



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-10973-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 11 de Diciembre de 2023

**Referencia:** 1-0047-2000-000645-21-0

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000645-21-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX S.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 registrado en la República Argentina.

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO KEMEX S.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 ENZALUTAMIDA KEMEX 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 LABORATORIO KEMEX S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF / 0 - 13/11/2023 12:36:22, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 13/11/2023 12:36:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 13/11/2023 12:36:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF / 0 - 13/11/2023 12:36:22 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO KEMEX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 13/11/2023 12:36:22 aprobado.

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

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000645-21-0

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.12.11 16:15:26 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2023.12.11 16:15:35 -03:00

## **ENZALUTAMIDA KEMEX**

### **ENZALUTAMIDA 40 mg**

Cápsulas Duras

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del Prospecto

- 1- Qué es **ENZALUTAMIDA KEMEX** y para que se utiliza
- 2- Qué es lo que debo saber antes de empezar a tomar **ENZALUTAMIDA KEMEX**
- 3- Cómo tomar **ENZALUTAMIDA KEMEX**
- 4- Posibles efectos adversos
- 5- Conservación de **ENZALUTAMIDA KEMEX**
- 6- Contenido del envase e Información adicional

### **Qué es ENZALUTAMIDA KEMEX y para que se utiliza**

**ENZALUTAMIDA KEMEX** contiene el principio activo enzalutamida. **ENZALUTAMIDA KEMEX** se utiliza para tratar a hombres adultos con cáncer de próstata que han dejado de responder a la terapia de deprivación de andrógenos.

### ***Cómo actúa ENZALUTAMIDA KEMEX***

**ENZALUTAMIDA KEMEX** 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

## **Qué es lo que debo saber antes de empezar a tomar ENZALUTAMIDA KEMEX**

### **No tome ENZALUTAMIDA KEMEX**

- Si es alérgico a la Enzalutamida o a cualquier otro componente de este medicamento.
- Si está embarazada o puede quedar embarazada

### **Advertencias y precauciones**

#### Crisis epilépticas

Se han comunicado crisis epilépticas en 5 de cada 1.000 personas que tomaban **ENZALUTAMIDA** y en menos de una de cada 1.000 personas que tomaban placebo (ver “Uso de **ENZALUTAMIDA KEMEX** Con otros medicamentos” más adelante y “Posibles efectos adversos”).

Si está tomando un medicamento que puede causar crisis epilépticas o que puede aumentar la predisposición a tener crisis epilépticas (ver a continuación “Otros medicamentos y **ENZALUTAMIDA KEMEX**”).

Si tiene una crisis epiléptica durante el tratamiento:

Consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede decidir que debe dejar de tomar **ENZALUTAMIDA KEMEX**.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han comunicado casos raros de SEPR, una enfermedad, rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con **ENZALUTAMIDA**. Si tiene una crisis epiléptica, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible. (Ver “Posibles efectos adversos”).

#### Riesgo de nuevos cánceres (segundas neoplasias malignas primarias)

Ha habido notificaciones de nuevos (segundos) cánceres en pacientes tratados con **ENZALUTAMIDA**, incluyendo el cáncer de vejiga y de colon.

Consulte a su médico lo antes posible si nota algún signo de sangrado gastrointestinal, sangre en la orina o siente frecuentemente una necesidad urgente de orinar mientras está tomando **ENZALUTAMIDA KEMEX**.

**Consulte a su médico antes de empezar a tomar ENZALUTAMIDA KEMEX.**

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

### **Informe a su médico si padece:**

Cualquier alteración cardíaca o de los vasos sanguíneos, incluidos los problemas de ritmo cardíaco (arritmias), o si está siendo tratado con medicamentos para corregir estas alteraciones. El riesgo de problemas de ritmo cardíaco se puede ver aumentado con la utilización de **ENZALUTAMIDA**

Si es alérgico a enzalutamida, su administración podría provocar una erupción o inflamación de cara, lengua, labios o garganta. Si es alérgico a enzalutamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento, no tome **ENZALUTAMIDA KEMEX**

**Si algo de lo anterior le aplica a usted o si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.**

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no se debe administrar a niños ni adolescentes.

### **Otros medicamentos y ENZALUTAMIDA KEMEX**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Necesita saber los nombres de los medicamentos que toma. Lleve consigo una lista de éstos para mostrársela a su médico cuando le receten un nuevo medicamento. No debe empezar o dejar de tomar ningún medicamento antes de consultar al médico que le recetó **ENZALUTAMIDA KEMEX**

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir una crisis epiléptica cuando se toman a la vez que **ENZALUTAMIDA KEMEX**

- Determinados medicamentos utilizados para tratar el asma y otras enfermedades respiratorias (p. ej. Aminofilina, teofilina)
- Medicamentos utilizados para tratar algunos trastornos psiquiátricos, como depresión y esquizofrenia (p. ej. Clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, bupropión, litio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina)
- Determinados medicamentos para el tratamiento del dolor (p. ej. Petidina, fentanilo, tramadol)

Informe a su médico si está tomando los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden influir en el efecto de **ENZALUTAMIDA KEMEX** o **ENZALUTAMIDA KEMEX** puede influir en el efecto de estos medicamentos.

Esto incluye determinados medicamentos utilizados para:

- Reducir el colesterol (p. ej. gemfibrozilo, atorvastatina, simvastatina)
- Tratar el dolor (p. ej. fentanilo, tramadol)
- Tratar el cáncer (p. ej. cabazitaxel)
- Tratar la epilepsia (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Tratar determinados trastornos psiquiátricos como ansiedad grave o esquizofrenia (p. ej. diazepam, midazolam, haloperidol)
- Tratar trastornos del sueño (p. ej. zolpidem)
- Tratar problemas cardiacos o disminuir la presión arterial (p. ej. bisoprolol, digoxina, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, propranolol, verapamilo)
- Tratar enfermedades graves relacionadas con la inflamación (p. ej. dexametasona, prednisona)
- Tratar la infección por el VIH (p. ej. indinavir, ritonavir)
- Tratar infecciones bacterianas (p. ej. claritromicina, doxiciclina)
- Tratar trastornos del tiroides (p. ej. levotiroxina)
- Tratar la gota (p. ej. colchicina)
- Tratar trastornos del estómago (p. ej. omeprazol)
- Prevenir problemas cardiacos o ictus (p. ej. dabigatrán etexilato)
- Prevenir el rechazo de órganos (p. ej. tacrolimus)

**ENZALUTAMIDA KEMEX** puede interferir con algunos medicamentos que se utilizan para tratar problemas del ritmo cardiaco (p. ej: quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardiaco cuando se usa con ciertos medicamentos (p. ej: metadona, utilizada para el alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la drogadicción), moxifloxacino (un antibiótico), antipsicóticos usados para enfermedades mentales graves).

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

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

**ENZALUTAMIDA KEMEX** no está indicado en las mujeres. Este medicamento puede ser

perjudicial para el feto o puede provocar un aborto, si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que se puedan quedar embarazadas o que estén durante el periodo de lactancia.

Es posible que este medicamento afecte a la fertilidad masculina.

Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores al tratamiento con este medicamento. Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo para proteger al feto.

En caso de mujeres cuidadoras, ver “Cómo tomar **ENZALUTAMIDA KEMEX**” las recomendaciones de manejo y uso.

### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de **ENZALUTAMIDA KEMEX** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada. Se han notificado crisis epilépticas en pacientes que han tomado **ENZALUTAMIDA**

Si tiene un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas, debe consultar a su médico

### **Cómo tomar ENZALUTAMIDA KEMEX**

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

La dosis recomendada es 160 mg (cuatro cápsulas), tomadas al mismo tiempo una vez al día, a la misma hora cada día.

### **Cómo tomar ENZALUTAMIDA KEMEX**

- Trague las cápsulas enteras con agua.
- No rompa, no mastique ni abra las cápsulas antes de tragarlos.
- **ENZALUTAMIDA KEMEX** se puede tomar con o sin alimentos.
- **ENZALUTAMIDA KEMEX** no lo deben manipular otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores, y en especial mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas.

Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando **ENZALUTAMIDA KEMEX**

**Si toma más ENZALUTAMIDA KEMEX del que debe**



Si toma más cápsulas de las recetadas, deje de tomar **ENZALUTAMIDA KEMEX** y contacte con su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir una crisis epiléptica u otros efectos adversos.

#### **Si olvidó tomar ENZALUTAMIDA KEMEX**

- Si olvidó tomar **ENZALUTAMIDA KEMEX** a la hora habitual, tome la dosis habitual en cuanto se acuerde.
- Si olvidó tomar **ENZALUTAMIDA KEMEX** durante todo el día, tome la dosis habitual al día siguiente.
- Si olvidó tomar **ENZALUTAMIDA KEMEX** durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con ENZALUTAMIDA KEMEX**

No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo indique.

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

#### **-Posibles efectos adversos**

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

#### **Crisis epilépticas**

Se han comunicado crisis epilépticas en 5 de cada 1.000 personas que tomaban **ENZALUTAMIDA**, y en menos de una de cada 1.000 personas que tomaban placebo.

Las crisis epilépticas 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 una crisis epiléptica.

Si tiene una crisis epiléptica, consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede decidir que debe dejar de tomar **ENZALUTAMIDA KEMEX**.

#### **Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)**

Se han comunicado casos raros de SEPR (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas), una enfermedad rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con **ENZALUTAMIDA**.

Si tiene una crisis epiléptica, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible.

Otros posibles efectos adversos son:

#### **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Cansancio, caídas, fracturas de huesos, sofocos, presión arterial alta

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Dolor de cabeza, sensación de ansiedad, piel seca, picor, dificultad para recordar, bloqueo de las arterias del corazón (cardiopatía isquémica), aumento del tamaño de la mama en los hombres (ginecomastia), síntoma de síndrome de piernas inquietas (necesidad incontrolable de mover una parte del cuerpo, normalmente las piernas), pérdida de concentración, olvidos

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Alucinaciones, dificultad para pensar con claridad, recuento bajo de glóbulos blancos

**No conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dolor muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda, cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT), molestias en el estómago incluyendo sensación de mareo (náuseas), erupción, 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

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:**

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

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247  
Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063  
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655  
Hospital Dr. A. Posadas Te.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

Cualquier duda **CONSULTE A SU MEDICO**

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

**Conservación ENZALUTAMIDA KEMEX**

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

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Presentación:

Frasco conteniendo 120 cápsulas duras.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°

**Laboratorio KEMEX S.A.**

**Nazarre 3446-CABA-Argentina**

**Dirección Técnica: Natalia C. Alonso-Farmacéutica**

**[farmacovigilancia@kemexlab.com.ar](mailto:farmacovigilancia@kemexlab.com.ar)**

**www.kemexlab.com**

**fecha revisión: sep-23**

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica

Firmado digitalmente por:  
ALONSO Natalia Carolina

Firmado digitalmente por:  
GONZALEZ Gustavo Horacio

 LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

**ENZALUTAMIDA KEMEX**

**ENZALUTAMIDA 40 mg**

Cápsulas Duras

Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada Capsula dura de **Enzalutamida KEMEX** contiene:

Enzalutamida	40,00 mg
Lactosa Monohidrato	517,17 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Butilhidroxitolueno	0,06 mg
Estearato de magnesio	2,77 mg
Dióxido de titanio*	1,00 mg
Gelatina*	119,00 mg

\* Composición de la cápsula de gelatina

**INDICACIONES TERAPEUTICAS**

Enzalutamida se encuentra indicado:

- el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos
- el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo
- el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada
- el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos, código ATC: L02BB04.

#### **Mecanismo de acción**

Se sabe que el cáncer de próstata es sensible a los andrógenos y responde a la inhibición de la señalización de los receptores androgénicos. 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 localización nuclear y unión al ADN. Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico.

Enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión del andrógeno a los receptores androgénicos y, en consecuencia, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe 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 del 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.

#### **Efectos farmacodinámicos**

En un ensayo clínico de fase 3 (de pacientes que fracasaron con la quimioterapia previa con docetaxel, el 54% de los pacientes tratados con enzalutamida, en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo, presentó una disminución de las concentraciones de PSA como mínimo del 50% con respecto a los valores basales.

En otro ensayo clínico fase 3 en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior (definida como una reducción  $\geq 50\%$  desde el inicio), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 78,0% frente al 3,5% (diferencia = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

En un ensayo clínico fase 2 en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior (definida como una reducción  $\geq 50\%$  desde el inicio), en comparación con los pacientes que recibieron bicalutamida, 82,1% frente al 20,9% (diferencia = 61,2%,  $p < 0,0001$ ).

En un ensayo de un único brazo en pacientes tratados previamente con abiraterona (más prednisona) durante al menos 24 semanas, el 22,4% tuvo una reducción  $\geq 50\%$  desde el inicio en los niveles de PSA. Según los antecedentes de quimioterapia previa, los resultados de la proporción de pacientes con una disminución  $\geq 50\%$  en los niveles de PSA fueron del 22,1% y 23,2%, para el grupo de pacientes sin quimioterapia previa y con quimioterapia previa, respectivamente.

En el ensayo clínico en CPRC metastásico y no metastásico, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total confirmada del PSA significativamente superior (definida como una reducción  $\geq 50\%$  desde el inicio) comparado con los pacientes que recibieron bicalutamida, 81,3% frente al 31,3% (diferencia = 50,0%,  $p < 0,0001$ ).

En el ensayo clínico en CPRC no metastásico, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta del PSA confirmada significativamente superior (definida como una reducción  $\geq 50\%$  desde el inicio) comparado con los pacientes 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 ensayos clínicos de fase 3 multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo realizados en pacientes con cáncer de próstata en los que la enfermedad había progresado a la terapia de privación de andrógenos (análogo de la LHRH o tras haberse sometido a una orquiectomía bilateral). Se incluyó en los ensayos clínicos pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia; y pacientes con CPRC metastásico que habían recibido previamente docetaxel y también incluyó pacientes con CPRC no metastásico. Además, también se ha demostrado su eficacia en pacientes con CPHSm en un ensayo clínico fase 3 multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. Todos los pacientes fueron tratados con un análogo de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral.

En el grupo de tratamiento activo, se administró Enzalutamida por vía oral a una dosis de 160 mg al día. En los cuatro ensayos clínicos, los pacientes del grupo control recibieron placebo y a los pacientes 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 cuatro ensayos se recomendó que los pacientes continuaran con los tratamientos en estudio hasta que se cumplieran los criterios de suspensión que se especifican más adelante para cada ensayo.

### *Ensayo en pacientes con CPHS metastásico*

El ensayo incluyó 1 150 pacientes con CPHSm que fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir tratamiento con enzalutamida más TDA o placebo más TDA (TDA, definida como uso de un análogo de la LHRH u orquiectomía bilateral previa). Los pacientes recibieron enzalutamida a una dosis de 160 mg una vez al día (N = 574) o placebo (N = 576).

Fueron aptos para ser incluidos en el estudio los pacientes con cáncer de próstata metastásico documentado mediante gammagrafía ósea positiva (en caso de afectación ósea) o lesiones metastásicas en la imagen de TC o RM (en caso de afectación de tejidos blandos). Los pacientes con diseminación de la enfermedad limitada a los ganglios pélvicos regionales no fueron aptos. Los pacientes podían recibir hasta 6 ciclos de terapia con docetaxel, con la administración final del tratamiento completada dentro de los 2 meses previos al día 1 y sin evidencia de progresión de la enfermedad durante la terapia con docetaxel ni después de haberla completado. Se excluyeron los pacientes con sospecha o confirmación de metástasis cerebrales o enfermedad leptomeníngea activa o con antecedentes de crisis epiléptica o de cualquier factor que pudiera predisponer a las crisis epilépticas.

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), en base a una revisión central independiente, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiológica o la muerte (por cualquier causa, desde el momento de la aleatorización hasta 24 semanas después de la interrupción del fármaco en estudio), lo que primero ocurriera.

Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 61% en el riesgo de un evento SLPr en comparación con placebo [HR = 0,39 (IC del 95%: 0,30-0,50);  $p < 0,0001$ ]. Se observaron resultados de SLPr consistentes en pacientes con alto o bajo volumen de enfermedad y en pacientes con y sin terapia previa con docetaxel. La mediana de tiempo hasta un evento SLPr no se alcanzó en el grupo de enzalutamida y fue 19,0 meses (IC del 95%: 16,6-22,2) en el grupo de placebo.

Las variables secundarias principales de eficacia evaluadas en el estudio fueron tiempo hasta la progresión del PSA, tiempo hasta el inicio de una nueva terapia antineoplásica, tasa de PSA indetectable (disminución hasta  $< 0,2 \mu\text{g/l}$ ) y tasa de respuesta objetiva (RECIST 1.1 según una revisión independiente). Se demostraron mejoras estadísticamente significativas para todas estas variables secundarias en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con placebo.

Otra variable secundaria principal de eficacia evaluada en el estudio fue la supervivencia global. En el análisis final pre-especificado de la supervivencia global, realizado cuando se observaron 356 muertes, se demostró una reducción estadísticamente significativa del 34% en el riesgo de muerte en el grupo aleatorizado para recibir enzalutamida en comparación con el grupo aleatorizado para recibir placebo [HR = 0,66, (IC del 95%: 0,53; 0,81),  $p < 0,0001$ ]. La mediana de tiempo de la supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los dos grupos de tratamiento. La mediana de tiempo de seguimiento estimada para todos los pacientes fue de 44,6 meses.

#### *Ensayo en pacientes con CPRC no metastásico*

El ensayo incluyó 1401 pacientes con CPRC no metastásico de alto riesgo, asintomático, que continuaron con la terapia de deprivación de andrógenos (TDA, definida como uso de un análogo de la LHRH u orquiectomía bilateral previa). Los pacientes debían presentar un tiempo de duplicación del PSA  $\leq 10$  meses, PSA  $\geq 2$  ng/ml y confirmación de enfermedad no metastásica mediante revisión central independiente enmascarada (RCIE).

Se admitieron pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca leve o moderada (clase I o II NYHA) y pacientes que tomaban medicamentos asociados con una disminución del umbral epiléptico. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, alguna enfermedad que pudiese predisponerles a sufrir crisis epilépticas 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 estratificó a los pacientes según el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (TD-PSA) ( $< 6$  meses o  $\geq 6$  meses) y el uso de fármacos dirigidos al hueso (sí o no).

La supervivencia 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, el tiempo hasta la primera utilización de una nueva terapia antineoplásica (TTA) y la supervivencia global (SG). Otras variables secundarias fueron el tiempo hasta la primera utilización de quimioterapia citotóxica y la supervivencia sin quimioterapia.

Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 71% en el riesgo relativo de progresión radiológica o muerte comparado con placebo [HR = 0,29 (IC del 95%: 0,24-0,35),  $p < 0,0001$ ]. La mediana de la SLM fue 36,6 meses (IC del 95%: 33,1-NA) en el grupo de enzalutamida frente a 14,7 meses (IC del 95%: 14,2-15,0) en el grupo de placebo. Se observaron también resultados uniformes de SLM en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos TD-PSA ( $< 6$  meses o  $\geq 6$  meses), región demográfica (Norteamérica, Europa, resto del mundo), edad ( $< 75$  o  $\geq 75$ ), uso previo de un fármaco dirigido al hueso (sí o no).

En el análisis final de la supervivencia global, realizado cuando se observaron 466 muertes, se demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global en los pacientes aleatorizados para recibir enzalutamida en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo con una reducción del 26,6% en el riesgo de muerte [hazard ratio (HR) = 0,734, (IC del 95%: 0,608; 0,885),  $p = 0,0011$ ]. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 48,6 y 47,2 meses para los grupos de enzalutamida y placebo, respectivamente. El treinta y tres por ciento de los pacientes tratados con enzalutamida y el 65% de los pacientes tratados con placebo recibieron al menos una terapia antineoplásica posterior que puede prolongar la supervivencia global.

Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 93% en el riesgo relativo de progresión del PSA comparado con placebo [HR = 0,07 (IC del 95%: 0,05-0,08),  $p < 0,0001$ ]. La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 37,2 meses (IC del 95%: 33,1-NA) en el grupo de enzalutamida frente a 3,9 meses (IC del 95%: 3,8-4,0) en el grupo 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 del 95%: 0,17-0,26),  $p < 0,0001$ ]. La mediana del tiempo hasta el primer uso de nueva terapia antineoplásica fue 39,6 meses (IC del 95%: 37,7- NA) en el grupo de enzalutamida frente a 17,7 meses (IC del 95%: 16,2-19,7) en el grupo de placebo

#### *Ensayo en pacientes con CPRC metastásico/no metastásico que no habían recibido quimioterapia previa*

El ensayo incluyó 396 pacientes con CPRC metastásico o no metastásico que presentaban progresión serológica o radiológica de la enfermedad a pesar de la terapia de privación de andrógenos primaria, que fueron asignados aleatoriamente para recibir enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 198) o bicalutamida en una dosis de 50 mg una vez al día (N = 198). La variable principal fue la 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 del 95%: 16,5-no alcanzado) en el grupo de enzalutamida frente a 5,7 meses (IC del 95%: 5,6-8,1) en el grupo de bicalutamida [HR = 0,24 (IC del 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 hazard ratio fue 0,24 (IC del 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 grupo de bicalutamida.



*Ensayo en pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia*

El ensayo incluyó 375 pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido tratamiento antiandrogénico o quimioterapia previamente, que fueron asignados de forma aleatoria para recibir enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 184) o bicalutamida en una dosis de 50 mg una vez al día (N = 191). La mediana de la SLP fue de 15,7 meses para los pacientes con enzalutamida frente a 5,8 meses para los pacientes con bicalutamida [HR = 0,44, (IC del 95%: 0,34-0,57),  $p < 0,0001$ ]. Se definió supervivencia libre de progresión 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.

*Ensayo en pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia)*

Un total de 1717 pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos que no habían recibido quimioterapia previamente, fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 872) o placebo por vía oral una vez al día (N = 845). Se admitieron pacientes con afectación visceral, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca leve o moderada (clase I o II NYHA) y pacientes que tomaban medicamentos asociados con una disminución del umbral epiléptico. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de crisis epiléptica o de enfermedad que pudiera predisponer a las crisis epilépticas, y pacientes con dolor moderado o intenso debido al cáncer de próstata. El tratamiento en estudio se continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiológica, un evento óseo o progresión clínica) y el inicio de una quimioterapia citotóxica o un medicamento en investigación, o hasta una toxicidad inaceptable.

Las co-variables primarias de eficacia fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Además de las co-variables primarias, 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 (disminución  $\geq 50\%$  desde el inicio), tiempo hasta la progresión del PSA y el tiempo hasta el empeoramiento de la escala FACT-P (puntuación total).

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

Un análisis final de los datos a 5 años del estudio mostró que el aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global se mantuvo en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con placebo [HR = 0,835 (IC del 95%: 0,75–0,93); valor  $p = 0,0008$ ] a pesar de que el 28% de los pacientes que recibían placebo cambiaron al tratamiento con enzalutamida. La tasa de SG a 5 años fue del 26% en el grupo de enzalutamida frente al 21% en el grupo de placebo.

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 del 95%: 0,15-0,23),  $p < 0,0001$ ]. Ciento dieciocho pacientes (14%) tratados con enzalutamida y 321 (40%) pacientes tratados con placebo experimentaron un evento. La mediana de la SLPr no se alcanzó (IC del 95%: 13,8-no alcanzado) en el grupo

tratado con enzalutamida y fue de 3,9 meses (IC del 95%: 3,7-5,4) en el grupo tratado con placebo. Se observó un beneficio constante en la SLPr en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos (p. ej., edad, estado funcional ECOG basal, valores de PSA y LDH basales, puntuación de Gleason en el 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 del 95%: 0,27-0,35),  $p < 0,0001$ ]. La mediana de la SLPr fue de 19,7 meses en el grupo de enzalutamida y de 5,4 meses en el grupo de placebo.

Además de las co-variables primarias de eficacia, también se demostraron mejoras estadísticamente significativas en las siguientes variables definidas prospectivamente.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica fue de 28,0 meses para los pacientes que recibieron enzalutamida y de 10,8 meses para los pacientes que recibieron placebo [HR = 0,35 (IC del 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 del 95%: 53,8-63,7) en comparación con el 5,0% (IC del 95%: 3,0-7,7) de pacientes que recibieron placebo. La diferencia absoluta en la respuesta objetiva en tejidos blandos entre los grupos de enzalutamida y de placebo fue del [53,9% (IC del 95%: 48,5-59,1,  $p < 0,0001$ )]. Se notificaron respuestas completas en el 19,7% de los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el 1,0% de los pacientes tratados con placebo, y se notificaron respuestas parciales en el 39,1% de los pacientes tratados con enzalutamida, en comparación con el 3,9% de los pacientes tratados con placebo.

Enzalutamida disminuyó significativamente el riesgo de primer evento óseo en un 28% [HR = 0,718 (IC del 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%) eventos fueron radiación en el hueso, 79 (13,5%) eventos fueron compresión de la médula espinal, 70 (11,9%) eventos fueron fractura ósea patológica, 45 (7,6%) eventos fueron cambio en el tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo y 22 (3,7%) eventos fueron cirugía ósea.

Los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior (definida como una reducción  $\geq 50\%$  desde el inicio), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 78,0% frente al 3,5% (diferencia = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA según los criterios PCWG2 fue de 11,2 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y de 2,8 meses para los pacientes que recibieron placebo [HR = 0,17 (IC del 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 grupo de placebo.

#### *Ensayo en pacientes con CPRC 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 un análogo de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía, se evaluaron en un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. Se asignó aleatoriamente a un total de 1 199 pacientes en una proporción 2:1 para recibir enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día (N

= 800) o placebo una vez al día (N = 399). Se permitió a los pacientes, 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, toxicidad inaceptable, o retirada del ensayo.

Los datos demográficos de los pacientes y características basales de la enfermedad estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 69 años (intervalo, 41 - 92) y la distribución racial fue 93% de raza caucásica, 4% de raza 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 *Brief Pain Inventory*  $\geq 4$  (media del peor dolor notificado por el paciente en las 24 horas previas calculadas durante los siete días antes de la aleatorización). La mayoría (91%) de los pacientes presentaba metástasis óseas y el 23% presentaba afectación visceral pulmonar y/o hepática. En el momento de la inclusión en el estudio, el 41% de los pacientes aleatorizados presentaba sólo progresión del PSA, mientras que el 59% presentaba progresión radiológica. El cincuenta y uno por ciento (51%) de los pacientes recibía bifosfonatos al inicio del estudio.

En el ensayo se excluyó a los pacientes con enfermedades que pudieran predisponerlos a sufrir crisis epilépticas y medicamentos que disminuyen el umbral epiléptico, así como con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como hipertensión incontrolada, antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable, insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (a menos que la fracción de eyección fuera  $\geq 45\%$ ), 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 supervivencia global en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con placebo

Además de la mejoría observada en la supervivencia global, las variables secundarias principales (progresión del PSA, supervivencia libre de progresión radiológica 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 supervivencia libre de progresión radiológica evaluada por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1 para tejidos blandos y la aparición de 2 o más 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 del 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%) se debieron a progresión de lesiones óseas y 74 (11%) se debieron a ambas, lesiones en tejidos blandos y lesiones óseas.

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 ( $p < 0,0001$ ). La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA 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 del 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 del 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 eventos (62%) fueron

radioterapia ósea, 95 eventos (21%) fueron compresión medular, 47 eventos (10%) fueron fractura ósea patológica, 36 eventos (8%) fueron modificación del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo y 7 eventos (2%) fueron cirugía ósea.

#### *Estudio con enzalutamida después de abiraterona en pacientes con CPRC metastásico)*

El estudio fue 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 (supervivencia libre de progresión radiológica, la variable primaria del estudio) fue de 8,1 meses (IC del 95%: 6,1-8,3). La mediana de la SG no se alcanzó. La respuesta del PSA (definida como una disminución  $\geq 50\%$  desde el inicio) fue del 22,4% (IC del 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 del 95%: 5,5-10,8). La respuesta del PSA fue del 23,2% (IC del 95%: 13,9-34,9). Para los 145 pacientes que no habían recibido quimioterapia previa, la mediana de la SLPr fue de 8,1 meses (IC del 95%: 5,7-8,3). La respuesta del PSA fue del 22,1% (IC del 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 4 403 pacientes de los ensayos clínicos controlados que recibieron enzalutamida, 3 451 pacientes (78%) tenían 65 años o más, y 1 540 pacientes (35%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre estos pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

#### Población pediátrica

El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento con CPRC y CPHSm no es apropiado.

### **Propiedades farmacocinéticas**

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

#### Absorción

La mediana del tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de enzalutamida ( $C_{\max}$ ) es de 2 horas (intervalo de 0,5 a 6 horas). Tras la administración oral de la formulación en cápsulas en pacientes con CPRC metastásico, los valores plasmáticos

medios de  $C_{m\acute{a}x}$  en estado estacionario para enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6  $\mu\text{g/ml}$  (23% de coeficiente de variaci3n, CV) y de 12,7  $\mu\text{g/ml}$  (30% de CV), respectivamente.

Seg3n un estudio de balance de masa en seres humanos, se estima que la absorci3n oral de enzalutamida es, como m3nimo, del 84,2%. Enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de salida gp-P o BCRP.

Los alimentos carecen de efecto cl3nicamente significativo sobre el grado de absorci3n. En los ensayos cl3nicos, enzalutamida se administr3 sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

### Distribuci3n

El volumen de distribuci3n (V/F) medio aparente de enzalutamida, en pacientes tras una dosis oral 3nica es de 110 l (29% de CV). El volumen de distribuci3n de enzalutamida es mayor que el volumen de agua corporal total, lo que indica una amplia distribuci3n extravascular. Los estudios realizados en roedores indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hematoencef3lica.

Enzalutamida se une a las prote3nas plasm3ticas en un 97 a 98%, principalmente a la alb3mina. El metabolito activo se une a las prote3nas plasm3ticas en un 95%. No hubo desplazamiento de la uni3n a prote3nas entre enzalutamida y otros medicamentos de alta uni3n (warfarina, ibuprofeno y 3cido salic3lico) *in vitro*.

### Biotransformaci3n

Enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del 3cido carbox3lico (inactivo). Enzalutamida se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5 los cuales participan en la formaci3n del metabolito activo. *In vitro*, N-desmetil enzalutamida se metaboliza al metabolito del 3cido carbox3lico a trav3s de la carboxilesterasa 1, que tambi3n desempeña un papel menor en el metabolismo de enzalutamida al metabolito del 3cido carbox3lico. N-desmetil enzalutamida no fue metabolizada por los CYP *in vitro*.

En condiciones de uso cl3nico, enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4, un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos cl3nicamente significativos sobre el CYP2C8

### Eliminaci3n

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

Tras la administraci3n oral de  $^{14}\text{C}$ -enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recupera 77 d3as despu3s de la administraci3n: el 71,0% se recupera en la orina (principalmente en forma de metabolito inactivo, con cantidades m3nimas 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 de gp-P ni de BCRP.

Los datos *in vitro* indican que enzalutamida y sus metabolitos principales no inhiben los siguientes transportadores a concentraciones cl3nicamente relevantes: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 o OAT1.

### Linealidad

No se observan desviaciones importantes en el intervalo de dosis de 40 a 160 mg con respecto a la proporcionalidad de la dosis. Los valores de  $C_{m3n}$  de enzalutamida y su metabolito activo en estado estacionario en pacientes concretos, permanecieron constantes durante m3s de un

año de tratamiento crónico, lo que demuestra una farmacocinética lineal con el tiempo una vez que se alcanza el estado estacionario.

#### 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  $\mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl). Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con valores calculados de aclaramiento de creatinina (CrCL)  $\geq 30$  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 al tratar a estos pacientes. Es poco probable que enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

#### Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto pronunciado sobre 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 sujetos con insuficiencia hepática basal leve (N = 6), moderada (N = 8) o grave (N = 8) (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente) comparados con 22 sujetos de control con una función hepática normal. Tras administrar una dosis oral única de 160 mg de enzalutamida, el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de enzalutamida en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 5% y un 24%, respectivamente, el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 29% y disminuyó un 11%, respectivamente, y el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de enzalutamida en sujetos con insuficiencia grave aumentó un 5% y disminuyó un 41%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 14% y un 19%, respectivamente, el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 14% y disminuyó un 17%, respectivamente, y el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  en sujetos con insuficiencia hepática grave aumentó un 34% y disminuyó un 27%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos.

#### Raza

La mayoría de los pacientes de los estudios clínicos controlados (> 75%) eran de raza caucásica. Según los datos farmacocinéticos de los estudios realizados en pacientes japoneses y chinos con cáncer de próstata, no hay diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre las poblaciones. Los datos disponibles son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de enzalutamida en otras razas.

#### Personas de edad avanzada

No se observó en el análisis farmacocinético en población de edad avanzada un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de enzalutamida.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

El tratamiento de ratones gestantes con enzalutamida dio lugar a un aumento de la incidencia de muertes embriofetales y alteraciones externas y esqueléticas. No se han realizado estudios de fertilidad con enzalutamida, pero en los estudios efectuados 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 realizados 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 fueron reversibles o se resolvieron parcialmente tras un periodo de recuperación de 8 semanas. No se produjeron otras alteraciones importantes en patología clínica o histopatología en ningún otro sistema orgánico, incluido el hígado, en ninguna 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  $^{14}\text{C}$ , 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 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  $^{14}\text{C}$ , 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<sub>24h</sub> ~317  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ), dando lugar a niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica (AUC<sub>24h</sub> ~322  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) en pacientes con CPRCm que recibieron 160 mg diarios.

La dosificación diaria en ratas durante dos años con enzalutamida produjo un aumento en la incidencia de hallazgos neoplásicos. Estos incluyeron el timoma benigno, el fibroadenoma de las glándulas mamarias, el tumor de células de Leydig benigno en los testículos y el papiloma urotelial y carcinoma de vejiga urinaria 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. No se puede descartar la relevancia en humanos del timoma, el adenoma hipofisario y el fibroadenoma de las glándulas mamarias así como el papiloma urotelial y el carcinoma de vejiga urinaria.

Enzalutamida no presentó fototoxicidad *in vitro*.

## **POSOLOGÍA Y FORMA 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 es de 160 mg (cuatro capsulas de 40 mg) en una sola dosis diaria por vía oral.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

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

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

Si un paciente presenta toxicidad de grado  $\geq 3$  o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado  $\geq 2$  y, posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que este 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 a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida 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 enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8

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

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

### **Personas de edad avanzada**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada

### **Insuficiencia hepática**

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

### **Insuficiencia renal**

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



### Población pediátrica

El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC y CPHSm no es apropiado.

### **Forma de administración**

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

### **CONTRAINDICACIONES**

Enzalutamida KEMEX se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo (Enzalutamida) o cualquiera de los componentes de su formulación. Está contraindicado su uso en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

#### ***Riesgo de Crisis epilépticas***

El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas. La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso.

#### ***Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR):***

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibían Enzalutamida. SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR deberá confirmarse mediante estudios de imagen cerebral como resonancia magnética. En estos casos se recomienda interrumpir el tratamiento con Enzalutamida en los pacientes que desarrollen SEPR.

#### ***Segundas neoplasias malignas primarias***

Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes tratados con enzalutamida en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de fase 3, los eventos que se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con enzalutamida, y con una frecuencia mayor que con placebo, fueron cáncer de vejiga (0,3%), adenocarcinoma de colon (0,2%), carcinoma de células transicionales (0,2%) y carcinoma de células transicionales de la vejiga (0,1%).

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si notan signos de sangrado gastrointestinal, hematuria macroscópica u otros síntomas como disuria o urgencia urinaria durante el tratamiento con enzalutamida.

### ***Uso concomitante con otros medicamentos***

Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchas enzimas o transportadores metabólicos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración simultánea de Enzalutamida con Warfina u otros anticoagulantes cumarínicos (metabolizados por el CYP2C9). En caso de ser necesaria la coadministración deben realizarse determinaciones periódicas de la Razón Internacional Normalizada (RIN).

### ***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.

### ***Insuficiencia hepática grave***

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

### ***Enfermedad cardiovascular reciente***

En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI)  $\geq 45\%$ , bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Enzalutamida Kemex 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 pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Enzalutamida Kemex

### ***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, la administración simultánea podría incrementar el riesgo de neutropenia inducida por docetaxel.

### ***Reacciones de hipersensibilidad***

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con Enzalutamida, que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o edema de cara, lengua, labio o faríngeo. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) con enzalutamida. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarles estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas.

## **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

### ***Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida***

#### Inhibidores del CYP2C8

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

#### Inhibidores del CYP3A4

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

#### Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez 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  $C_{m\acute{a}x}$ . No varió Por ello, no es necesario ajustar la dosis de Enzalutamida cuando se administra con inductores del CYP2C8 o CYP3A4.

### **Posibilidad de que Enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos**

#### Inducción enzimática

A su vez, dado que Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente.

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). Algunos transportadores también pueden ser inducidos, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios in vivo han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19. La administración simultánea 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 ensayo 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<sup>2</sup> mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) = 0,882 (IC 90%: 0,767, 1,02)], mientras que la C<sub>máx</sub> 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 es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos.

Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran, entre otros, los siguientes:

- Analgésicos (ej. Tramadol, fentanilo)
- Antibióticos (ej. Claritromicina, Doxiciclina)
- Agentes utilizados en oncología (ej. Cabazitaxel)
- Antitrombóticos (ej. Acenocumarol, Warfarina, clopidogrel)
- Antiepilépticos (ej. Carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (ej. Haloperidol)
- Betabloqueantes (ej. Bisoprostol, propranolol)
- Bloqueantes de canales de calcio (ej. Diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardiacos (ej. Digoxina)
- Corticoides (ej. Dexametasona, prednisolona)
- Antivirales anti-VIH (ej. Indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (ej. Diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunosupresores (p. ej. tacrolimus)
- Inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (ej. Atorvastatina, simvastatina)
- Medicamentos tiroideos (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 de enzalutamida, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida 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, los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. 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  $C_{m\acute{a}x}$  de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  disminuyó un 18%. El AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de cafeína disminuyó un 11% y un 4% respectivamente. No se sugiere realizar ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Enzalutamida.

### Sustratos de la gp-P

Los datos in vitro indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. En un estudio en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de digoxina (sustrato de la sonda de gp-P) antes de enzalutamida y de forma concomitante, se observó en gp-P, en estado estacionario, un efecto inhibitorio leve de enzalutamida (la administración concomitante se realizó después de al menos 55 días de administración de 160 mg de enzalutamida una vez al día). El AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de digoxina aumentaron un 33% y un 17%, respectivamente. Se deben usar con precaución los medicamentos con estrecho margen terapéutico que sean sustratos de gp-P (p. ej. Colchicina, dabigatrán etexilato o digoxina) cuando se administran simultáneamente con enzalutamida puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

### Sustratos de BCRP

En estado estacionario, enzalutamida no causó ningún cambio clínicamente significativo en la exposición a rosuvastatina (sustrato de la sonda de la proteína de resistencia al cáncer de mama, BCRP, por sus siglas en inglés) en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de rosuvastatina antes de enzalutamida y de forma concomitante (la administración concomitante se realizó después de al menos de 55 días de administrar Enzalutamida 160 mg una vez al día. El AUC de Rosuvastatina disminuyó un 14% mientras que la  $C_{max}$  aumento un 6%. No es necesario ajustar la dosis cuando un sustrato BCRP se administra junto con Enzalutamida.

### Sustratos de MRP2, OAT3 y OCT1

Según los datos obtenidos in vitro, no se puede descartar la inhibición de MRP2 (en el intestino), así como la del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y la del transportador de cationes

orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). Teóricamente, la inducción de estos transportadores también es posible, y actualmente el efecto neto se desconoce.

#### Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT

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

#### Efecto de los alimentos sobre la exposición a Enzalutamida

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

### **FERTILIDAD, EMBARAZO, LACTANCIA**

#### **Fertilidad**

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

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

#### **Mujeres en edad fértil**

No hay datos relativos al uso de Enzalutamida en mujeres embarazadas por tanto este medicamento no debe utilizarse en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada.

#### **Anticoncepción hombres y mujeres**

Se desconoce si Enzalutamida y/o sus metabolitos se encuentran presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un 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 un 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 para la reproducción.

#### **Embarazo**

Enzalutamida KEMEX está contraindicada en mujeres. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas

## **Lactancia**

Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna.

Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE MANEJAR VEHÍCULOS Y MAQUINARIAS**

La influencia de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico mientras conducen o utilizan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/ fatigo, sofocos, fracturas, caídas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen enfermedad isquémica cardiaca y crisis epilépticas

Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,5 % de los pacientes tratados con Enzalutamida, el 0,2 % de los pacientes tratados con placebo y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida.

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

### Tabla de reacciones adversas

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

- Muy frecuentes ( $> 1/10$ )
- Frecuentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $> 1/1000$  a  $< 1/100$ )
- Raros ( $> 1/10000$  a  $< 1/1000$  )
- Muy raras ( $< 1/10000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

**Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y post-comercialización.**

<b>Clasificación de órganos según MEDRA</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<b>Poco frecuentes:</b> leucopenia, neutropenia
	<b>No conocida*:</b> trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
	<b>No conocida*:</b> edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo.
Trastornos psiquiátricos	<b>Frecuentes:</b> ansiedad.
	<b>Poco frecuentes:</b> alucinaciones visuales.
Trastornos del sistema nervioso	<b>Frecuentes:</b> cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, disgeusia, síndrome de piernas inquietas
	<b>Poco frecuentes:</b> trastorno cognitivo, crisis epiléptica <sup>‡</sup> .
	<b>No conocida*:</b> síndrome de encefalopatía posterior reversible.
Trastornos cardíacos	<b>Frecuentes:</b> enfermedad isquémica cardíaca <sup>†</sup> .
	<b>No conocida*:</b> prolongación del intervalo QT.
Trastornos vasculares	<b>Muy frecuentes:</b> sofocos, hipertensión
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<b>Frecuentes:</b> ginecomastia.
Trastornos gastrointestinales	<b>No conocida*:</b> náuseas, vómitos, diarrea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<b>Frecuentes:</b> piel seca, prurito.
	<b>No conocida*:</b> eritema multiforme, erupción.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<b>Frecuentes:</b> fracturas <sup>‡</sup> .
	<b>No conocida*:</b> mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<b>Muy frecuentes:</b> astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<b>Muy Frecuentes:</b> caídas.

\* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia post comercialización.



¥ 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.

† Evaluado según las SMQ específicas de “Infarto de miocardio” y “Otras enfermedades isquémicas cardíacas”, incluyendo los siguientes términos preferentes observados al menos en dos pacientes de estudios de 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.

‡ Incluye todos los términos preferentes con la palabra “fractura” en huesos.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Crisis epiléptica*

En los ensayos clínicos controlados hubo 24 (0,5%) de los 4 403 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que cuatro pacientes (0,2%) que recibían placebo y un paciente (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalado de dosis. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas.

En un ensayo de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses.

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

### *Enfermedad isquémica cardíaca*

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron enfermedad isquémica cardíaca el 3,9% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 1,5% de los pacientes tratados con placebo más TDA. Quince (0,4%) pacientes tratados con enzalutamida y 2 (0,1%) pacientes tratados con placebo presentaron un acontecimiento de enfermedad isquémica cardíaca que causó la muerte.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe ningún antídoto para Enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta que su vida media es de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas 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: (01) 962-6666/2247.*

*Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.*

*Optativamente otros centros de intoxicaciones”*

## **PRESENTACIONES**

Frasco conteniendo 120 cápsulas duras de 40 mg.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO.**

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

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°

Laboratorio KEMEX S.A.

**Nazarre 3446-CABA-Argentina**

**Dirección Técnica: Natalia C. Alonso-Farmacéutica**

[farmacovigilancia@kemexlab.com.ar](mailto:farmacovigilancia@kemexlab.com.ar)

[www.kemexlab.com](http://www.kemexlab.com)

**Ultima revisión: sep-23**

Laboratorio Kemex S.A.  
Natalia Alonso  
M.N. 14071  
Directora Técnica

Firmado digitalmente por:  
ALONSO Natalia Carolina

Firmado digitalmente por:  
GONZALEZ Gustavo Horacio

LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

Proyecto de Rótulo Primario

**ENZALUTAMIDA KEMEX**

**ENZALUTAMIDA 40 mg**

Cápsulas Duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada Capsula dura de **Enzalutamida KEMEX** contiene:

Enzalutamida	40,00 mg
Lactosa Monohidrato	517,17 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Butilhidroxitolueno	0,06 mg
Estearato de magnesio	2,77 mg
Dióxido de titanio*	1,00 mg
Gelatina*	119,00 mg

\* Componentes de la cápsula

**Lote: xxx**

**Vencimiento: xxx**

**Presentación:** Contiene 120 cápsulas duras

**Conservación:** Temperatura ambiente menor a 30°C

**MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA”**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°

**Laboratorio Kemex S.A.**

**Nazarre 3446-CABA-Argentina**


**Dirección Técnica: Natalia C. Alonso-Farmacéutica**

[farmacovigilancia@kemexlab.com.ar](mailto:farmacovigilancia@kemexlab.com.ar)

Firmado digitalmente por:  
ALONSO Natalia Carolina

[www.kemexlab.com](http://www.kemexlab.com)

Firmado digital  
GONZALEZ Gustavo Horacio



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

**Proyecto de Rótulo Secundario**

**ENZALUTAMIDA KEMEX**

**ENZALUTAMIDA 40 mg**

Cápsulas Duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada Capsula dura de **Enzalutamida KEMEX** contiene:

Enzalutamida	40,00 mg
Lactosa Monohidrato	517,17 mg
Dióxido de silicio coloidal	5,00 mg
Butilhidroxitolueno	0,06 mg
Estearato de magnesio	2,77 mg
Dióxido de titanio*	1.00 mg
Gelatina*	119.00 mg

\* Componentes de la cápsula

**Lote: xxx**

**Vencimiento: xxx**

**Presentación:** Frasco conteniendo 120 cápsulas duras

**Conservación:** Temperatura ambiente menor a 30°C

**MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA”**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°

**Laboratorio Kemex S.A.**

**Nazarre 3446-CABA-Argentina**

**Dirección Técnica: Natalia C. Alonso-Farmacéutica**

Firmado digitalmente con [comacovigilancia@kemexlab.com](mailto:comacovigilancia@kemexlab.com)  
ALONSO Natalia Carolina

[www.kemexlab.com](http://www.kemexlab.com)

Firmado digital con [comacovigilancia@kemexlab.com](mailto:comacovigilancia@kemexlab.com)  
GONZALEZ Gustavo

  
LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932  
Director Técnico

12 de diciembre de 2023

**DISPOSICIÓN N° 10973**

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

**CERTIFICADO N° 60028**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000645-21-0**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ENZALUTAMIDA 40 mg - CAPSULA DURA

676100



SIERRAS Roberto  
Daniel  
CUIL 20182858685

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 12 DE DICIEMBRE DE 2023.-

**DISPOSICIÓN N° 10973**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 60028**

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: LABORATORIO KEMEX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7386

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ENZALUTAMIDA KEMEX

Nombre Genérico (IFA/s): ENZALUTAMIDA

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

ENZALUTAMIDA 40 mg

**Excipiente (s)**

GELATINA 119 mg CÁPSULA  
 LACTOSA MONOHIDRATO 517,17 mg POLVO  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,77 mg POLVO  
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg POLVO  
 BUTILHIDROXITOLUENO 0,06 mg POLVO  
 DIOXIDO DE TITANIO 1 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA PP CON CIERRE DE SEGURO PARA NIÑOS Y DESECANTE DE SILICA

Contenido por envase primario: 120 CAPSULAS POR FRASCO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

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

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

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

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

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

Código ATC: L02BB04

Acción terapéutica: Antineoplásico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Enzalutamida se encuentra indicado: el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada el tratamiento de hombres 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
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	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
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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



**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000645-21-0



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932