dosis habitual al día siguiente.
- Si olvidó tomar XTANDI® durante más de un día, hable con su médico inmediatamente.
- **No tome una dosis doble** para compensar la dosis olvidada.

Si deja de tomar XTANDI®
No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo indique.

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

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

Convulsiones
Se reportaron convulsiones en 4 de cada 1,000 personas que tomaban XTANDI®, y en menos de 1 de cada 1000 personas que tomaban placebo.

Las convulsiones son más probables si toma más de la dosis recomendada de este medicamento, si toma otros determinados medicamentos o o si usted tiene más riesgo de convulsiones que lo normal.

Si tiene una convulsión, acuda a su médico lo antes posible. Su médico podría decidir que usted debe dejar de tomar XTANDI®.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)
Se han comunicado casos infrecuentes de PRES, una enfermedad rara y reversible que afecta al cerebro, en pacientes tratados con XTANDI®. Si tiene convulsiones, un dolor de cabeza que empeora, confusión, ceguera u otros problemas en la visión, póngase en contacto con su médico lo antes posible.

Otros posibles efectos secundarios son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): Cansancio, fracturas de huesos, sofocos, presión arterial elevada

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas): Dolor de cabeza, caídas, sensación de ansiedad, piel seca, picazón, dificultad para recordar, bloqueo de las arteries del corazón (cardiopatía isquémica), aumento del tamaño de las mamas en los hombres (ginecomastia), síntomas de síndrome

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MN. 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

de piernas inquietas (necesidad incontrolable de mover una parte del cuerpo, normalmente las piernas), pérdida de concentración, olvidos

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): Alucinaciones, dificultad para pensar con claridad, recuentos bajos de glóbulos blancos

Frecuencia desconocida (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles): Dolor muscular, calambres musculares, debilidad muscular, dolor de espalda, malestar estomacal que incluye náuseas (ganas de vomitar), erupción cutánea, vómitos, hinchazón del rostro, labios, lengua y/o garganta, disminución de los recuentos de plaquetas (lo cual aumenta el riesgo de hemorragias o de la formación de hematomas), diarrea

Si cualquiera de los efectos secundarios se agrava, o si usted nota efectos secundarios no mencionados en este prospecto, comuníquese con su médico.

Atención: este es un medicamento nuevo y, si bien los ensayos han indicado una eficacia y seguridad aceptables, incluso si se indica y utiliza correctamente, pueden ocurrir efectos adversos desconocidos y no deseados. En ese caso, informe a su médico.

5. CÓMO CONSERVAR XTANDI®

No conserve las cápsulas blandas de XTANDI® a una temperatura superior a 30 °C. Se deben proteger de la humedad. La vida útil es de 24 meses.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en la caja. La fecha de vencimiento hace referencia al último día de ese mes.

Número de lote y fecha de vencimiento: ver envase.

No tome el medicamento si la fecha está vencida. Mantenga el medicamento en su envase original.

No tome ninguna cápsula blanda que esté dañada o que presente pérdidas o indicios de manipulación.

Antes de tomarlo, observe el aspecto del medicamento. En caso de que aún esté en el período de vida útil y usted observe cualquier cambio en su aspecto, consulte con el médico para determinar si puede tomarlo.

FARMACÉUTICA FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MONTE VERDE S.A.

A.N.M.A.T.
FOLIO
252
MESA DE ENTRADAS

No deseche ningún medicamento en aguas residuales ni en la basura doméstica. Pregúntele al farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

El principio activo es enzalutamida. Cada cápsula de gelatina blanda contiene 40 mg de enzalutamida.

Cada cápsula de gelatina blanda también contiene los siguientes ingredientes inertes:
Macrogolglicéridos de caprilocaproílo, butilhidroxianisol (E320), butilhidroxitolueno (E321).

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIS, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELÉFONO: (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN DE XTANDI® Y CONTENIDO DEL ENVASE:

XTANDI® se suministra en cápsulas blandas para administración oral; disponible en la siguiente presentación: 120 cápsulas blandas.

Cápsulas blandas oblongas de color blanco con el texto "ENZ" impreso en tinta negra en uno de los lados.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ANMAT FOLIO 237

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N.º: 57.259

PAÍS DE PROCEDENCIA: EEUU.

LUGAR DE ELABORACIÓN: Catalent Pharma Solutions, LLC, Saint Petersburg, FL 33716, EEUU.

TITULAR: Astellas Pharma Inc., 1 Astellas Way, Northbrook, IL 60062, EEUU.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional Nº 40 s/nº esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

XTANDI® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

Fecha de última revisión: Noviembre de 2018

212848-XTA-ARG

FARMACÉUTICA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-16983936-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-59225295- MONTE VERDE ASTELLAS -Inf. pacientes - Certificado N°57259

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.20 14:57:21 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.20 14:57:38 -03'00'