



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

Disposición

Número: DI-2023-5574-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 24 de Julio de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000246-21-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000246-21-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGO SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial HUTUS 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 BIOPROFARMA BAGO SA .

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_VERSION02.PDF / 0 - 14/02/2023 14:56:44, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 30/04/2021 18:18:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 30/04/2021 18:18:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 30/04/2021 18:18:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 30/04/2021 18:18:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 30/04/2021 18:18:04 .

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 BIOPROFARMA BAGO SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 14/02/2023 14:56:44 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 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase 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° 1-0047-2000-000246-21-1

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.07.24 16:07:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE ESTUCHE

HUTUS® **ENZALUTAMIDA 40 mg**

Capsulas blandas

Vía de administración: Oral

Venta Bajo Receta Archivada.
Industria Argentina

Contenido por unidad de venta: Estuche conteniendo 15 blisters con 8 cápsulas blandas cada uno.

Composición

Cada cápsula blanda contiene: Enzalutamida 40 mg. Excipientes: Glicéridos de caproylocaproyl macrogol-8, Butilhidroxianisol y Butilhidroxitolueno. Composición de la cápsula: Gelatina, Solución Sorbitol/Glicerina (50:50), Colorante verde FD y C N°3 (CI 42053), Punzó 4R, Colorante amarillo de quinolina (CI 47005), Dióxido de Titanio, Glicerina, Lecitina de Soja (trazas), Triglicéridos de Cadena Media (trazas) y Tinta negra con base de agua (trazas).

Conservación y almacenamiento: Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

MANTENER ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Lote:

Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma-bago.com.ar

PROYECTO DE ALUMINIO

HUTUS®
Enzalutamida 40 mg

Cápsulas blandas

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma Bagó S.A.
Industria Argentina

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

HUTUS® ENZALUTAMIDA 40 mg

Capsulas blandas

Vía de administración: oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

QUÉ ES HUTUS® (ENZALUTAMIDA) Y PARA QUE SE UTILIZA

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

Cómo actúa HUTUS®

HUTUS® es un medicamento que actúa bloqueando la actividad de unas hormonas llamadas andrógenos (como la testosterona). Al bloquear los andrógenos, la enzalutamida hace que las células del cáncer de próstata dejen de crecer y dividirse.

QUE NECESITA SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

HUTUS® sólo debe ser prescripto por un médico con experiencia en tratamientos de cáncer de próstata. Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico, aún si éstas difieren de la información general que contiene éste prospecto.

No debe tomar éste medicamento si:

- Es alérgico (hipersensible) a la enzalutamida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Está embarazada o puede quedarse embarazada.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **HUTUS®**, si:

- ✓ Está tomando medicamentos para prevenir los coágulos de sangre (p. ej. warfarina, acenocumarol, clopidogrel)
- ✓ Usa quimioterapia como docetaxel
- ✓ Tiene problemas de hígado
- ✓ Tiene problemas de riñón.

Dígale a su médico si tiene alguna de las siguientes afecciones:

Cualquier afección cardíaca o de los vasos sanguíneos, incluidos problemas con el ritmo cardíaco (arritmia), o si recibe tratamiento con medicamentos para estas afecciones. El riesgo de problemas con el ritmo cardíaco puede aumentar con el uso de enzalutamida.

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Convulsiones

Se han comunicado convulsiones de 4 de cada 1000 personas que tomaban enzalutamida y en menos de 1 de cada 1000 de personas que tomaban placebo.

Informe a su médico si está usando un medicamento que pueda causar convulsiones o que pueda aumentar la propensión a sufrir convulsiones.

Si tiene una convulsión durante el tratamiento acuda al médico lo antes posible. El médico podría decidir que usted debe dejar de tomar **HUTUS®**.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se han comunicado casos infrecuentes de PRES, una rara enfermedad, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con enzalutamida. Si tiene convulsiones, un dolor de cabeza que empeora, confusión, ceguera u otros problemas en la visión, póngase en contacto con su médico lo antes posibles.

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe administrarse a niños ni adolescentes.

Toma de HUTUS® con otros medicamentos

Informe a su médico o profesional de la salud si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Necesita saber los nombres de los medicamentos que toma. Lleve consigo una lista de estos para mostrársela a su médico cuando le receten un

nuevo medicamento. No debe empezar ni dejar de tomar ningún medicamento sin antes hablar con el médico que le recetó **HUTUS®**.

Informe a su médico o profesional de la salud si está tomando algunos de los siguientes medicamentos. Cuando se toman al mismo tiempo que enzalutamida, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir convulsiones.

- Determinados medicamentos utilizados para tratar el asma y otras enfermedades respiratorias (p. ej.: aminofilina, teofilina)
- Medicamentos utilizados para tratar determinados trastornos psiquiátricos, como depresión y esquizofrenia (p. ej.: clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, bupropion, litio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina).
- Determinados medicamentos para el tratamiento del dolor (p. ej.: petidina)

Informe a su médico o profesional de la salud si está tomando los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden influir en el efecto de enzalutamida o la enzalutamida 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.: zoldipem)
- Tratar afecciones cardíacas o disminuir la presión arterial (p. ej.: bisoprolol, digoxina, diltiazem, felopidina, nicardipina, nifedipina, propanolol, verapamilo)
- Tratar enfermedades graves relacionadas con la inflamación (p. ej.: dexametasona, prednisolona)
- Tratar la infección por VIH (p. ej.: indinavir, ritonavir)
- Tratar infecciones bacterianas (p. ej.: claritromicina, doxiciclina).
- Tratar trastornos de la glándula tiroidea (p. ej.: levotiroxina)
- Tratar la gota (p. ej.: colchicina)
- Tratar trastornos del estómago (p. ej.: omeprazol)
- Prevenir afecciones cardíaca o accidentes cerebrovasculares (dabigatran etexilato).
- Prevenir el rechazo del trasplante de órganos (p. ej.: tacrolimus)

Enzalutamida podría interferir con algunos medicamentos que se usan para tratar problemas en el ritmo cardíaco (p. ej.: quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o podría aumentar el riesgo de

presentar problemas en el ritmo cardiaco cuando se usa con otros medicamentos (p. ej.: metadona, que se usa para aliviar el dolor y como parte de la desintoxicación de los drogadictos), moxifloxacina (un antibiótico), antipsicóticos que se usan para tratar enfermedades mentales graves).

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

HUTUS® contiene sorbitol

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

HUTUS® no está indicado en las mujeres. La enzalutamida puede ser perjudicial para el feto o puede provocar la pérdida del embarazo si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que puedan quedar embarazadas o que estén amamantando. Es posible que este medicamento afecte a la fertilidad masculina.

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

Conducción y uso de máquinas

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

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Su médico le ha prescrito **HUTUS®** dado que usted padece una condición seria. La enzalutamida le puede ayudar a tratar esa condición.

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

¿Cómo se administra HUTUS®?

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

¿Cómo y cuándo tomar HUTUS®?

Trague las cápsulas blandas enteras con agua.

No mastique, disuelva ni abra las capsulas blandas antes de tragarlas.

HUTUS® se puede tomar con o sin alimentos.

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

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

¿Qué sucede si saltea una dosis?

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

Si olvidó tomar **HUTUS®** durante todo el día, tome la dosis habitual al día siguiente

Si olvidó tomar **HUTUS®** durante más de un día, hable con su médico inmediatamente.

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

¿Qué sucede si deja de tomar HUTUS®?

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

¿Qué sucede si toma más HUTUS® del que debe?

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, **HUTUS®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Convulsiones

Se reportaron convulsiones en 4 de cada 1.000 personas que tomaban enzalutamida y en menos de 1 de cada 1.000 personas que tomaban placebo.

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

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se han comunicado casos infrecuentes de PRES, una enfermedad rara y reversible que afecta al cerebro, en pacientes tratados con enzalutamida. Si tiene convulsiones, un dolor de cabeza que empeora, confusión, ceguera

u otros problemas de la visión, póngase en contacto con su médico lo antes posible.

Otros posibles efectos secundarios son:

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza, caídas, sensación de ansiedad, piel seca, picazón, dificultad para recordar, bloqueo de las arterias del corazón (cardiopatía isquémica), aumento del tamaño de las mamas en los hombres (ginecomastia), síntomas 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, recuentos bajos de glóbulos blancos.

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

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

Atención

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

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIONES

Estuche con frasco conteniendo 120 cápsulas blandas

Estuche con 15 blisters conteniendo 8 cápsulas por cada blister

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a una temperatura entre 15°C y 30°C.
No tome ninguna cápsula blanda que esté dañada o que presente pérdidas o indicios de manipulación.

Las capsulas blandas no deben disolverse ni abrirse.

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247,

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a su médico o al laboratorio:

Bioprofarma Bagó S.A.

Tel.: (011) 4016-6200

e-mail: farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de:

ANMAT

Tel.: 0800-333-1234

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en Avenida Márquez 654/691, Villa Loma Hermosa, Partido de Tres de Febrero, Provincia de Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200 Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:
Código:

Ud. cuenta con el Programa de Soporte a Pacientes PRIORIDAR, de Bioprofarma Bagó.

El programa PRIORIDAR se desarrolló con el objetivo de brindarle apoyo a usted y su familia con la medicación prescrita por su médico. Un equipo de profesionales capacitados lo ayudará a obtener su tratamiento en el menor tiempo posible guiándolo con la documentación necesaria para hacer el trámite de acceso a la medicación. También lo acompañará durante su tratamiento respondiendo sus inquietudes y ayudándolo a renovar el trámite, para así evitar retrasos que puedan afectar la continuidad de su tratamiento.

Ayudarlo es nuestra prioridad, contáctenos a nuestra línea gratuita: 0800-220-7746, por WhatsApp al 11- 4528-9085 o por mail a prioridar@bioprofarma.com

ANGIONO Melina Andrea

Firmado digitalmente por ANC

Melina Andrea

Fecha: 2023.02.14 14:46:28 -03



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

HUTUS® **ENZALUTAMIDA 40 mg**

Capsulas blandas

Vía de administración: oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

El contenido de cada cápsula blanda contiene:

Enzalutamida	40 mg
Glicéridos de caproylocaproyl macrogol-8	904,814499 mg
Butilhidroxianisol	0,0905 mg
Butilhidroxitolueno	0,0950 mg

La cascarilla de cada cápsula blanda contiene:

Gelatina	0,225348 g
Solución de Sorbitol/Glicerina (50:50)	0,112030 g
Colorante verde FD y C N°3 (CI 42053)	0,000011 g
Punzó 4R	0,000017 g
Colorante amarillo de quinolina (CI 47005)	0,000148 g
Dióxido de Titanio	0,006406 g
Glicerina	0,009609 g

Lecitina de Soja, Triglicéridos de Cadena Media y Tinta negra con base de agua en trazas.

ACCION TERAPÉUTICA

Antagonista de hormonas y agentes relacionados antiandrógenos.
Código ATC: L02BB04

INDICACIONES

HUTUS® está indicado para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración.

CARÁCTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Se sabe que el cáncer de próstata es sensible a los andrógenos y responde a la inhibición de la señalización de los receptores androgénicos. Independientemente de que las concentraciones séricas de andrógenos

sean bajas o incluso indetectables, la señalización de los receptores androgénicos sigue favoreciendo la progresión de la enfermedad. La estimulación del crecimiento de la célula tumoral a través del receptor androgénico requiere localización nuclear y unión al ADN. La enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos de la vía de señalización del receptor androgénico. La enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos y, por consiguiente, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado del ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrogenos. El tratamiento con enzalutamida reduce el crecimiento de las células de cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión tumoral. En estudios preclínicos, la enzalutamida carece de actividad agonista de los receptores androgénicos.

Farmacocinética

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

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

Absorción

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

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

Distribución

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

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

Metabolismo

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

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

Eliminación

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

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

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

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

Linealidad

No se observan desviaciones importantes en el intervalo de dosis de 40 mg a 160 mg con respecto a la proporcionalidad de la dosis. Los valores de la C_{max} de la enzalutamida y su metabolito activo en estado de equilibrio en pacientes concretos permanecieron constantes durante más de un año de terapia prolongada, lo que indica una farmacocinética lineal en función del tiempo una vez que se alcanza el estado de equilibrio.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con una creatinina sérica > 117 $\mu\text{mol/l}$ (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) ≥ 30 ml/min (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). No se ha evaluado el uso de la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) ni con enfermedad renal en fase terminal y se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que la enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatorio continua.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto marcado en la exposición total a la enzalutamida o a su metabolito activo. La vida media de la enzalutamida, sin embargo, fue el doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los controles sanos (10,4 días frente a 4,7 días), lo cual esta posiblemente relacionado con un aumento en la distribución tisular.

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

Raza

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

Ancianos

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

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

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

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

Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8

Se debe evitar, en lo posible, el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP2C8. Si se debe administrar de manera concomitante a un paciente un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración concomitante del inhibidor potente de CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor potente de CYP2C8.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Pacientes pediátricos

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

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

Mujeres que estén o puedan quedar embarazadas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de convulsiones

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un potente inductor enzimático que puede producir la pérdida de eficacia de muchos medicamentos utilizados habitualmente. Por

lo tanto, se deben revisar los medicamentos concomitantes cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida. En general, se debe evitar el uso concomitante de la enzalutamida con medicamentos que son sustratos sensibles de muchas enzimas metabolizadoras o transportadores, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y si no es posible realizar ajustes de dosis fácilmente en función de la supervisión de la eficacia o las concentraciones plasmáticas.

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática grave

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

Enfermedad cardiovascular reciente

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

Uso de quimioterapia

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

Excipientes

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

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad manifestadas por síntomas tales como erupción cutánea o edema en el rostro, la lengua, los labios o la faringe con la enzalutamida.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinas

Enzalutamida influye en la capacidad para conducir y utilizar maquinas, que puede manifestarse como eventos psiquiátricos y neurológicos, incluidas convulsiones. Los pacientes deber ser advertidos del posible riesgo de presentar un evento psiquiátrico o neurológico al conducir o utilizar maquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de la enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

Interacciones medicamentosas

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen las exposiciones a la enzalutamida

Inhibidores de CYP2C8

CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Luego de la administración oral del inhibidor potente de CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida aumento el 326%, mientras que la C_{max} de la enzalutamida disminuyo el 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumento el 77% mientras que la C_{max} disminuyo el 19%. Se deben evitar o se deben usar con precaución los inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej. gemfibrozilo) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar de manera concomitante a los pacientes un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe disminuir a 80 mg una vez al día.

Inhibidores de CYP3A4

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

Inductores de CYP2C8 y CYP3A4

Luego de la administración oral de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado de CYP2C8 e inductor potente de CYP3A4, a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida mas el metabolito activo disminuyo el

37%, mientras que la C_{max} permaneció inalterada. No es necesario ajustar la dosis al administrar **HUTUS®** de manera concomitante con inductores de CYP2C8 o CYP3A4.

Posibilidad de que la enzalutamida afecte las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática

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

Estudios *in vivo* han demostrado que la enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. La administración concomitante de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles de CYP a pacientes con cáncer de próstata produjo una disminución del 86% del AUC del midazolam (sustrato de CYP3A4), del 56% del AUC de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) y del 70% del AUC del omeprazol (sustrato de CYP2C19). También es posible que se haya producido la inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico en pacientes con CRPC metastásico, enzalutamida (160 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó el 12% [cociente de las medias geométricas (GMR) = 0,882 (CI del 90%: 0,767; 1,02)], mientras que la C_{max} disminuyó el 4% [GMR = 0,963 (CI del 90%: 0,834; 1,11)].

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

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

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

Es posible que todo el potencial de inducción de la enzalutamida no se produzca hasta aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, cuando se alcanzan las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de la enzalutamida, aunque algunos efectos de inducción pueden ser evidentes antes. Se debe evaluar a los pacientes que toman medicamentos que son sustratos de CYP2B6; CYP3A4, CYP2C9; CYP2C19 o UGT1A1 para detectar la posible pérdida de efectos farmacológicos (o el aumento de los efectos en casos donde se formen metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida y se debe considerar el ajuste de la dosis cuando corresponda. Teniendo en cuenta la vida media prolongada de la enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Puede ser necesaria una disminución gradual de la dosis del medicamento concomitante cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida.

Sustratos de CYP1A2 de CYP2C8

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

Sustratos de la P-gp

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

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

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

Efectos de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

La enzalutamida no está indicada en mujeres

La enzalutamida está contraindicada en mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas.

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Datos preclínicos sobre seguridad

El tratamiento con enzalutamida en ratas hembras preñadas produjo una mayor incidencia de muertes embriofetales y cambios externos y óseos. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción con enzalutamida, pero en los estudios en ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas) se observó atrofia, aspermia/hipospermia e hipertrofia/hiperplasia en el aparato reproductor, en consonancia con la actividad farmacológica de enzalutamida. En estudios en ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), los cambios en los órganos reproductores relacionados con la enzalutamida fueron disminuciones del peso de los órganos con atrofia de la próstata y del epidídimo. En ratones (4 semanas) y perros (39 semanas), se observó hipertrofia y/o hiperplasia de las células de Leydig. Otros cambios en los tejidos reproductores fueron hipertrofia/hiperplasia de la hipófisis y atrofia de las vesículas seminales en ratas e hipospermia testicular y degeneración de los túbulos seminíferos en perros. Se observaron diferencias en función del sexo en las glándulas mamarias de la rata (atrofia en el macho e hiperplasia lobular en la hembra). Los cambios en los órganos reproductores en ambas especies fueron consecuentes con la actividad farmacológica de la enzalutamida y se revirtieron o se resolvieron parcialmente después de un periodo de recuperación de 8 semanas. No hubo otros cambios importantes en la biología clínica o histopatología en ningún otro sistema de órganos, incluido el hígado, en ninguna de las especies.

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

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

La enzalutamida fue negativa para la genotoxicidad en una serie de pruebas habituales *in vitro* e *in vivo*. En un estudio de 6 meses de duración en ratones transgénicos rasH2, la enzalutamida no presentó potencial carcinogénico (ausencia de hallazgos neoplásicos) en dosis de hasta 20 mg/kg por día (AUC24h, aproximadamente 317 mcg.h/ml), lo cual generó niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica (AUC24h 322 mcg.h/ml) en pacientes con mCRPC que recibían 160 mg, por día. La administración diaria de enzalutamida a ratas durante dos años en dosis de 10 – 100 mg/kg/día produjo un aumento en la incidencia de distintos tipos de tumores, la mayoría benignos. De ellos, los más prominentes fueron tumores benignos de las células de Leydig, papiloma de vejiga y carcinoma de vejiga urinaria. Se espera la aparición de tumores benignos de las células de Leydig de acuerdo con las propiedades farmacológicas de este fármaco antiandrogénico, y no se consideran pertinentes para los seres humanos. Se espera la aparición de papiloma de vejiga y carcinoma de la vejiga urinaria debido a la irritación local y continua del epitelio causada por cristales o cálculos en la orina de las ratas. Otros tumores, que también pueden estar relacionados con la farmacología primaria, incluyen fibroadenoma de las glándulas mamarias y timoma benigno en los machos, tumores benignos de las células de la granulosa en los ovarios de las hembras y adenoma de la hipófisis *pars distalis* en ambos sexos. Los niveles de exposición alcanzados en este estudio en las ratas macho a la semana 26 en dosis de 100 mg/kg por día para la enzalutamida más sus metabolitos activos M1 y M2 (AUC24: enzalutamida aproximadamente 457 mcg.h/ml, M1 aproximadamente 321 mcg.h/ml, M2 aproximadamente 35 mcg.h/ml) fueron inferiores o similares a los de los pacientes con cáncer de próstata que recibían la dosis recomendada (160 mg/día) de enzalutamida (AUC24: enzalutamida aproximadamente 322 mcg.h/ml, M1 aproximadamente 193 mcg.h/ml, M2 aproximadamente 278 mcg.h/ml). La enzalutamida no fue fototóxica *in vitro*.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); infrecuentes ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy infrecuentes ($< 1/10.000$); frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos controlados y posteriores a la comercialización.

Categoría de órgano, aparato o sistema según MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia Desconocida ^a : trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Desconocida ^a : edema del rostro, lengua, labios y faringe.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, deterioro de la memoria, amnesia, perturbación de la atención, síndrome de piernas inquietas. Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsiones ^b Desconocida ^a : síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardiacos	Frecuente: cardiopatía isquémica ^c
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Desconocida ^a : náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito Desconocida ^a : erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Muy frecuentes: fracturas ^d Desconocida ^a : mialgia, calambres

conjuntivo	musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos	Frecuentes: caídas.

^a Informes espontáneos de la experiencia posterior a la comercialización.

^b Según la evaluación por SMQ estrecho de "convulsiones" que incluye convulsiones, convulsiones tónico clónicas generalizadas, convulsiones complejas parciales y estado epiléptico. Esto incluye casos poco frecuentes de convulsiones con complicaciones que ocasionan la muerte.

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

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

Descripción de reacciones adversas selectas

Convulsiones

En estudios clínicos controlados, 13 (0,4%) de los 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron convulsiones, mientras que un paciente (< 0,1%) que recibió placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida presentaron una convulsión. La dosis parece ser un factor predictivo importante del riesgo de convulsiones, como se refleja en los datos preclínicos y en los datos de un estudio de aumento de la dosis. En los estudios clínicos controlados, se excluyeron los pacientes con factores de riesgo de convulsiones o con convulsiones previas.

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

No se conoce el mecanismo por el cual la enzalutamida puede disminuir el umbral de convulsiones, pero podría estar relacionado con datos obtenidos

de estudios *in vitro* que indican que la enzalutamida y su metabolito activo se unen al canal de cloro activado por GABA y pueden inhibir su actividad.

Cardiopatía isquémica

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247,

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Estuche con frasco conteniendo 120 cápsulas blandas

Estuche con 15 blisters conteniendo 8 cápsulas por cada blíster

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a una temperatura entre 15°C y 30°C.

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

Las capsulas blandas no deben disolverse ni abrirse.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no esta mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de

ANMAT

0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en Avenida Márquez 654/691, Villa Loma Hermosa, Partido de Tres de Febrero, Provincia de Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disposición N°

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200 Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Código:

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO
ETIQUETA DE FRASCOS PEAD**

HUTUS®
ENZALUTAMIDA 40 mg

Cápsulas blandas

Vía de administración: Oral

Consérvese en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

BIOPROFARMA BAGO S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vencimiento:

PROYECTO DE ESTUCHE

HUTUS®
ENZALUTAMIDA 40 mg

Cápsulas blandas

Vía de administración: Oral

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Contenido por unidad de venta: Frasco conteniendo 120 cápsulas blandas.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene: Enzalutamida 40 mg. Excipientes: Glicéridos de caproylocaproyl macrogol-8, Butilhidroxianisol y Butilhidroxitolueno. Composición de la cápsula: Gelatina, Solución Sorbitol/Glicerina (50:50), Colorante verde FD y C N°3 (CI 42053), Punzó 4R, Colorante amarillo de quinolina (CI 47005), Dióxido de Titanio, Glicerina, Lecitina de Soja (trazas), Triglicéridos de Cadena Media (trazas) y Tinta negra con base de agua (trazas).

Conservación y almacenamiento: Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

MANTENER ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Lote:

Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma-bago.com.ar



ANGIONO Melina Andrea
CUIL 27291692007



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

27 de julio de 2023

DISPOSICIÓN N° 5574

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

CERTIFICADO N° 59907

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000246-21-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ENZALUTAMIDA 40 mg - CAPSULA BLANDA

674271



BARLARO Claudia
Alicia
CUIL 27142711139

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, 27 DE JULIO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 5574

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59907

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: BIOPROFARMA BAGO SA

N° de Legajo de la empresa: 7135

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: HUTUS

Nombre Genérico (IFA/s): ENZALUTAMIDA

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA BLANDA

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)
GLICERINA 0,009609 g CUBIERTA CAPSULA BLANDA DIOXIDO DE TITANIO 0,006406 g CUBIERTA CAPSULA BLANDA GELATINA 0,225348 g CUBIERTA CAPSULA BLANDA PUNZO 4 R 0,000017 g CUBIERTA CAPSULA BLANDA SOLUCION SORBITOL / GLICERINA (50:50) 0,11203 g CUBIERTA CAPSULA BLANDA COLORANTE VERDE FD Y C N°3 (CI 42053) 0,000011 g CUBIERTA CAPSULA BLANDA COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,000148 g CUBIERTA CAPSULA BLANDA BUTILHIDROXIANISOL 0,0905 mg CAPSULA BLANDA BUTILHIDROXITOLUENO 0,095 mg CAPSULA BLANDA GLICERIDOS DE CAPRYLOCAPROYL MACROGOL-8 904,814 mg CAPSULA BLANDA TINTA NEGRA CON BASE DE AGUA (IMPRESION) trazas LECITINA DE SOJA trazas TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA trazas

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR) - FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: 120 CAPSULAS BLANDAS POR FRASCO

ALTERNATIVAMENTE 8 CAPSULAS BLANDAS CADA BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE X 15 BLÍSTER DE 8 CAPSULAS BLANDAS C/U

ESTUCHE CON FRASCO X 120 CAPSULAS BLANDAS C/U

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

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

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

Código ATC: L02BB04

Acción terapéutica: Antagonista de hormonas y agentes relacionados antiandrogenos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: HUTUS® está indicado para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración

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
CATALENT ARGENTINA SAIC	DI-2023-643-APN-ANMAT#MS	AV. MARQUEZ 654/691, VILLA LOMA HERMOSA, PARTIDO DE TRES DE FEBRERO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES	BARRIO CHURRUCA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX SA	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

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
(C1087AA1), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA BAGO SA	11282/16 y 8803/17	TERRADA 1270	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: 1-0047-2000-000246-21-1



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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