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

Disposición

Número: DI-2019-9514-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Noviembre de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000421-18-4

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2000-000421-18-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993).

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 3º 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 transcriptos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, 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 correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 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 MIDALUNE COMPRIMIDOS 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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse 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 - 03/06/2019 15:29:41, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 03/06/2019 15:29:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 20/12/2018 15:15:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 20/12/2018 15:15:08.

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- 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 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000421-18-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.11.25 11:34:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.25 11:34:37 -03:00

MIDALUNE comprimidos®
ENZALUTAMIDA 40 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de *MIDALUNE comprimidos®* detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta guía.

1. ¿Qué es *MIDALUNE comprimidos®* y para qué se utiliza?

MIDALUNE comprimidos® contiene el principio activo Enzalutamida. Se utiliza para tratar a hombres adultos con Cáncer de Próstata que ha dejado de responder a la terapia de deprivación de andrógenos.

MIDALUNE comprimidos® es un medicamento que actúa bloqueando la actividad de unas hormonas llamadas andrógenos (como la testosterona). Al bloquear los andrógenos, Enzalutamida hace que las células del Cáncer de Próstata dejen de crecer y dividirse.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar *MIDALUNE comprimidos®*?

No utilice *MIDALUNE comprimidos®*
- Si es alérgico o hipersensible a Enzalutamida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver **ítem 7**)
- Si está embarazada o puede quedar embarazada.

Advertencias y Precauciones
Convulsiones
Se han comunicado convulsiones en 4 de cada 1.000 personas que tomaban Enzalutamida, y en menos de una de cada 1.000 de las que tomaban placebo (ver ***Uso de MIDALUNE comprimidos® con otros medicamentos*** e ***ítem 4***)
Si está tomando un medicamento que puede causar o aumentan la predisposición convulsiones, ver a continuación ***Uso de MIDALUNE comprimidos® con otros medicamentos.***
Si tiene una convulsión durante el tratamiento consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede decidir que debe dejar de tomar ***MIDALUNE comprimidos®***.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)
Se han comunicado en forma muy esporádica casos de SEPR, una enfermedad rara, reversible, que afecta al cerebro en pacientes tratados con ***MIDALUNE comprimidos®***. Si tiene una convulsión, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible (ver ***ítem 4***).

Consulte con su médico antes de comenzar a utilizar ***MIDALUNE comprimidos®:***
- Si está tomando medicamentos para prevenir los coágulos de sangre (p. ej., warfarina, acenocumarol, clopidogrel)
- Si recibe quimioterapia, como docetaxel
- Si tiene problemas hepáticos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Si tiene problemas de renales

Informe a su médico si padece:
Cualquier alteración cardíaca o de los vasos sanguíneos, incluidos trastornos del ritmo cardíaco (arritmias), o si está siendo tratado con medicamentos para corregir estas alteraciones. El riesgo de problemas de ritmo cardíaco se puede ver aumentado con la utilización de ***MIDALUNE comprimidos®***.
Si es usted alérgico a Enzalutamida, su administración podría provocar erupción o inflamación de la cara, lengua, los labios o la garganta. Si es usted alérgico a Enzalutamida o a cualquiera de sus componentes, no tome ***MIDALUNE comprimidos®***.

Si algo de lo anterior se aplica a usted o si tiene dudas, consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.

Niños y Adolescentes
No se debe administrar ***MIDALUNE comprimidos®*** a niños ni adolescentes.

Uso de MIDALUNE comprimidos® con otros medicamentos
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Lleve consigo una lista de todos los medicamentos que toma para mostrársela a su médico cuando le receten una nueva medicación. No debe empezar o dejar de tomar ningún medicamento antes de consultar al médico que le recetó ***MIDALUNE comprimidos®.***
Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que pueden aumentar el riesgo de sufrir convulsiones cuando se toman al mismo tiempo que ***MIDALUNE comprimidos®:***

- Determinados medicamentos utilizados para tratar el asma y otras enfermedades respiratorias (p. ej., aminofilina, teofilina)
- Medicamentos utilizados para tratar trastornos psiquiátricos, como la depresión o 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., meperidina)

Informe a su médico si está tomando los siguientes medicamentos ya que pueden influir en el efecto de ***MIDALUNE comprimidos®*** o ***MIDALUNE comprimidos®*** puede influir en el efecto de estos.
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)
- Tratar convulsiones (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 problemas cardíacos o disminuir la presión arterial (p. ej., bisoprolol, digoxina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, propanolol, verapamilo)
- Tratar enfermedades graves relacionadas con la inflamación (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Tratar infección por VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Tratar infecciones bacterianas (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Tratar trastornos de tiroides (p. ej., levotiroxina)
- Tratar la gota (p. ej., colchicina)
- Tratar trastornos del estómago (p. ej. omeprazol)
- Prevenir problemas cardíacos o ictus (p. ej., dabigatrán etexilato)
- Prevenir el rechazo de órganos (p. ej. tacrolimus)

MIDALUNE comprimidos® puede interferir con algunos medicamentos que se utilizan para tratar problemas del ritmo cardíaco (p. ej.: quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco cuando se usa con ciertos medicamentos (p. ej.: metadona (se usa para el

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la drogadicción), moxifloxacina (un antibiótico), antipsicóticos usados para enfermedades mentales graves).

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

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

- ***MIDALUNE comprimidos®* no está indicado en mujeres.** Este medicamente puede ser perjudicial para el feto o provocar un aborto, si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que puedan quedar embarazadas o que estén en período de lactancia.
- Es posible que este medicamento afecte la fertilidad masculina.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 3 meses siguientes. Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo para proteger al feto.
- En caso de mujeres al cuidado de pacientes, ver en ítem 3 ***¿Cómo utilizar MIDALUNE comprimidos®?*** las recomendaciones de manejo y uso.

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 adversos de ***MIDALUNE comprimidos®*** se incluyen acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, incluidas convulsiones. Si tiene un mayor riesgo de sufrir convulsiones, consulte a su médico.

3. ¿Cómo utilizar *MIDALUNE comprimidos®?*

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

¿Cómo utilizar *MIDALUNE comprimidos®?*

- Trague los comprimidos enteros con agua
- No mastique, disuelva ni abra los comprimidos antes de tragarlos
- ***MIDALUNE comprimidos®*** se puede tomar con o sin alimentos
- No deben manipular ***MIDALUNE comprimidos®*** otras personas que no sean el paciente o el personal al cuidado del mismo, y en especial mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.

Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando ***MIDALUNE comprimidos®.***

Si toma más *MIDALUNE comprimidos®* del que debe

Si toma más comprimidos de los recetados, deje de tomar ***MIDALUNE comprimidos®*** y contacte con su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones u otros efectos adversos.

Si olvidó tomar *MIDALUNE comprimidos®*

- Si olvidó tomar ***MIDALUNE comprimidos®*** a la hora habitual, tome la dosis en cuanto se acuerde.
- Si olvidó tomar ***MIDALUNE comprimidos®*** durante todo el día, tome la dosis habitual al día siguiente.
- Si olvidó tomar ***MIDALUNE comprimidos®*** durante más de un día, consulte con su médico inmediatamente.
- **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento *con MIDALUNE comprimidos®*

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, consulte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de *MIDALUNE comprimidos®?*

Página **3** de **6**

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Al igual que todos los medicamentos, ***MIDALUNE comprimidos®*** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Convulsiones
Se han comunicado convulsiones en 4 de cada 1000 pacientes que utilizaban ***MIDALUNE comprimidos®*** y en menos de uno de cada 1000 que tomaban placebo.
Las convulsiones son más probables si toma una dosis de este medicamento superior a la recomendada, si toma determinados medicamentos o si presenta un riesgo mayor al habitual de sufrir convulsiones.
Si tiene una convulsión, consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede decidir que debe dejar de tomar ***MIDALUNE comprimidos®***.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)
Se han comunicado casos muy esporádicos de SEPR (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas), una enfermedad rara, reversible, que afecta al cerebro en pacientes tratados con ***MIDALUNE comprimidos®***. Si tiene una convulsión, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera u otros problemas de la visión, **contacte con su médico lo antes posible.**

Otros posibles efectos adversos son:
Muy frecuentes *(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):*
- Cansancio
- Fracturas
- Sofocos
- Presión arterial elevada

Frecuentes *(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):*
- Dolor de cabeza
- Caídas
- Ansiedad
- Piel seca
- Picazón
- Dificultad para recordar
- Bloqueo de las arterias del corazón (cardiopatía isquémica)
- Aumento del tamaño de mamas en hombres (ginecomastia)
- Síndrome de las piernas inquietas (necesidad incontrolable de mover una parte del cuerpo, normalmente las piernas)
- Pérdida de la concentración
- Olvidos

Poco frecuentes *(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):*
- Alucinaciones
- Dificultad para pensar con claridad
- Recuento bajo de glóbulos blancos

Frecuencia no conocida *(la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
- Dolor muscular
- Espasmos musculares
- Debilidad muscular
- Dolor de espalda
- Cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT)
- Malestar estomacal, náuseas
- Erupción cutánea
- Vómitos
- Hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta
- Disminución del número de plaquetas en sangre (lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma)
- Diarrea

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Sobredosificación con *MIDALUNE comprimidos®*

No existen antídotos para ***MIDALUNE comprimidos®***. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar medidas de apoyo general. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones luego de una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de *MIDALUNE comprimidos®*

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.
No tome ningún comprimido que esté dañado o muestre signos de manipulación indebida.

7. Información adicional de *MIDALUNE comprimidos®*

Composición de *MIDALUNE comprimidos®:* El principio activo es Enzalutamida. Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de Enzalutamida. Los demás componentes son: acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo y opadry II White.

Presentación de *MIDALUNE®*
MIDALUNE comprimidos®/Enzalutamida 40 mg: Envase conteniendo 112 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.ar o 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: 0800-333-1234

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente
Estamos para ayudarlo en su tratamiento
TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescripta y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.
Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551
O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

CASTAGNA Edgardo Dario

Página **6** de **6**

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

MIDALUNE comprimidos®
ENZALUTAMIDA 40 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de ***MIDALUNE comprimidos® 40 mg*** contiene: Enzalutamida 40 mg. Excipientes: acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo y opadry II White.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antagonistas de hormonas y agentes relacionados. Antiandrógenos.
Código ATC: L02BB04

INDICACIONES
MIDALUNE comprimidos® está indicado para:
- El tratamiento de pacientes adultos con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***).
- El tratamiento de pacientes adultos con CPRC metastásico asintomático o levemente sintomático tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***).
- El tratamiento de pacientes adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
El Cáncer de Próstata es sensible a los andrógenos y responde a la inhibición de la señalización de los receptores androgénicos. La señalización de los receptores androgénicos sigue favoreciendo la progresión de la enfermedad, aunque las concentraciones plasmáticas de andrógenos sean bajas o incluso indetectables. La estimulación del crecimiento de la célula tumoral a través del receptor androgénico requiere la localización nuclear y la unión al ADN. Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización. Enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, la translocación nuclear de los receptores activados y la asociación del receptor androgénico activado con el ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de Cáncer de Próstata resistentes a los antiandrógenos. El tratamiento con Enzalutamida disminuye el crecimiento de las células de Cáncer de Próstata, y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor. En estudios preclínicos Enzalutamida carece de actividad agonista de los receptores androgénicos.
Propiedades farmacodinámicas
En un estudio clínico Fase III (Estudio 1) realizado en pacientes que fracasaron con la quimioterapia previa con docetaxel, el 54% de los tratados con Enzalutamida, en comparación con el 1,5% de los que recibieron placebo, presentó una disminución de las concentraciones del antígeno prostático específico (PSA) como mínimo del 50% con respecto a los valores basales.
En otro estudio clínico Fase III (Estudio 2) en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, los que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior (definida como una reducción ≥50% desde el inicio), en comparación con el grupo placebo, 78,0% frente al 3,5% (diferencia=74,5%, p <0,0001).
En un estudio clínico Fase II (Estudio 3) en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, los que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior, en comparación con los tratados con bicalutamida, 82,1% frente al 20,9% (diferencia=61,2%, p <0,0001).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En un estudio de un único brazo (Estudio 4) en pacientes tratados previamente con abiraterona (más prednisona) durante al menos 24 semanas, el 22,4 % tuvo una reducción ≥50% desde el inicio en los niveles de PSA. Según los antecedentes de quimioterapia previa, los resultados de la proporción de pacientes con una disminución ≥50% en los niveles de PSA fueron del 22,1% y 23,2%, para el grupo sin quimioterapia previa y con quimioterapia previa, respectivamente.
En el estudio clínico (Estudio 5) en CPRC metastásico y no metastásico, los pacientes que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total confirmada del PSA significativamente superior comparado con los que recibieron bicalutamida, 81,3% frente al 31,3% (diferencia=50,0%, p <0,0001).
En el estudio clínico (Estudio 6) en CPRC no metastásico, los pacientes que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta del PSA confirmada significativamente superior comparado con los que recibieron placebo, 76,3% frente al 2,4% (diferencia=73,9%, p <0,0001).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Enzalutamida quedó demostrada en tres estudios clínicos Fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo (Estudios 1, 2 y 6), realizados en pacientes con Cáncer de Próstata progresivo en los que había fracasado la terapia de deprivación de andrógenos (TDA, definida como uso de un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante [LHRH u orquiectomía bilateral previa). El Estudio 2 incluyó pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia, el Estudio 1 pacientes con CPRC metastásico que habían recibido docetaxel previamente y el Estudio 6 pacientes con CPRC no metastásico. Todos los pacientes continuaron con la TDA. En el grupo con tratamiento activo, se administró Enzalutamida por vía oral a una dosis de 160 mg por día. En los tres estudios clínicos, los pacientes del grupo de control recibieron placebo y se les permitió, aunque no se les exigió, que tomaran prednisona (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente).
Los cambios en la concentración sérica de PSA de forma independiente, 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.

Estudio clínico 6 (pacientes con CPRC no metastásico)

El Estudio 6 incluyó 1401 pacientes con CPRC no metastásico de alto riesgo, asintomático, que continuaron con la TDA. Los pacientes debían presentar un tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA) ≤10 meses, PSA ≥2 ng/ml y confirmación de enfermedad no metastásica mediante revisión central independiente enmascarada (RCIE).
Se admitieron pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca leve o moderada (clase I o II *New York Heart Association* [NYHA]) y que tomaban medicamentos asociados con una disminución del umbral convulsivo. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones, alguna enfermedad que pudiese predisponerles a sufrir convulsiones o determinados tratamientos previos para el Cáncer de Próstata (como quimioterapia, ketoconazol, abiraterona acetato, aminoglutetimida y/o Enzalutamida).
Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en una proporción 2:1 para recibir Enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (n=933) o placebo (n=468). Se los estratificó según el TD-PSA (<6 meses o ≥6 meses) y el uso de medicamentos dirigidos al hueso (sí o no).
Los datos demográficos y las características basales estuvieron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad al momento de la aleatorización era de 74 años en el grupo de Enzalutamida y de 73 años en el de placebo. Aproximadamente el 71% de los pacientes eran de raza caucásica, 16% asiática y 2% negra. El 81% tenía una puntuación del estado funcional ECOG de 0 y el 19% de 1.
La sobrevida libre de metástasis (SLM) fue la variable principal, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o la muerte en los 112 días siguientes a la interrupción del tratamiento sin evidencia de progresión radiológica, lo que ocurriese antes. Las variables secundarias principales evaluadas en el estudio fueron el tiempo hasta la progresión del PSA (TPP), el tiempo hasta la utilización de una nueva terapia antineoplásica (TTA) y la sobrevida global (SG). Otras variables secundarias fueron el tiempo hasta la primera utilización de quimioterapia citotóxica y la sobrevida sin quimioterapia. Ver los resultados más adelante (**Tabla 1**).
Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 71% en el riesgo relativo de progresión radiológica o muerte comparado con placebo (*Hazard ratio* (HR)=0,29 [IC 95%: 0,24-0,35], p <0,0001).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

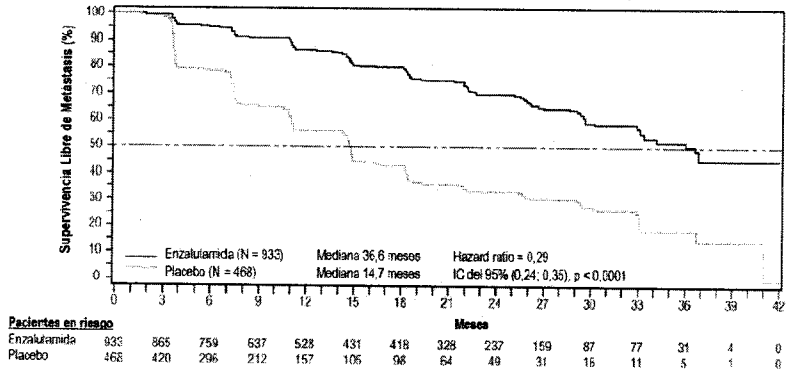
La mediana de SLM fue 36,6 meses (IC 95%: 33,1-NA) en el grupo de Enzalutamida frente a 14,7 meses (IC 95%: 14,2-15,0) en el de placebo. Se observaron también resultados uniformes de SLM en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos TD-PSA (<6 meses o ≥6 meses), región demográfica (Norteamérica, Europa, resto del mundo), edad (<75 o ≥75), uso previo de un medicamento dirigido al hueso (sí o no).

Tabla 1: Resumen de los resultados de eficacia del Estudio 6 (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (n=933)	**Placebo (n=468)**
Variable principal		
Sobrevida libre de metástasis		
Número de eventos (%)	219 (23,5%)	228 (48,7%)
Mediana, meses (IC 95%)[1]	36,6 (33,1-No alcanzado)	14,7 (14,2-15,0)
Hazard ratio (IC 95%)[2]	0,29 (0,24-0,35)	
Valor p[3]	<0,0001	
Variables secundarias principales de eficacia		
Tiempo hasta la progresión del PSA		
Número de eventos (%)	208 (22,3%)	324 (69,2%)
Mediana, meses (IC 95%)[1]	37,2 (33,1-No alcanzado)	3,9 (3,8-4,0)
Hazard ratio (IC 95%)[2]	0,07 (0,05-0,08)	
Valor p[a]	<0,0001	
Tiempo hasta el primer uso de una terapia antineoplásica		
Número de eventos (%)	142 (15,2%)	226 (48,3%)
Mediana, meses (IC 95%)[1]	39,6 (37,7-No alcanzado)	17,7 (16,2-19,7)
Hazard ratio (IC 95%)[2]	0,21 (0,17-0,26)	
Valor p[a]	<0,0001	

1. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
2. *Hazard ratio* se basa en un modelo de regresión de Cox (con el tratamiento como única covariable) estratificado en función del tiempo de duplicación del PSA y el uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso. *Hazard ratio* es relativo a placebo y favorece a Enzalutamida si es <1.
3. El valor p se basa en una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el tiempo de duplicación del PSA (<6 meses, ≥6 meses) y el uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso (sí, no).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de metástasis en el Estudio 6 (análisis por intención de tratar)



Hasta la fecha, la SG se ha evaluado en 2 análisis intermedios preestablecidos; el primero en el momento del análisis final de la SLM (n=165) [HR=0,80 (IC 95%: 0,58-1,09), p=0,1519] y el segundo análisis intermedio (n=288) [HR=0,83 (IC 95%: 0,65-1,06), p=0,1344]. La mediana no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento y tampoco los análisis mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento.

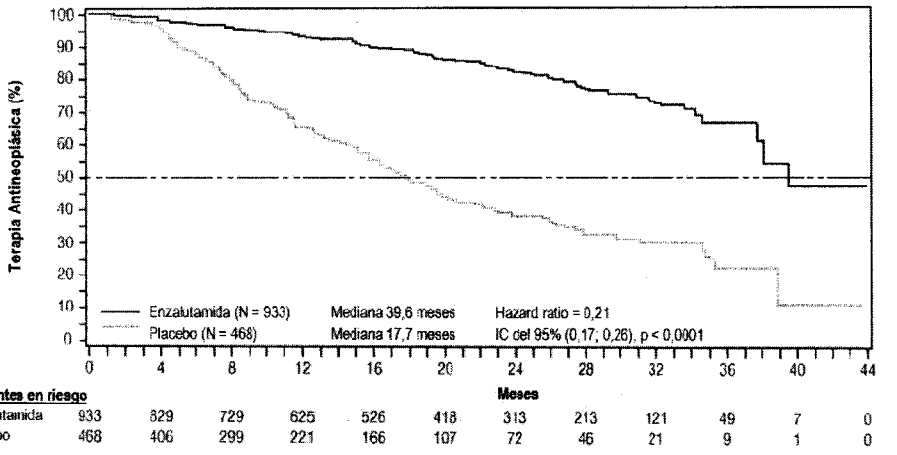
Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 93% en el riesgo relativo de progresión del PSA comparado con placebo [HR=0,07 (IC 95%: 0,05-0,08), p <0,0001]. La mediana del TPP fue de 37,2 meses (IC 95%: 33,1-NA) en el grupo de Enzalutamida frente a 3,9 meses (IC 95%: 3,8-4,0) en el de placebo.

Enzalutamida demostró un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica comparado con placebo [HR=0,21 (IC 95%: 0,17-0,26), p <0,0001]. La mediana

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

del tiempo hasta el primer uso de nueva terapia antineoplásica fue 39,6 meses (IC 95%: 37,7- NA) en el grupo de Enzalutamida frente a 17,7 meses (IC 95%: 16,2-19,7) en el de placebo.

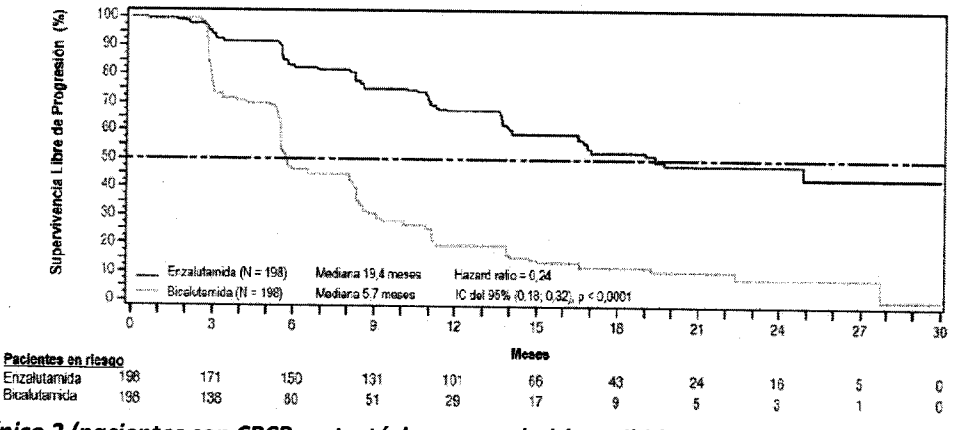
Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica en el Estudio 6 (análisis por intención de tratar)



Estudio clínico 5 (pacientes con CPRC metastásico/no metastásico que no habían recibido quimioterapia previa)

El Estudio 5 incluyó 396 pacientes con CPRC metastásico o no metastásico que presentaban progresión serológica o radiológica de la enfermedad a pesar de la TDA primaria, que fueron asignados aleatoriamente para recibir Enzalutamida 160 mg una vez al día (n=198) o bicalutamida 50 mg una vez al día (n=198). La variable principal fue la sobrevida libre de progresión (SLP), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiológica, progresión del PSA o muerte durante el estudio. La mediana de la SLP fue de 19,4 meses (IC 95%: 16,5-no alcanzado) en el grupo de Enzalutamida frente a 5,7 meses (IC 95%: 5,6-8,1) en el de bicalutamida [HR=0,24 (IC 95%: 0,18-0,32), p <0,0001]. Se observó un beneficio constante de la SLP con Enzalutamida frente a bicalutamida en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos. En el subgrupo no metastásico (n=139), un total de 19 de 70 pacientes (27,1%) tratados con Enzalutamida y 49 de 69 pacientes (71,0%) tratados con bicalutamida (68 casos en total) tuvieron eventos SLP. El HR fue 0,24 (IC 95%: 0,14-0,42) y la mediana del tiempo hasta un evento SLP no se alcanzó en el grupo de Enzalutamida y fue de 8,6 meses en el de bicalutamida.

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión en el Estudio 5 (análisis por intención de tratar)



Estudio clínico 2 (pacientes con CPCR metastásico que no había recibido quimioterapia)

Un total de 1.717 pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos que no habían recibido quimioterapia, fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir Enzalutamida 160 mg una vez al día vía oral (n=872) o placebo una vez al día vía oral (n=845). Se admitieron pacientes con afectación visceral, con antecedentes de insuficiencia cardíaca leve a moderada (NYHA Clase 1 o 2), y que tomaban medicamentos asociados con

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

una disminución del umbral convulsivo. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones o de enfermedad que pudiera predisponer a convulsiones, y con dolor moderado o intenso debido al Cáncer de Próstata. El tratamiento del estudio se continuó hasta progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiológica, un evento óseo o progresión clínica) y el inicio de una quimioterapia citotóxica o un agente en investigación, o hasta una toxicidad inaceptable.

Los datos demográficos de los pacientes y las características basales de la enfermedad estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 71 años (intervalo 42-93) y la distribución racial fue 77% de raza caucásica, 10% asiática, 2% negra y 11% de otras razas o desconocido. El 68% tenía una puntuación del estado funcional ECOG de 0 y el 32% de 1. La puntuación del dolor basal fue de 0-1 (asintomático) en el 67% y 2-3 (levemente sintomático) en el 32% según la escala resumida del dolor *Brief Pain Inventory* (BPI) *Short Form* (peor dolor en las últimas 24 horas anteriores medido en una escala de 0 al 10). En el momento de la inclusión en el estudio, aproximadamente el 45% presentaba enfermedad apreciable en los tejidos blandos y el 12% metástasis viscerales (pulmón y/o hígado).

Las covariables primarias de eficacia fueron la SG y la sobrevida libre de progresión radiológica (SLPr). También se determinó el beneficio en base al tiempo hasta el comienzo de la quimioterapia citotóxica, la respuesta objetiva en tejidos blandos, el tiempo hasta el primer evento óseo, la respuesta del PSA, TPP y el tiempo hasta el empeoramiento de la puntuación total de la escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P).

La progresión radiológica se evaluó utilizando estudios secuenciales por imagen según se definen en los criterios del grupo *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* (PCWG2) (para lesiones óseas) y/o los criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST v1.1) (para las lesiones en tejidos blandos). El análisis de SLPr se realizó mediante revisión centralizada de la determinación de progresión radiológica.

En el análisis intermedio preestablecido de la SG cuando se observaron 540 muertes, el tratamiento con Enzalutamida demostró una mejora estadísticamente significativa en comparación con el con placebo, con una reducción del 29,4% en el riesgo de muerte [HR= 0,706, (IC 95%: 0,60-0,84), p<0,0001]. Se realizó un análisis de sobrevida actualizado cuando se observaron 784 muertes, con resultados que fueron consistentes con los obtenidos en el análisis intermedio (ver **Tabla 2** y **Figura 4**). En el análisis actualizado, el 52% de los pacientes tratados con Enzalutamida y el 81 % de los tratados con placebo habían recibido tratamientos posteriores para el CPRC que pueden prolongar la SG.

Tabla 2: Sobrevida global de los pacientes tratados con Enzalutamida o placebo en el Estudio Clínico 2 (Análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (n=872)	Placebo (n=845)
Análisis intermedio preestablecido		
Número de muertes (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediana de sobrevida (meses) (IC 95%)	32,4 (30,1-No alcanzado)	30,2 (28,0-No alcanzado)
Valor p[a]	<0,0001	
Hazard ratio (IC 95%)[b]	0,71 (0,60-0,84)	
Análisis de sobrevida actualizado		
Número de muertes (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediana de sobrevida (meses) (IC 95%)	35,3 (32,2-No alcanzado)	31,3 (28,8-34,2)
Valor p[a]	0,0002	
Hazard ratio (IC 95%)[b]	0,77 (0,67-0,88)	

[a] El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos no estratificada.
[b] Hazard ratio se deriva de un modelo no estratificado de riesgos proporcionales. Hazard ratio < 1 favorece a Enzalutamida.

Figura 14: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global basadas en el análisis de sobrevida actualizado en el Estudio Clínico 2 (Análisis por intención de tratar)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

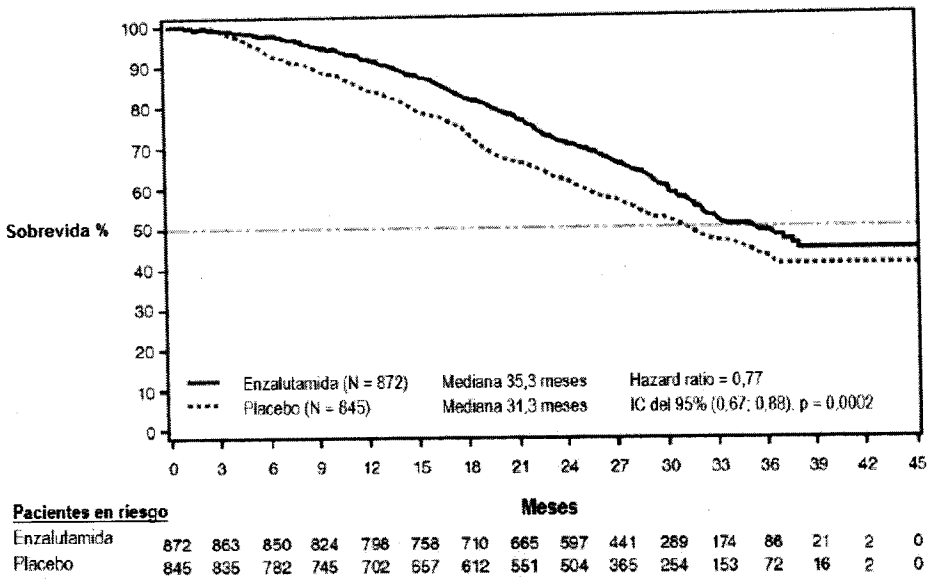
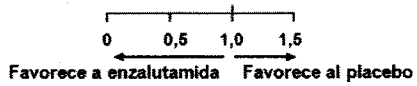


Figura 5: Análisis de sobrevida global actualizado por subgrupos: *Hazard Ratio* e Intervalo de Confianza del 95% en el Estudio Clínico 2 (Análisis por intención de tratar)

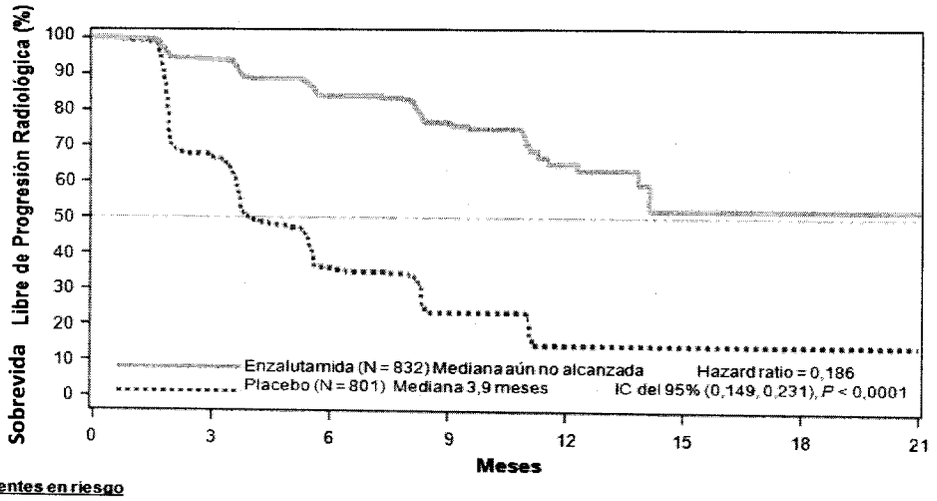
Subgrupo	Nº de Pacientes Enzalutamida/ Placebo	Hazard Ratio de muerte (IC 95%)
Todos los pacientes	872/845	0,77 (0,67, 0,88)
Calidad de vida ECOG al inicio = 0	584/585	0,80 (0,67, 0,96)
Calidad de vida ECOG al inicio = 1	288/260	0,68 (0,54, 0,86)
Edad< 75 años	555/553	0,87 (0,72, 1,04)
Edad≥ 75 años	317/292	0,62 (0,50, 0,78)
Región Geográfica– América del Norte	218/208	0,88 (0,66, 1,17)
Región Geográfica– Europa	465/446	0,74 (0,61, 0,90)
Región Geográfica– Resto del mundo	189/191	0,71 (0,52, 0,97)
Afectación visceral (pulmonar y/o hepática) – Si	98/106	0,69 (0,48, 1,01)
Afectación visceral (pulmonar y/o hepática) – No	774/739	0,78 (0,67, 0,91)



En el análisis preestablecido de la SLPr se demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con una reducción del 81,4% en el riesgo de progresión radiológica o muerte [HR=0,19 (IC 95%: 0,15-0,23), p <0,0001]. Ciento dieciocho pacientes (14%) tratados con Enzalutamida y 321 (40%) de los tratados con placebo experimentaron un acontecimiento. La mediana de SLPr no se alcanzó (IC 95%: 13,8-no alcanzado) en el grupo tratado con Enzalutamida y fue de 3,9 meses (IC 95%: 3,7-5,4) en el tratado con placebo (ver **Figura 6**). Se observó un beneficio constante en el SLPr en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos (p. ej., edad, estado funcional ECOG basal, valores de PSA y LDH basales, puntuación Gleason al momento del diagnóstico y afectación visceral en la selección). Un análisis preestablecido de seguimiento de la SLPr basado en la evaluación de la progresión radiológica por parte del investigador, demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con una reducción del 69,3% en el riesgo de progresión radiológica o muerte [HR=0,31 (IC 95%: 0,27-0,35), p <0,0001]. La mediana de la SLPr fue de 19,7 meses en el grupo con Enzalutamida y 5,4 meses en el grupo placebo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión radiológica en el Estudio Clínico 2 (Análisis por intención de tratar)



Pacientes en riesgo

Enzalutamida	832	514	256	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

En el momento del análisis primario había 1633 pacientes asignados aleatoriamente.

También se demostraron mejoras estadísticamente significativas en las siguientes variables definidas prospectivamente. La mediana de tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica fue 28,0 meses para los pacientes que recibieron Enzalutamida y 10,8 meses para los que recibieron placebo [HR=0,35 (IC 95%: 0,30-0,40), p <0,0001]. La proporción de pacientes tratados con Enzalutamida con enfermedad medible basal que lograron una respuesta objetiva en tejidos blandos fue del 58,8% (IC 95%: 53,8-63,7) en comparación con el 5,0% (IC 95%: 3,0-7,7) de los que recibieron placebo. La diferencia absoluta en la respuesta objetiva en tejidos blandos entre los grupos fue del 53,9% (IC 95%: 48,5-59,1%, p <0,0001). Se notificaron respuestas completas y parciales en el 19,7% y 39,1% de los pacientes tratados con Enzalutamida en comparación con el 1,0% y 3,9% de los tratados con placebo, respectivamente.

Enzalutamida disminuyó significativamente el riesgo de primer evento óseo en un 28% [HR=0,718 (IC 95%: 0,61-0,84), p <0.0001]. Un evento óseo se definió como tratamiento de radioterapia o cirugía ósea para el Cáncer de Próstata, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal o cambio en el tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. El análisis incluyó 587 eventos óseos, de los cuales 389 (66,3%) fueron radiación en el hueso, 79 (13,5%) compresión de la médula espinal, 70 (11,9%) fractura ósea patológica, 45 (7,6%) cambio en la terapia antineoplásica para tratar el dolor óseo y 22 (3,7%) cirugía ósea.

Los pacientes que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior en comparación con los que recibieron placebo, 78,0% frente al 3,5% (diferencia=74,5%, p <0,0001).

La mediana del TPP según los criterios PCWG2 fue de 11,2 meses para los pacientes tratados con Enzalutamida y de 2,8 meses para los que recibieron placebo [HR=0,17, (IC 95%: 0,15-0,20), p <0,0001].

El tratamiento con Enzalutamida redujo el riesgo de empeoramiento de la FACT-P en un 37,5% en comparación con placebo (p < 0,0001). La mediana del tiempo hasta el empeoramiento de la FACT-P fue de 11,3 meses en el grupo de Enzalutamida y de 5,6 meses en el de placebo.

Estudio clínico 3 (pacientes con CPCR metastásico que no habían recibido quimioterapia)

El Estudio 3 incluyó 375 pacientes con CPCR metastásico que no habían recibido tratamiento antiandrogénico o quimioterapia previamente que fueron asignados aleatoriamente para recibir Enzalutamida 160 mg una vez al día (n=184) o bicalutamida 50 mg una vez al día (n=191). La mediana de SLP fue de 15,7 meses con Enzalutamida frente a 5,8 meses con bicalutamida [HR=0,44, (IC 95%: 0,34-0,57), p <0,0001]. Se definió SLP como evidencia radiológica objetiva de la progresión de la enfermedad por revisión centralizada independiente, eventos óseos, inicio de nuevo tratamiento antineoplásico o muerte por cualquier causa, lo que primero ocurriera. Se observó un efecto beneficioso constante en la SLP en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Estudio clínico 1 (pacientes *con CPCR metastásico* que habían recibido quimioterapia previa)
La eficacia y la seguridad de Enzalutamida en pacientes con CPRC metastásico que habían recibido docetaxel y estaban utilizando TDA se evaluaron en un estudio clínico Fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. Se asignaron aleatoriamente 1199 pacientes en una proporción 2:1 para recibir Enzalutamida 160 mg una vez al día por vía oral (n=800) o placebo una vez al día (n=399). Se les permitió, aunque no se les exigió, que tomaran prednisona (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente). Los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos tenían que continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como progresión radiológica confirmada o aparición de un evento óseo) y el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, aparición de toxicidad inaceptable o retiro del tratamiento.
Los datos demográficos de los pacientes y las características basales de la enfermedad estuvieron equilibrados entre los grupos. La mediana de edad era 69 años (intervalo: 41-92) y la distribución racial fue 93% caucásica, 4% negra, 1% asiática y 2% de otras razas. La puntuación funcional ECOG fue de 0-1 en el 91,5% y 2 en el 8,5% de los pacientes; el 28% tuvo una puntuación media en la escala del dolor BPI ≥4 (media del peor dolor notificado en las 24 horas previas calculadas durante los siete días antes de la aleatorización). El 91% de los pacientes presentaba metástasis óseas y el 23% afectación visceral pulmonar y/o hepática. En el momento de la inclusión, el 41% presentaba solo progresión del PSA, mientras que el 59% progresión radiológica. El 51% recibía bifosfonatos al inicio del estudio.
En el Estudio 1 se excluyó a los pacientes con enfermedades que pudieran predisponerlos a sufrir convulsiones (ver ***REACCIONES ADVERSAS***) y medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo, así como con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como hipertensión incontrolada, antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable, insuficiencia cardíaca clase III o IV NYHA (a menos que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] fuera ≥45%), arritmias ventriculares clínicamente significativas o bloqueo AV (sin marcapasos permanente).
El análisis intermedio tras 520 muertes preestablecido en el protocolo mostró una superioridad estadísticamente significativa en cuanto a la SG en los pacientes tratados con Enzalutamida en comparación con placebo (ver **Tabla 3** y **Figuras 7** y **8**).

Tabla 3: Sobrevida global de los pacientes tratados con Enzalutamida o con placebo en el Estudio Clínico 1 (Análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (n=800)	**Placebo (n=399)**
Número de muertes (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediana de sobrevida (meses) (IC 95%)	18,4 (17,3-No alcanzado)	13,6 (11,3-15,8)
Valor p[a]	< 0,0001	
Hazard ratio (IC 95%)[b]	0,63 (0,53-0,75)	

[a] El valor p se obtiene a partir de una prueba de rangos logarítmicos estratificados de acuerdo con la puntuación del estado funcional ECOG (0-1 frente a 2) y la puntuación media de dolor (< 4 frente a ≥ 4).
[b] Hazard ratio se deriva de un modelo estratificado de riesgos proporcionales. Hazard ratio < 1 favorece a Enzalutamida.

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global en el Estudio Clínico 1 (Análisis por intención de tratar)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

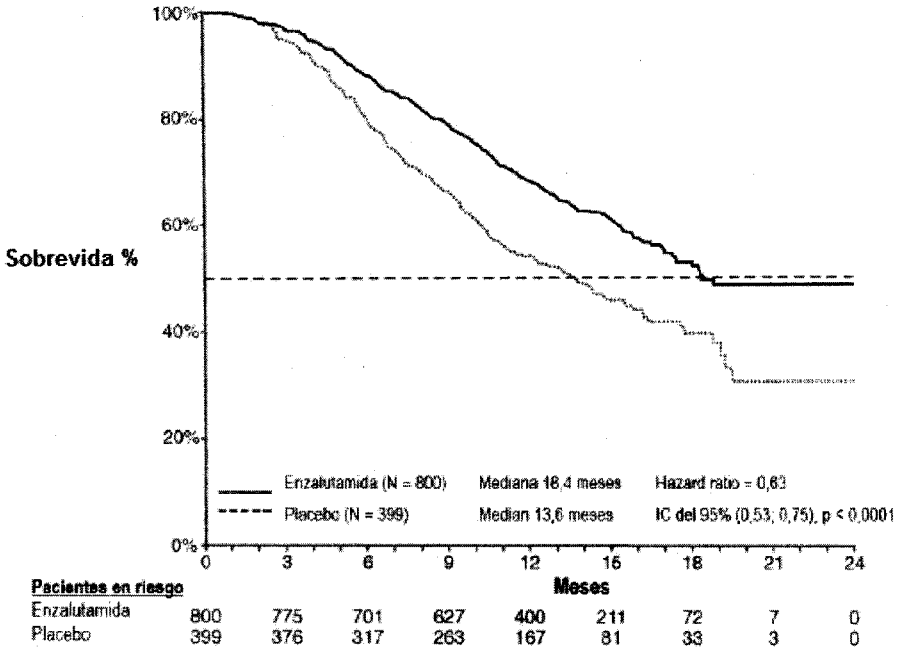
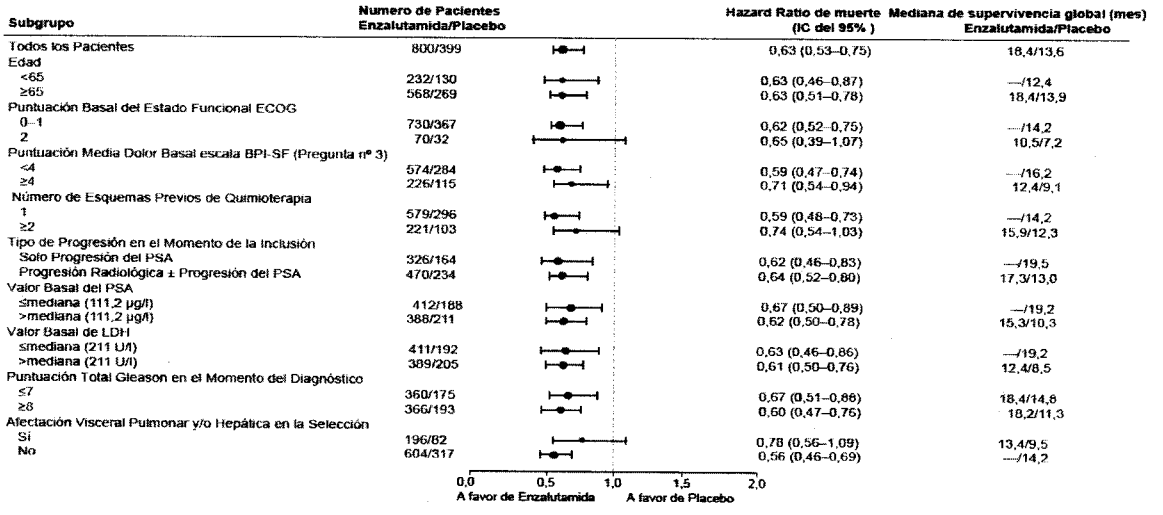


Figura 8: Sobrevida global por subgrupos en el Estudio Clínico 1-
***Hazard ratio* e Intervalo de confianza de 95%**



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BSI-SF: Cuestionario breve de dolor–edición corta; PSA: Antígeno prostático específico.

Además de la mejoría observada en la SG, las variables secundarias principales (progresión del PSA, SLPr y tiempo hasta el primer evento óseo) favorecieron a Enzalutamida y fueron estadísticamente significativas después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis.

La SLPr evaluada por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1 para tejidos blandos y la aparición de ≥2 lesiones óseas en una gammagrafía ósea, fue de 8,3 meses en los pacientes tratados con Enzalutamida y de 2,9 meses en los que recibieron placebo (HR=0,40; (IC 95%: 0,35-0,47); p <0,0001). En el análisis se incluyeron 216 muertes sin progresión documentada y 645 acontecimientos con progresión documentada, de los que 303 (47%) se debieron a progresión en tejidos blandos, 268 (42%) a progresión de lesiones óseas y 74 (11%) a ambas.

La disminución confirmada del PSA del 50% o 90% fue del 54,0% y 24,8%, respectivamente, en los pacientes tratados con Enzalutamida y del 1,5% y 0,9%, respectivamente, en los que recibieron placebo (p <0,0001).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La mediana del TPP fue de 8,3 meses en los pacientes tratados con Enzalutamida y de 3,0 meses en los que recibieron placebo (HR=0,25 (IC 95%: 0,20-0,30); p <0,0001).
La mediana del tiempo hasta el primer evento óseo fue de 16,7 meses en los pacientes tratados con Enzalutamida y de 13,3 meses en los que recibieron placebo (HR=0,69; IC 95%: [0,57-0,84]; p <0,0001). Se definió evento óseo como radioterapia o cirugía ósea, fractura ósea patológica, compresión medular o modificación del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. En el análisis se incluyeron 448 eventos óseos, de los que 277 (62%) fueron radioterapia ósea, 95 (21%) compresión medular, 47 (10%) fractura ósea patológica, 36 (8%) modificación del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo y 7 (2%) cirugía ósea.
Estudio clínico 4 (Enzalutamida después de abiraterona en pacientes con CPRC metastásico)
Se trató de un estudio de un único brazo en 214 pacientes con CPRC metastásico en progresión, que recibieron Enzalutamida 160 mg una vez al día después de al menos 24 semanas de tratamiento con abiraterona acetato más prednisona. La mediana de la SLPr, la variable primaria del estudio. fue de 8,1 meses (IC 95%: 6,1-8,3). La mediana de la SG no se alcanzó.
La respuesta del PSA fue del 22,4% (IC 95%: 17,0-28,6). Para los 69 pacientes que habían recibido previamente quimioterapia, la mediana de la SLPr fue de 7,9 meses (IC 95%: 5,5-10,8). La respuesta del PSA fue del 23,2% (IC 95%: 13,9-34,9).
Para los 145 pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia, la mediana de la SLPr fue de 8,1 meses (IC 95%: 5,7-10,8). La respuesta del PSA fue del 22,1% (IC 95%: 15,6-29,7).
Aunque en algunos pacientes hubo una respuesta limitada al tratamiento con Enzalutamida después de abiraterona, la razón de este hallazgo actualmente se desconoce. El diseño del estudio no pudo ni identificar los pacientes que probablemente se beneficiarán, ni el orden en el que Enzalutamida y abiraterona se deben secuenciar de manera óptima.
Personas de edad avanzada
De los 3179 pacientes de los estudios clínicos controlados que recibieron Enzalutamida, 2518 (79%) tenían ≥65 años y 1162 (37%) ≥ 75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

FARMACOCINÉTICA
Enzalutamida es poco soluble en agua. En este producto, los macrogolglicéridos de caprilocaproílo, como emulsionantes/surfactantes, aumentan la solubilidad de Enzalutamida. En estudios preclínicos, la absorción de Enzalutamida aumentó cuando se disolvió en macrogolglicéridos de caprilocaproílo.
La farmacocinetica de Enzalutamida se ha evaluado en pacientes con Cáncer de Próstata y en hombres sanos. La semivida terminal ($t_{1/2}$) para Enzalutamida en pacientes que han recibido una dosis oral única es de 5,8 días (intervalo de 2,8 a 10,2 días), y en aproximadamente en un mes se alcanza el estado estacionario. Con la administración oral diaria, Enzalutamida se acumula aproximadamente 8,3 veces más que una dosis única. Las fluctuaciones diarias en las concentraciones plasmáticas son bajas (cociente entre concentración máxima y mínima de 1,25). El *clearance* 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
La absorción oral de los comprimidos recubiertos de Enzalutamida se evaluó en voluntarios sanos varones tras recibir una dosis única de 160 mg, y se utilizó modelización y simulación de sistemas farmacocinéticos para predecir el perfil farmacocinético en estado estacionario. Considerando estas predicciones, junto a otros datos de respaldo, la mediana del tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de Enzalutamida ($C_{máx}$) es de 2 horas (intervalo de 0,5 a 6 horas). Así mismo, los perfiles farmacocinéticos en estado estacionario de Enzalutamida y su metabolito activo son similares con los comprimidos recubiertos y con la formulación de Enzalutamida en cápsulas blandas. Tras la administración oral de la formulación de las cápsulas blandas (Enzalutamida 160 mg al día) en pacientes con CPRC metastásico, los valores plasmáticos medios de $C_{máx}$ en estado estacionario para Enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 µg/ml (23% coeficiente de variación [CV] y de 12,7 µg/ml (30% de CV), respectivamente).
Según un estudio de balance de masa en humanos, se estima que la absorción oral de Enzalutamida es, como mínimo, del 84,2%. Enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de salida gp-P o BRCP.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los alimentos no tienen un efecto de importancia clínica significativo sobre el grado de absorción. En estudios clínicos, Enzalutamida se administró independientemente de los alimentos.

Distribución

El volumen aparente de distribución (V/F) medio aparente de Enzalutamida, en pacientes luego de una dosis oral única oral es de 110 l (29% del CV). El volumen de distribución de Enzalutamida es mayor que el volumen de agua corporal total, lo que indica una amplia distribución extravascular. Los estudios realizados en roedores indican que Enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar 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 un desplazamiento de la unión a proteínas entre Enzalutamida y otros medicamentos de alta unión (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) *in vitro*.

Metabolismo

Enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil Enzalutamida (activo) y un derivado de ácido carboxílico (inactivo). Enzalutamida se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5 (ver ***PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos***), los cuales participan en la formación del metabolito activo. *In vitro*, N-desmetil Enzalutamida se metaboliza al metabolito del ácido carboxílico a través de la carboxilesterasa 1, que también desempeña un papel menor en el metabolismo de Enzalutamida al metabolito del ácido carboxílico. N-desmetil Enzalutamida no fue metabolizada por CYP *in vitro*.

En condiciones de uso clínico, Enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4, un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19, y carece de efectos clínicamente significativos sobre el CYP2C8 (ver ***PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos)***.

Eliminación

El *clearance* medio (Cl/F) de 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 recupera 77 días después de la administración de la dosis: 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).

Los datos *in vitro* indican que Enzalutamida no es un sustrato del OATP1B1, OATP1B3, ni del OCT1; y N-desmetil Enzalutamida no es un sustrato para gp-P o la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Los datos *in vitro* indican que Enzalutamida y sus metabolitos principales no inhiben los siguientes transportadores a concentraciones clínicamente relevantes: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 o OAT1.

Linealidad

No se observaron desviaciones importantes en el intervalo de dosis de 40 a 160 mg con respecto a la proporcionalidad de la dosis. Los valores de C_{min} de Enzalutamida y su metabolito activo en estado estacionario en pacientes concretos, permanecieron constantes durante más de un año de tratamiento crónico, lo que demuestra una farmacocinetica lineal con el tiempo una vez que se alcanza el estado estacionario.

Farmacocinética poblacional

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto significativo en la exposición total a Enzalutamida o a su metabolito activo. Sin embargo, la semivida de Enzalutamida fue el doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave comparado con los controles sanos (10,4 días comparado con 4,7 días), posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular.

La farmacocinética de Enzalutamida se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática basal leve (n=6) o, moderada (n=8) o grave (n=8) (clase A y B o C de Child-Pugh, respectivamente) comparados con 22 de control con una función hepática normal. Tras administrar una dosis oral única de 160 mg de Enzalutamida, el área bajo la curva (AUC) y la $C_{máx}$ de Enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática leve aumentaron un 5% y un 24%, respectivamente y el AUC y la $C_{máx}$ de Enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática moderada aumentó un 29% y disminuyó un 11%, respectivamente, y el AUC y la $C_{máx}$ de Enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave aumentó un 5% y disminuyó un 41%, respectivamente, en comparación con los controles sanos. Para la suma de Enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC y la $C_{máx}$ en pacientes con insuficiencia hepática leve aumentaron un 14% y

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

un 19%, respectivamente, y el AUC y la $C_{máx}$ en pacientes con insuficiencia hepática moderada aumentó un 14% y disminuyó un 17%, respectivamente, y el AUC y la $C_{máx}$ en pacientes con insuficiencia hepática grave aumentó un 34% y disminuyó un 27%, respectivamente en comparación con los controles sanos.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de 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 *clearance* de creatinina (CrCl) ≥30 ml/min (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault).

Enzalutamida no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) o enfermedad renal terminal, y se aconseja precaución. Es poco probable que Enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Pacientes de edad avanzada

No se observó ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la farmacocinetica de Enzalutamida en el análisis farmacocinético poblacional.

Raza

La mayoría de los pacientes de los estudios clínicos controlados (>74%) eran de raza caucásica. Según los datos farmacocinéticos de un estudio realizado en pacientes japoneses y chinos con Cáncer de Próstata, no hay diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre estas poblaciones. Los datos disponibles son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de Enzalutamida en otras razas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de Cáncer de Próstata.

Posología

La dosis recomendada de ***MIDALUNE comprimidos®*** es de 160 mg (cuatro comprimidos recubiertos de 40 mg) en una sola dosis diaria oral.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la LHRH durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Si un paciente olvida tomar ***MIDALUNE comprimidos®*** a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo antes posible. Si un paciente olvida ***MIDALUNE comprimidos®*** durante un día entero, debe reanudar el tratamiento al día siguiente con 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 reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de ***MIDALUNE comprimidos®*** se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de ***MIDALUNE comprimidos®*** previa. (ver ***PRECAUCIONES-Interacciones con otros medicamentos)***

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA*** *y* ***FARMACOCINÉTICA***).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver ***FARMACOCINÉTICA***). Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver ***PRECAUCIONES***).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes pediátricos
No existe una recomendación de uso específica y relevante para ***MIDALUNE comprimidos®*** en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de pacientes adultos con CPRC metastásico.

Forma de administración
MIDALUNE comprimidos® se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos no se deben masticar o disolver, se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas (ver ***PRECAUCIONES***).

ADVERTENCIAS
Riesgo de convulsiones
El uso de Enzalutamida se ha asociado a convulsiones (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen convulsiones se debe considerar caso a caso.
Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Rara vez se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Enzalutamida (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). El SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo convulsiones, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico del SEPR requiere confirmación mediante estudios por imágenes cerebrales, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Enzalutamida en los pacientes que desarrollen SEPR.
Enfermedad cardiovascular reciente
En los estudios Fase III se excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca clase III o IV NYHA excepto con FEVI ≥ 45%, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Enzalutamida a estos pacientes.
El tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT
En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en los tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT, se debe evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Enzalutamida.
Reacciones de hipersensibilidad
Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con Enzalutamida (ver ***REACCIONES ADVERSAS***), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo.

PRECAUCIONES
Uso en poblaciones especiales
Uso en insuficiencia renal
Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que Enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.
Uso en insuficiencia hepática grave
Se ha observado un aumento de la semivida de Enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática.
Interacciones con otros medicamentos
Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de varios medicamentos de uso común. Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con Enzalutamida se debe

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

realizar una revisión de la medicación concomitante. Se debe evitar el uso concomitante de Enzalutamida con sustratos sensibles de muchas enzimas o transportadores metabólicos, si su efecto terapéutico es de importancia para el paciente, y si no se pueden realizar ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.
Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Enzalutamida se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Índice Internacional Normalizado (RIN).

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a Enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

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

Inhibidores del CYP3A4

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

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg dos veces al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de Enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la $C_{máx}$ no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar Enzalutamida simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4.

Posibilidad de que Enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática

Enzalutamida es un inductor enzimático potente que aumenta la síntesis de varias enzimas y transportadores, por lo que se espera haya interacciones medicamentosas. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay riesgo de que aumente la formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGTs-enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores, como por ejemplo la proteína asociada a resistencia a múltiples drogas 2 (MRP2), la BCRP y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).
Los estudios *in vivo* han mostrado que Enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y moderado del CYP2C9 y CYP2C19. La administración concomitante de Enzalutamida 160 mg una vez al día con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con Cáncer de Próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1.
En un estudio clínico en pacientes con CPRC metastásico, Enzalutamida 160 mg una vez al día no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m^2 mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR)=0,882 (IC 90%: 0,767-1,02)], mientras que la $C_{máx}$ disminuyó un 4% [GMR=0,963 (IC 90%: 0,834-1,11)].
Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

es importante para el paciente, y no se pueden realizar 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 grupos de medicamentos que se pueden ver afectados incluyen, entre otros, los siguientes:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Agentes antineoplásicos (p. ej., cabazitaxel)
- Antritrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Anticonvulsivantes (p. ej carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propranolol)
- Bloqueantes del canal del calcio (p. ej., diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivirales para el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunosupresores (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Hormonas tiroideas (p. ej., levotiroxina)

Puede que todo el potencial de inducción de Enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento, al alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento se debe valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de Enzalutamida (5,8 días, ver ***FARMACOCINÉTICA***), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de esta. Cuando se interrumpe el tratamiento con Enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

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

Sustratos de gp-P

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

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 el efecto neto actualmente se desconoce.

Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT

Debido a que el TDA puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Enzalutamida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o capaces de inducir *Torsades de pointes,*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

tales como antiarrítmicos clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, entre otros, debe ser cuidadosamente evaluados.

Uso con quimioterapia

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

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la Enzalutamida

Los alimentos no tienen un efecto de importancia clínica sobre el grado de exposición a la Enzalutamida. En estudios clínicos, Enzalutamida se administró independiente de los alimentos.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil

No hay datos relativos al uso de Enzalutamida en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o provocar abortos si lo toma una mujer embarazada (Ver ***Datos preclínicos de seguridad***).

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si Enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo durante el tratamiento con Enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento con Enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver ***Datos preclínicos de seguridad***).

Embarazo

Enzalutamida no está indicado en mujeres. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas (ver ***CONTRAINDICACIONES*** *y* ***Datos preclínicos de seguridad***).

Lactancia

Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si Enzalutamida está presente en leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata (ver ***Datos preclínicos de seguridad***).

Fertilidad

Los estudios realizados en animales mostraron que Enzalutamida afectaba al sistema reproductivo de ratas y perros machos (ver ***Datos preclínicos de seguridad***).

Datos preclínicos de seguridad

El tratamiento con Enzalutamida de ratones gestantes dio lugar a un aumento de la incidencia de muertes embriofetales, cambios externos y esqueléticos. No se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción, 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, consecuente con la actividad farmacológica de Enzalutamida. En los estudios en ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), las alteraciones de los órganos reproductores asociadas a Enzalutamida fueron disminuciones del peso de los órganos con atrofia de la próstata y del epidídimo. Se observaron hipertrofia y/o hiperplasia de las células de Leydig en ratones (4 semanas) y perros (39 semanas). Otras alteraciones de los tejidos reproductores incluyeron 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 los machos e hiperplasia lobulillar en las hembras). Las alteraciones de los órganos reproductores en ambas especies fueron consecuentes con la actividad farmacológica de Enzalutamida y total o parcialmente reversibles tras un período de recuperación de 8 semanas. No se produjeron otras alteraciones importantes en la patología clínica o histopatología en ningún otro sistema orgánico, incluido el hígado, en cualquiera de las especies.

Estudios en ratas gestantes han mostrado que Enzalutamida y/o sus metabolitos pasan al feto. Después de la administración oral a ratas de Enzalutamida radiomarcada con ^{14}C, el día 14 del embarazo, en una dosis de 30 mg/kg (~ 1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radioactividad máxima en el feto se alcanzó 4 horas después de la administración y fue menor que la alcanzada en el plasma materno, con

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

una proporción tejido/plasma de 0,27. La radioactividad en los fetos disminuyó a 0,08 veces la concentración máxima a las 72 horas tras la administración.
Estudios en ratas lactantes han mostrado que Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata. Después de la administración oral a ratas lactantes de Enzalutamida radiomarcada con ^{14}C, en una dosis de 30 mg/kg (~ 1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radioactividad máxima en la leche se alcanzó 4 horas después de la administración y fue de hasta 3,54 veces mayor que la alcanzada en el plasma materno. Los resultados de los estudios también han mostrado que Enzalutamida y/o sus metabolitos pasan a los tejidos de la cría de rata a través de la leche y se eliminan posteriormente.
Enzalutamida dio resultados negativos en las pruebas de genotoxicidad en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*. En un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, Enzalutamida no mostró potencial carcinogénico (ausencia de hallazgos neoplásicos) a dosis de hasta 20 mg/kg al día (AUC_{24h} ~317 µg·h/ml), dando lugar a niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica (AUC_{24h} 322 µg·h/ml) en pacientes con CPRC metastásico que recibieron 160 mg diarios.
La dosificación diaria de 10–100 mg/kg/día de Enzalutamida en ratas durante dos años produjo un aumento en la incidencia de varios tipos de tumores, la mayoría benignos. Los más destacados fueron el tumor de células de Leydig benigno, el papiloma urotelial y el carcinoma de vejiga urinaria. Son esperables tumores de células de Leydig benignos en base a las propiedades antiandrogénicas de este fármaco y no se consideran relevantes para los humanos. Es esperable algún papiloma urotelial y carcinoma de vejiga urinaria en ratas, en base a la estructura horizontal de la vejiga urinaria de la rata, en la que puede aparecer orina concentrada e irritación prolongada por cálculos. También se observaron cálculos y cristales en vejiga urinaria de rata. Sin embargo, no se puede establecer un mecanismo evidente para explicar esta malignidad. Teniendo en cuenta que los niveles de exposición, en función del AUC, alcanzados con Enzalutamida y sus metabolitos fueron inferiores o similares a los de los pacientes con Cáncer de Próstata a la dosis de 160 mg/día, no se puede excluir una potencial carcinogenicidad de Enzalutamida en la vejiga urinaria en humanos. Otros tumores que también podrían estar relacionados con la farmacología primaria incluyen el fibroadenoma de las glándulas mamarias y el timoma benigno en el sexo masculino, los tumores ováricos de células granulosas benignos en el sexo femenino, y el adenoma del lóbulo anterior de la hipófisis en ambos sexos. Los niveles de exposición alcanzados en este estudio en ratas macho en la semana 26 a 100 mg/kg al día para Enzalutamida y sus metabolitos activos M1 y M2 (AUC_{24}: 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 a dosis de 160 mg/día de Enzalutamida (AUC_{24}: Enzalutamida~322 µg·h/ml, M1~193 µg·h/ml, M2~278 µg·h/ml).
Enzalutamida no presentó fototoxicidad *in vitro*.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, incluyendo crisis convulsivas (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico al conducir o emplear herramientas o utilizar máquinas. No se han realizado estudios para determinar los efectos de Enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, trastorno cognoscitivo y neutropenia.
Las crisis convulsivas se produjeron en el 0,4% de los pacientes tratados con Enzalutamida, 0,1% de los tratados con placebo, y el 0,3% de los tratados con bicalutamida.
Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con Enzalutamida (ver ***ADVERTENCIAS***).

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 (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy rara (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en la **Tabla 4** en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos controlados y poscomercialización

Clasificación de órganos	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, neutropenia	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico				Edema de la cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad	Alucinaciones visuales	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas	Trastorno cognoscitivo, crisis epiléptica[1]	Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos		Cardiopatía isquémica[2]		Prolongación del intervalo QT (ver ***ADVERTENCIAS***)
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión			
Trastornos gastrointestinales				Náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Piel seca, prurito		Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Fracturas[3]			Mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos		Caídas		

* Notificaciones espontáneos procedentes de la experiencia posterior a la comercialización

[1] Evaluado según las SMQ específicas de "Convulsiones", incluyendo convulsiones, crisis tónico-clónica generalizada, crisis parcial compleja, crisis parciales y estatus epiléptico. Incluye los casos raros de crisis epilépticas con complicaciones que conducen a la muerte.

[2] Evaluado según las SMQ específicas de "Infarto de miocardio" y "Otras cardiopatías isquémicas", incluyendo los siguientes términos preferentes observados al menos en dos pacientes de estudios Fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia de miocardio y arteriosclerosis de la arteria coronaria.

[3] Incluye todos los términos preferentes con la palabra "fractura" en huesos.

Descripción de algunas reacciones adversas:

Crisis epiléptica

En los estudios clínicos controlados de los 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de Enzalutamida 13 (0,4%) presentaron una crisis convulsiva, mientras que el evento se vio en un paciente (0,1%) que recibía placebo y uno (0,3%) de los que recibían bicalutamida. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de convulsiones, como indican los datos preclínicos y de un estudio de escalado de dosis. En los estudios clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas.

En un estudio de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis convulsivas en pacientes con factores de predisposición (el 1,6 % tenía antecedentes de convulsiones), 8 (2,2%) de los 366 tratados con Enzalutamida presentaron una crisis convulsiva. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses.

Se desconoce el mecanismo mediante el cual Enzalutamida puede reducir el umbral convulsivo, aunque podría estar relacionado con los datos de estudios *in vitro* que indican que Enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cardiopatía isquémica
En estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron cardiopatía isquémica el 2,5% de los pacientes tratados con Enzalutamida más TDA, frente al 1,3% de los tratados con placebo más TDA.

SOBREDOSIFICACIÓN
No existen antídotos para Enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones tras una sobredosis.

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
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN
MIDALUNE comprimidos®/Enzalutamida 40 mg: Envase conteniendo 112 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN
Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°:
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

firma Digital
CASTAGNA Edgardo Dario

firma Digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO – BLÍSTER *MIDALUNE comprimidos®*

TUTEUR
ENZALUTAMIDA 40 mg

Lote:
Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

firma Digital
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia

firma Digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE *MIDALUNE comprimidos® 40 mg*

MIDALUNE comprimidos®
ENZALUTAMIDA 40 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Vía de administración oral
Envase conteniendo 112 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene: Enzalutamida 40 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA
Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Lote: Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica
ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

firma Digital
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia

firma Digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

28 de noviembre de 2019

DISPOSICIÓN N° 9514

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

CERTIFICADO N° 59116

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000421-18-4

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
ENZALUTAMIDA 40 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	659213

SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 25 DE NOVIEMBRE DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 9514

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59116

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: MIDALUNE COMPRIMIDOS

Nombre Genérico (IFA/s): ENZALUTAMIDA

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ENZALUTAMIDA 40 mg

Excipiente (s)
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA ACETATO SUCCINATO 16 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 238,4 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3,2 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 19,2 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,2 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,99 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,49 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 2 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,5 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,025 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 1 BLISTER CONTENIENDO 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 14 BLISTERS CON 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Presentaciones: 112

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L02BB04

Acción terapéutica: Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, Antiandrógenos.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: MIDALUNE comprimidos® está indicado para: - El tratamiento de pacientes adultos con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo. - El tratamiento de pacientes adultos con CPRC metastásico asintomático o levemente sintomático tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. - El tratamiento de pacientes adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

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
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) añosa partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000421-18-4

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.