



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-9836-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 7 de Diciembre de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000340-19-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000340-19-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma SAVANT PHARM SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma SAVANT PHARM SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial PRELINA y nombre/s genérico/s ENZALUTAMIDA, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma SAVANT PHARM SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 15/09/2022 16:35:43, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 15/09/2022 16:35:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 15/09/2022 16:35:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 15/09/2022 16:35:43 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma SAVANT PHARM SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 15/09/2022 16:35:43 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000340-19-7

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.12.07 10:16:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

PRELINA ENZALUTAMIDA 40 mg Cápsulas Duras

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula dura contiene: Enzalutamida 40 mg. Excipientes: polietilenglicol 6000 599.90 mg, dióxido de silicio coloidal 10.00 mg, butilhidroxitolueno 0.10 mg, gelatina 117.98 mg, dióxido de titanio 1.02 mg.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en el envase original bien cerrado, al resguardo de la humedad, de la luz y del calor.

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 25°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN:

Frasco conteniendo 120 cápsulas duras de 40 mg + cápsula desecante.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

Este medicamento es Libre de Gluten.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial RN N°19, Km 204

Córdoba, código postal: X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Elaborado en Laprida 43, B1870CNA, Avellaneda, Buenos Aires

0810-444-32267

www.savant.com.ar

Lote:
Vto:



INAMINE Marisol
CUIL 27246167414



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

PRELINA ENZALUTAMIDA 40 mg Cápsulas Duras

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula dura contiene: Enzalutamida 40 mg. Excipientes: polietilenglicol 6000 599.90 mg, dióxido de silicio coloidal 10.00 mg, butilhidroxitolueno 0.10 mg, gelatina 117.98 mg, dióxido de titanio 1.02 mg.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en el envase original bien cerrado, al resguardo de la humedad, de la luz y del calor.

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 25°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN:

Estuche conteniendo un frasco con 120 cápsulas duras de 40 mg + capsula desecante.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

Este medicamento es Libre de Gluten.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial RN N°19, Km 204

Córdoba, código postal: X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:

Elaborado en Laprida 43, B1870CNA, Avellaneda, Buenos Aires

0810-444-32267

www.savant.com.ar

Lote:
Vto:



INAMINE Marisol
CUIL 27246167414



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Informe firma conjunta

Número: IF-2022-88023328-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Agosto de 2022

Referencia: EX-2022-65955531- -APN-DGA#ANMAT

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Expte.: EX 2022-65955531

Ref.: Autorización Plan de Gestión de Riesgo

Producto: ENZALUTAMIDA

Lab.: SAVANT PHARM S. A.

Cítese a SAVANT PHARM S. A. a fin de comunicarle que se adjunta el informe de aceptación del PGR de ENZALUTAMIDA.

Así mismo deberán de presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

Cumplido, pase a guarda temporal.

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 18 de agosto de 2022

SAVANT PHARM S.A.
Marisol Invernino
Apoderada

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGETTO
FARMACEUTICO - M.P. 6121
DIRECTOR TECNICO

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Se considera aceptable el Plan de Gestión de Riesgo de

ENZALUTAMIDA presentado por expediente EX-2022-65955531 de orden 31 de fs.:2 a 44 con los datos que se detallan a continuación:

Ingrediente farmacéutico activo: ENZALUTAMIDA.

Titular de Autorización del Registro y Comercialización: SAVANT FHARM S. A.

Nº Certificado:

Registro bajo Condiciones Especiales: No

Forma farmacéutica: Capsulas duras

Concentración: 40 mg

Indicación propuesta: Según expediente 1-47-2000-340-19-7

Origen del producto: Sintético o semisintético.

País de Origen: Argentina.

Vía de administración: Vía oral.

Condición de expendio: Venta bajo receta archivada.

Cuestiones de seguridad

Riesgos importantes identificados

Convulsiones

Caídas

SAVANT PHARM S.A.
Materia Prima
Apoderada

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGETTO
FARMACEUTICO - M.P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

Fractura no patológica

Cardiopatía isquémica

Riesgos potenciales importantes

Información faltante

Contenido del Plan de Gestión de Riesgo

1) Actividades de Farmacovigilancia

a) Farmacovigilancia de Rutina

- Se enviarán a la ANMAT las notificaciones sobre eventos adversos relacionados con el uso de Enzalutamida de acuerdo a las formas y los tiempos previstos en las normas vigentes (Disposición 5358/2012 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia).

- Sospecha de Eventos Adversos Serios: 15 días corridos desde su notificación al Laboratorio.

- Sospecha de Evento Adverso de Muerte o Riesgo de Vida: 7 días corridos desde su notificación al Laboratorio.

- Exposición a embarazo: cuando se detecte
- Sospecha de Evento Adverso No Serio: en forma Bimestral

En todos los casos en los reportes se deberá procurar incluir:

- Fecha de conocimiento del Evento
- Fecha de inicio de la terapia con Enzalutamida
- Edad del paciente
- Descripción detallada del evento

- Se enviará semestralmente la información recopilada a través de los Informes Periódicos de Seguridad (IPAS) contemplados en las normas vigentes (Disposición 5358/2012 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia).

- Periódicamente se realizarán revisiones de la información científica disponible, en especial de fuentes como ANMAT, FDA y EMA.

SAVANT PHARM S.A.
Médico Titular
Apoderada

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POSGETTO
FARMACÉUTICO - M.P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

Debiendo verificar si se modifican o presentan nuevas indicaciones, estudios clínicos o datos de seguridad.

• Si durante las revisiones se observan cambios importantes en el perfil del medicamento deberán tomarse acciones inmediatas y entre ellas la revisión del presente plan.

b) Farmacovigilancia Adicional

2) Actividades de Minimización de Riesgo

a) Rutina: Prospecto e Información para el paciente

b) Adicionales:

COMENTARIO: Se deberán presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – INAME

Buenos Aires, 18 de agosto de 2022

SAVANT PHARM S.A.
María del Inés
Apoderada

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO-M.P. 6121
DIRECTOR TECNICO

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.18 10:52:08 -03:00

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.18 14:21:24 -03:00

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.23 15:49:04 -03:00

Nelida Agustina Bisio
Directora
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



INAMINE Marisol
CUIL 27246167414

SAVANT PHARM S.A.
Marisol Inamine
Aprobada



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325

SAVANT PHARM S.A.
Cristian Dal Poggetto
FARMACEUTICO - M.P. 6121
DIRECTOR TECNICO

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.23 15:49:05 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

PRELINA

ENZALUTAMIDA 40 mg

Cápsulas duras

Vía de administración: Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula dura contiene: Enzalutamida 40 mg. Excipientes: polietilenglicol 6000 599.90 mg, dióxido de silicio coloidal 10.00 mg, butilhidroxitolueno 0.10 mg, gelatina 117.98 mg, dióxido de titanio 1.02 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Tratamiento antineoplásico hormonal, terapia antineoplásica endócrina.

Código ATC: L02BB04

INDICACIONES:

PRELINA se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

Este medicamento no debe partirse ni masticarse.

En los pacientes que no fueron sometidos a castración quirúrgica se debe mantener la castración hormonal con un análogo de la LHRH durante el tratamiento con **PRELINA**.

Si un paciente olvidó tomar la dosis prescrita en su horario habitual, deberá tomar la dosis prescrita lo más cerca posible del horario habitual.

Si un paciente olvidó tomar la dosis durante un día entero debe reanudar al día siguiente el tratamiento tomando la dosis diaria habitual.

Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se



debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2 , y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Dado que CYP2C8 es importante para la metabolización de Enzalutamida, en lo posible debe evitarse el uso de inhibidores potentes del CYP2C8 cuando se está administrando Enzalutamida.

Cuando se administró gemfibrozilo 600 mg dos veces por día se observó un incremento del AUC de Enzalutamida de 326%

En caso de ser coadministrados, se recomienda reducir la dosis de Enzalutamida a 80 mg por día, volviendo a las dosis anteriores una vez suspendida la administración de los inhibidores de CYP2C8 (ver interacciones).

Uso en poblaciones especiales:

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child Pugh) no es necesario ajustar la dosis. No se recomienda administrar enzalutamida a pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no es necesario ajustar la dosis de Enzalutamida, recomendándose precaución en los pacientes con enfermedad renal grave.

Población pediátrica

Enzalutamida no está indicada para su uso en niños.

PRELINA se debe administrar por vía oral. Las cápsulas duras se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.



CONTRAINDICACIONES:

PRELINA se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo (Enzalutamida) o cualquiera de los componentes de su formulación.

Está contraindicado su uso en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.

El uso de Enzalutamida se encuentra contraindicado en menores de 18 años.

ADVERTENCIAS:

Riesgos identificados importantes:

Convulsiones

Este importante riesgo identificado se basa en datos de estudios toxicológicos de enzalutamida en animales y estudios clínicos. Se observaron convulsiones en animales en estudios toxicológicos no clínicos (1 rata y 2 perros) a los que se les administró enzalutamida, y hubo un aumento de las convulsiones dependiente de la dosis en ratones. El evento de convulsión es una reacción adversa al medicamento poco común que se ha informado en pacientes tratados con enzalutamida. En el estudio 9785-CL-0335 en pacientes con HSPC metastásico, la incidencia de convulsiones fue del 0,3 % en los grupos de enzalutamida y placebo. En los estudios combinados de fase 3, la incidencia de convulsiones fue del 0,4 % en el grupo de enzalutamida y del 0,1 % en el grupo de placebo. Cuando se ajustó por la duración de la exposición, las tasas de eventos de convulsiones permanecieron más altas en los grupos tratados con enzalutamida en comparación con los grupos de placebo.

Factores de riesgo y grupos de riesgo. La dosis parece ser un predictor importante del riesgo de convulsiones, como lo reflejan los datos no clínicos y la experiencia de ensayos clínicos con

enzalutamida a dosis más altas (una relación dosis-respuesta entre enzalutamida y convulsiones se sugirió en una dosis estudio de escalamiento).

En un estudio de seguridad posterior a la comercialización de un solo brazo para evaluar el riesgo de convulsiones en pacientes con factores predisponentes para convulsiones la tasa de eventos de convulsiones entre los pacientes con CPRC



metastásico tratados con enzalutamida que estaban potencialmente en un mayor riesgo de convulsiones fue del 1,1%, que fue comparable con la tasa de convulsiones en los otros estudios, a pesar de la inclusión de pacientes con posibles factores de riesgo de convulsiones. La aparición de convulsiones en pacientes diagnosticados de próstata. El cáncer ha sido reportado en la literatura principalmente en asociación con metástasis en el sistema nervioso central, que son extremadamente raro en el cáncer de próstata. En un estudio de cohorte retrospectivo, la incidencia de convulsiones en pacientes con CPRC metastásico fue mayor en pacientes con al menos 1 factor de riesgo que en aquellos sin riesgo factores, con la mayor incidencia entre los pacientes con antecedentes de convulsiones más antecedentes de uso de anticonvulsivos. Historia de convulsiones pero sin antecedentes de uso de anticonvulsivos, demencia, antecedentes de pérdida de conciencia, ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular y metástasis cerebrales tratadas también fueron asociado con una mayor incidencia de convulsiones.

Caída

Este importante riesgo identificado se basa en datos de estudios clínicos estudios. La caída es una reacción adversa común que se ha informado en pacientes tratados con enzalutamida. En el Estudio 9785-CL-0335 en pacientes con CPHS metastásico, la incidencia de caídas fue del 3,7% en el grupo de enzalutamida, y 2,6% en el grupo de placebo. En el estudios combinados de fase 3, la incidencia de caídas fue del 9,5 % y del 3,5 % en los grupos de enzalutamida y placebo, respectivamente. Cuando ajustado por la duración de la exposición, las tasas de evento de caída permanecieron más altos en los grupos tratados con enzalutamida en comparación con los grupos placebo.

Factores de riesgo y grupos de riesgo En los estudios de fase 3, la incidencia de caídas aumentó con el aumento edad del paciente en todos los grupos de tratamiento. Los acontecimientos de la caída entre los pacientes tratados con enzalutamida no parecen estar asociados con eventos previos de síncope, presíncope, pérdida del conocimiento, mareos o mareos posturales

Fractura no patológica

Este importante riesgo identificado se basa en datos de estudios clínicos estudios. La

fractura es una reacción adversa frecuente que se ha notificado en pacientes tratados con enzalutamida. En Estudio 9785-CL-0335 en pacientes con HSPC metastásico y en fase 3 estudios que incluyen pacientes con metástasis y no metastásicos CRPC, la incidencia de fractura fue mayor en la enzalutamida grupos en comparación con los grupos de placebo (6,5% frente a 4,2% en Estudio 9785-CL-0335 y 9,7 % frente a 4,1 % en la fase 3 agrupada estudios). Cuando se ajusta por la duración de la exposición, las tasas de eventos de fractura permanecieron más altas en los grupos tratados con enzalutamida en comparación con los grupos de placebo.

Factores de riesgo y grupos de riesgo En el cáncer de próstata, la TPA es un riesgo de fractura. Las incidencias de todas las fracturas y fracturas de cadera que requieren hospitalización en hombres tratados con agonistas LHRH fueron 9,8 y 6,3/1000 PY más altos que la población general [Thorstenson et al, 2012]. en una revisión de 50613 hombres en la base de datos vinculada SEER-Medicare diagnosticados con cáncer de próstata entre 1992 y 1997 que habían sobrevivido al menos 5 años después del diagnóstico, la incidencia de fractura (tanto patológico como no patológico) fue del 19,4% en pacientes que habían sido tratados con ADT (médica o quirúrgica); mientras la tasa fue del 12,6% en pacientes que no habían recibido tratamiento [Shahinian et al, 2005].

La edad es un factor de riesgo independiente de fracturas en varones con osteoporosis. Disminución de la masa corporal magra atribuida a ADT y, en general en pacientes con cáncer, factores no oncológicos como tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, ejercicio inadecuado, calcio deficiencia de vitamina D, antecedentes de fractura de cadera en los padres, uso de

Los glucocorticoides, los inhibidores de la bomba de protones y los anticoagulantes son asociado con un mayor riesgo de fractura [Lipton et al, 2012]. En general, en los ensayos clínicos de enzalutamida, una mayor incidencia de fractura se observó con el aumento de la edad, en consonancia con la mayor incidencia de caídas. El mayor riesgo de fractura asociado con la caída en el grupo de enzalutamida puede estar relacionado con mayor tiempo de exposición en el estudio junto con los efectos óseos de Privación prolongada de andrógenos.

Cardiopatía isquémica



Evidencia para vincular el riesgo a la medicina. Este importante riesgo identificado se basa en datos de estudios clínicos. Cardiopatía isquémica (incluyendo los siguientes eventos observado en al menos 2 pacientes en estudios aleatorizados controlados con placebo estudios de fase 3: angina de pecho, enfermedad arterial coronaria, infarto agudo de miocardio infarto agudo de miocardio síndrome coronario, angina inestable, isquemia miocárdica y arterioesclerosis coronaria) es un fármaco adverso común reacción que se ha notificado en pacientes tratados con enzalutamida. En el estudio 9785-CL-0335 en pacientes con HSPC metastásico, y en los estudios combinados de fase 3 en pacientes con CRPC metastásico y no metastásico, la incidencia de cualquier evento de cardiopatía isquémica fue mayor en la enzalutamida grupo en comparación con el grupo placebo (1,7% frente a 1,4% en Estudio 9785-CL-0335 y 2,8% vs 1,3% en los estudios de fase 3). Cuando se ajusta por la duración de la exposición, las tasas de eventos de la cardiopatía isquémica siguió siendo mayor en los grupos tratados con enzalutamida en comparación con los grupos de placebo.

Factores de riesgo y grupos de riesgo Los factores de riesgo para experimentar un evento isquémico incluyeron un antecedente de uno o más de los siguientes: enfermedad cardiovascular, dislipidemia y edad \geq 75 años. Los eventos cardíacos adversos son un riesgo reconocido con ADT.

CRPC: cáncer de próstata resistente a la castración; HSPC: cáncer de próstata hormonosensible; PL: prospecto

ADVERTENCIAS

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

El SEPR es un trastorno del sistema nervioso central que se ha notificado con frecuencia rara y reversible, en pacientes que recibían Enzalutamida. El SEPR puede evolucionar rápidamente, con sintomatología consistente en cefalea, alteraciones visuales, confusión y convulsiones, pudiendo presentar asimismo hipertensión arterial. El diagnóstico de SEPR deberá confirmarse mediante estudios de imagen cerebral como resonancia magnética. En estos casos se recomienda interrumpir el tratamiento con Enzalutamida.

Uso concomitante con cumarínicos

Se recomienda no administrar en forma concomitante Enzalutamida con warfarina u



otros anticoagulantes cumarínicos (metabolizados por el CYP 2C9. En caso de ser necesaria la coadministración deben realizarse determinaciones periódicas de la Razón Internacional Normalizada (RIN).

PRECAUCIONES:

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la seguridad de Enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que, en caso de administrarse, requiere precaución.

Insuficiencia hepática grave

No se conoce la importancia clínica del aumento de la vida media de Enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tiempo necesario para llegar al nivel plasmático estable puede aumentar, así como el tiempo de eliminación y de sus efectos enzimáticos.

Enfermedad cardiovascular reciente

No se realizaron estudios incluyendo pacientes con infarto de miocardio ocurrido con menos de 6 meses de antelación, o en pacientes con angina inestable durante los últimos 3 meses. No fueron incluidos pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda menor del 45%, ni pacientes con bradicardia o hipertensión no controlada. Esto debe tenerse en cuenta en caso de prescribirse Enzalutamida.

Hipertensión arterial

En estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo se informaron casos de hipertensión en un 11% de los pacientes que recibieron Enzalutamida, y en un 4% en los pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente sufrió una crisis hipertensiva. Los antecedentes de hipertensión fueron parejos para ambos grupos. La discontinuación del estudio debido al evento hipertensivo fue < del 1% de los pacientes de cada grupo. Se desconoce si existe una relación causal entre Enzalutamida e hipertensión. No se asoció la administración de Enzalutamida a hipocalcemia ni a exceso de mineralocorticoides como retención hídrica. Los casos observados de hipertensión arterial en los pacientes que recibían Enzalutamida fueron tratados exitosamente con las medidas antihipertensivas estándar.



Prolongación del intervalo QT

Se ha observado un alargamiento del intervalo QT durante el tratamiento con deprivación androgénica. El uso de medicación concomitante que prolongue el intervalo QT podría aumentar este riesgo, incluyendo el de *Torsades de Pointes*, lo que debe ser evaluado por el médico antes de comenzar el tratamiento con Enzalutamida. Ejemplo de este tipo de medicamentos son los antiarrítmicos de clase 1^a (ej. quinidina, disopiramida), de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetalida, ibutilida), metadona, oxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Uso concomitante con otros medicamentos

Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante con medicamentos sustratos sensibles de enzimas o transportadores metabólicos.

Uso con quimioterapia

No se conoce si el uso concomitante de Enzalutamida con quimioterapia citotóxica tiene un efecto sobre la eficacia y seguridad del mismo. Si bien no se observó un efecto significativo sobre la farmacocinética de docetaxel, la administración simultánea podría incrementar el riesgo de neutropenia inducida por docetaxel.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con Enzalutamida, que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo.

Cápsula desecante: el envase contiene una cápsula desecante, la misma no debe ingerirse, tragarse, ni masticarse.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:



Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a Enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8.

El CYP2C8 cumple un importante rol en la eliminación de Enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de Enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ de Enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de Enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozilo) durante el tratamiento con Enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de Enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día.

Inhibidores del CYP3A4

En el metabolismo de Enzalutamida el CYP3A4 desempeña un papel secundario. Tras la administración oral a hombres sanos de un inhibidor potente del CYP3A4 como itraconazol (200 mg una vez al día), el AUC de Enzalutamida se incrementó 41%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se mantuvo. Para la suma de Enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Enzalutamida simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Se efectuaron estudios en voluntarios sanos, sexo masculino, a los que se les administró rifampicina 600 mg por día. Esta es un inductor moderado de CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4. La administración posterior de Enzalutamida mostró un descenso del 37% del AUC de Enzalutamida y su metabolito activo, sin variaciones en la $C_{m\acute{a}x}$. Por ello, no es necesario ajustar la dosis de Enzalutamida cuando se administra con inductores del CYP2C8 o CYP3A4.

Sin embargo, se sugiere evitar el uso concomitante de inductores con índice terapéutico estrecho (ej. alfentanilo, ciclosporina, ergotamina, dihidroergotamina, fentanilo, pímozida, quinidina, sirolimus y tracolimus).

Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de



San Juan pueden disminuir el nivel plasmático de Enzalutamida pudiendo requerir un aumento de dosis de ésta, si no puede evitarse el uso concomitante de estos inductores enzimáticos.

Posibilidad de que Enzalutamida modifique la exposición a otros medicamentos:

A su vez, dado que Enzalutamida es un inductor enzimático potente (CYP3A4 de hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, pudiendo también inducir a la uridina difosfo glucuroniltransferasa (UGT, enzimas de conjugación glucurónica) y proteínas transportadoras como gp-P, pudiendo afectar la eficacia de otros medicamentos. Esto podría incluir también a la proteína asociada a resistencia a múltiples drogas (MRP2) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1(OATP1B1)

Antes de iniciar el tratamiento con Enzalutamida se debe realizar una revisión de toda medicación concomitante.

Estudios han demostrado que Enzalutamida es inductor potente de CYP3A4, e inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. En pacientes con cáncer de próstata, la administración simultánea de Enzalutamida (160 mg al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP como midazolam, warfarina u omeprazol provocó una disminución del 86% del AUC de midazolam; 56% del AUC de warfarina y 70% de omeprazol. Otro estudio no mostró un efecto importante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa. (El AUC disminuyó 12% y la C_{max} 4%).

Por ello, se debe evitar el uso concomitante con warfarina y anticumarínicos. En caso de utilizarse, se deberán efectuar controles adicionales de la coagulación mediante el cociente normalizado internacional (INR).

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

Los siguientes grupos de medicamentos pueden ser afectados por el uso concomitante con Enzalutamida:



Analgésicos (ej. Tramadol, fentanilo).
Antibióticos (ej. Claritromicina, doxiciclina).
Agentes utilizados en oncología (ej. Cabazitaxel).
Anticoagulantes (ej. Acenocumarol, warfarina).
Antiepilépticos (ej. Carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico).
Antipsicóticos (ej. Haloperidol).
Betabloqueantes (ej. Bisoprostol, propranolol).
Bloqueantes de canales de calcio (ej. Diltiazem, felodipina, micardipina, nifedipina, verapamilo).
Glucósidos cardíacos (ej. Digoxina).
Corticoides (ej. Dexametasona, prednisolona).
Antivirales anti VIH (ej. Indinavir, ritonavir).
Hipnóticos (ej. Diazepam, midazolam, zolpidem).
Enzimas metabolizadas por CYP3A4 (ej. Atorvastatina, simvastatina).
Medicamentos tiroideos (ej. Levotiroxina).

Las acciones de Enzalutamida que afecten los niveles plasmáticos de otros medicamentos podrían observarse al cabo de un mes de tratamiento, cuando se llega al nivel estacionario, o previamente a alcanzar este nivel. Dada la semivida prolongada de Enzalutamida (5,88 días), estos efectos pueden persistir un mes o más después de la interrupción de Enzalutamida. Tras su interrupción, podría ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa del AUC o de la C_{max} de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la C_{max} disminuyó un 18%. El AUC y la C_{max} de cafeína disminuyó un 11% y un 4% respectivamente. No se sugiere realizar ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Enzalutamida.

Sustratos de la gp-P

Cuando se utilizan concomitantemente medicamentos sustratos de gp-P (ej. Colchicina, dabigatrán o digoxina), estos se deben usar con precaución y pueden requerir un ajuste de dosis.

El uso concomitante de Enzalutamida con omeprazol provocó una disminución en los niveles plasmáticos de omeprazol.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

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

Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT

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

Efecto de los alimentos sobre la exposición a Enzalutamida

Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a Enzalutamida. En los ensayos clínicos, Enzalutamida se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad: Estudios realizados en ratas y perros machos demostraron que Enzalutamida afecta al sistema reproductor.

Teniendo en cuenta los estudios de toxicidad en animales **PRELINA** puede perjudicar la fertilidad de los pacientes varones con capacidad reproductiva.

Mujeres en edad fértil: no hay datos relativos al uso de Enzalutamida en mujeres embarazadas por tanto este medicamento no debe utilizarse en mujeres en edad fértil.



Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada.

Anticoncepción hombres y mujeres: Se desconoce si Enzalutamida y/o sus metabolitos se encuentran presentes en el semen. Debido a los hallazgos de daño embriofetal y pérdida de embarazos obtenidos en los estudios preclínicos de toxicidad embriofetal en animales, se debe asesorar a los pacientes varones que tengan parejas sexuales femeninas con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Enzalutamida y durante los tres meses posteriores a la última toma del medicamento.

Embarazo: **PRELINA** está contraindicada en el embarazo ya que puede causar daño embriofetal y pérdida del embarazo. **PRELINA** no tiene indicación en mujeres.

Lactancia: **PRELINA** no se encuentra indicado para su uso en mujeres. No se dispone de datos sobre la presencia de Enzalutamida y/o sus metabolitos en leche humana, ni de los efectos del fármaco en el lactante alimentado con leche materna ni del efecto del fármaco sobre la producción de leche. En estudios preclínicos en ratas se encontró presencia de Enzalutamida y/o sus metabolitos en la leche de rata en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de manejar vehículos y maquinarias

Debido a que se han notificado eventos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo convulsiones, se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de manejar vehículos o maquinarias, donde la pérdida repentina del conocimiento puede causar daño grave a ellos mismos como a terceras personas.

Carcinogénesis, mutagénesis y fototoxicidad

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para la evaluación de la posible acción cancerígena de Enzalutamida.

En el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) Enzalutamida no indujo mutaciones. Enzalutamida resultó no clastogénica tanto en el ensayo citogenético in vitro con células de linfoma de ratón como en el ensayo in vivo de micronúcleos de ratón.



Enzalutamida resultó ser no fototóxica en estudios in vitro.

REACCIONES ADVERSAS:

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

Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida.

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

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, el 2,5% de los pacientes tratados con Enzalutamida más terapia de privación de andrógenos (TDA) presentaron cardiopatía isquémica, frente al 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TDA.

Las frecuencias de reacciones adversas se ordenan según la siguiente clasificación:

- Muy frecuentes (>1/10)
- Frecuentes (>1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)
- Raras (>1/10.000 a <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y post comercialización

Clasificación de órganos según MEDRA	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	poco frecuentes: leucopenia, neutropenia no conocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	no conocida*: edema de cara, edema de la

	lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos generales	muy frecuentes: astenia/fatiga
Trastornos psiquiátricos	frecuentes: ansiedad poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes: cefalea frecuentes: alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas poco frecuentes: trastorno cognitivo, crisis epiléptica no conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	frecuentes: cardiopatía isquémica no conocida*: prolongación del intervalo QT
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	frecuentes: ginecomastia
Trastornos vasculares	muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	no conocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes: piel seca, prurito no conocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuentes: fracturas** no conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: caídas

*Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia de post comercialización.

**Incluyen todas las fracturas excepto las fracturas patológicas. Experiencia post comercialización.



Durante el uso posterior a la aprobación de Enzalutamida se notificaron las siguientes reacciones adversas. Debido a que estas reacciones fueron notificadas en forma voluntaria sobre una población de tamaño no conocido se carece de estadísticas para determinar en forma confiable la frecuencia del evento y la relación de causalidad con la exposición a la Enzalutamida.

En todo el cuerpo: hipersensibilidad (edema de lengua, de labios y de faringe).

Trastornos gastrointestinales: vómitos.

Trastornos neurológicos: síndrome de encefalopatía posterior reversible (SERP).

Trastornos del tejido subcutáneo: erupción.

Hallazgos de laboratorio

En los estudios de eficacia y seguridad se observó una asociación entre Enzalutamida y reducción en los recuentos de leucocitos y neutrófilos. Esto no se vio asociado a manifestaciones clínicas de importancia.

Durante el tratamiento con Enzalutamida no se observaron cambios clínicamente significativos respecto a los valores basales o al grupo placebo en las pruebas de función hepática ni de función renal (nitrógeno ureico, creatinina, potasio). Tampoco se observaron cambios relevantes en los niveles de hemoglobina, plaquetas, cloruros, sodio, magnesio, fosfato, calcio ni creatínquinasa.

Se observó hiperglucemia leve en 73% del grupo tratado con Enzalutamida respecto a 60% en el grupo placebo. No hubo diferencias significativas entre grupos con hiperglucemias moderadas (4% vs. 3%) con tendencia inversa en las hiperglucemias graves (2,9 vs. 3,6%).

Cuando Enzalutamida se asoció a tratamiento quimioterápico, se registraron descensos en los niveles de LDH y fosfatasa alcalina a lo largo del tiempo, comparados con los valores basales y los del grupo placebo.

Farmacodinámica

Mecanismo de acción

Enzalutamida inhibe los receptores de andrógenos actuando sobre diferentes etapas de la vía de señalización. Además de inhibir competitivamente el acople de andrógenos al



receptor, dificulta la traslocación nuclear de los receptores androgénicos. No presenta actividad androgénica. Su metabolito activo principal es N-desmetil enzalutamida y presenta actividad in vitro similar a la Enzalutamida.

La actividad de Enzalutamida permanece inclusive en casos de sobreexpresión de receptores androgénicos y de células prostáticas cancerosas con resistencia a los antiandrógenos. Enzalutamida disminuye el crecimiento de estas células, pudiendo inducir su muerte con la consiguiente reducción del volumen tumoral.

Farmacocinética

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

Absorción

Estudios en humanos realizados con Enzalutamida encontraron que su absorción oral es de al menos 84%, llegando a su concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) entre 1 y 2 horas después de la administración. Los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ para Enzalutamida son de 16,6 $\mu\text{g/ml}$ y de 12,7 $\mu\text{g/ml}$ para su metabolito activo. Los alimentos carecen de efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción. En los ensayos clínicos, Enzalutamida se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Distribución

Estudios realizados con monodosis oral, estimaron un volumen de distribución de 110 L, lo que indica amplia distribución extravascular. Estudios en roedores mostraron que atraviesa la barrera hematoencefálica. Enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas en un 97 a 98%, principalmente a la albúmina. El metabolito activo se une a las



proteínas plasmáticas en un 95%. No hubo desplazamiento de la unión a proteínas entre Enzalutamida y otros fármacos de alta unión (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) *in vitro*.

Metabolismo y eliminación

Enzalutamida se metaboliza por las enzimas CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5, transformándose en dos metabolitos principales, uno activo, el N-desmetil Enzalutamida y el segundo inactivo, es un derivado del ácido carboxílico.

En condiciones de uso clínico, Enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4, un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos clínicamente significativos sobre el CYP2C8.

El aclaramiento medio (CL/F) de Enzalutamida en pacientes oscila entre 0,520 y 0,564 l/h.

Tras la administración oral de ¹⁴C-enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recupera 77 días después de la administración: el 71,0% se recupera en la orina (principalmente en forma de metabolito inactivo, con cantidades mínimas de Enzalutamida y del metabolito activo) y el 13,6% en las heces (0,39% de la dosis en forma de Enzalutamida sin modificar).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos con Enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal con creatininemias superiores a 2 mg/dl, ni en insuficiencia renal grave, por lo que se aconseja precaución en el tratamiento de estos pacientes. Es poco probable que la diálisis peritoneal o bien hemodiálisis intermitentes puedan eliminar la Enzalutamida en forma significativa.

Insuficiencia hepática

Se han realizado estudios clínicos con Enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B y C de Child Pugh) comparando con controles sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave el AUC del metabolito activo N-desmetil Enzalutamida fue similar a la encontrada en sujetos normales, por lo que no es necesario el ajuste en insuficiencia leve y moderada, aunque se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Esto se



debe a que otros estudios mostraron un incremento de Enzalutamida libre del 34% del AUC con un descenso del 27% del metabolito activo libre en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Género

El uso de Enzalutamida no se encuentra indicado en mujeres. No se realizaron estudios en mujeres.

Raza

Los estudios clínicos con Enzalutamida en pacientes caucásicos y japoneses con cáncer de próstata demostraron datos farmacocinéticos equivalentes, no habiéndose estudiado en otras razas.

Personas de edad avanzada

No se observó un efecto clínicamente relevante de la edad sobre la farmacocinética de Enzalutamida en el análisis de farmacocinética poblacional.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No existe ningún antídoto para Enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta que su vida media es de 5,8 días. Tras una sobredosis, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

-HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247

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

-CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160

PRESENTACIÓN:

Frasco conteniendo 120 cápsulas duras de 40 mg + capsula desecante.



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en el envase original bien cerrado, al resguardo de la humedad, de la luz y del calor.

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 25°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento es Libre de Gluten.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Savant Pharm S.A. 0810-444-32267 o bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO. ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRINGENTE CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial RN N°19, Km 204

Córdoba, código postal: X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: XXXXX

Elaborado en Laprida 43, B1870CNA, Avellaneda, Buenos Aires



0810-444-32267

www.savant.com.ar

Emisión:

Revisión:



INAMINE Marisol
CUIL 27246167414



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325





Buenos Aires, 13 DE DICIEMBRE DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 9836

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59803

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: SAVANT PHARM SA

N° de Legajo de la empresa: 7147

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PRELINA

Nombre Genérico (IFA/s): ENZALUTAMIDA

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

ENZALUTAMIDA 40 mg

Excipiente (s)

POLIETILENGLICOL 6000 599,9 mg GRANULADO DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 10 mg GRANULADO BUTILHIDROXITOLUENO 0,1 mg GRANULADO GELATINA 117,98 mg CAPSULA DURA DIOXIDO DE TITANIO 1,02 mg CAPSULA DURA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA PEAD DE SEGURIDAD Y DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCO CONTENIENDO 120 CÁPSULAS DURAS Y CÁPSULA DESECANTE

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN FRASCO CON 120 CÁPSULAS DURAS Y CÁPSULA DESECANTE, UN PROSPECTO E INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL BIEN CERRADO, AL RESGUARDO DE LA HUMEDAD, DE LA LUZ Y DEL CALOR.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Código ATC: L02BB04

Acción terapéutica: Tratamiento antineoplásico hormonal, terapia antineoplásica endócrina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: PRELINA se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	5982/19	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	5982/19	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	5982/19	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Expediente Nº: 1-0047-2000-000340-19-7



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA