



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5826

BUENOS AIRES, 06 SEP 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011769-13-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ASTELLAS PHARMA US INC, representada por MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos N° 9763/64, N° 1890/92, N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 4° del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5826

Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que por expediente N° 1-47-14224-13-1 la firma Monte Verde S.A. presentó el Plan de Gestión de Riesgo a los fines de su aprobación por el Departamento de Farmacovigilancia dependiente de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5826

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial XTANDI y nombre/s genérico/s ENZALUTAMIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3. por ASTELLAS PHARMA US INC representada por MONTE VERDE S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - 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.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5826

ARTICULO 5º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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, y presentar el Plan de Gestión de Riesgos debidamente aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 6º - Establécese que la firma ASTELLAS PHARMA US INC, representada por MONTE VERDE S.A., deberá dar cumplimiento al Plan de Gestión de Riesgo, presentado por expediente N° 1-47-14224-13-1 para su aprobación por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos, durante su comercialización.

0 -
ARTICULO 7º - Hácese saber a la firma ASTELLAS PHARMA US INC, representada por MONTE VERDE S.A., que en caso de incumplimiento de lo dispuesto precedentemente en los artículos 5º y 6º, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente Disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5826

haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-011769-13-4

DISPOSICIÓN N°: **5826**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA
ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: ~~5826~~

Nombre comercial: XTANDI

Nombre/s genérico/s: ENZALUTAMIDA

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92:
ESTADOS UNIDOS.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: CATALENT PHARMA
SOLUTIONS LLC. (elaborador); PACKAGING COORDINATORS INC.
(acondicionador primario); MONTE VERDE S.A. (acondicionador secundario).

Domicilio del establecimiento elaborador: 2725 SCHERER DRIVE, ST.
PETERSBURG, FL 33716, ESTADOS UNIDOS (Catalent Pharma Solutions LLC.),
2200 LAKE SHORE DRIVE, WOODSTOCK, IL 60098, ESTADOS UNIDOS
(Packaging Coordinators INC.); RUTA NACIONAL N° 40 S/N ESQ. CALLE 8,
POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN (Monte Verde S.A.).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NACIONAL N° 40
S/N ESQ. CALLE 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

5826

Forma farmacéutica: CAPSULAS BLANDAS.

Nombre Comercial: XTANDI.

Clasificación ATC: L02.

Indicación/es autorizada/s: XTANDI ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE HOMBRES ADULTOS CON CANCER DE PROSTATA METASTASICO RESISTENTE A LA CASTRACION QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO CON DOCETAXEL.

Concentración/es: 40 mg de ENZALUTAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ENZALUTAMIDA 40 mg.

Excipientes: BUTILHIDROXIANISOL 0.0905 mg, BUTILHIDROXITOLUENO 0.095 mg., MACROGOLGLICERIDOS DE CAPRILOCAPROILO 905.8 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO.

Presentación: FRASCO CONTENIENDO 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Contenido por unidad de venta: FRASCO CONTENIENDO 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS

5,
R
g



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto
Nº 150/92: ESTADOS UNIDOS

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: CATALENT PHARMA
SOLUTIONS LLC. (elaborador); PACKAGING COORDINATORS INC.
(acondicionador primario); MONTE VERDE S.A. (acondicionador secundario).

Domicilio del establecimiento elaborador: 2725 SCHERER DRIVE, ST.
PETERSBURG, FL 33716, ESTADOS UNIDOS (Catalent Pharma Solutions LLC.),
2200 LAKE SHORE DRIVE, WOODSTOCK, IL 60098, ESTADOS UNIDOS
(Packaging Coordinators INC.); RUTA NACIONAL Nº 40 S/N ESQ. CALLE 8,
POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN, ARGENTINA (Monte Verde S.A.).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NACIONAL Nº 40
S/N ESQ. CALLE 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

DISPOSICIÓN Nº: **5826**

Handwritten mark resembling a stylized '7' or '9'.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 5826

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-011769-13-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **5826** de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3. por ASTELLAS PHARMA US INC representada por MONTE VERDE S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: XTANDI

Nombre/s genérico/s: ENZALUTAMIDA

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto Nº 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: CATALENT PHARMA SOLUTIONS LLC. (elaborador); PACKAGING COORDINATORS INC. (acondicionador primario); MONTE VERDE S.A. (acondicionador secundario).

Domicilio del establecimiento elaborador: 2725 SCHERER DRIVE, ST. PETERSBURG, FL 33716, ESTADOS UNIDOS (Catalent Pharma Solutions LLC.), 2200 LAKE SHORE DRIVE, WOODSTOCK, IL 60098, ESTADOS UNIDOS (Packaging Coordinators INC.); RUTA NACIONAL Nº 40 S/N ESQ. CALLE 8,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN (Monte Verde S.A.).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NACIONAL N° 40
S/N ESQ. CALLE 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS BLANDAS.

Nombre Comercial: XTANDI.

Clasificación ATC: L02.

Indicación/es autorizada/s: XTANDI ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE HOMBRES ADULTOS CON CANCER DE PROSTATA METASTASICO RESISTENTE A LA CASTRACION QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO CON DOCETAXEL.

Concentración/es: 40 mg de ENZALUTAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ENZALUTAMIDA 40 mg.

Excipientes: BUTILHIDROXIANISOL 0.0905 mg, BUTILHIDROXITOLUENO 0.095 mg., MACROGOLGLICERIDOS DE CAPRILOCAPROILO 905.8 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO.

Presentación: FRASCO CONTENIENDO 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Contenido por unidad de venta: FRASCO CONTENIENDO 120 CÁPSULAS



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

BLANDAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C
HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto
Nº 150/92: ESTADOS UNIDOS

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: CATALENT PHARMA
SOLUTIONS LLC. (elaborador); PACKAGING COORDINATORS INC.
(acondicionador primario); MONTE VERDE S.A. (acondicionador secundario).

Domicilio del establecimiento elaborador: 2725 SCHERER DRIVE, ST.
PETERSBURG, FL 33716, ESTADOS UNIDOS (Catalent Pharma Solutions LLC.),
2200 LAKE SHORE DRIVE, WOODSTOCK, IL 60098, ESTADOS UNIDOS
(Packaging Coordinators INC.); RUTA NACIONAL Nº 40 S/N ESQ. CALLE 8,
POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN, ARGENTINA (Monte Verde S.A.).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NACIONAL Nº 40
S/N ESQ. CALLE 8, POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Se extiende a ASTELLAS PHARMA US INC representada por MONTE VERDE S.A.
el Certificado Nº **P 57259**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

_____ días del mes de 06 SEP 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

M
DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5826

Orsingher

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



5826

PROYECTO DE ROTULO

**XTANDI®
ENZALUTAMIDA
Cápsulas Blandas 40 mg**

Venta Bajo receta archivada

CONTENIDO: Frasco conteniendo 120 Cápsulas blandas.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Cápsula de 40 mg contiene:

Enzalutamida.....40 mg

Excipientes:

Macroglicéridos de caprilcaproilo.....905.81 mg

Butilhidroxianisol.....0.095 mg

Butilhidroxitolueno.....0.095 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Las cápsulas blandas de Xtandi® se deben conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 30 °C). Se deben proteger de la humedad. La vida útil es de 24 meses.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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 MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR.

PAÍS DE PROCEDENCIA: E.E. U.U.

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
ARGENTINA

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.639.728



5826

LUGAR DE ELABORACIÓN: Catalent Pharma Solutions, LLC, 2725 Scherer Drive, St. Petersburg, FL 33716, EE. UU.

LUGAR ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO: Packaging Coordinators, INC, 2200 Lake Shore Drive, Woodstock, IL 60098

LUGAR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APOBENGA

MLO
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



5826

PROYECTO DE PROSPECTO

**XTANDI®
ENZALUTAMIDA
Cápsulas Blandas 40 mg**

Venta Bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada Cápsula de 40 mg contiene:

Enzalutamida.....40 mg

Excipientes:

Macroglicéridos de caprilcaproflo.....905.81 mg

Butilhidroxianisol.....0.095 mg

Butilhidroxitolueno.....0.095 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Terapia antineoplásica endócrina (LO2)

INDICACIONES

Xtandi está indicado para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que han recibido tratamiento con docetaxel.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Se sabe que el cáncer de próstata es sensible a los andrógenos y responde a la inhibición de la señalización de los receptores androgénicos. La señalización de los receptores androgénicos sigue favoreciendo la progresión de la enfermedad aunque las concentraciones plasmáticas de andrógenos sean bajas o incluso indetectables. La estimulación del crecimiento de las células tumorales a través de los receptores de andrógenos requiere la localización nuclear y la unión al ADN. Xtandi es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. Xtandi inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a

13F030-ENZ-AR-PROF

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nec. 14143
DNI 22.538.728



5826

los receptores androgénicos, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado al ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos. El tratamiento con Xtandi reduce el crecimiento de las células de cáncer de próstata, y puede provocar la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor. En estudios preclínicos, Xtandi carece de actividad agonista de los receptores androgénicos.

ACCIÓN FARMACOCINÉTICA

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

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de enzalutamida en pacientes se observan entre 1 y 2 horas después de la administración. Según un estudio de equilibrio de masa en seres humanos, se calcula que la absorción oral de la enzalutamida es, como mínimo, del 84,2%. La enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de eflujo gp-P o BCRP. En estado de equilibrio, los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ para la 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 no tienen un efecto de importancia clínica sobre el grado de absorción. En ensayos clínicos, Xtandi se administró independientemente de los alimentos.


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mol. Nac. 14143
DNI 22.939.728



5826

Distribución

El volumen aparente de distribución medio (V/F) de la enzalutamida en pacientes luego de una dosis única oral es de 110 l (29% de 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 la enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

Entre el 97% y el 98% de la enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. El metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas en un 95%.

Metabolismo

La enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). La enzalutamida se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5 (ver sección 6), los cuales participan en la formación del metabolito activo. En condiciones de uso clínico, Xtandi es un inductor potente del CYP3A4, un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos de importancia clínica sobre el CYP2C8 (ver sección 6).

Eliminación y excreción

El aclaramiento aparente 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 de la dosis: el 71,0% se recupera en la orina (principalmente en forma de metabolito inactivo, con cantidades mínimas de enzalutamida y del metabolito activo) y el 13,6% en las heces (0,39% de la dosis en forma de enzalutamida sin modificar).

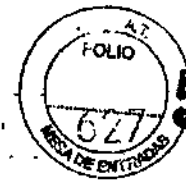
Los datos in vitro indican que la enzalutamida no es un sustrato para el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, ni del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1).

Los datos in vitro indican que la enzalutamida y sus metabolitos principales no inhiben los siguientes transportadores a concentraciones clínicamente relevantes: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1), ni OAT3.

13F030-ENZ-AR-PROF

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mustandrea
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



588 206

Poblaciones especiales

Ancianos

De los 800 pacientes del ensayo en fase 3 que recibieron Xtandi, 568 pacientes (71%) tenían 65 o más años de edad y 199 (25%) tenían 75 o más años. No se observaron diferencias generales respecto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes. Según el análisis farmacocinético de la población para edad, los extremos en el ensayo AFFIRM de 41 y 92 años se compararon con 69 años (mediana de edad de pacientes en el ensayo). Con relación a la CL/F para una persona de 69 años, se asoció a las personas de 41 y 92 años con un aumento del 4% y una disminución del 2% en la CL/F, respectivamente. En personas de edad avanzada, no es necesario un ajuste de dosis.

Población pediátrica

La enzalutamida no está indicada para el uso en niños. No se ha evaluado la farmacocinética de la enzalutamida en pacientes pediátricos.

Sexo

La enzalutamida no está indicada para el uso en mujeres. No se ha evaluado la farmacocinética de la enzalutamida en mujeres.

Raza

La mayoría de los pacientes del ensayo clínico aleatorizado eran de raza blanca (> 92%). Los datos son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de la enzalutamida en otras razas.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Xtandi en pacientes con insuficiencia renal. Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con una creatinina sérica >177 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl). Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con valores calculados de aclaramiento de creatinina (CrCL) ≥ 30 ml/min (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). Xtandi no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCL} < 30$ ml/min) o enfermedad renal terminal, y se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que la enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis



5826

intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de la enzalutamida se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática inicial leve (N = 6) o moderada (N = 8) (clase A y B de Child-Pugh, respectivamente) comparados con 14 sujetos de control con una función hepática normal. Luego de administrar una dosis oral única de 160 mg de enzalutamida, el AUC y la C_{máx} de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 5% y un 24%, respectivamente, y el AUC y la C_{máx} de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 29% y disminuyó un 11%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC y la C_{máx} en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 14% y un 19%, respectivamente, y el AUC y la C_{máx} en sujetos con insuficiencia moderada aumentaron un 14% y disminuyeron un 17%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos. En general, los resultados indican que no es necesario un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática inicial leve o moderada.

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda Xtandi en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).


Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico en fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, se evaluaron la eficacia y la seguridad de Xtandi en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que habían recibido docetaxel y estaban usando un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) o habían sido sometidos a orquiectomía. En total, se aleatorizaron 1199 pacientes en una proporción 2:1 para recibir Xtandi por vía oral en dosis de 160 mg una vez al

13F030-ENZ-AR-PROMONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.725



5826

día (N = 800) o placebo por vía oral una vez al día (N = 399). Los pacientes podían utilizar prednisona, pero no era un requisito. Los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como confirmación radiográfica de la progresión o la aparición de un evento relacionado con el sistema óseo) y el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, la aparición de toxicidad inaceptable o el retiro.

Los siguientes datos demográficos y características basales de la enfermedad de los pacientes estaban equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 69 años (intervalo: 41-92), y la distribución racial fue la siguiente: 92,7% raza caucásica, 3,9% raza negra, 1,1% raza asiática y 2,1% otra. La puntuación del estado funcional del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fue de 0-1 en el 91,5% de los pacientes y de 2 en el 8,5% de los pacientes; el 28,4% tuvo una puntuación media en el Brief Pain Inventory (Cuestionario breve de dolor) ≥ 4 (media del peor dolor comunicado por el paciente durante las 24 horas previas calculado durante los siete días previos a la aleatorización). La mayoría de los pacientes (91,2%) tenía metástasis en los huesos y el 23,2% tenía afectación pulmonar visceral o afectación hepática.

El análisis provisorio especificado previamente en el protocolo mostró, luego de 520 muertes, una superioridad estadísticamente significativa en la mediana de la supervivencia global en los pacientes tratados con Xtandi en comparación con aquellos tratados con el placebo (Tabla 2 y Figura 1).

Tabla 1. Supervivencia global de pacientes tratados con XTANDI o placebo (análisis por intención de tratar)

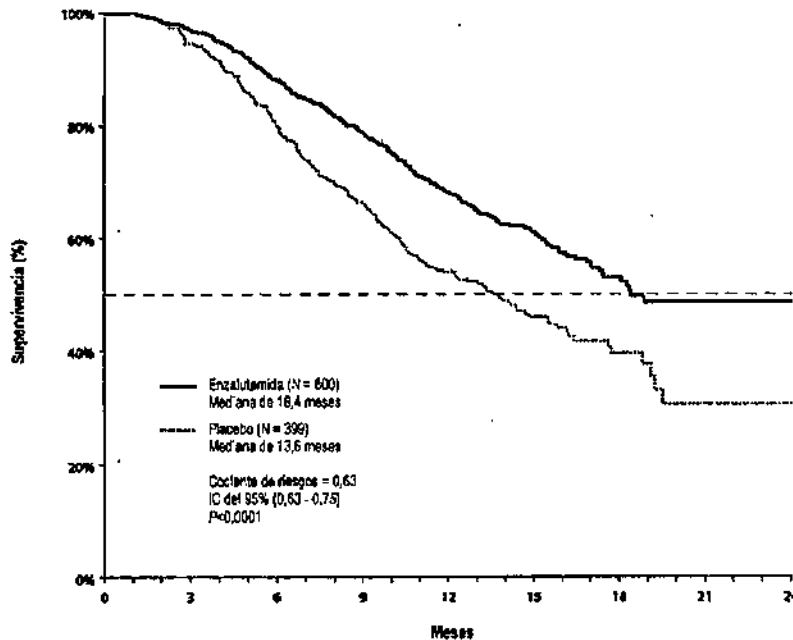
	Xtandi (N=800)	Placebo (N=399)
Muertes (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	18,4 (17,3; NA)	13,6 (11,3; 15,8)
Valor p ^a	< 0,0001	
Cociente de riesgos (IC del 95%) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

^a El valor p se obtiene a partir de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación del estado funcional de ECOG (0-1 frente a 2) y la puntuación media para el dolor (puntuación <4 frente a ≥ 4)

^b El cociente de riesgos instantáneos se obtiene a partir de un modelo de riesgos proporcionales estratificado. El cociente de riesgos <1 favorece a Xtandi



Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (análisis por intención de tratar)



El análisis de supervivencia del subgrupo mostró un beneficio de supervivencia constante para el tratamiento con Xtandi (ver Figura 2)

Figura 2: Supervivencia global por subgrupo – Cociente de riesgos e intervalo de confianza del 95%

Subgrupo	Cantidad de pacientes con enzalutamida/placebo	Cociente de riesgos para muertes (IC del 95%)	Mediana de la supervivencia global (mo) enzalutamida/placebo
Todos los pacientes	800/399	0,63 (0,53-0,75)	18,4/13,6
Edad			
<65	232/130	0,63 (0,48-0,87)	-/12,4
≥65	568/269	0,63 (0,51-0,78)	18,4/13,9
Puntuación inicial del estado funcional de ECOG			
0-1	730/367	0,62 (0,52-0,75)	-/14,2
2	70/32	0,65 (0,39-1,07)	10,5/7,2
Puntuación inicial media en la escala del dolor según el BPI-SF (pregunta 3)			
<4	574/284	0,59 (0,47-0,74)	-/16,2
≥4	226/115	0,71 (0,54-0,94)	12,4/9,1
Cantidad de quimioterapias anteriores			
1	579/296	0,59 (0,48-0,73)	-/14,2
≥2	221/103	0,74 (0,54-1,03)	15,9/12,3
Tipo de progresión al ingresar al estudio			
Solo progresión de PSA	328/164	0,62 (0,46-0,83)	-/19,5
Progresión radiológica ± Progresión de PSA	470/234	0,64 (0,52-0,80)	17,3/13,0
Valor Inicial de PSA			
<mediana	412/188	0,67 (0,50-0,89)	-/19,2
>mediana	388/211	0,62 (0,50-0,78)	15,3/10,3
Valor Inicial de LDH			
<mediana	411/192	0,63 (0,46-0,86)	-/19,2
>mediana	389/205	0,61 (0,50-0,76)	12,4/6,5

0,0 0,5 1,0 1,5 2,0
 Favorece a Favorece a
 enzalutamida placebo

Además de la mejora observada en la supervivencia global, todos los criterios de valoración secundarios del estudio favorecieron a Xtandi y fueron estadísticamente significativos luego de realizar los ajustes necesarios para los



5826

distintos análisis, como se muestra a continuación:

La supervivencia sin progresión radiológica fue de 8,3 meses para pacientes tratados con Xtandi y de 2,9 meses para pacientes que recibieron placebo (HR = 0,404; IC del 95%: [0,350, 0,466]); $p < 0,0001$).

La disminución confirmada del antígeno prostático específico (prostate specific antigen, PSA) del 50% o 90% fue del 54,0% y el 24,8% para pacientes tratados con Xtandi y del 1,5% y el 0,9% en pacientes que recibieron el placebo ($p < 0,0001$). La mediana de tiempo hasta la progresión del PSA fue de 8,3 meses para pacientes tratados con Xtandi y de 3,0 meses para pacientes que recibieron placebo (HR = 0,248; IC del 95%: [0,204, 0,303]; $p < 0,0001$).

La mediana de tiempo hasta el primer evento relacionado con el sistema óseo (skeletal related event, SRE) fue de 16,7 meses para pacientes tratados con Xtandi y de 13,3 meses para pacientes que recibieron placebo (HR = 0,688; IC del 95%: [0,566, 0,835]; $p < 0,0001$). Se definió evento relacionado con el sistema óseo como radioterapia o cirugía ósea, fractura ósea patológica, compresión medular o cambio de tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo.

La tasa de respuesta para calidad de vida (Evaluación funcional del tratamiento del cáncer: próstata [Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate, FACT-P]) fue del 43,2% para pacientes tratados con Xtandi y del 18,3% para pacientes que recibieron el placebo ($p < 0,0001$).

La tasa de respuesta radiológica objetivo evaluada por el investigador (definida como la suma de respuestas completas y parciales) entre pacientes tratados con Xtandi fue del 28,9% comparada con una tasa de respuesta objetivo del 3,8% para pacientes que recibieron el placebo ($p < 0,0001$).

El riesgo de progresión del dolor se redujo en un 44% en los pacientes tratados con Xtandi en comparación con los pacientes que recibieron el placebo (HR = 0,56; IC del 95%: [0,41; 0,78]; $p = 0,0004$). La mediana de tiempo hasta la progresión del dolor fue de 13,8 meses para los pacientes que recibieron el placebo y no se alcanzó para los pacientes tratados con Xtandi. La progresión del dolor se definió como un aumento por encima del valor inicial en la evaluación del dolor de FACT-P, lo que se confirmó mediante una segunda evaluación consecutiva obtenida 3 o más semanas después.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

13F030-ENZ-AR-PROF

M. Verde
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APOCENADA 8



5826

Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de Xtandi (cuatro cápsulas de 40 mg) en una dosis oral única diaria. Xtandi puede tomarse con o sin alimentos.

Si un paciente olvida tomar Xtandi a la hora habitual, la dosis recetada se debe tomar lo más cerca posible de 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.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

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

Poblaciones especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 3). Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

Sexo

La enzalutamida no está indicada para el uso en mujeres.



826

Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de Xtandi (cuatro cápsulas de 40 mg) en una dosis oral única diaria. Xtandi puede tomarse con o sin alimentos.

Si un paciente olvida tomar Xtandi a la hora habitual, la dosis recetada se debe tomar lo más cerca posible de 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.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

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

Poblaciones especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 3). Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

Sexo

La enzalutamida no está indicada para el uso en mujeres.

Población pediátrica

La enzalutamida no está indicada para el uso en niños.

Forma de administración

Las cápsulas blandas de Xtandi se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Este medicamento no debe partirse, abrirse ni masticarse.

CONTRAINDICACIONES

Xtandi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la COMPOSICIÓN y en mujeres que están o puedan quedar embarazadas.

Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de convulsiones

Se debe tener precaución al administrar Xtandi a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores de predisposición, entre ellos, lesión cerebral subyacente, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales o alcoholismo. Además, el riesgo de convulsiones puede ser mayor en los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que reducen el umbral convulsivo.

Administración concomitante con cumarinas

Se debe evitar la administración concomitante con warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínico. En caso de que Xtandi se administre de manera concomitante con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como warfarina o acenocoumarol), se deben realizar controles adicionales del Índice Internacional Normalizado (IIN) (ver sección 6).

Insuficiencia renal

Se exige precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que Xtandi no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de Xtandi en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), ya que no hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave y la enzalutamida se elimina principalmente por vía hepática.

Excipientes

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido al riesgo de convulsiones asociado al uso de XTANDI, se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de conducir o utilizar cualquier herramienta o máquina donde la pérdida repentina del conocimiento pudiera causar un daño grave a ellos mismos o a los demás.

Interacciones medicamentosas

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen las exposiciones a la enzalutamida

Inhibidores e inductores del CYP2C8

El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Luego de la administración oral a hombres sanos de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de la enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ de la enzalutamida disminuyó un 18%. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo disminuyeron un 25% y 44%, respectivamente. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes (p. ej., gemfibrozilo) o inductores potentes del CYP2C8 (p. ej., rifampicina) durante el tratamiento con Xtandi. Si se debe administrar de manera concomitante a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día.

Inhibidores e inductores del CYP3A4



5826

El CYP3A4 tiene una función secundaria en el metabolismo de enzalutamida. Luego de la administración oral a hombres sanos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de la enzalutamida aumentó 1,41 veces mientras que la $C_{máx}$ se mantuvo prácticamente sin cambios (disminuyó el 2%). El AUC del metabolito activo aumentó 1,21 veces mientras que la $C_{máx}$ disminuyó un 14%. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi de manera concomitante con inhibidores o inductores del CYP3A4.

Posibilidad de que Xtandi modifique las exposiciones a otros medicamentos
Inducción enzimática

Xtandi es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y del CYP2C19. La administración concomitante de Xtandi (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata produjo una disminución de un 86% del AUC del midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT1A1). Si se administran de manera concomitante con Xtandi, se recomienda evitar o usar con precaución los medicamentos con un intervalo terapéutico limitado que sean sustratos del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y UGT1A1 y es posible que se deban realizar ajustes a fin de mantener las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Estos sustratos incluyen, entre otros:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo)
- Antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina)
- Benzodiazepinas (p. ej., diazepam, midazolam)
- Moduladores de la respuesta inmunitaria (p. ej., ciclosporina, tacrolimús)
- Antivíricos para el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Antiepilépticos (p. ej., fenobarbital, fenitoína)
- Cumarinas (p. ej., warfarina, acenocumarol)
- Determinados agentes antineoplásicos (p. ej., cabazitaxel, irinotecán, sunitinib)

Teniendo en cuenta la semivida prolongada de la enzalutamida (5,8 días, ver

13F030-ENZ-AR-PROF

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nec. 14143
DNI 22.539.728



5826

ACCIÓN FARMACOCINÉTICA), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de Xtandi.

Sustratos del CYP2C8

Xtandi (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa en el AUC de pioglitazona (sustrato del CYP2C8). No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP2C8 de manera concomitante con Xtandi.

Sustratos del gp-P

Los datos in vitro indican que la enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de eflujo gp-P. El efecto de Xtandi sobre sustratos del gp-P no se ha evaluado in vivo; sin embargo, en condiciones de uso clínico, Xtandi 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 (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran de manera concomitante con Xtandi, y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener 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) ni la del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) ni la del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). En teoría, la inducción de estos transportadores también es posible, y el efecto neto se desconoce actualmente.

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

13F030-ENZ-AR-PROF

MONTE VERDE B.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MONTE VERDE B.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



5826

Se desconoce si Xtandi 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 Xtandi y en los 3 meses posteriores. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer que puede tener hijos, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores.

Embarazo

Xtandi no está indicado en mujeres. Xtandi está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas. No hay datos en seres humanos sobre el uso de enzalutamida en mujeres embarazadas. Considerando las consecuencias farmacológicas de la inhibición de la señalización del receptor de andrógenos, se prevé que el uso materno de enzalutamida produzca cambios en los niveles hormonales, lo que podría afectar el desarrollo del feto.

Lactancia

Xtandi no está indicado en mujeres. Se desconoce si Xtandi o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Fertilidad

No se realizaron estudios toxicológicos reproductivos o en el desarrollo con enzalutamida, pero en estudios con ratas (4 y 26 semanas) y perros (4 y 13 semanas), se observó atrofia, aspermia/azoospermia e hipertrofia/hiperplasia en el aparato reproductor, coherentes con la actividad farmacológica de Xtandi. En estudios en ratas (4 y 26 semanas) y perros (4 y 13 semanas), los cambios en los órganos genitales, relacionados con la enzalutamida, fueron disminuciones en el peso de los órganos con atrofia de la próstata y del epidídimo. Otros cambios en los tejidos reproductores fueron hipertrofia/hiperplasia de la hipófisis y atrofia de la vesícula seminal 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 ratas (atrofia en los machos e hiperplasia lobular en las hembras). Las alteraciones de los órganos genitales en ambas especies fueron consecuentes con la actividad farmacológica de Xtandi y fueron reversibles o se resolvieron parcialmente luego de un período de recuperación de 8 semanas. No hubo otras alteraciones importantes en la patología clínica ni en la histopatología en



5826

ningún otro sistema de órganos, incluido el hígado, en ninguna de las especies. Los estudios realizados en animales mostraron que Xtandi afectaba al aparato reproductor de ratas y perros machos. Considerando la actividad farmacológica de los inhibidores de la señalización de los receptores de andrógenos, no puede excluirse un efecto en la fertilidad masculina en seres humanos.

Carcinogénesis, mutagénesis y fototoxicidad

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial cancerígeno de la enzalutamida.

La enzalutamida no provocó mutaciones en el ensayo de mutación reversa bacteriana (Ames), no fue mutágeno ni clastógeno en células de mamífero y no fue genotóxico en ratones in vivo.

La enzalutamida no provocó fototoxicidad en células de mamífero cultivadas.

REACCIONES ADVERSAS

En el ensayo clínico en fase 3 controlado con placebo (AFFIRM) de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que habían recibido tratamiento con docetaxel, se administró Xtandi en una dosis de 160 mg al día (N = 800) frente al placebo (N = 399). La mediana de la duración del tratamiento con Xtandi fue de 8,3 meses, mientras que la del tratamiento con placebo fue de 3,0 meses. Los pacientes podían utilizar prednisona, pero no era un requisito.

Se produjeron convulsiones en el 0.8% de los pacientes que recibieron enzalutamida. Las reacciones adversas más frecuentes fueron sofocos y cefalea.

Las reacciones adversas del AFFIRM se mencionan a continuación por orden de frecuencia. La frecuencia se define 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 ($< 1/10.000$).

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas en el ensayo clínico en fase 3	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: neutropenia, Poco frecuentes: Leucopenia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: alucinaciones visuales



5826

	(1,3%), ansiedad (6,4%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: cefalea (11,6%) Frecuentes: trastorno cognitivo (1,0%), alteración de la memoria (1,6%) Poco frecuentes: convulsiones (0,8%), amnesia (0,9%), alteración de la atención (0,9%)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos (20,3%) Frecuentes: hipertensión (6,1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca (3,5%), prurito (3,6%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes: fracturas*
Lesiones, intoxicación y complicaciones de los procedimientos	Frecuentes: caídas (4,0%)

* Incluyen todas las fracturas excepto las fracturas patológicas

Convulsiones

En el AFFIRM, seis (0,8%) de los 800 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida experimentaron convulsiones, mientras que no se produjeron convulsiones en los que recibieron el placebo. Varios de estos pacientes presentaban factores que potencialmente contribuyen y que podrían haber aumentado independientemente su riesgo de sufrir convulsiones. En el ensayo AFFIRM se excluyó a los pacientes con convulsiones previas o factores de riesgo de padecerlas. La dosis parece ser un factor predictivo importante del riesgo de convulsiones, como indican los datos preclínicos y los datos de un estudio de incremento de la dosis. Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral convulsivo, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios in vitro que indican que enzalutamida y su metabolito activo se pueden unir e inhibir la actividad del canal de cloruro activado por GABA

Para más información, llame al Departamento Científico: Tel. (011) 4509-



7100

SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto para Xtandi. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Xtandi e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Es posible que los pacientes tengan un mayor riesgo de convulsiones luego de una sobredosis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

Las cápsulas blandas de Xtandi® se deben conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 30 °C). Se deben proteger de la humedad. La vida útil es de 24 meses.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en la caja. La fecha de vencimiento hace referencia al último día de ese mes.

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

Número de lote y fecha de vencimiento: ver envase.

No use el medicamento si la fecha está vencida. Mantenga el medicamento en su envase original.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento. En caso de que aún esté en el período de vida útil y usted observe cualquier cambio en su aspecto, consulte con el farmacéutico para determinar si puede usarlo.

PRESENTACIÓN

Xtandi se suministra como cápsula blanda para administración oral, disponible

13F030-ENZ-AR-PROF

MONTE VERDE S.A.
Ms. Del Carmen Mastandrea
POSADAS

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



5826

en las siguiente presentación: 120 cápsulas blandas

Cápsulas blandas oblongas de color blanco de 40 mg., para administración oral. De un lado tienen impreso "ENZ" en tinta negra, se presentan en frascos conteniendo 120 cápsulas blandas.

Fecha de última revisión:/..../....

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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 MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR.

PAÍS DE PROCEDENCIA: E.E. U.U.


LUGAR DE ELABORACIÓN: Catalent Pharma Solutions, LLC, St. Petersburg, FL 33716, EE. UU.

LUGAR ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO: Packaging Coordinators, INC, 2200 Lake Shore Drive, Woodstock, IL 60098

LUGAR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mequandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE



553226

XTANDI® ENZALUTAMIDA Cápsulas Blandas 40 mg

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solo a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO:

- 1. ¿QUÉ ES XTANDI Y PARA QUE SE UTILIZA?**
- 2. ANTES DE USAR XTANDI**
- 3. ¿CÓMO USAR XTANDI?**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE XTANDI**
- 6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. ¿QUÉ ES XTANDI Y PARA QUE SE UTILIZA?

XTANDI es un medicamento que bloquea la actividad de los andrógenos (como la testosterona). De esa manera XTANDI puede disminuir el crecimiento del cáncer de próstata y puede causar la muerte de células cancerígenas y la regresión tumoral.


XTANDI contiene el principio activo enzalutamida. XTANDI se utiliza para tratar a hombres adultos con cáncer de próstata que se ha extendido a otras partes del cuerpo luego de haber recibido tratamiento con docetaxel.

No se ha estudiado XTANDI en niños.

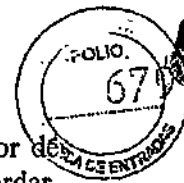
2. ANTES DE USAR XTANDI

Antes de comenzar a tomar XTANDI, informe a su médico o profesional de atención médica todas sus afecciones médicas, incluso:

- Si está tomando medicamentos para prevenir coágulos de sangre (p. ej., warfarina, acenocumarol)
- Si tiene problemas de hígado
- Si tiene problemas de riñones


MONTEVERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.725


MONTEVERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



5826

Los efectos adversos de XTANDI incluyen alucinaciones, ansiedad, dolor de cabeza, dificultad para pensar con claridad, dificultad para recordar, convulsiones, olvidos, pérdida de concentración, sofocos, presión arterial alta, recuento bajo de glóbulos blancos, piel seca, prurito, fracturas de huesos, fractura no patológica y neutropenia.

Se debe tener precaución al administrar XTANDI a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores de predisposición, entre ellos, lesión cerebral subyacente, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales o alcoholismo. Además, el riesgo de convulsiones puede ser mayor en los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que reducen el umbral convulsivo.

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

Es posible que este medicamento afecte **la fertilidad masculina**.

No se debe administrar XTANDI a menores de 18 años.


XTANDI no está indicado en mujeres. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que puedan quedar embarazadas o que estén en período de lactancia.

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.

Informe a su médico o profesional de atención médica si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir una convulsión cuando se toman al mismo tiempo que XTANDI o bien pueden influir en el efecto de estos medicamentos:

- Determinados medicamentos utilizados para tratar el asma y otras enfermedades respiratorias (p. ej., aminofilina, teofilina)
- Medicamentos utilizados para tratar determinados trastornos psiquiátricos, como la depresión y la esquizofrenia (p. ej., clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, bupropión, litio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina)
- Determinados medicamentos para el tratamiento del dolor (p. ej., petidina, fentanilo)
- Para tratar infecciones bacterianas (p. ej., claritromicina, rifampicina)
- Para tratar la depresión (p. ej., diazepam, midazolam)
- Para reducir el colesterol (p. ej., gemfibrozilo)
- Para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos (p. ej., ciclosporina, tacrolimús)
- Para tratar la infección por el VIH (p. ej. indinavir, ritonavir)
- Para tratar la epilepsia (p. ej., fenobarbital, fenitoína)
- Para prevenir coágulos de sangre (p. ej., warfarina)
- Para tratar el cáncer (p. ej., cabazitaxel, irinotecán, sunitinib)

13F030-ENZ-AR


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carr. a la Marina 2
APODERADA

Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos.

Debido al riesgo de convulsiones asociado al uso de XTANDI, se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de conducir o utilizar cualquier herramienta o máquina donde la pérdida repentina del conocimiento pudiera causar un daño grave a ellos mismos o a los demás.

Este medicamento contiene sorbitol (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que usted tiene una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él o con el profesional de atención médica antes de tomar este medicamento.

Informe a su médico todos los medicamentos que toma.

No tome este medicamento sin que su médico lo sepa. Puede ser perjudicial para su salud.

3. ¿CÓMO USAR XTANDI?

Tome XTANDI exactamente como se le indicó. El médico recetará la dosis adecuada para usted. Su médico puede recetar la dosis más baja si usted padece determinadas afecciones médicas como problemas hepáticos o renales. La dosis habitual es de 160 mg (cuatro cápsulas), tomadas al mismo tiempo una vez al día con o sin alimentos.

- Trague las cápsulas enteras con agua.
- No mastique, disuelva ni abra las cápsulas antes de tragarlas.

Siga las instrucciones de su médico, respete siempre la hora, las dosis y la duración del tratamiento. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo indique.

Este medicamento no debe dividirse ni masticarse.

Cuándo no debo tomar XTANDI

- Si es alérgico (hipersensible) a la enzalutamida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver sección 6 "INFORMACIÓN ADICIONAL").
- Si está embarazada o puede quedar embarazada (ver sección 2 "ANTES DE USAR XTANDI").

Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

Qué debo hacer si olvido tomar XTANDI

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

En caso de dudas, consulte con su médico.



5826

Qué hacer si alguien toma una cantidad de XTANDI mayor que la indicada

Si toma más cápsulas de las recetadas, deje de tomar XTANDI y comuníquese con su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir una convulsión u otros efectos secundarios.

Acuda al servicio de emergencia y lleve consigo la caja y el prospecto de este producto.

En caso de usar una gran cantidad de este medicamento, busque asistencia médica de inmediato y, si es posible, lleve consigo el envase o prospecto del producto.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este puede causar efectos secundarios aunque no todas las personas los tienen.

Convulsiones

Se han informado convulsiones en 7 u 8 de cada 1.000 personas que toman XTANDI. Las convulsiones son más probables en los siguientes casos:

- Si toma más de la dosis recomendada de este medicamento
- Si tuvo anteriormente episodios de convulsiones
- Si ha tenido una lesión grave en la cabeza o antecedentes de traumatismo craneal
- Si ha tenido determinados tipos de accidentes cerebrovasculares
- Si ha tenido un tumor cerebral o cáncer que se ha extendido al cerebro
- Si consume habitualmente o de vez en cuando cantidades muy elevadas de alcohol
- Si está tomando un medicamento que puede causar convulsiones o que puede aumentar la predisposición a tener convulsiones

Si tiene una convulsión durante el tratamiento:

Deje de tomar XTANDI y no tome ninguna cápsula más. Acuda a su médico lo antes posible.

Otros posibles efectos secundarios incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza, sofocos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): caídas, fracturas de huesos, alucinaciones, ansiedad, piel seca, erupción, presión arterial alta, recuento bajo de glóbulos blancos, dificultad para recordar, dificultad para pensar con claridad.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): olvidos, pérdida de concentración.

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

Atención: este es un medicamento nuevo y si bien los ensayos han indicado una eficacia y seguridad aceptables, incluso si se indica y utiliza correctamente,



5826

pueden ocurrir efectos adversos desconocidos y no deseados. En este caso, informe a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE XTANDI

Las cápsulas blandas de Xtandi® se deben conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 30 °C). Se deben proteger de la humedad. La vida útil es de 24 meses.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en la caja. La fecha de vencimiento hace referencia al último día de ese mes.

Número de lote y fecha de vencimiento: ver envase.

No use el medicamento si la fecha está vencida. Mantenga el medicamento en su envase original.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento. En caso de que aún esté en el período de vida útil y usted observe cualquier cambio en su aspecto, consulte con el farmacéutico para determinar si puede usarlo.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

- El principio activo es enzalutamida. Cada cápsula de gelatina blanda contiene 40 mg de enzalutamida.

Cada cápsula de gelatina blanda también contiene los siguientes excipientes: Macroglicéridos de caprilcaproilo, Butilhidroxianisol, Butilhidroxitolueno,

-Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN:

XTANDI se suministra como cápsula blanda para administración oral, disponible en las siguiente presentación: 120 cápsulas blandas.

Cápsulas blandas oblongas de color blanco de 40 mg., para administración oral. De un lado tienen impreso "ENZ" en tinta negra, se presentan en frascos conteniendo 120 cápsulas blandas.

13F030-ENZ-AR

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastancillas
APODERADA

5



826

Fecha de última revisión:/..../....

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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 MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO NR.

PAÍS DE PROCEDENCIA: E.E. U.U.

LUGAR DE ELABORACIÓN: Catalent Pharma Solutions, LLC, St. Petersburg, FL 33716, EE. UU.

LUGAR ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO: Packaging Coordinators, INC, 2200 Lake Shore Drive, Woodstock, IL 60098

LUGAR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA