



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

Disposición

Número: DI-2019-2975-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 29 de Marzo de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000150-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000150-18-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX 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 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 GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX 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 ZALUTEX 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 ELEA PHOENIX S.A.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 26/02/2019 13:56:43, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 26/02/2019 13:56:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 14/02/2019 14:23:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 14/02/2019 14:23:53.

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 ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION06.PDF / 0 - 22/03/2019 15:33:32 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION07.PDF / 0 - 22/03/2019 15:33:32 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION08.PDF / 0 - 22/03/2019 15:33:32 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION09.PDF / 0 - 22/03/2019 15:33:32 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION10.PDF / 0 - 22/03/2019 15:33:32 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION11.PDF / 0 - 22/03/2019 15:33:32 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° 1-0047-2000-000150-18-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.03.29 16:25:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.29 16:25:52 -0300

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ZALUTEX ENZALUTAMIDA 40 mg

Cápsulas duras

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

- Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.
- No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.
- Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es **Zalutex** y para qué se utiliza?
2. Antes de utilizar **Zalutex**
3. ¿Cómo tomar **Zalutex**?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **Zalutex** ?
5. Conservación de **Zalutex**
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es **Zalutex** y para qué se utiliza?

Enzalutamida es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de cáncer de próstata que ha dejado de responder a otros tratamientos que disminuyen la testosterona (terapia de deprivación de andrógenos).

Es un medicamento que actúa bloqueando la actividad de unas hormonas llamadas andrógenos como la testosterona. Al bloquear los receptores para los andrógenos, la Enzalutamida detiene el crecimiento y división de las células cancerosas de la próstata.

2. Antes de utilizar Zalutex

Qué personas no deben utilizar Zalutex

- Si es alérgico a la Enzalutamida o a cualquier otro componente de este medicamento.
- Mujeres embarazadas o mujeres con posibilidades de embarazo no deben utilizar Enzalutamida
- No debe ser utilizado en menores de 18 años.

Antes de iniciar el tratamiento con Zalutex Ud. debe conocer la siguiente información:

Convulsiones

Se han comunicado convulsiones en 4 de cada mil pacientes que tomaban este medicamento. A continuación se lista una serie de situaciones que pueden aumentar el riesgo de sufrir convulsiones cuando se toma Enzalutamida:

- Si anteriormente sufrió convulsiones.
- Si sufrió una lesión grave en la cabeza o tiene antecedentes de traumatismo craneal.
- Si ha tenido o tiene un tumor cerebral o cáncer que se haya extendido al cerebro.
- Si consume habitualmente o de vez en cuando cantidades elevadas de alcohol.
- Si está tomando medicamentos que aumenten el riesgo de sufrir convulsiones.
- Si tiene o ha tenido una lesión del tipo accidente cerebrovascular.

Si tiene una crisis epiléptica durante el tratamiento, consulte a su médico lo antes posible. Debido al riesgo de sufrir convulsiones asociado al uso de Enzalutamida puede existir cierto riesgo al manejar vehículos o maquinarias, donde la pérdida repentina del conocimiento puede causar daño grave a ellos mismos como a las demás personas.

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.

Enzalutamida 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.

Enzalutamida puede afectar la fertilidad masculina: Si tiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil debe utilizar preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y en los tres meses posteriores a la última toma del medicamento.

Cápsula deshumidificadora: el envase de Zalutex contiene una cápsulas deshumidificadora para la mejor conservación de la medicación, ésta no debe ingerirse, ni retirarse del envase.

Antes de iniciar el tratamiento su médico necesita conocer: Si ud. está tomando medicamentos para evitar la formación de coágulos sanguíneos (como por ejemplo warfarina, acenocumarol).

- Si ud. está recibiendo quimioterapia con docetaxel.
- Si ud. tiene alguna enfermedad en el hígado.
- Si ud. tiene alguna enfermedad de los riñones.
- Si ud. presenta 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.
- Si ud. es alérgico a enzalutamida, o alguno de los componentes de la formulación estos podrían provocarle erupción o inflamación de cara, lengua, labios o garganta. Si ud. sabe que es alérgico a ellos, no tome Zalutex. Medicación que esté tomando: Es importante que comunique a su médico o farmacéutico que medicamento está tomando, que ha tomado recientemente o que podría tener que tomar, incluidos los medicamentos recetados, los de venta libre, las vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos que se listan, ya que pueden aumentar el riesgo de sufrir convulsiones cuando se toman a la vez que Enzalutamida, pueden modificar el efecto de la Enzalutamida o la Enzalutamida puede modificar el efecto de los otros medicamentos:

- Algunos 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)
- Algunos medicamentos para el tratamiento del dolor (p. ej. Petidina, fentanilo, tramadol)

Otros medicamentos podrían influir en el efecto de la enzalutamida o ésta influir sobre el efecto de los medicamentos, comunique a su médico si está recibiendo medicamentos 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, prednisolona)
- 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 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 o de cualquier otro medicamento que esté tomando.

3. ¿Cómo tomar Zalutex ?

Siga las instrucciones de administración indicadas por su médico, respetando la hora de administración del medicamento, la dosis y el tiempo de duración del tratamiento. En caso de duda consulte nuevamente a su médico o farmacéutico. No interrumpa el tratamiento, a menos que su médico se lo indique.

- La dosis recomendada es 160 mg (cuatro cápsulas), tomadas al mismo tiempo una vez al día, a la misma hora cada día.
- Verifique que las cápsulas tengan igual aspecto antes de tragarlas. El envase contiene una cápsula deshumificadora que no debe ingerirse, tragarse ni masticarse.
- Trague las cápsulas de Zalutex, enteras con agua.
- No disuelva, no mastique ni abra las cápsulas antes de tragarlas.
- Puede tomar las cápsulas con o sin alimentos.

Si olvidó tomar Zalutex

Si olvidó tomar una dosis de Enzalutamida a la hora habitual, tome la dosis habitual en cuanto recuerde.

Si olvidó tomar una dosis de Enzalutamida durante todo el día anterior tome la dosis habitual al día siguiente. No duplique dosis para compensar la dosis olvidada.

Si olvidó tomar una dosis de Enzalutamida durante más de un día, consulte a su médico.

Si toma más Zalutex del que debe

Si toma más cápsulas de las recetadas deje de tomar Enzalutamida y contacte a su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones u otros efectos adversos.

En caso de sobredosis, deje de tomar Enzalutamida y comuníquese con su médico.

En caso de sobredosis, acuda al servicio de emergencias y lleve consigo el envase y el prospecto del medicamento.

Ante la eventualidad de una ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual, consulte a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

- **HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247**
- **HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777**
- **CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160**
- **Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532**

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Zalutex ?

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

Convulsiones (pueden afectar hasta 4 de cada 1.000 personas),

El riesgo de sufrir convulsiones aumenta con:

- Si toma una dosis de este medicamento superior a la recomendada
- Si toma determinados medicamentos o si presenta un riesgo mayor al habitual de sufrir convulsiones.

Si tiene convulsiones, acuda a su médico lo antes posible. Su médico podría decidir que ud. deje de tomar Enzalutamida.

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) es una enfermedad rara (1 de cada 1.000 personas en tratamiento), reversible, que afecta al cerebro. Se han comunicado casos raros de SEPR, en pacientes tratados con Enzalutamida. El SEPR puede producir convulsiones, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión. Contacte a su médico lo antes posible.

Otros posibles efectos adversos incluyen (junto con la frecuencia):

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

cansancio, dolor de cabeza, sofocos, presión arterial alta.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): caídas, fracturas de huesos, sensación de ansiedad, piel seca, picor, dificultad para recordar, 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.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): alucinaciones, dificultad para pensar con claridad, recuento bajo de glóbulos blancos, recuento bajo de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos.

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 cutánea, vómitos, hinchazón de los labios, lengua y/o garganta, disminución del número de plaquetas en sangre (lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma), diarrea.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el área de farmacovigilancia de laboratorio Elea Phoenix, comunicándose al 0800-333-3532.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zalutex.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

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

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 30°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zalutex

El principio activo es Enzalutamida.

Cada cápsula blanda contiene: Enzalutamida 40 mg.

Excipientes: polietilenglicol 6000, gelatina incolora, dióxido de silicio coloidal, dióxido de titanio, butilhidroxitolueno

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

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

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al Centro de Atención al Cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud.

Certificado N° xxxxx

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avda Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia de Bs As

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Elaborado en Parque Industrial Tigre, Austria Norte 1277, (1618) Troncos del Talar Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Fecha de última revisión:


anmat

TORRES Veronica Gabriela
CUIL 27255374821


anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Página 8 de 8

ZALUTEX
ENZALUTAMIDA 40 mg

Cápsulas duras

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula blanda contiene: Enzalutamida 40 mg. Excipientes: polietilenglicol 6000, gelatina incolora, dióxido de silicio coloidal, dióxido de titanio, butilhidroxitolueno.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Tratamiento antineoplásico hormonal, terapia antineoplásica endócrina.

Código ATC: L02BB04

INDICACIONES:

ZALUTEX se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción

Enzalutamida inhibe los receptores de andrógenos actuando sobre diferentes etapas de la vía de señalización. Además de inhibir competitivamente el acople de andrógenos al receptor, dificulta la traslocación nuclear de los receptores androgénicos. No presenta actividad androgénica. Su metabolito activo principal es N-desmetil enzalutamida y presenta actividad in vitro similar a la enzalutamida.

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

Farmacocinética

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

Absorción

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

Distribución

Estudios realizados con monodosis oral, estimaron un volumen de distribución de 110 L, lo que indica amplia distribución extravascular. Estudios en roedores mostraron que atraviesa la barrera hematoencefálica. Enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas en un 97 a 98%, principalmente a la albúmina. El metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas en un 95%. No hubo desplazamiento de la unión a proteínas entre Enzalutamida y otros fármacos de alta unión (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) *in vitro*.

Metabolismo y eliminación

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

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

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

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Se han realizado estudios clínicos con Enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B y C de Child Pugh) comparando con controles sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave el AUC del metabolito activo N-desmetil Enzalutamida fue similar a la encontrada en sujetos normales, por lo que no es necesario el ajuste en insuficiencia leve y moderada, aunque se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Esto se debe a que otros estudios mostraron un incremento de Enzalutamida libre del 34% del AUC con un descenso del 27% del metabolito activo libre en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Género

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

Raza

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

Personas de edad avanzada

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

Este medicamento no debe partirse ni masticarse.

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

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

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

Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2 , y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

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

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

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

Uso en poblaciones especiales:

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática:

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

Enzalutamida no está indicada para su uso en niños.

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

CONTRAINDICACIONES:

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

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

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

ADVERTENCIAS:

Riesgo de convulsiones

En pacientes que hayan padecido convulsiones o con factores predisponentes como lesiones cerebrales, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios o metastáticos o alcoholismo, se debe tener precaución en el uso de Enzalutamida.

Asimismo, el riesgo de convulsiones puede ser mayor en pacientes que consuman medicamentos que desciendan el umbral epiléptico.

En caso de que los pacientes sufrieran crisis epilépticas, la decisión de continuar o no el tratamiento deberá evaluarse de acuerdo al caso clínico.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

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

Uso concomitante con cumarínicos

Se recomienda no administrar en forma concomitante Enzalutamida con warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos (metabolizados por el CYP 2C9. En caso de ser necesaria la coadministración deben realizarse determinaciones periódicas de la Razón Internacional Normalizada (RIN).

PRECAUCIONES:

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática grave

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

Enfermedad cardiovascular reciente

No se realizaron estudios incluyendo pacientes con infarto de miocardio ocurrido con menos de 6 meses de antelación, o en pacientes con angina inestable durante los últimos

3 meses. No fueron incluidos pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda menor del 45%, ni pacientes con bradicardia o hipertensión no controlada. Esto debe tenerse en cuenta en caso de prescribirse Enzalutamida.

Hipertensión arterial

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

Prolongación del intervalo QT

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

Uso concomitante con otros medicamentos

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

Uso con quimioterapia

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

Caídas / fracturas no patológicas

En dos estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo se produjeron caídas (o lesiones relacionadas con caídas) en un 9% de los pacientes tratados con Enzalutamida y en un 4% en los pacientes tratados con placebo. Las caídas no estaban relacionadas con pérdida de conocimiento ni con convulsiones. Las lesiones por caídas fueron más graves en el grupo de pacientes tratados con Enzalutamida y consistieron en fracturas no patológicas, lesiones articulares y hematomas.

Las caídas en el grupo tratado con Enzalutamida ocurrieron en su mayoría dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. En ambos grupos (Enzalutamida y placebo) la frecuencia de caídas aumento con la edad de los pacientes. Si bien se desconoce el factor causal común de las caídas, las mismas se atribuyeron a diversos factores, como debilidad por privación de andrógenos o uso concomitante de otros medicamentos. La mayoría de las caídas fue catalogada como accidental o mecánica y coincidió con una tendencia al aumento de las fracturas no patológicas que se informaron después de 6 meses de tratamiento. Aproximadamente 50% de los pacientes con fracturas no patológicas, habían sufrido una caída durante los 14 días anteriores. A su vez, las caídas y fracturas no patológicas asociadas fueron algo mas frecuentes con los mayores tiempos de exposición al tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a Enzalutamida

Inhibidores de CYP2C8

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

Inhibidores del CYP3A4

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

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

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

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

Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan pueden disminuir el nivel plasmático de Enzalutamida pudiendo requerir un aumento de dosis de ésta, si no puede evitarse el uso concomitante de estos inductores enzimáticos.

Posibilidad de que Enzalutamida modifique la exposición a otros medicamentos:

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

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

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

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

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

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

- Analgésicos (ej. Tramadol, fentanilo).
- Antibióticos (ej. Claritromicina, doxiciclina).
- Agentes utilizados en oncología (ej. Cabazitaxel).

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

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

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

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

Sustratos de la gp-P

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

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

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

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

Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT

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

Efecto de los alimentos sobre la exposición a Enzalutamida

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Teniendo en cuenta los estudios de toxicidad en animales ZALUTEX 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 debe utilizarse en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada

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

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

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

Efectos sobre la capacidad de manejar vehículos y maquinarias

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

Carcinogénesis, mutagénesis y fototoxicidad

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

En el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) Enzalutamida no indujo mutaciones.

Enzalutamida resultó no clastogénica tanto en el ensayo citogenético in vitro con células de linfoma de ratón como en el ensayo in vivo de micronúcleos de ratón.

Enzalutamida resultó ser no fototóxica en estudios in vitro.

REACCIONES ADVERSAS:

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

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

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

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

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

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

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

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y post-comercialización

Clasificación de órganos según MEDRA	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	poco frecuentes: leucopenia, neutropenia no conocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	no conocida*: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos generales	muy frecuentes: astenia/fatiga
Trastornos psiquiátricos	frecuentes: ansiedad poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes: cefalea frecuentes: alteración de la memoria,

	amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas poco frecuentes: trastorno cognitivo, crisis epiléptica no conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica No conocida*: prolongación del intervalo QT
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos vasculares	muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	no conocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes: piel seca, prurito no conocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuentes: fracturas** no conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia post comercialización.

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

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

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

Trastornos gastrointestinales: vómitos

Trastornos neurológicos: síndrome de encefalopatía posterior reversible (SERP)

Trastornos del tejido subcutáneo: erupción

Hallazgos de laboratorio

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

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

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

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

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 su vida media es de 5,8 días. Tras una sobredosis, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones.

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

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

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

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

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532

PRESENTACIÓN:

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 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.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud.

Certificado N° xxxxx

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avda Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia de Bs As

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Elaborado en Parque Industrial Tigre, Austria Norte 1277, (1618) Troncos del Talar

Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Fecha de última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



anmat

TORRES Veronica Gabriela
CUIL 27255374821



anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472



anmat

Página 17 de 17

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
ZALUTEX, Enzalutamida 40mg, Cápsulas duras
Proyecto de Rótulo Primario

Laboratorio
ELEA
PHOENIX

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

ZALUTEX
ENZALUTAMIDA 40mg

Lote:

Vencimiento:


anmat

BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253


anmat

VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

ZALUTEX
ENZALUTAMIDA 40 mg
Capsulas Duras

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula blanda contiene: Enzalutamida 40 mg. Excipientes: polietilenglicol 6000, gelatina incolora, dióxido de silicio coloidal, dióxido de titanio, butilhidroxitolueno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 30°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN:

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

**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.**

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud.

Certificado N° xxxxx

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avda Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia de Bs As

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico

Elaborado en Parque Industrial Tigre, Austria Norte

Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113
Froncos del Talar



Lote:
Vencimiento:
BELAY Maria Bernarda
CUIL 27293789253



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

1 de abril de 2019

DISPOSICIÓN N° 2975

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

CERTIFICADO N° 58938

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000150-18-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
ENZALUTAMIDA 40 mg - CAPSULA DURA	655768



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956

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

Buenos Aires, 29 DE MARZO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 2975

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58938

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 ELEA PHOENIX S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ZALUTEX

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)

POLIETILENGLICOL 6000 599,94 mg GRANULADO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 10 mg GRANULADO
BUTILHIDROXITOLUENO 0,06 mg GRANULADO
DIOXIDO DE TITANIO 0,0804 mg CÁPSULA
GELATINA 121,92 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 Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: 120 CAPSULAS DURAS +CAPSULA DESHUMIDIFICADORA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

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

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Código ATC: L02BB04

Acción terapéutica: Tratamiento antineoplásico hormonal.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ZALUTEX se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes 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
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43, AVELLANEDA	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	1545/17	LAPRIDA 43, AVELLANEDA	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	1545/17	LAPRIDA 43, AVELLANEDA	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Expediente N°: 1-0047-2000-000150-18-7



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

