



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:** DI-2020-6826-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 7 de Septiembre de 2020

**Referencia:** 1-0047-2000-000319-19-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000319-19-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO PRETORIA SRL 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 ENSUVANZA y nombre/s genérico/s ENZALUTAMIDA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO PRETORIA SRL .

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 20/11/2019 15:06:36, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 20/11/2019 15:06:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 20/11/2019 15:06:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 20/11/2019 15:06:36 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO PRETORIA SRL deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 11/02/2020 16:00:49 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 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000319-19-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.09.07 15:22:09 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### ENSUVANZA ENZALUTAMIDA 40 mg

Cápsulas duras

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

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

#### Contenido del prospecto

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

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

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

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

#### 2. Antes de utilizar **Ensuvanza**

##### Qué personas no deben utilizar **Ensuvanza**

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

## **Antes de iniciar el tratamiento con Ensuvanza Ud. debe conocer la siguiente información:**

### **Convulsiones**

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

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

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

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

Se han comunicado casos raros de SEPR, una enfermedad, rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con Enzalutamida. Si tiene una crisis epiléptica, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible.

**Enzalutamida no está indicado en las mujeres:** Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto, si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que se puedan quedar embarazadas o que estén durante el periodo de lactancia.

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

**Cápsula desecante:** el envase de **Ensuvanza** contiene una cápsula desecante para la mejor conservación de la medicación, ésta no debe ingerirse, ni retirarse del envase.

### **Antes de iniciar el tratamiento su médico necesita conocer:**

- Si ud. está tomando medicamentos para evitar la formación de coágulos sanguíneos (como por ejemplo warfarina, acenocumarol).
- Si ud. está recibiendo quimioterapia con docetaxel.
- Si ud. tiene alguna enfermedad en el hígado.
- Si ud. tiene alguna enfermedad de los riñones.
- Si ud. presenta cualquier alteración cardíaca, o de los vasos sanguíneos, incluidos los problemas de ritmo cardíaco (arritmias), o si está siendo tratado con medicamentos para corregir estas alteraciones.
- Si ud. es alérgico a Enzalutamida, o alguno de los componentes de la formulación. Éstos podrían provocarle erupción o inflamación de cara, lengua, labios o garganta. Si ud. sabe que es alérgico a ellos, no tome **Ensuvanza**.
- Medicación que esté tomando: Es importante que comunique a su médico o farmacéutico que medicamento está tomando, que ha tomado recientemente o que podría tener que tomar, incluidos los medicamentos recetados, los de venta libre, las vitaminas y suplementos a base de hierbas.

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

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

Otros medicamentos podrían influir en el efecto de la Enzalutamida o ésta influir sobre el efecto de los medicamentos. Comuníquese a su médico si está recibiendo medicamentos para:

- Reducir el colesterol (p. ej. gemfibrozilo, atorvastatina, simvastatina)
- Tratar el dolor (p. ej. fentanilo, tramadol)
- Tratar el cáncer (p. ej. cabazitaxel)
- Tratar la epilepsia (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Tratar determinados trastornos psiquiátricos como ansiedad grave o esquizofrenia (p. ej. diazepam, midazolam, haloperidol)
- Tratar trastornos del sueño (p. ej. zolpidem)
- Tratar problemas 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 enzalutamida o de cualquier otro medicamento que esté tomando.

### **3. ¿Cómo tomar Ensuvanza?**

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

- La dosis recomendada es 160 mg (cuatro cápsulas), tomadas al mismo tiempo una vez al

- día, a la misma hora cada día.
- Verifique que las cápsulas tengan igual aspecto antes de tragarlas. El envase contiene una cápsula deshumificadora que no debe ingerirse, tragarse ni masticarse.
  - Trague las cápsulas de **Ensuvanza**, enteras con agua.
  - No disuelva, no mastique ni abra las cápsulas antes de tragarlas.
  - Puede tomar las cápsulas con o sin alimentos.

### **Si olvidó tomar Ensuvanza**

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

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

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

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

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

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

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

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

- **HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247**
- **HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777**
- **CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160**

## **4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Ensuvanza?**

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

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

El riesgo de sufrir convulsiones aumenta con:

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

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

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

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

*Efectos adversos muy frecuentes* (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): cansancio, dolor de cabeza, sofocos, presión arterial alta.

*Efectos adversos frecuentes* (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): caídas, fracturas de huesos, sensación de ansiedad, piel seca, picor, dificultad para recordar, aumento del tamaño de la mama en los hombres (ginecomastia), síntoma de síndrome de piernas inquietas (necesidad incontrolable de mover una parte del cuerpo, normalmente las piernas), pérdida de concentración, olvidos.

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

*No conocida* (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): dolor muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda, cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT), molestias en el estómago incluyendo sensación de mareo (náuseas), erupción cutánea, vómitos, hinchazón de los labios, lengua y/o garganta, disminución del número de plaquetas en sangre (lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma), diarrea.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

## **1. Conservación de Ensuanza.**

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

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

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 25°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

## **2. Contenido del envase e información adicional Composición de Ensuanza.**

El principio activo es Enzalutamida.

Cada cápsula dura contiene: Enzalutamida 40 mg.

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

Este medicamento es Libre de Gluten.

Frasco conteniendo 120 cápsulas duras de 40 mg. y cápsula desecante.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

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

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

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

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 ANMAT responde 0800-333-1234

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Av. Intendente Francisco Rabanal N° 2543, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Pedro Adrian Holcman, farmacéutico

Elaborado en Laprida 43 (B1870CNA), Avellaneda, Buenos Aires.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°:

Tel: 01149190969

Revisión:



HOLCMAN Pedro Adrian  
CUIL 20202007296



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Informe firma conjunta**

**Número:** IF-2020-08651272-APN-DRI#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 7 de Febrero de 2020

**Referencia:** EX-2019-106183960- -APN-DGA#ANMAT

---

**INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO**

Se considera aceptable el Plan de Gestión de Riesgo de ENSUVANZA presentado por expediente EX2019 106183960 de fs. 2-20; 22-35 (orden 10) con los datos que se detallan a continuación:

Nombre comercial: ENSUVANZA

Ingrediente farmacéutico activo: ENZALUTAMIDA

Titular de Autorización del Registro y Comercialización: LABORATORIO PRETORIA

Nº Certificado:

Registro bajo Condiciones Especiales: NO

Forma farmacéutica: Capsulas duras.

Indicación propuesta: Según expediente 1-47-2000-319-19-1.

Concentración/es: 40 mg

Origen del producto: Sintético o semisintético.

País de Origen: Argentina

Vía de administración: Vía oral.

Condición de expendio: Venta bajo receta archivada

## Cuestiones de seguridad

### Riesgos importantes identificados

- Insuficiencia renal y hepática
- Enfermedad cardiovascular reciente
- Hipertensión arterial
- Prolongación del intervalo QT
- Diarrea
- Fatiga/Astenia
- Trombocitopenia
- Leucopenia y neutropenia
- Disfunción cardíaca
- Inhibición de p-gp por administración concomitante de otras drogas
- Interacción con sustratos del citocromo P450
- Interacción con inhibidores del CYP1A2 y CYP2C8
- Efectos de los alimentos
- Efectos en el intervalo QT, incluyendo torsade de pointes
- Convulsiones
- Caídas
- Fracturas no patológicas
- Enfermedad cardíaca isquémica.

### Riesgos potenciales importantes

- Arritmias cardíacas
- Interacciones relacionadas a la inhibición de OATP1B1 por enzalutamida
- Utilización para otras indicaciones (off-label)

### Información faltante

- Efectos reproductivos

- Potencial carcinogénico
- Uso pediátrico
- Uso en pacientes con insuficiencia hepática
- Uso en pacientes con insuficiencia renal

## Contenido del Plan de Gestión de Riesgo

### 1) Actividades de Farmacovigilancia

#### a) Farmacovigilancia de rutina

Se enviarán a la ANMAT las notificaciones sobre eventos adversos relacionados con el uso de Enzalutamida de acuerdo con las formas y los tiempos previstos en las normas vigentes (Disposición 5358/2012 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia).

Sospecha de Eventos Adversos Serios: 15 días corridos desde su notificación al Laboratorio. Sospecha de Evento Adverso de Muerte o Riesgo de Vida: 7 días corridos desde su notificación al Laboratorio.

Exposición a embarazo: cuando se detecte.

Sospecha de Evento Adverso No Serio: en forma Bimestral

En todos los casos en los reportes se deberá procurar incluir:

Fecha de conocimiento del Evento

Fecha de inicio de la terapia con Enzalutamida

Edad del paciente

Descripción detallada del evento

Periódicamente se realizarán revisiones de la información científica disponible, en especial de fuentes como ANMAT, FDA y EMA. Debiendo verificar si se modifican o presentan nuevas indicaciones, estudios clínicos o datos de seguridad. Si durante las revisiones se observan cambios importantes en el perfil del medicamento deberán tomarse acciones inmediatas y entre ellas la revisión del presente plan.

#### b) Farmacovigilancia Adicional

### 2) Actividades de Minimización de Riesgo

a) Rutina: Prospecto e Información para el paciente

b) Adicionales:

COMENTARIO: Se deberán presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 6 de febrero de 2020

Expte.: 2019-106183960

Ref.: Autorización Plan de Gestión de Riesgo

Producto: ENSUVANZA

Lab.: LABORATORIO PRETORIA

MESA DE ENTRADAS, SALIDAS Y NOTIFICACIONES DE ANMAT:

Cítese al laboratorio LABORATORIO PRETORIA a fin de comunicarle que se adjunta el informe de aceptación del PGR de ENSUVANZA/ENZALUTAMIDA.

Así mismo deberán de presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

Cumplido, pase a guarda temporal.

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 6 de febrero de 2020

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.02.06 09:29:00 -03:00

Maria Carolina Gollan  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.02.06 15:33:49 -03:00

Rosario Vicente  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.02.07 11:37:38 -03:00

Nelida Agustina Bisio  
Analista técnico  
Dirección de Relaciones Institucionales  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

---

# PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO - ENSUVANZA

---

ENZALUTAMIDA 40 MG

## PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

### Enzalutamida

Sustancia o sustancias activas (Posada o nombre común):	Enzalutamida
Grupo farmacoterapéutico (Código ATC):	L02BB04
Nombre del titular de la autorización de comercialización o del solicitante:	LABORATORIO PRETORIA S.R.L.
Nombres de los medicamentos a que se refiere este RMP:	Enzalutamida
Producto (s) en cuestión (marca (s)):	ENSUVANZA

#### Versión del PGR por evaluarse:

- Fecha y primer país de lanzamiento: el producto actualmente se encuentra en trámite de registro. Expediente nro: 1-0047-2000-000319-19-1
- Países en los que se comercializa: el producto actualmente se encuentra en trámite de registro. Expediente nro: 1-0047-2000-000319-19-1
- Fecha de presentación de la nueva versión de PGR: 04/02/2020.
- Versión N°: 02.

## INDICE

<b>Tema</b>	<b>Página</b>
Introducción	4
Abreviaturas	5
Información del Producto	6
Especificaciones de Seguridad	9
Plan de Farmacovigilancia	22
Evaluación de la necesidad de acciones de Minimización de riesgos	25
Plan de Minimización de Riesgo	26
Resumen del Plan de Gestión de Riesgo	27
Profesional de contacto de Farmacovigilancia	35
Documentos actualizados	35
Anexos	35

## INTRODUCCIÓN

El objetivo de este Documento es demostrar, mediante los datos de seguridad para enzalutamida, que los beneficios de este medicamento superan los riesgos asociados a su uso. El mismo se organiza de acuerdo con las directivas de la Disposición 5358/ 2012 de la ANMAT.

El presente PGR resume los datos de seguridad disponibles como así también la evaluación de mitigación de los riesgos que de estos se desprende en la evaluación de estos.

Dentro de la estructura del presente plan se describen:

- Especificaciones de Seguridad
- Plan de Farmacovigilancia
- Evaluación de necesidad de actividades de minimización de riesgos
- Plan de Minimización de riesgos

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AUC: área bajo la curva

Cmax: concentración máxima

CPMRC: cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

CYP2C8: Citocromo P450 2C8

CYP3A4: Citocromo P450 3A4

CYP2C9: Citocromo P450 2C9

CYP2C19: Citocromo P450 2C19

IF: Información faltante importante

IPAS: Informes Periódicos de Seguridad

LSN: Límite superior normal

MA: Mecanismo de Acción

NOAEL: nivel sin efectos adversos observados

PGR: Plan de Gestión de Riesgos

Ref.: Referencia

RI: Riesgo identificado

RP: Riesgo Potencial

## INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

### DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

#### **Mecanismo de acción:**

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

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

#### **Indicaciones:**

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPMRC).

ENSUVANZA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPMRC).

Sarcoma de tejidos blandos (STB)

#### **Posología:**

El tratamiento con ENSUVANZA solo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes anticancerígenos.

#### **Adultos**

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

#### **Modificaciones de la dosis**

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.

La dosis de enzalutamida no debe exceder de 160 mg.

#### Población pediátrica

Enzalutamida no está indicada para su uso en niños.

#### Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre el uso de enzalutamida en pacientes de 65 años y mayores son limitados. No se observó un efecto clínicamente relevante de la edad sobre la farmacocinética de Enzalutamida en el análisis de farmacocinética poblacional.

#### Insuficiencia hepática:

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

#### Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal. Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con valores calculados de depuración de creatinina (CrCL)  $\geq$  30 ml/min (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). No se ha evaluado el uso de la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL < 30 ml/min) ni con enfermedad renal en fase terminal, y se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que la enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

#### Forma de administración

Este medicamento no debe partirse ni masticarse.

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

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

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

Si un paciente presenta toxicidad de grado  $\geq$  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.

## 1. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD

### 1.1 PRECLÍNICO

Nota: el siguiente resumen fue realizado en base a la información publicada de los estudios clínicos en <https://www.ema.europa.eu/>.

El tratamiento de ratones gestantes con enzalutamida dio lugar a un aumento de la incidencia de muertes embrionofetales y alteraciones externas y esqueléticas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción 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 <sup>14</sup>C, el día 14 del embarazo, en una dosis de 30 mg/kg (~ 1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radioactividad máxima en el feto se alcanzó 4 horas después de la administración y fue menor que la alcanzada en el plasma materno, con una proporción tejido/plasma de 0,27. La radioactividad en los fetos disminuyó a 0,08 veces la concentración máxima a las 72 horas tras la administración. Estudios en ratas lactantes han mostrado que enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata. Después de la

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

Enzalutamida dio resultados negativos en las pruebas de genotoxicidad en una batería estándar de pruebas in vitro e in vivo. En un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, enzalutamida no mostró potencial carcinogénico (ausencia de hallazgos neoplásicos) a dosis de hasta 20 mg/kg al día (AUC<sub>24h</sub> ~317  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ), dando lugar a niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica (AUC<sub>24h</sub> 322  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) en pacientes con CPRCm que recibieron 160 mg diarios.

La dosificación diaria de 10-100 mg/kg/día de enzalutamida en ratas durante dos años produjo un aumento en la incidencia de varios tipos de tumores, la mayoría benignos. Los más destacados fueron el tumor de células de Leydig benigno, el papiloma urotelial y el carcinoma de vejiga urinaria. Son esperables tumores de células de Leydig benignos en base a las propiedades farmacológicas de este fármaco antiandrogénico y 24 no se consideran relevantes para los humanos. Es esperable algún papiloma urotelial y carcinoma de vejiga urinaria en ratas, en base a la estructura horizontal de la vejiga urinaria de la rata, en la que puede aparecer orina concentrada e irritación prolongada por cálculos. En el estudio, se observaron cálculos y cristales en vejiga urinaria de rata. Sin embargo, no se puede establecer para explicar de manera específica esta malignidad un razonamiento mecánico evidente, y teniendo en cuenta que los niveles de exposición, en función del AUC, alcanzados en el estudio, para enzalutamida y sus metabolitos, fueron inferiores o similares a los de los pacientes con cáncer de próstata a la dosis recomendada de 160 mg/día, no se puede excluir una potencial carcinogenicidad de enzalutamida en la vejiga urinaria en humanos. Otros tumores que también podrían estar relacionados con la farmacología primaria incluyen el fibroadenoma de las glándulas mamarias y el timoma benigno 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. Los niveles de exposición alcanzados en este estudio en ratas macho en la semana 26 a 100 mg/kg al día para enzalutamida y sus metabolitos activos M1 y M2 (AUC<sub>24</sub>: enzalutamida ~457  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , M1 ~321  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , M2 ~35  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ), fueron inferiores o similares a los de los pacientes con cáncer de próstata a las dosis

recomendadas (160 mg/día) de enzalutamida (AUC<sub>24</sub>: enzalutamida ~322 µg·h/ml, M1 ~193 µg·h/ml, M2 ~278 µg·h/ml).

Enzalutamida no presentó fototoxicidad in vitro.

## 1.2. CLÍNICO

Nota: el siguiente resumen fue realizado en base a la información publicada de los estudios clínicos en <https://www.ema.europa.eu/>.

### 1.2.1. Limitaciones de la base de datos de seguridad

#### 1.2.1.1. Exposición en Ensayos Clínicos

La eficacia de la enzalutamida se estableció en dos estudios clínicos en fase 3 aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] de pacientes con cáncer de próstata metastásico progresivo que no habían respondido al tratamiento de privación androgénica (análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante [LHRH] o tras orquiectomía bilateral). En el estudio PREVAIL, se inscribieron pacientes que nunca habían recibido quimioterapia; mientras que en el estudio AFFIRM, se inscribieron pacientes que habían recibido docetaxel anteriormente. Todos los pacientes continuaron con un análogo de LHRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral previa. En el grupo con tratamiento activo, enzalutamida se administró por vía oral en una dosis de 160 mg diarios. En ambos ensayos clínicos, los pacientes del grupo control recibieron placebo y tenían permitido, aunque no se les exigió, tomar prednisona (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente).

### 1.2.2. Poblaciones especiales

#### Población geriátrica

De los 1671 pacientes en los ensayos en fase 3 que recibieron enzalutamida, 1261 pacientes (75%) tenían 65 años o más y 516 pacientes (31%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes.

### 1.2.3. Poblaciones no estudiadas

#### Insuficiencia hepática

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

#### Insuficiencia renal

No se realizaron estudios clínicos en pacientes con la función renal comprometida.

#### Hipertensión

En estudios clínicos con enzalutamida, se han producido casos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticados (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con enzalutamida. Para asegurar el control de la presión arterial, al poco tiempo de iniciar el tratamiento con enzalutamida (no más de una semana después), se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial.

Se debe monitorizar la presión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificando la dosis de enzalutamida (interrupción y reinicio con la dosis reducida siguiendo el criterio clínico). Se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida si existe evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es grave y persistente pese al tratamiento antihipertensivo y las reducciones de dosis de enzalutamida.

#### Disfunción cardíaca

No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de enzalutamida en pacientes con fallo cardíaco de moderado a grave o en aquellos con una Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

#### Población geriátrica

Los datos sobre el uso de enzalutamida en pacientes de 65 años y mayores son limitados. En los estudios de enzalutamida en carcinoma de células renales, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de enzalutamida entre individuos de al menos 65 años e individuos más jóvenes. La experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada

y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad.

#### Población pediátrica

No se realizaron estudios clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### Embarazo

No existen datos adecuados del uso de enzalutamida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Enzalutamida no está recomendado para mujeres.

#### Lactancia

No se ha establecido el uso de enzalutamida durante la lactancia. Enzalutamida no está recomendado para mujeres. No se dispone de datos sobre la presencia de Enzalutamida y/o sus metabolitos en leche humana, ni de los efectos del fármaco en el lactante alimentado con leche materna ni del efecto del fármaco sobre la producción de leche. En estudios preclínicos en ratas se encontró presencia de Enzalutamida y/o sus metabolitos en la leche de rata en período de lactancia.

#### 1.2.4. Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, cefalea e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, fracturas no patológicas, trastorno cognitivo y neutropenia.

Se produjeron convulsiones en el 0,5% de los pacientes tratados con enzalutamida, 0,1% de los pacientes tratados con placebo y 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida.

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

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia.

Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); infrecuentes ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy infrecuentes ( $< 1/10\ 000$ ); frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones

adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

### Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y post comercialización

Clasificación de órganos según MEDRA	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia no conocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida*: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos generales	Muy frecuentes: astenia/fatiga
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: cefalea Frecuentes: alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, crisis epiléptica No conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica No conocida*: prolongación del intervalo QT
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	No conocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito No conocida*: erupción

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: fracturas** No conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes: caídas

\*Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia de post comercialización.

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

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

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

Trastornos gastrointestinales: vómitos.

Trastornos neurológicos: síndrome de encefalopatía posterior reversible (SERP).

Trastornos del tejido subcutáneo: erupción.

### Hallazgos de laboratorio

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

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

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

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

#### **1.2.5. Interacciones con otros medicamentos, alimentos, fitoterapéuticos**

##### **Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a Enzalutamida Inhibidores del CYP2C8.**

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

##### ***Inhibidores del CYP3A4***

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

##### ***Inductores del CYP2C8 y CYP3A4***

Se efectuaron estudios en voluntarios sanos, sexo masculino, a los que se les administró rifampicina 600 mg por día. Esta es un inductor moderado de CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4. La administración posterior de Enzalutamida mostró un descenso del 37% del AUC de Enzalutamida y su metabolito activo, sin

variaciones en la  $C_{m\acute{a}x}$ . Por ello, no es necesario ajustar la dosis de Enzalutamida cuando se administra con inductores del CYP2C8 o CYP3A4.

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

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

### **Posibilidad de que Enzalutamida modifique la exposición a otros medicamentos:**

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

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

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

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

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

riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos.

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

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

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

### ***Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8***

Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa del AUC o de la C<sub>max</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 se sugiere realizar ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Enzalutamida.

### ***Sustratos de la gp-P***

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

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

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

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

Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT

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

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

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

#### 1.2.6. Epidemiología

Se incluyeron datos epidemiológicos en cada ítem respectivo cuando se dispuso de ellos.

#### 1.2.7. Efectos adversos de clase farmacológica

Entre las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10% de los pacientes) de cualquier grado en los estudios en CCR y STB se incluyeron: diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea

exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

#### 1.2.8. Otros requerimientos

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se puede predecir que exista un efecto perjudicial en estas actividades a partir de la farmacología de enzalutamida. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de acontecimientos adversos de enzalutamida cuando se examina la habilidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas. Los pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas si sienten mareo, cansancio o debilidad.

#### 1.3. Resumen

Resumen de Problemas de Seguridad

Problema de Seguridad (Riesgo)

Riesgo Identificado importante (RI) Cardiopatía isquémica / astenia

Fatiga

Ansiedad

Cefalea

Amnesia

Síndrome de piernas inquietas

Ginecomastia

Sofocos

Hipertensión

Piel seca

Prurito

Fracturas

Prolongación del intervalo QT

Inhibición Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

Interacción con sustratos de gp-P

Riesgo Potencial importante (RP) Arritmias cardíacas

Utilización fuera de etiqueta

Información Faltante importante (IF) Efectos reproductivos

Potencial carcinogénico

Uso pediátrico

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Uso en pacientes con insuficiencia renal

## 2. FARMACOVIGILANCIA

### 2.1. Farmacovigilancia de Rutina

- Se enviarán a la ANMAT las notificaciones sobre eventos adversos relacionados con el uso de Enzalutamida de acuerdo con las formas y los tiempos previstos en las normas vigentes (Disposición 5358/2012 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia).

- Sospecha de Eventos Adversos Serios: 15 días corridos desde su notificación al Laboratorio.
- Sospecha de Evento Adverso de Muerte o Riesgo de Vida: 7 días corridos desde su notificación al Laboratorio.
- Exposición a embarazo: cuando se detecte
- Sospecha de Evento Adverso No Serio: en forma Bimestral

En todos los casos en los reportes se deberá procurar incluir:

- Fecha de conocimiento del Evento
- Fecha de inicio de la terapia con Enzalutamida
- Edad del paciente
- Descripción detallada del evento

- Se enviará semestralmente la información recopilada a través de los Informes Periódicos de Seguridad (IPAS) contemplados en las normas vigentes (Disposición 5358/2012 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia).

- Periódicamente se realizarán revisiones de la información científica disponible, en especial de fuentes como ANMAT, FDA y EMA.

Debiendo verificar si se modifican o presentan nuevas indicaciones, estudios clínicos o datos de seguridad.

Si durante las revisiones se observan cambios importantes en el perfil del medicamento deberán tomarse acciones inmediatas y entre ellas la revisión del presente plan.

### 2.2 Resumen de Problemas de Seguridad y de las acciones de farmacovigilancia (rutina y adicionales)

Resumen de acciones de Farmacovigilancia

Problema de Seguridad		Acción de Farmacovigilancia
<b>Riesgos Identificados (RI)</b>		
RI-1	Insuficiencia Renal y Hepática	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-2	Enfermedad cardiovascular reciente	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-3	Hipertensión Arterial	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-4	Prolongación del intervalo QT	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-5	Diarrea	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-6	Fatiga / Astenia	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-7	Trombocitopenia	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-8	Leucopenia y neutropenia	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-9	Disfunción cardíaca	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-10	Inhibición de p-gp por administración concomitante de otras drogas	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-11	Interacción con sustratos del citocromo P450	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-12	Interacción con inhibidores del CYP1A2 y CYP2C8	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-13	Efectos de los alimentos	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-14	Efectos en el intervalo QT, incluyendo torsade de pointes	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-15	Convulsiones	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-16	Caídas	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-17	Fracturas no patológicas	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RI-18	Enfermedad cardíaca isquémica	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
<b>Riesgos Potenciales (RP)</b>		
RP-1	Arritmias cardíacas	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
RP-2	Interacción relacionada a la	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1

Problema de Seguridad		Acción de Farmacovigilancia
	inhibición de OATP1B1 por enzalutamida	<i>Adicionales:</i> ninguna
RP-3	Utilización para otras indicaciones (off-label)	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
<b>Información Faltante Importante (IF)</b>		
IF-1	Efectos reproductivos	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
IF-2	Potencial carcinogénico	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
IF-3	Uso pediátrico	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
IF-4	Uso en pacientes con insuficiencia hepática	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna
IF-5	Uso en pacientes con insuficiencia renal	<i>De rutina:</i> según ítem 2.1 <i>Adicionales:</i> ninguna

### 3. Evaluación de la necesidad de las acciones de minimización de riesgo

Evaluación de la Necesidad de Acciones de Minimización de riesgo

Problema de Seguridad      Actividad de minimización de Riesgo de Rutina  
Actividad de minimización de Riesgo Adicional

#### **Riesgos Identificados (RI)**

En el Prospecto, Sección FARMACOCINÉTICA, Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION y Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierten casos de eventos adversos posibles durante el uso de enzalutamida y también las medidas preventivas que se deben tomar en caso de sufrir algún evento adverso. Se recomiendan desde cambios en la hasta la interrupción del tratamiento en casos de eventos adversos severos.

En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se listan como reacciones adversas tales como cardiopatía isquémica, sofocos, hipertensión y cefalea.

En Información Para el Paciente, Sección QUE NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR ENSUVANZA, se recomienda consultar al médico antes de comenzar el tratamiento en caso de sufrir hipertensión arterial, entre otras enfermedades.

En Información Para el Paciente, Sección POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, se listan efectos secundarios asociados a las distintas enfermedades que posea.

#### 4. Plan de Minimización de Riesgos Adicionales

Según el Ítem 3. Evaluación de la necesidad de las acciones de minimización de riesgo, no se necesitan Acciones de Minimización de Riesgo Adicionales.

## 5. Resumen de Actividades del PGR

### Resumen de las Actividades de PGR

**Problema de Seguridad**      **Acción de Farmacovigilancia** **Actividad de minimización de Riesgo**

#### Riesgos identificados (RI)

**RI-1 Insuficiencia Renal y hepática**      **De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección FARMACOCINÉTICA, se recomienda precaución y reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Además, en caso de que la insuficiencia renal y hepática sea grave, no se recomienda la terapia con enzalutamida.

En el Prospecto, Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, se recomienda realizar pruebas de la función renal y hepática antes de comenzar el tratamiento; a la vez, se recomienda precaución y vigilancia en la administración de la dosis de enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y hepática leve o moderada y se contraindica en pacientes con insuficiencia renal severa y hepática severa.

En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierten casos de insuficiencia renal y/o durante el uso de enzalutamida. Se recomiendan cambios en la dosis en caso de presentarse insuficiencia renal y/o hepática moderada o leve, y la interrupción del tratamiento en casos de insuficiencia renal y/o hepática severa.

En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se listan como reacciones adversas a la función renal, hepática anormal, hepatotoxicidad y falla hepática.

En Información Para el Paciente, Sección QUE NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR ENSUVANZA, se recomienda consultar al médico antes de comenzar el tratamiento en caso de tener una enfermedad del riñón y/o hígado.

En Información Para el Paciente, Sección POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, se listan efectos secundarios asociados a la disfunción renal y/o hepática.

Adicionales: ninguna

**RI-2 Enfermedad cardiovascular reciente** **De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se dice que no se han realizado estudios incluyendo pacientes con infarto de miocardio o en pacientes con angina inestable. Tampoco fueron incluidos

pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda ni pacientes con bradicardia o hipertensión no controlada, por lo que se debe tener seguimiento y control en caso de prescribirse Enzalutamida.

En Información Para el Paciente, Sección QUE NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR ENSUVANZA, se aconseja al paciente consultar al médico sobre problemas cardiovasculares.

En Información Para el Paciente, Sección POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, se recomienda dejar el tratamiento y buscar ayuda médica inmediata en caso de sufrir cualquier tipo de dolor cardiovascular. Se lista como posible efecto adverso la cardiopatía isquémica.

Adicionales: ninguna

### **RI-3 Hipertensión Arterial De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se dice que se han notificado acontecimientos de hipertensión arterial, pero en los casos observados de hipertensión arterial en los pacientes que recibían Enzalutamida fueron tratados exitosamente con las medidas antihipertensivas estándar.

En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se reportan casos hipertensión arterial.

En Información Para el Paciente, Sección QUE NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR ENSUVANZA, se aconseja al paciente informar al médico sobre problemas de hipertensión arterial.

En Información Para el Paciente, Sección POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, se recomienda dejar el tratamiento y buscar ayuda médica inmediata en caso de sufrir hipertensión arterial grave y no estar siendo medicado.

Adicionales: ninguna

### **RI-4 Prolongación del intervalo QT De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se dice que se han notificado eventos de alargamiento del intervalo QT en la toma de enzalutamida y medicación concomitante que aumente el riesgo.

En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se reportan casos de alargamiento del intervalo QT.

En Información Para el Paciente, Sección QUE NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR ENSUVANZA, se aconseja al paciente informar al médico sobre problemas de arritmias.

En Información Para el Paciente, Sección POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, se recomienda dejar el tratamiento y buscar ayuda médica en caso de arritmias.

Adicionales: ninguna

**RI-5 Diarrea De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se reporta la diarrea como una reacción adversa muy frecuente relacionada al tratamiento con enzalutamida.

En Información Para el Pacientes, Sección POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, se lista la diarrea como un evento adverso muy frecuente.

Adicionales: ninguna

**RI-6 Fatiga/Astenia De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se reporta la fatiga como una reacción adversa muy común, y la astenia como reacción adversa frecuente.

En Información Para el Pacientes, Sección POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, se listan la falta de energía, debilidad y cansancio como eventos adversos frecuentes.

Adicionales: ninguna

**RI-7 Trombocitopenia De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se reporta la trombocitopenia como una reacción adversa frecuente.

En Información Para el Paciente, Sección POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, se recomienda informar al médico en caso de aparecer un descenso del número de plaquetas en los análisis de sangre.

Adicionales: ninguna

**RI-8 Leucopenia y neutropenia De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se reportan la leucopenia y neutropenia como reacciones adversas comunes.

En Información Para el Paciente, Sección POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, se recomienda informar al médico en caso de aparecer un descenso de del número de glóbulos blancos en los análisis de sangre.

Adicionales: ninguna

**RI-9 Disfunción cardíaca De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se recomienda tener en cuenta los riesgos y beneficios antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardíaca preexistente, y se recomienda monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos clínicos o síntomas de fallo cardíaco congestivo.

En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se reportan casos de disfunción cardíaca.

En Información Para el Paciente, Sección QUE NECESITA SABER ANTES DE TOMAR ENSUVANZA, se aconseja al paciente consultar al médico en caso de tener una enfermedad del corazón.

En Información Para el Paciente, Sección POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, aparece la disfunción cardíaca como un evento adverso frecuente.

Adicionales: ninguna

**RI-10 Inhibición de p-gp por administración concomitante de otras drogas De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se hace hincapié en los posibles resultados de interacciones, teniendo especial cuidado cuando se administra conjuntamente enzalutamida con otros sustratos de P-gp.

En Información Para el Paciente, Sección OTROS MEDICAMENTOS Y ENSUVANZA, se listan medicamentos que producen interacciones cuando son administrados junto a enzalutamida.

Adicionales:

**RI-11 Interacción con sustratos del citocromo P450 De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se hace hincapié en los posibles resultados de interacciones, especialmente con aquellos inductores e inhibidores del citocromo P450 CYP3A4.

En Información Para el Paciente, Sección OTROS MEDICAMENTOS Y ENSUVANZA, se listan medicamentos que producen interacciones cuando son administrados junto a enzalutamida.

Adicionales: ninguna

**RI-12 Interacción con inhibidores del CYP1A2 y CYP2C8 De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se hace hincapié en los posibles resultados de interacciones, en particular con aquellas sustancias inhibidoras del CYP1A2 y CYP2C8.

En Información Para el Paciente, Sección OTROS MEDICAMENTOS Y ENSUVANZA, se listan medicamentos que producen interacciones cuando son administrados junto a enzalutamida.

Adicionales: ninguna

#### **RI-13 Efectos de los alimentos De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección FARMACOCINETICA, se advierte que los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida.

En el Prospecto, Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, se advierte que en los ensayos clínicos, enzalutamida se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

En Información Para el Paciente, Sección QUE NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR ENSUVANZA, se advierte que los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a ENSUVANZA.

En Información Para el Paciente, Sección COMO UTILIZAR ENSUVANZA, se advierte que tomar ENSUVANZA con alimentos no tiene efectos clínicamente significativos.

Adicionales: ninguna

#### **RI-14 Efectos en el intervalo QT, incluyendo torsade de pointes De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte que han ocurrido casos de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes, se recomienda utilizar enzalutamida con precaución en pacientes con un historial de estos eventos adversos y monitoreo basal y periódico de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos dentro de los rangos normales.

En el Prospecto, Sección REACCIONES ADVERSAS, se reportan casos de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma.

En Información Para el Paciente, Sección POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, se advierte que enzalutamida puede afectar el ritmo cardiaco, y se recomienda informar al médico en caso de notar un cambio inusual en los latidos.

Adicionales: ninguna

## **Riesgos Potenciales (RP)**

### **RP-1 Arritmias cardiacas De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: No hay medidas de minimización de riesgos propuesta en el Prospecto.

Relevo de los resultados de los estudios clínicos que están siendo realizados por el innovador.

Ver punto 2 Farmacovigilancia de rutina.

Adicionales: ninguna

### **RP-2 Interacción relacionada a la inhibición de OATP1B1 por enzalutamida De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: No hay medidas de minimización de riesgos propuesta en el Prospecto.

Relevo de los resultados de los estudios clínicos que están siendo realizados por el innovador.

Ver punto 2 Farmacovigilancia de rutina.

Adicionales: ninguna

### **RP-3 Utilización para otras indicaciones (off-label) De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, se advierte que el tratamiento con enzalutamida solo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes anticancerígenos.

En Información Para el Paciente, Sección COMO UTILIZAR ENSUVANZA, se recomienda seguir exactamente las instrucciones de administración indicadas por el médico.

Adicionales: ninguna

## **Información faltante Importante (IF)**

### **IF-1 Efectos reproductivos De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte que se ha observado toxicidad reproductiva en estudios preclínicos. También se advierte que en mujeres este medicamento no está recomendado.

Adicionales: ninguna

### **IF-2 Potencial carcinogénico De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: No hay medidas de minimización de riesgos propuesta en el Prospecto.

Relevo de los resultados de los estudios clínicos que están siendo realizados por el innovador.

Ver punto 2 Farmacovigilancia de rutina.

Adicionales: ninguna

#### **IF-3 Uso pediátrico De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, se recomienda no utilizar enzalutamida en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos; además se advierte que no se ha establecido la seguridad y eficacia de enzalutamida en niños de 2 a 18 años.

En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte que, debido a que el mecanismo de acción de enzalutamida puede afectar gravemente al desarrollo y la maduración de los órganos de roedores durante el primer desarrollo postnatal, enzalutamida no se debe administrar a pacientes pediátricos menores de 2 años.

En Información Para el Paciente, Sección QUE NECESITA SABER ANTES DE TOMAR ENSUVANZA, se informa que enzalutamida no es recomendado en menores de 18 años, dado que no se conoce como funciona en este grupo de edad y no se debe utilizar en niños menores de 2 años de edad debido a problemas de seguridad.

Adicionales: ninguna

#### **IF-4 Uso en pacientes con insuficiencia hepática De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección FARMACOCINÉTICA, se recomienda precaución y reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Además, en caso de que la insuficiencia hepática sea grave, no se recomienda la terapia con enzalutamida.

En el Prospecto, Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, se recomienda realizar pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento; a la vez, se recomienda precaución y vigilancia en la administración de la dosis de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y se contraindica en pacientes con insuficiencia hepática severa.

En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierten casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas mortales) durante el uso de enzalutamida.

Se recomiendan cambios en la dosis en caso de presentarse insuficiencia hepática moderada o leve, y la interrupción del tratamiento en casos de insuficiencia hepática severa.

En Información Para el Paciente, Sección QUE NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR ENSUVANZA, se recomienda consultar al médico antes de comenzar el tratamiento en caso de tener una enfermedad del hígado.

Adicionales: ninguna

#### **IF-5 Uso en pacientes con insuficiencia renal De rutina: De acuerdo a punto 2**

Adicionales: ninguna De rutina: En el Prospecto, Sección FARMACOCINÉTICA, se recomienda precaución y reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

En el Prospecto, Sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION, se recomienda realizar pruebas de la función renal antes de comenzar el tratamiento; a la vez, se recomienda precaución y vigilancia en la administración de la dosis de enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y se contraindica en pacientes con insuficiencia renal severa.

En el Prospecto, Sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, se advierte que no se ha estudiado la seguridad de enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que, en caso de administrarse, requiere precaución.

En Información Para el Paciente, Sección QUE NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR ENSUVANZA, se recomienda consultar al médico antes de comenzar el tratamiento en caso de tener una enfermedad de los riñones.

Adicionales: ninguna

## 6. Persona de contacto para este PGR

Nombre: Pedro Adrian Holcman, farmacéutico

Cargo/ Función que ocupa en la empresa: Director Técnico

Teléfono: 01149190969

Correo electrónico: administracion@laboratoriopretoria.com

En caso de que el laboratorio decida cambiar el responsable, informará inmediatamente los datos de la persona designada al Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT.

## 7. Presentación de documentos Actualizados

No Aplica

## 8. Anexos

Anexo 1: Resumen de protocolo de Estudios de Fase IV. NO APLICA

Anexo 2: Detalle del Plan de Minimización de Riesgos. NO APLICA

Anexo 3: Rótulos y Prospectos Propuestos

Bibliografía utilizada:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001141/human\\_med\\_001337.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001141/human_med_001337.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.proces>  
ss

ANEXO III

## PROYECTO DE PROSPECTO ENSUVANZA

ENZALUTAMIDA 40 mg  
Cápsulas duras  
Vía de administración: Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

### COMPOSICIÓN:

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

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Tratamiento antineoplásico hormonal, terapia antineoplásica endócrina.  
Código ATC: L02BB04

### INDICACIONES:

**Ensuvanza** se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

#### **Mecanismo de acción**

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

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

#### **Farmacocinética**

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

## **Absorción**

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

## **Distribución**

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

## **Metabolismo y eliminación**

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

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

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

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

## **Insuficiencia renal**

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

## **Insuficiencia hepática**

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

## **Género**

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

### **Raza**

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

### **Personas de edad avanzada**

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

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

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

Este medicamento no debe partirse ni masticarse.

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

### **Ensuvanza.**

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

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

Si un paciente presenta toxicidad de grado  $\geq 3$  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

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

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

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

*Uso en poblaciones especiales:*

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática:

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no es necesario ajustar la

dosis de Enzalutamida, recomendándose precaución en los pacientes con enfermedad renal grave.

Población pediátrica

Enzalutamida no está indicada para su uso en niños.

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

#### CONTRAINDICACIONES:

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

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

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

#### ADVERTENCIAS:

Riesgo de convulsiones

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

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

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

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

Uso concomitante con cumarínicos

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

#### PRECAUCIONES:

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática grave

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

#### Enfermedad cardiovascular reciente

No se realizaron estudios incluyendo pacientes con infarto de miocardio ocurrido con menos de 6 meses de antelación, o en pacientes con angina inestable durante los últimos 3 meses. No fueron incluidos pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda menor del 45%, ni pacientes con bradicardia o hipertensión no controlada. Esto debe tenerse en cuenta en caso de prescribirse Enzalutamida.

#### Hipertensión arterial

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

#### Prolongación del intervalo QT

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

#### Uso concomitante con otros medicamentos

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

#### Uso con quimioterapia

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

#### Caídas /fracturas no patológicas

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

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

#### Reacciones de hipersensibilidad

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

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

#### INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a Enzalutamida  
*Inhibidores del CYP2C8.*

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

#### Inhibidores del CYP3A4

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

#### Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

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

cuando se administra con inductores del CYP2C8 o CYP3A4.

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

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

Posibilidad de que Enzalutamida modifique la exposición a otros medicamentos:

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

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

Estudios han demostrado que Enzalutamida es inductor potente de CYP3A4, e inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. En pacientes con cáncer de próstata, la administración simultánea de Enzalutamida (160 mg al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP como midazolam, warfarina u omeprazol provocó una disminución del 86% del AUC de midazolam; 56% del AUC de warfarina y 70% de omeprazol. Otro estudio no mostró un efecto importante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa. (El AUC disminuyó 12% y la  $C_{max}$  4%). Por ello, se debe evitar el uso concomitante con warfarina y anticumarínicos. En caso de utilizarse, se deberán efectuar controles adicionales de la coagulación mediante el cociente normalizado internacional (INR).

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

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

- Analgésicos (ej. Tramadol, fentanilo).
- Antibióticos (ej. Claritromicina, doxiciclina).
- Agentes utilizados en oncología (ej. Cabazitaxel).
- Anticoagulantes (ej. Acenocumarol, warfarina).
- Antiepilépticos (ej. Carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico).
- Antipsicóticos (ej. Haloperidol).
- Betabloqueantes (ej. Bisoprostol, propranolol).
- Bloqueantes de canales de calcio (ej. Diltiazem, felodipina, micardipina, nifedipina, verapamilo).
- Glucósidos cardíacos (ej. Digoxina).
- Corticoides (ej. Dexametasona, prednisolona).
- Antivirales anti VIH (ej. Indinavir, ritonavir).
- Hipnóticos (ej. Diazepam, midazolam, zolpidem).

Enzimas metabolizadas por CYP3A4 (ej. Atorvastatina, simvastatina).  
Medicamentos tiroideos (ej. Levotiroxina).

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

#### Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

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

#### Sustratos de la gp-P

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Fertilidad, embarazo y lactancia*

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

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

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

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

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

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

Efectos sobre la capacidad de manejar vehículos y maquinarias

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

*Carcinogénesis, mutagénesis y fototoxicidad*

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

En el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) Enzalutamida no indujo mutaciones. Enzalutamida resultó no clastogénica tanto en el ensayo citogenético in vitro con células de linfoma de ratón como en el ensayo in vivo de micronúcleos de ratón.

Enzalutamida resultó ser no fototóxica en estudios in vitro.

#### REACCIONES ADVERSAS:

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

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

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

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

con placebo más TDA.

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

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

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

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y post comercialización

Clasificación de órganos según MEDRA	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	poco frecuentes: leucopenia, neutropenia no conocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	no conocida*: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos generales	muy frecuentes: astenia/fatiga
Trastornos psiquiátricos	frecuentes: ansiedad poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes: cefalea frecuentes: alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas poco frecuentes: trastorno cognitivo, crisis epiléptica no conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	frecuentes: cardiopatía isquémica no conocida*: prolongación del intervalo QT
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	frecuentes: ginecomastia
Trastornos vasculares	muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	no conocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes: piel seca, prurito no conocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuentes: fracturas** no conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: caídas
--	--------------------

\*Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia de post comercialización.

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

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

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

Trastornos gastrointestinales: vómitos.

Trastornos neurológicos: síndrome de encefalopatía posterior reversible (SERP).

Trastornos del tejido subcutáneo: erupción.

#### *Hallazgos de laboratorio*

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

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

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

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

#### SOBREDOSIFICACIÓN:

No existe ningún antídoto para Enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta que su vida media es de 5,8 días. Tras una sobredosis, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones.

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

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

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

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

**PRESENTACIÓN:**

Frasco conteniendo 120 cápsulas duras de 40 mg y cápsula desecante.

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

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

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 25°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

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

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

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 o bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT:**

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

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

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Av. Intendente Francisco Rabanal N° 2543, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Pedro Adrian Holcman, farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°:

Elaborado en Laprida 43, B1870CNA, Avellaneda, Buenos Aires

Tel: 01149190969

Revisión:

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### ENSUVANZA ENZALUTAMIDA 40 mg Cápsulas duras

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

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

#### Contenido del prospecto

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

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

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

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

#### 2. Antes de utilizar **Ensuvanza**

##### Qué personas no deben utilizar **Ensuvanza**

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

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

**Convulsiones**

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

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

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

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

Se han comunicado casos raros de SEPR, una enfermedad, rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con Enzalutamida. Si tiene una crisis epiléptica, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible.

**Enzalutamida no está indicado en las mujeres:** Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto, si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que se puedan quedar embarazadas o que estén durante el periodo de lactancia.

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

**Cápsula desecante:** el envase de **Ensuvanza** contiene una cápsula desecante para la mejor conservación de la medicación, ésta no debe ingerirse, ni retirarse del envase.

**Antes de iniciar el tratamiento su médico necesita conocer:**

- Si ud. está tomando medicamentos para evitar la formación de coágulos sanguíneos (como por ejemplo warfarina, acenocumarol).
- Si ud. está recibiendo quimioterapia con docetaxel.

- Si ud. tiene alguna enfermedad en el hígado.
- Si ud. tiene alguna enfermedad de los riñones.
- Si ud. presenta cualquier alteración cardiaca, o de los vasos sanguíneos, incluidos los problemas de ritmo cardiaco (arritmias), o si está siendo tratado con medicamentos para corregir estas alteraciones.
- Si ud. es alérgico a Enzalutamida, o alguno de los componentes de la formulación. Éstos podrían provocarle erupción o inflamación de cara, lengua, labios o garganta. Si ud. sabe que es alérgico a ellos, no tome **Ensuvanza**.
- Medicación que esté tomando: Es importante que comunique a su médico o farmacéutico que medicamento está tomando, que ha tomado recientemente o que podría tener que tomar, incluidos los medicamentos recetados, los de venta libre, las vitaminas y suplementos a base de hierbas.

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

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

Otros medicamentos podrían influir en el efecto de la Enzalutamida o ésta influir sobre el efecto de los medicamentos. Comunique a su médico si está recibiendo medicamentos para:

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

Enzalutamida puede interferir con algunos medicamentos que se utilizan para tratar problemas del ritmo cardiaco (p. ej. quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardiaco cuando se usa con ciertos medicamentos (p. ej: metadona, utilizada para el alivio del dolor y como

parte de la desintoxicación de la drogadicción), moxifloxacino (un antibiótico), antipsicóticos usados para enfermedades mentales graves. Informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos citados anteriormente. Podría ser necesario modificar la dosis de enzalutamida o de cualquier otro medicamento que esté tomando.

### 3. ¿Cómo tomar Ensuvanza?

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

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

#### Si olvidó tomar Ensuvanza

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

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

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

#### Si toma más Ensuvanza del que debe

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

En caso de sobredosis, deje de tomar Enzalutamida y comuníquese con su médico. En caso de sobredosis, acuda al servicio de emergencias y lleve consigo el envase y el prospecto del medicamento.

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

- **HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247**
- **HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777**
- **CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160**

#### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Ensuvanza?

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

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

El riesgo de sufrir convulsiones aumenta con:

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

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

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

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

*Efectos adversos muy frecuentes* (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): cansancio, dolor de cabeza, sofocos, presión arterial alta.

*Efectos adversos frecuentes* (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): caídas, fracturas de huesos, sensación de ansiedad, piel seca, picor, dificultad para recordar, aumento del tamaño de la mama en los hombres (ginecomastia), síntoma de síndrome de piernas inquietas (necesidad incontrolable de mover una parte del cuerpo, normalmente las piernas), pérdida de concentración, olvidos.

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

*No conocida* (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): dolor muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda, cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT), molestias en el estómago incluyendo sensación de mareo (náuseas), erupción cutánea, vómitos, hinchazón de los labios, lengua y/o garganta, disminución del número de plaquetas en sangre (lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma), diarrea.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

#### 1. Conservación de Ensuvanza.

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

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

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 25°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

## **2. Contenido del envase e información adicional Composición de Ensuvanza.**

El principio activo es Enzalutamida.

Cada cápsula dura contiene: Enzalutamida 40 mg.

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

Frasco conteniendo 120 cápsulas duras de 40 mg. y cápsula desecante.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

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

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

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

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 ANMAT responde 0800-333-1234

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Av. Intendente Francisco Rabanal N° 2543, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Pedro Adrian Holcman, farmacéutico

Elaborado en Laprida 43 (B1870CNA), Avellaneda, Buenos Aires.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Tel: 01149190969

Revisión:

## PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

### ENSUVANZA ENZALUTAMIDA 40 mg Cápsulas Duras

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### **COMPOSICIÓN:**

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

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

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

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 25°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

#### **PRESENTACIÓN:**

Frasco conteniendo 120 cápsulas duras de 40 mg y cápsula desecante.

**Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No se lo recomiende a otras personas.**

**Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.**

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE  
LOS NIÑOS.**

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Av. Intendente Francisco Rabanal N° 2543, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Pedro Adrian Holcman, farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°:

Elaborado en Laprida 43, B1870CNA, Avellaneda, Buenos Aires

Tel: 01149190969

Lote:

Vto:

## PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

### ENSUVANZA ENZALUTAMIDA 40 mg Cápsulas Duras

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### COMPOSICIÓN:

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

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 25°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

**POSOLÒGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

#### PRESENTACIÓN:

Estuche conteniendo un frasco con 120 cápsulas duras de 40 mg y cápsula desecante.

**Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No se lo recomienda a otras personas.**

**Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.**

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE  
LOS NIÑOS.**

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Av. Intendente Francisco Rabanal N° 2543, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Pedro Adrian Holcman, farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°:

Elaborado en Laprida 43, B1870CNA, Avellaneda, Buenos Aires

Tel: 01149190969



Lote:  
Vto:

HOLCMAN Pedro Adrian  
CUIL 20202007296



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Página 56 de 56

## PROYECTO DE PROSPECTO ENSUVANZA

### ENZALUTAMIDA 40 mg

Cápsulas duras

Vía de administración: Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### COMPOSICIÓN:

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

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Tratamiento antineoplásico hormonal, terapia antineoplásica endócrina.

Código ATC: L02BB04

#### INDICACIONES:

**Ensuvanza** se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

##### ***Mecanismo de acción***

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

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

##### ***Farmacocinética***

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

### **Absorción**

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

### **Distribución**

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

### **Metabolismo y eliminación**

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

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

El aclaramiento medio (CL/F) de Enzalutamida en pacientes oscila entre 0,520 y 0,564 l/h. Tras la administración oral de  $^{14}\text{C}$ -enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recupera 77 días después de la administración: el 71,0% se recupera en la orina (principalmente en forma de metabolito inactivo, con cantidades mínimas de Enzalutamida y del metabolito activo) y el 13,6% en las heces (0,39% de la dosis en forma de Enzalutamida sin modificar).

### **Insuficiencia renal**

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

### **Insuficiencia hepática**

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

hepática grave.

### **Género**

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

### **Raza**

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

### **Personas de edad avanzada**

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

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

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

Este medicamento no debe partirse ni masticarse.

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

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

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

Si un paciente presenta toxicidad de grado  $\geq 3$  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*

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

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

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

### *Uso en poblaciones especiales:*

#### *Personas de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia hepática:*

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child Pugh)

no es necesario ajustar la dosis. No se recomienda administrar enzalutamida a pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh).

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Población pediátrica*

Enzalutamida no está indicada para su uso en niños.

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

### **CONTRAINDICACIONES:**

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

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

### **ADVERTENCIAS:**

#### *Riesgo de convulsiones*

En pacientes que hayan padecido convulsiones o con factores predisponentes como lesiones cerebrales, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios o metastáticos o alcoholismo, se debe tener precaución en el uso de Enzalutamida. Asimismo, el riesgo de convulsiones puede ser mayor en pacientes que consuman medicamentos que desciendan el umbral epiléptico.

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

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

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

#### *Uso concomitante con cumarínicos*

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

## **PRECAUCIONES:**

### *Insuficiencia renal*

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

### *Insuficiencia hepática grave*

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

### *Enfermedad cardiovascular reciente*

No se realizaron estudios incluyendo pacientes con infarto de miocardio ocurrido con menos de 6 meses de antelación, o en pacientes con angina inestable durante los últimos 3 meses. No fueron incluidos pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda menor del 45%, ni pacientes con bradicardia o hipertensión no controlada. Esto debe tenerse en cuenta en caso de prescribirse Enzalutamida.

### *Hipertensión arterial*

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

### *Prolongación del intervalo QT*

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

### *Uso concomitante con otros medicamentos*

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

### *Uso con quimioterapia*

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

### *Caídas /fracturas no patológicas*

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

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

### *Reacciones de hipersensibilidad*

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

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

## **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:**

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

#### *Inhibidores del CYP2C8.*

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

### *Inhibidores del CYP3A4*

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

### *Inductores del CYP2C8 y CYP3A4*

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

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

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

### ***Posibilidad de que Enzalutamida modifique la exposición a otros medicamentos:***

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

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

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

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

Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo de transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o

de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos.

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

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

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

#### *Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8*

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

#### *Sustratos de la gp-P*

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

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

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

Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de BCRP y MRP2 (en el intestino), así como la del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y la del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). Teóricamente, la

inducción de estos transportadores también es posible, y actualmente el efecto neto se desconoce.

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

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

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

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

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

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

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

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

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

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

#### *Efectos sobre la capacidad de manejar vehículos y maquinarias*

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

### *Carcinogénesis, mutagénesis y fototoxicidad*

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

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

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

Enzalutamida resultó ser no fototóxica en estudios in vitro.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

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

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

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

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

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

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

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

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y post comercialización

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

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

\*Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia de post comercialización.

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

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

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

*Trastornos gastrointestinales:* vómitos.

*Trastornos neurológicos:* síndrome de encefalopatía posterior reversible (SERP).

*Trastornos del tejido subcutáneo:* erupción.

#### *Hallazgos de laboratorio*

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

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

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

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

No existe ningún antídoto para Enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta que su vida media es de 5,8 días. Tras una sobredosis, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones.

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

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

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

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

### **PRESENTACIÓN:**

Frasco conteniendo 120 cápsulas duras de 40 mg y cápsula desecante.

### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

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

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 25°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

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

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

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

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

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Av. Intendente Francisco Rabanal N° 2543, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Pedro Adrian Holcman, farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Elaborado en Laprida 43, B1870CNA, Avellaneda, Buenos Aires

Tel: 01149190969

Revisión:



HOLCMAN Pedro Adrian  
CUIL 20202007296



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

### ENSUVANZA ENZALUTAMIDA 40 mg Cápsulas Duras

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### COMPOSICIÓN:

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

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 25°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

#### PRESENTACIÓN:

Frasco conteniendo 120 cápsulas duras de 40 mg y cápsula desecante.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Av. Intendente Francisco Rabanal N° 2543, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Pedro Adrian Holcman, farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Elaborado en Laprida 43, B1870CNA, Avellaneda, Buenos Aires

Tel: 01149190969

Lote:

Vto:



HOLCMAN Pedro Adrian  
CUIL 20202007296



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

### ENSUVANZA ENZALUTAMIDA 40 mg Cápsulas Duras

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### COMPOSICIÓN:

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

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 25°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

#### PRESENTACIÓN:

Frasco conteniendo 120 cápsulas duras de 40 mg y cápsula desecante.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Av. Intendente Francisco Rabanal N° 2543, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Pedro Adrian Holcman, farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Elaborado en Laprida 43, B1870CNA, Avellaneda, Buenos Aires

Tel: 01149190969

Lote:

Vto:



HOLCMAN Pedro Adrian  
CUIL 20202007296



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

### ENSUVANZA ENZALUTAMIDA 40 mg Cápsulas Duras

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### COMPOSICIÓN:

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

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 25°C).

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

**POSOLÒGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

#### PRESENTACIÓN:

Estuche conteniendo un frasco con 120 cápsulas duras de 40 mg y cápsula desecante.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica. Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

LABORATORIO PRETORIA S.R.L.

Av. Intendente Francisco Rabanal N° 2543, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Pedro Adrian Holcman, farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Elaborado en Laprida 43, B1870CNA, Avellaneda, Buenos Aires

Tel: 01149190969

Lote:

Vto:



HOLCMAN Pedro Adrian  
CUIL 20202007296



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

9 de Septiembre de 2020

**DISPOSICIÓN N° 6826**

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

**CERTIFICADO N° 59284**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000319-19-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ENZALUTAMIDA 40 mg - CAPSULA DURA

662813



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

Buenos Aires, 10 DE SEPTIEMBRE DE 2020.-

**DISPOSICIÓN N° 6826**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59284**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIO PRETORIA SRL

Nº de Legajo de la empresa: 7389

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ENSUVANZA

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>
-----------------------

POLIETILENGLICOL 6000 599,9 mg GRANULADO DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 10 mg GRANULADO BUTILHIDROXITOLUENO 0,1 mg GRANULADO GELATINA 117,98 mg CAPSULA DURA DIOXIDO DE TITANIO 1,02 mg CAPSULA DURA
---

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA PEAD DE SEGURIDAD Y DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCO CONTENIENDO 120 CÁPSULAS DURAS Y CÁPSULA DESECANTE

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN FRASCO CON 120 CÁPSULAS DURAS Y CÁPSULA DESECANTE, UN PROSPECTO E INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L02BB04

Acción terapéutica: Tratamiento antineoplásico hormonal, terapia antineoplásica endócrina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Ensuvanza se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	5982/19	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	5982/19	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	5982/19	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

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

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

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

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

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

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000319-19-1



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932