



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

**Disposición**

**Número:** DI-2023-8609-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 17 de Octubre de 2023

**Referencia:** 1-0047-2000-000636-22-2

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000636-22-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

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

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar 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 MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial EZALUTA 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 MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 31/10/2022 14:25:48, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 31/10/2022 14:25:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 28/09/2022 16:06:48, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 28/09/2022 16:06:48 .

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 MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 17/05/2023 11:49:18 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. 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° 1-0047-2000-000636-22-2

nm

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.10.17 13:27:10 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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



## PROYECTO DEL RÓTULO SECUNDARIO (ESTUCHE)

Industria Argentina

Contenido 120 cápsulas

### EZALUTA

### ENZALUTAMIDA 40 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Nº de lote y Fecha de vencimiento:

#### Composición

Cada cápsula dura contiene:

Enzalutamida 40 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 507,17 mg, Dióxido de silicio coloidal 5,00 mg, Butilhidroxitolueno 0,06 mg, Estearato de magnesio 2,77 mg,

Cápsula: Dióxido de titanio 1,019 mg, Gelatina c.s.p. 119,8 mg

**Posología y modo de uso:** Ver prospecto adjunto.

**“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.**

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

**“MEDICAMENTO LIBRE DE GLUTEN”**

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30° C, en su envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629-Int 104-109

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)



SAEZ Gabriel en:  
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



## **PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **EZALUTA**

#### **ENZALUTAMIDA 40 mg**

Cápsulas duras

Vía de administración: oral

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

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

#### **Contenido del prospecto**

- 1.-Qué es EZALUTA y para qué se utiliza
- 2.-Qué necesita saber antes de empezar a tomar EZALUTA
- 3.-Cómo tomar EZALUTA
- 4.-Posibles efectos adversos
- 5.-Conservación de EZALUTA
- 6.-Contenido del envase e información adicional

#### **1.-Qué es EZALUTA y para qué se utiliza**

EZALUTA es un medicamento que contiene enzalutamida y se utiliza para el tratamiento de cáncer de próstata que ha dejado de responder a otros

tratamientos que disminuyen la testosterona (terapia de privación de andrógenos).

### **Cómo actúa**

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

## **2.-Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ezaluta**

### **No tome EZALUTA**

- Si es alérgico a enzalutamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está embarazada o puede quedarse embarazada (ver "Embarazo, lactancia y fertilidad").
- No debe ser utilizada en menores de 18 años.

### **Advertencias y precauciones**

#### Crisis epilépticas

Se han comunicado crisis epilépticas en 5 de cada 1 000 personas que tomaban enzalutamida, y en menos de una de cada 1 000 personas que tomaban placebo (ver "Uso de EZALUTA con otros medicamentos" más adelante y "Posibles efectos adversos" en sección 4).

Si está tomando un medicamento que puede causar crisis epilépticas o que puede aumentar la predisposición a tener crisis epilépticas (ver a continuación "Otros medicamentos y EZALUTA").

Si tiene una crisis epiléptica durante el tratamiento:

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

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

Se han comunicado casos raros de SEPR, una enfermedad, rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con enzalutamida. Si tiene una crisis epiléptica, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible. (Ver también sección 4 "Posibles efectos adversos").

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

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

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

Consulte a su médico antes de empezar a tomar EZALUTA

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

Informe a su médico si padece:

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

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

Se han notificado erupciones cutáneas graves o descamaciones de la piel,

formación de ampollas y/o úlceras en la boca en asociación con el tratamiento con enzalutamida. Busque atención médica de inmediato si nota alguno de estos síntomas.

Información importante sobre algunos de los componentes:

Ezaluta contiene lactosa. Los pacientes con enfermedades hereditarias raras como intolerancia a la glucosa, lactosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

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

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no se debe administrar a niños ni adolescentes.

### **Otros medicamentos y EZALUTA**

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

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

- 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, bupropión, litio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina).



- Determinados medicamentos para el tratamiento del dolor (p. ej. petidina).

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

Esto incluye determinados medicamentos utilizados para:

- Reducir el colesterol (p. ej. gemfibrozilo, atorvastatina, simvastatina)
- Tratar el dolor (p. ej. fentanilo, tramadol)
- Tratar el cáncer (p. ej. cabazitaxel)
- Tratar la epilepsia (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Tratar determinados trastornos psiquiátricos como ansiedad grave o esquizofrenia (p. ej. diazepam, midazolam, haloperidol)
- Tratar trastornos del sueño (p. ej. zolpidem)
- Tratar problemas cardíacos 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 cardíacos 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 cardíaco (p. ej: quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco cuando se usa con ciertos medicamentos (p. ej: metadona, 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 o de cualquier otro medicamento que esté tomando.

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

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

### **Conducción y uso de máquinas**

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

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

### **3.-Cómo tomar EZALUTA**

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

La dosis recomendada es de 160 mg (cuatro cápsulas de 40 mg), tomadas al

mismo tiempo una vez al día.

### **Cómo tomar Ezaluta**

- Trague las cápsulas enteras con agua.
- No mastique, disuelva ni abra las cápsulas antes de tragarlas.
- Ezaluta se puede tomar con o sin alimentos.
- Ezaluta no lo deben manipular otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores. Las mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas no deben manipular sin protección (p. ej., guantes) las cápsulas de Ezaluta abiertas o dañadas.

Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando Ezaluta.

### **Si toma más Ezaluta del que debe**

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 658 - 7777

Optativamente otros centros de toxicología"

### **Si olvidó tomar Ezaluta**

-Si olvidó tomar Ezaluta a la hora habitual, tome la dosis habitual en cuanto se acuerde.

-Si olvidó tomar Ezaluta durante todo el día, tome la dosis habitual al día siguiente.

-Si olvidó tomar Ezaluta durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.

**No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Ezaluta**

No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo indique. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

### **4.-Posibles efectos adversos**

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

#### **Crisis epilépticas**

Se han comunicado crisis epilépticas en 5 de cada 1 000 personas que tomaban enzalutamida, y en menos de una de cada 1 000 personas que tomaban placebo.

Las crisis epilépticas son más probables si toma una dosis de este medicamento superior a la recomendada, si toma determinados medicamentos o si presenta un riesgo mayor al habitual de sufrir una crisis epiléptica.

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

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

Se han comunicado casos raros de SEPR (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas), una enfermedad rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con enzalutamida. Si tiene una crisis epiléptica, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible.

#### **Otros posibles efectos adversos son:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) Cansancio, caídas, fracturas de huesos, sofocos, presión arterial alta

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

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

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

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

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

Dolor muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda, cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT), molestias en el estómago incluyendo sensación de mareo (náuseas), erupción, vómitos, hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta, disminución del número de plaquetas en sangre (lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma), diarrea

### **Comunicación de efectos adversos**

#### **ESTE MEDICAMENTO ESTA INCLUIDO EN EL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO**

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 comunicarlos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, y a Microsules Argentina. Te: 03327-452629-Int 104-109

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

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

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

### **5.-Conservación de Ezaluta**

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

### **6.-Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición**

Cada cápsula dura de contiene:

Enzalutamida 40 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 507,17, Dióxido de silicio coloidal 5,0 mg,

Butilhidroxitolueno 0,06 mg, Estearato de magnesio 2,77 mg

Cápsula: Dióxido de titanio 1,019 mg, Gelatina c.s.p. 119,8 mg

#### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 120 cápsulas.

Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30° C, en su envase original.

**“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

***“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”***

**“MEDICAMENTO LIBRE DE GLUTEN”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

#### **MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629     [www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaborado en:

Fecha última revisión: .../.../...

  
anmat  
SAEZ Gabriel  
CUIL 20209657806

  
LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



## PROYECTO DEL PROSPECTO PROFESIONAL DE LA SALUD

Industria Argentina

### **EZALUTA**

#### **ENZALUTAMIDA 40 mg**

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

### **COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de contiene:

Enzalutamida 40 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 507,17, Dióxido de silicio coloidal 5,0 mg,

Butilhidroxitolueno 0,06 mg, Estearato de magnesio 2,77 mg

Cápsula: Dióxido de titanio 1,019 mg, Gelatina c.s.p. 119,8 mg

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antagonistas de hormonas y agentes relacionados. Antiandrógenos.

**Código ATC:** L02BB04

### **INDICACIONES**

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

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

#### **Mecanismo de acción**

El cáncer de próstata es sensible a los andrógenos y responde a la inhibición de la señalización de los receptores androgénicos. La señalización de los receptores androgénicos sigue favoreciendo la progresión de la enfermedad, aunque las



concentraciones plasmáticas de andrógenos sean bajas o incluso indetectables. La estimulación del crecimiento de la célula tumoral a través del receptor androgénico requiere localización nuclear y unión al ADN. Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización.

Enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión del andrógeno a los receptores androgénicos y, en consecuencia, la translocación nuclear de los receptores activados y la asociación del receptor androgénico activado con el ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos. El tratamiento con enzalutamida disminuye el crecimiento de las células del cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor. En estudios preclínicos, enzalutamida carece de actividad agonista de los receptores androgénicos.

### **Propiedades farmacocinéticas**

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

### **Absorción**

La concentración plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) de enzalutamida en los pacientes se observa entre 1 y 2 horas después de la administración. Según un estudio de

balance de masa en seres humanos, se estima que la absorción oral de enzalutamida es, como mínimo, del 84,2%. Enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de salida gp-P o BCRP. En estado estacionario, los valores medios de  $C_{m\acute{a}x}$  para enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6  $\mu\text{g/ml}$  (23% de coeficiente de variación [CV]) y 12,7  $\mu\text{g/ml}$  (30% de CV), respectivamente.

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**

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

Enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas en un 97 a 98%, principalmente a la albúmina. El metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas en un 95%. No hubo un desplazamiento de la unión a proteínas entre enzalutamida y otros medicamentos de alta unión (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) *in vitro*.

### **Metabolismo**

Enzalutamida se metaboliza 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.

### **Eliminación**

El aclaramiento medio (Cl/F) de 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 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).

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

### **Linealidad**

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

### **Pacientes con insuficiencia renal**

No se han realizado estudios clínicos de enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con una creatinina sérica  $> 177 \mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl). Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con valores calculados de aclaramiento de creatinina ( $\text{CrCL}$ )  $\geq 30 \text{ ml/min}$  (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault).

Enzalutamida no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) o enfermedad renal terminal y se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

### **Pacientes con insuficiencia hepática**

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto pronunciado sobre la exposición total a enzalutamida o a su metabolito activo. Sin embargo, la semivida de enzalutamida

fue el doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave comparado con los controles sanos (10,4 días comparado con 4,7 días), posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular.

La farmacocinética de enzalutamida se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática basal leve (N = 6), moderada (N = 8) o grave (N = 8) (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente) comparados con 22 sujetos de control con una función hepática normal. Tras administrar una dosis oral única de 160 mg de enzalutamida, el AUC y la Cmáx de enzalutamida en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 5% y un 24%, respectivamente, el AUC y la Cmáx de enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 29% y disminuyó un 11%, respectivamente, y el AUC y la Cmáx de enzalutamida en sujetos con insuficiencia grave aumentó un 5% y disminuyó un 41%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC y la Cmáx en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 14% y un 19%, respectivamente, el AUC y la Cmáx en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 14% y disminuyó un 17%, respectivamente, y el AUC y la Cmáx en sujetos con insuficiencia hepática grave aumentó un 34% y disminuyó un 27%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos.

### **Pacientes de edad avanzada**

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

### **Raza**

La mayoría de los pacientes de los estudios clínicos controlados (> 77%) eran de raza caucásica. Según los datos farmacocinéticos de los estudios realizados en pacientes japoneses y chinos con cáncer de próstata, no hay diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre las poblaciones. Los datos

disponibles son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de enzalutamida en otras razas.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

El tratamiento de ratones gestantes con enzalutamida dio lugar a un aumento de la incidencia de muertes embriofetales y alteraciones externas y esqueléticas. No se han realizado estudios de fertilidad con enzalutamida, pero en los estudios efectuados en ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas) se observó atrofia, aspermia/hipospermia e hipertrofia/hiperplasia en el aparato reproductor, consecuente con la actividad farmacológica de enzalutamida. En los estudios realizados en ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), las alteraciones de los órganos reproductores asociadas a enzalutamida fueron disminuciones del peso de los órganos con atrofia de la próstata y del epidídimo. Se observaron hipertrofia y/o hiperplasia de las células de Leydig en ratones (4 semanas) y perros (39 semanas).

Otras alteraciones de los tejidos reproductores incluyeron hipertrofia/hiperplasia de la hipófisis y atrofia de las vesículas seminales en ratas, e hipospermia testicular y degeneración de los túbulos seminíferos en perros. Se observaron diferencias en función del sexo en las glándulas mamarias de la rata (atrofia en los machos e hiperplasia lobulillar en las hembras). Las alteraciones de los órganos reproductores en ambas especies fueron consecuentes con la actividad farmacológica de enzalutamida y fueron reversibles o se resolvieron parcialmente tras un periodo de recuperación de 8 semanas. No se produjeron otras alteraciones importantes en patología clínica o histopatología en ningún otro sistema orgánico, incluido el hígado, en ninguna de las especies.

Estudios en ratas gestantes han mostrado que enzalutamida y/o sus metabolitos pasan al feto. Después de la administración oral a ratas de enzalutamida radiomarcada con  $^{14}\text{C}$ , el día 14 del embarazo, en una dosis de 30 mg/kg ( $\sim 1,9$  veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radioactividad máxima en el feto se alcanzó 4 horas después de la administración y fue menor que la alcanzada en el plasma materno, con una proporción tejido/plasma de 0,27. La

radioactividad en los fetos disminuyó a 0,08 veces la concentración máxima a las 72 horas tras la administración.

Estudios en ratas lactantes han mostrado que enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata. Después de la administración oral a ratas lactantes de enzalutamida radiomarcada con  $^{14}\text{C}$ , en una dosis de 30 mg/kg ( $\sim 1,9$  veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radioactividad máxima en la leche se alcanzó 4 horas después de la administración y fue de hasta 3,54 veces mayor que la alcanzada en el plasma materno. Los resultados de los estudios también han mostrado que enzalutamida y/o sus metabolitos pasan a los tejidos de la cría de rata a través de la leche y se eliminan posteriormente.

Enzalutamida dio resultados negativos en las pruebas de genotoxicidad en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*. En un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, enzalutamida no mostró potencial carcinogénico (ausencia de hallazgos neoplásicos) a dosis de hasta 20 mg/kg al día (AUC<sub>24h</sub>  $\sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ), dando lugar a niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica (AUC<sub>24h</sub>  $\sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) en pacientes con CPRCm que recibieron 160 mg diarios. La dosificación diaria en ratas durante dos años con enzalutamida produjo un aumento en la incidencia de hallazgos neoplásicos. Estos incluyeron el timoma benigno, el fibroadenoma de las glándulas mamarias, el tumor de células de Leydig benigno en los testículos y el papiloma urotelial y carcinoma de vejiga urinaria en el sexo masculino; los tumores ováricos de células granulosas benignos en el sexo femenino y el adenoma del lóbulo anterior de la hipófisis en ambos sexos. No se puede descartar la relevancia en humanos del timoma, el adenoma hipofisario y el fibroadenoma de las glándulas mamarias, así como el papiloma urotelial y el carcinoma de vejiga urinaria.

Enzalutamida no presentó fototoxicidad *in vitro*.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata.

## Posología

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

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

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

Si un paciente presenta toxicidad de grado  $\geq 3$  o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado  $\leq 2$ , 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*

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8 (ver Interacciones).

### *Personas de edad avanzada*

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

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh, respectivamente). No se recomienda administrar enzalutamida a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh)

### *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 terminal.

#### *Población pediátrica*

Enzalutamida no está indicada para su uso en niños.

#### **Forma de administración**

Se administra por vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas.

En menores de 18 años.

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

##### **Riesgo de crisis epilépticas**

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

##### **Síndrome de encefalopatía posterior reversible**

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo e. SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con enzalutamida en los pacientes que desarrollen SEPR.



### **Segundas neoplasias malignas primarias**

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

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

### **Insuficiencia renal**

Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

### **Insuficiencia hepática grave**

Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática.

### **Enfermedad cardiovascular reciente**

En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la *New York Heart*

*Association* (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI)  $\geq$  45%, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe enzalutamida a estos pacientes.

El tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT.

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con enzalutamida.

### **Uso con quimioterapia**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de enzalutamida con quimioterapia citotóxica.

La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel.

Excipientes

### **Reacciones de hipersensibilidad**

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

### **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 (ver ejemplos en Interacciones). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchas enzimas o transportadores metabólicos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que enzalutamida se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Índice Internacional Normalizado (RIN).

### **Información importante sobre algunos de los componentes:**

Ezaluta contiene lactosa. Los pacientes con enfermedades hereditarias raras como intolerancia a la glucosa, lactosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

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

#### *Inhibidores del CYP2C8*

El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la  $C_{máx}$  de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la  $C_{máx}$  disminuyó un 19%.

Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (ej. gemfibrozilo) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día.

#### *Inhibidores del CYP3A4*

El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de enzalutamida. Tras la administración oral a hombres sanos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida aumentó un 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*

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

### Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos

#### *Inducción enzimática*

Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de varias enzimas y transportadores, por lo que se espera que haya interacciones medicamentosas. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay riesgo de que aumente la formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6,

CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica).

La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores también, como por ejemplo la proteína asociada a resistencia a múltiples drogas 2 (MRP2), la BCRP y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y moderado del CYP2C9 y CYP2C19. La administración concomitante de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1.

En un estudio clínico en pacientes con CPRC metastásico, enzalutamida (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m<sup>2</sup> mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR) = 0,882 (IC 90%: 0,767-1,02)], mientras que la C<sub>máx</sub> disminuyó un 4% [GMR = 0,963 (IC 90%: 0,834-1,11)].

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

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

- Analgésicos (ej. fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (ej. claritromicina, doxiciclina)

- Agentes anticancerosos (ej. cabazitaxel)
- Antiepilépticos (ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (ej. haloperidol)
- Antitrombóticos (ej. acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (ej. bisoprolol, propranolol)
- Antagonistas del canal del calcio (ej. diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (ej. digoxina)
- Corticoides (ej. dexametasona, prednisolona)
- Antivirales frente al VIH (ej. indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (ej. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunosupresores (ej. tacrolimus)
- Inhibidores de la bomba de protones (ej. omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (ej. atorvastatina, simvastatina)
- Hormonas tiroideas (ej. levotiroxina)

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

*Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8*

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

#### *Sustratos del gp-P*

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

#### *Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1*

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

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

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir *Torsades de pointes*, tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol,

dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, entre otros, deben ser cuidadosamente evaluados.

#### Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de enzalutamida con quimioterapia citotóxica.

La administración simultánea de Enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede descartar un aumento en la frecuencia de neutropenia inducida por docetaxel.

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

#### **Mujeres en edad fértil**

No hay datos relativos al uso de enzalutamida en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento 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 en hombres y mujeres**

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



## **Embarazo**

Enzalutamida no está indicado en mujeres. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas.

## **Lactancia**

Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata.

## **Fertilidad**

Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos.

## **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas.

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico mientras conducen o utilizan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Resumen del perfil de seguridad

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

Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,5% 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.

## Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los ensayos 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  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  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.

**Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa y frecuencia</b>
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 psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, disgeusia, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognoscitivo, crisis epiléptica <sup>¥</sup> No conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardiacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica <sup>†</sup> No conocida*: prolongación del intervalo QT (ver Advertencias e Interacciones)
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	Muy frecuentes: fracturas <sup>‡</sup> No conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato	Frecuentes: ginecomastia

reproductor y de la mama	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caídas

- \* Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización.
- ∓ Evaluado según las SMQ específicas de "Convulsiones", incluyendo convulsiones, crisis tónico-clónica generalizada, crisis parcial compleja, crisis parciales y estatus epiléptico. Incluye los casos raros de crisis epilépticas con complicaciones que conducen a la muerte.
- † Evaluado según las SMQ específicas de "Infarto de miocardio" y "Otras cardiopatías isquémicas", incluyendo los siguientes términos preferentes observados al menos en dos pacientes de estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia de miocardio y arteriosclerosis de la arteria coronaria.
- ‡ Incluye todos los términos preferentes con la palabra "fractura" en huesos.

Descripción de algunas reacciones adversas:

#### *Crisis epiléptica*

En los estudios clínicos controlados de los 3.179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida 13 (0,4%) presentaron una crisis convulsiva, mientras que el evento se vio en un paciente (0,1%) que recibía placebo y uno (0,3%) de los que recibían bicalutamida. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de convulsiones, como indican los datos preclínicos y de un estudio de escalado de dosis. En los estudios clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas.

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

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

#### *Cardiopatía isquémica*

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

### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

#### **ESTE MEDICAMENTO ESTA INCLUIDO EN EL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de EZALUTA a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA, TE: 03327-452629-INT 104-109

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

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

### **SOBREDOSIS**

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 semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis.

***"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:  
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 /  
2247; Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777  
Optativamente otros centros de toxicología"***

## **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 120 cápsulas.

Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30° C, en su envase original.

**"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

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

*"MEDICAMENTO LIBRE DE GLUTEN"*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629      [www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaborado en:

Fecha última revisión: .../.../...



## PROYECTO DEL RÓTULO PRIMARIO (Blister)

**EZALUTA**  
**ENZALUTAMIDA 40 mg**  
Cápsulas duras  
Microsules Argentina

Nº de lote y Fecha de vencimiento:

  
SAEZ Gabriel  
CUIL 20209657806

  
LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

19 de octubre de 2023

**DISPOSICIÓN N° 8609**

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

**CERTIFICADO N° 59969**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000636-22-2**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ENZALUTAMIDA 40 mg - CAPSULA DURA

675142



SIERRAS Roberto  
Daniel  
CUIL 20182858685

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

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

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

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1071AAI), CABA

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

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 19 DE OCTUBRE DE 2023.-

**DISPOSICIÓN N° 8609**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 59969**

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: MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 6935

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: EZALUTA

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

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
ENZALUTAMIDA 40 mg

<b>Excipiente (s)</b>
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,77 mg GRANULADO LACTOSA MONOHIDRATO 507,17 mg GRANULADO GELATINA CSP 119,8 mg CAPSULA DURA DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg GRANULADO DIOXIDO DE TITANIO 1,019 mg CAPSULA DURA BUTILHIDROXITOLUENO 0,06 mg GRANULADO

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

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

Contenido por envase primario: 4 CÁPSULAS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 30 BLISTERS X 4 CÁPSULAS

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L02BB04

Acción terapéutica: Antagonistas de hormonas y agentes relacionados.

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

Antiandrógenos.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EZALUTA 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
DONATO, ZURLO Y CÍA. S.R.L.	di-2022-174-apn-anmat#ms	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CÍA. S.R.L.	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CÍA. S.R.L.	DI-2022-174-APN-ANMAT#MS	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

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

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

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

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

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

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



Expediente N°: 1-0047-2000-000636-22-2



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