



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-5415-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 18 de Junio de 2024

Referencia: 1-0047-2000-000820-22-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000820-22-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y 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,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ENZALUXANE 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 ECZANE PHARMA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 16/12/2022 15:27:31, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF - 16/12/2022 15:27:31, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 15/02/2024 12:45:59, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 15/02/2024 12:45:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 16/12/2022 15:27:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 16/12/2022 15:27:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 16/12/2022 15:27:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 16/12/2022 15:27:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 16/12/2022 15:27:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 16/12/2022 15:27:31 .

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 ECZANE PHARMA S.A deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 15/02/2024 12:45:59 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 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese 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° 1-0047-2000-000820-22-2

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.06.18 21:22:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

ENZALUXANE-Enzalutamida 80 mg
Comprimidos recubiertos
Proyecto de Rótulo primario

RÓTULO PRIMARIO

ENZALUXANE
Enzalutamida 80 mg
Comprimidos recubiertos
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.

LOTE:

VENCIMIENTO:



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:
CAMBIASO Jose Luis

Página 1 de 1

ENZALUXANE
ENZALUTAMIDA 40 MG
Cápsulas duras
Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:

Enzalutamida 40 mg

Excipientes.: C.S

POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto.

120 cápsulas duras

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente 25°C. Se deben proteger de la humedad.

LOTE:

VENCIMIENTO:

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

“MANTENER ESTE MEDICAMENTO LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43, Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Página 1 de 1

Firmado digitalmente por:
CAMBIASO Jose Luis

ENZALUXANE
Enzalutamida 40 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Enzalutamida 40 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 509,90 mg; Dióxido de silicio coloidal 5,00 mg; Butilhidroxitolueno 0,06 mg; Opadry II Blanco 13,00 mg. (*alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco*)

POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto.

120 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura ambiente no mayor de 25 °C, en su envase original. Proteger de la humedad.

LOTE:

VENCIMIENTO:

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laprida 43 – Avellaneda – Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Director Técnico: José Luis Cambiaso - Farmacéutico

www.eczane.com.ar

Elaborado en: Laprida 43-Avellaneda



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:
CAMBIASO Jose Luis

ENZALUXANE
Enzalutamida 80 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Enzalutamida 80 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 1019,80 mg; Dióxido de silicio coloidal 10,00 mg; Butilhidroxitolueno 0,12 mg; Opadry II Blanco 26,00 mg (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco)

POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto.

56 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura ambiente no mayor de 25 °C, en su envase original. Proteger de la humedad.

LOTE:

VENCIMIENTO:

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laprida 43 – Avellaneda – Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Director Técnico: José Luis Cambiaso - Farmacéutico

www.eczane.com.ar

Elaborado en: Laprida 43-Avellaneda



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:
CAMBIASO Jose Luis

ENZALUXANE
ENZALUTAMIDA 40 MG
Cápsulas DURAS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

LEA DETENIDAMENTE EL PROSPECTO COMPLETO ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ESTE MEDICAMENTO PORQUE CONTIENE INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA USTED.

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

CONTENIDO DEL PROSPECTO:

1. ¿QUÉ ES ENZALUXANE Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ENZALUXANE?
3. ¿CÓMO TOMAR ENZALUXANE?
4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS
5. ¿CÓMO CONSERVAR ENZALUXANE?
6. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. QUÉ ES ENZALUXANE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

ENZALUXANE contiene el principio activo enzalutamida. ENZALUXANE se utiliza para tratar a hombres adultos con cáncer de próstata que se ha extendido a otras partes del cuerpo.

¿Cómo actúa ENZALUXANE?

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

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ENZALUXANE?

No tome ENZALUXANE :

- Si es alérgico (hipersensible) a la enzalutamida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está embarazada o puede quedarse embarazada (ver "Embarazo, lactancia y fertilidad").

Advertencias y precauciones

Convulsiones

Se han comunicado convulsiones en 5 de cada 1000 personas que tomaban ENZALUXANE , y en menos de 1 de cada 1000 personas que tomaban placebo (ver también "Uso de ENZALUXANE con otros medicamentos" en esta sección y "Posibles efectos secundarios" en sección 4).

Algunas situaciones en las que puede tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones son:

- Si ha tenido episodios anteriores de convulsiones.
- Si ha sufrido una lesión grave en la cabeza o tiene antecedentes de traumatismo craneal.
- Si ha tenido determinados tipos de accidente cerebrovascular.
- Si ha tenido un tumor cerebral o cáncer que se ha extendido al cerebro.
- Si consume habitualmente o de vez en cuando cantidades muy elevadas de alcohol.
- Si está tomando un medicamento que puede causar convulsiones o que puede aumentar la predisposición a tener convulsiones (ver a continuación "Uso de ENZALUXANE con otros medicamentos").

Firmado digitalmente por:
CAMBIASO Jose Luis Página 1 de 5

Si tiene una convulsión durante el tratamiento:

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se han comunicado casos infrecuentes de PRES, una enfermedad, rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con ENZALUXANE. Si tiene convulsiones, un dolor de cabeza que empeora, confusión, ceguera u otros problemas en la visión, póngase en contacto con su médico lo antes posible (ver también sección 4 "Posibles efectos secundarios").

Consulte a su médico o profesional de la salud antes de empezar a tomar ENZALUXANE :

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

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

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños ni a adolescentes.

Uso de ENZALUXANE con otros medicamentos

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

No debe empezar ni dejar de tomar ningún medicamento sin antes hablar con el médico que le recetó ENZALUXANE.

Informe a su médico o profesional de la salud si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir convulsiones cuando se toman al mismo tiempo que ENZALUXANE :

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

Informe a su médico o profesional de la salud si está tomando los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden influir en el efecto de ENZALUXANE o ENZALUXANE puede influir en el efecto de estos medicamentos:

Esto incluye determinados medicamentos utilizados para:

- Reducir el colesterol (p.ej., gemfibrozilo, atorvastatina, simvastatina).
- Tratar el dolor (p.ej., fentanilo, tramadol).
- Tratar el cáncer (p.ej., cabazitaxel).
- Prevenir el rechazo de trasplantes de órganos (p.ej., ciclosporina, tacrolimus).
- 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 afecciones cardíacas o disminuir la presión arterial (p. ej., bisoprolol, digoxina, diltiazem, felodipina, nifedipina, nifedipina, 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 de la glándula tiroidea (p.ej., levotiroxina).
- Tratar la gota (p.ej., colchicina).
- Prevenir afecciones cardíacas o accidente cerebrovasculares (dabigatranetexilato).

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

- **ENZALUXANE no está indicado en las mujeres.** Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar la pérdida del embarazo si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que puedan quedar embarazadas o que estén amamantando.

-Es posible que este medicamento afecte la fertilidad masculina.

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. ¿CÓMO TOMAR ENZALUXANE ?

Siempre tome este medicamento exactamente como se lo indicó el médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. La dosis habitual es de 160 mg (cuatro cápsulas), tomadas al mismo tiempo una vez al día.

¿Cómo debe tomar ENZALUXANE ?

-Trague las cápsulas enteras con agua.

-No mastique, disuelva ni abra las cápsulas antes de tragarlas.

- ENZALUXANE se puede tomar con o sin alimentos.

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

Si toma más ENZALUXANE del que debe

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

Si olvidó tomar ENZALUXANE

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

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

-Si olvidó tomar ENZALUXANE durante más de un día, hable con su médico inmediatamente.

-No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si deja de tomar ENZALUXANE

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

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

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

Convulsiones

Se han comunicado convulsiones en 5 de cada 1000 personas que tomaban ENZALUXANE , y en menos de 1 de cada 1000 personas que tomaban placebo.

Las convulsiones son más probables si toma una dosis de este medicamento superior a la recomendada, si toma otros determinados medicamentos o si presenta un riesgo mayor al habitual de sufrir una convulsión (ver sección 2).

Si tiene una convulsión, acuda a su médico lo antes posible. Deje de tomar ENZALUXANE .

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se han comunicado casos infrecuentes de PRES (puede afectar a hasta 1 de cada 1000 personas), una enfermedad rara y reversible que afecta al cerebro, en pacientes tratados con ENZALUXANE .

Si tiene convulsiones, un dolor de cabeza que empeora, confusión, ceguera u otros problemas en la visión, póngase en contacto con su médico lo antes posible.

Otros posibles efectos secundarios son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Fatiga, dolor de cabeza, sofocos, presión arterial elevada, debilidad (astenia)

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

Caídas, fracturas de huesos, sensación de ansiedad, piel seca, picazón, dificultad para recordar, aumento del tamaño de las mamas en los hombres (ginecomastia), síntomas de síndrome de piernas inquietas (necesidad incontrolable de mover una parte del cuerpo, normalmente las piernas), pérdida de concentración, olvidos.

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

Neutropenia (disfunción en el recuento sanguíneo caracterizado por un número anormal de neutrófilos, siendo los más importantes los glóbulos blancos), leucopenia (reducción de los glóbulos blancos en la sangre), convulsiones, alucinaciones visuales, dificultad para pensar claramente.

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

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

5. ¿CÓMO CONSERVAR ENZALUXANE ?

Las cápsulas de ENZALUXANE se deben conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. Se deben proteger de la humedad. Mantener las cápsulas en su envase original.

Mantenga fuera del alcance de los niños.

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

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

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

El principio activo es enzalutamida.

Cada cápsula rígida contiene 40 mg de enzalutamida.

Cada cápsula también contiene los siguientes ingredientes inertes: Lactosa monohidrato, dióxido de silicio coloidal, Butilhidroxitolueno. Composición de la capsula: Dióxido de titanio, Gelatina, Propilparabeno, Metilparabeno, Lauril sulfato de sodio, Povidona .

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario que está en la página Web de la ANMAT:

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

o llamar a ANMAT Responde al 0800-333-1234

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

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

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

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA TELÉFONO:(0221) 451-5555

PRESENTACIÓN:

ENZALUXANE se suministra en cápsulas para administración oral; disponible en las siguientes presentaciones: 120 cápsulas duras.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
“MANTENER ESTE MEDICAMENTO LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43, Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

ENZALUXANE
Enzalutamida 40 mg – 80 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

LEA ATENTAMENTE ESTE PROSPECTO EN SU TOTALIDAD ANTES DE COMENZAR A TOMAR ESTE MEDICAMENTO YA QUE CONTIENE INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA USTED.

- Conserve este prospecto, tal vez necesite volver a leerlo.
- Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.
- Si tiene preguntas adicionales, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado únicamente para usted. No lo comparta con otras personas. Podría hacerles daño, incluso si presentan los mismos signos de enfermedad que usted.
- Si presenta efectos secundarios, hable con su médico. Esto incluye cualquier efecto secundario posible que no haya sido enumerado en este prospecto.

¿QUÉ CONTIENE ESTE PROSPECTO?

- 1. ¿QUÉ ES ENZALUXANE Y PARA QUÉ SE ADMINISTRA?**
- 2. ¿QUÉ DEBE SABER ANTES DE CONSUMIR ENZALUXANE?**
- 3. ¿CÓMO TOMAR ENZALUXANE?**
- 4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS**
- 5. ¿CÓMO ALMACENAR ENZALUXANE?**
- 6. CONTENIDOS DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN**

1. ¿QUÉ ES ENZALUXANE Y PARA QUÉ SE ADMINISTRA?

ENZALUXANE contiene el principio activo de enzalutamida.

ENZALUXANE se utiliza para tratar a hombres adultos con cáncer de próstata que:

- ya no responde a una terapia hormonal o tratamiento quirúrgico para reducir la testosterona.

O bien

- se ha diseminado a otras partes del cuerpo y responde a una terapia hormonal o tratamiento quirúrgico para reducir la testosterona.

¿Cómo funciona ENZALUXANE?

ENZALUXANE es un medicamento que funciona bloqueando la actividad de las hormonas llamadas andrógenos (como la testosterona). Al bloquear los andrógenos, la enzalutamida impide que las células cancerígenas de la próstata crezcan y se dividan.

2. ¿QUÉ DEBE SABER ANTES DE CONSUMIR ENZALUXANE?

No consuma ENZALUXANE:

- Si es alérgico (hipersensible) a enzalutamida o a cualquiera de los otros componentes en este medicamento.
- Si está embarazada o puede quedar embarazada

Firmado digitalmente por:
CAMBIASO Jose Luis

Advertencias y precauciones

Convulsiones

Se informaron convulsiones en 5 de cada 1000 personas que tomaban enzalutamida, y en menos de uno de cada 1000 personas que tomaban placebo

Si está tomando un medicamento que puede causar convulsiones o que puede aumentar la susceptibilidad a tener convulsiones

Si tiene convulsiones durante el tratamiento:

Consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede decidir si debe dejar de consumir ENZALUXANE.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)

Han habido escasos reportes de PRES, una afección rara y reversible que involucra al cerebro, en pacientes tratados con enzalutamida. Si tiene convulsiones, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera u otros problemas de visión, informe a su médico lo antes posible.

Consulte con su médico antes de tomar ENZALUXANE:

- si está tomando algún medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre (p. ej., warfarina, acenocumarol, clopidogrel).
- si recibe quimioterapia como docetaxel.
- si tiene problemas con su hígado.
- si tiene problemas con sus riñones.

Infórmele a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas:

Alguna afección cardíaca o vascular, incluidos los problemas de ritmo cardíaco (arritmia), o si está siendo tratado con medicamentos para estas afecciones. El riesgo de problemas del ritmo cardíaco puede aumentar cuando se administra ENZALUXANE.

Si es alérgico a enzalutamida, esto puede provocar una erupción o una inflamación de la cara, la lengua, los labios o la garganta. Si es alérgico a enzalutamida o a cualquiera de los otros ingredientes de este medicamento, no consuma ENZALUXANE.

Si cualquiera de las anteriores situaciones se aplica a usted o no está seguro, consulte con su médico antes de consumir este medicamento.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se puede administrar en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y ENZALUXANE

Informe a su médico si está consumiendo otro medicamento, si lo ha consumido recientemente o si es posible que lo haga. Necesita saber los nombres de los medicamentos que consume. Conserve una lista de los medicamentos que consume para mostrársela al médico cuando le prescriban un nuevo medicamento. No debe comenzar o dejar de consumir ningún medicamento antes de hablar con el médico que le recetó ENZALUXANE.

Informe a su médico si está consumiendo cualquiera de los siguientes medicamentos. Cuando se consumen de forma simultánea con ENZALUXANE, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir convulsiones:

- Ciertos medicamentos administrados para tratar el asma y otras enfermedades respiratorias (p. ej., aminofilina, teofilina).
- Medicamentos utilizados para tratar ciertos trastornos psiquiátricos como la depresión y la esquizofrenia (p. ej., clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, bupropión, litio,

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

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

Informe a su médico si está consumiendo los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden influir en el efecto de ENZALUXANE, o ENZALUXANE puede influir en el efecto de estos medicamentos. Esto incluye ciertos medicamentos administrados para:

- Disminuir el colesterol (p. ej., gemfibrozil, 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 ciertos trastornos psiquiátricos como la ansiedad grave o la esquizofrenia (p. ej., diazepam, midazolam, haloperidol).
- Tratar los trastornos del sueño (p. ej., zolpidem).
- Tratar las afecciones cardíacas o la disminución de 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 VIH (p. ej., indinavir, ritonavir).
- Tratar las infecciones bacterianas (p. ej., claritromicina, doxiciclina).
- Tratar los trastornos de la tiroides (p. ej., la levotiroxina).
- Tratar la gota (p. ej., colchicina).
- Tratar los trastornos estomacales (p. ej., omeprazol).
- Prevenir las afecciones cardíacas o las apoplejías (p. ej., etexilato de dabigatrán).
- Prevenir el rechazo de órganos (p. ej., tacrolimus).

ENZALUXANE puede interferir con algunos medicamentos administrados 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 administra con algunos otros medicamentos (p. ej., metadona, administrado para el alivio del dolor y parte de la desintoxicación de la drogadicción), moxifloxacina (un antibiótico), los antipsicóticos administrados para enfermedades mentales graves).

Informe a su médico si está consumiendo alguno de los medicamentos mencionados anteriormente. Es posible que sea necesario cambiar la dosis de ENZALUXANE o de cualquier otro medicamento que esté consumiendo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

ENZALUXANE no se administra en las mujeres. Este medicamento puede causar daño al feto o la pérdida potencial del embarazo si lo consumen mujeres embarazadas. No debe ser consumido por mujeres que estén embarazadas, que puedan quedar embarazadas o que estén amamantando. Este medicamento puede tener un efecto sobre la fertilidad masculina.

Si tiene relaciones sexuales con una mujer que puede quedar embarazada, utilice un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses después del tratamiento con este medicamento. Si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, utilice un preservativo para proteger al feto.

Conducción de vehículos y operación de máquinas

ENZALUXANE podría tener un efecto moderado en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes que tomaron enzalutamida. Si tiene un mayor riesgo de sufrir convulsiones, consulte con su médico.

3. ¿CÓMO TOMAR ENZALUXANE?

Tome siempre este medicamento de acuerdo con las indicaciones de su médico. Consulte con su médico si no está seguro.

La dosis habitual es de 160 mg (cuatro comprimidos recubiertos de 40 mg o dos comprimidos recubiertos de 80 mg), administrados a la misma hora una vez al día.

¿Cómo tomar ENZALUXANE?

Trague los comprimidos enteros con agua.

No corte, aplaste o mastique los comprimidos antes de tragarlos.

ENZALUXANE puede tomarse con o sin comida.

ENZALUXANE no debe ser manipulado por personas que no sean el paciente o sus cuidadores. Las mujeres que están o pueden quedar embarazadas no deben manipular comprimidos de enzalutamida rotos o dañados sin protección, por ejemplo, guantes.

Su médico también puede prescribirle otros medicamentos mientras esté consumiendo ENZALUXANE.

Si toma más ENZALUXANE de lo que debería:

Si toma más comprimidos de los que se le han recetado, deje de consumir ENZALUXANE y póngase en contacto con su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones u otros efectos secundarios.

EN CASO DE SOBREDOSIS, ACUDA AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNÍQUESE CON LOS CENTROS DE CONTROL DE INTOXICACIONES.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ tel: (011) 4962-6666/2247

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

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA tel: (0221) 451-5555

Si se olvida de consumir ENZALUXANE:

- Si olvida tomar ENZALUXANE a la hora habitual, consuma su dosis habitual tan pronto como lo recuerde.
- Si se olvida de tomar ENZALUXANE durante todo el día, consuma su dosis habitual al día siguiente.
- Si se olvida tomar ENZALUXANE por más de un día, hable con su médico inmediatamente.
- **No tome una dosis doble** para compensar la dosis que se olvidó de tomar.

Si deja de tomar ENZALUXANE:

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

Si tiene más preguntas sobre la administración de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede provocar efectos secundarios, aunque no se presentan en todas las personas.

Convulsiones

Se informaron convulsiones en 5 de cada 1000 personas que tomaron enzalutamida, y en menos de una de cada 1000 personas que tomaron placebo.

Las convulsiones son más probables si se toma más de la dosis recomendada de este medicamento, si se consumen otros medicamentos o si se corre un riesgo mayor que el habitual de sufrir convulsiones.

Si tiene una convulsión, consulte con su médico lo antes posible. Su médico puede decidir si debe dejar de tomar ENZALUXANE.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)

Han habido escasos reportes de casos de PRES, una afección rara y reversible que involucra al cerebro, en pacientes tratados con enzalutamida. Si tiene convulsiones, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera u otros problemas de visión, comuníquese con su médico lo antes posible.

Otros efectos secundarios posibles incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): Cansancio, fracturas, bochornos, hipertensión arterial, caídas.

Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas como máximo): Dolor de cabeza, fracturas, sensación de ansiedad, piel seca, picazón, dificultad para recordar, bloqueo de las arterias del corazón (cardiopatía isquémica), aumento de tamaño de los senos en los hombres (ginecomastia), síntomas del síndrome de las piernas inquietas (un impulso incontrolable de mover una parte del cuerpo, generalmente la pierna), concentración reducida, olvido.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas como máximo): Alucinaciones, dificultad para pensar con claridad, recuento de glóbulos blancos bajo.

Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Dolores musculares, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda, malestar estomacal incluido el tener ganas de vomitar (náuseas) o tener vómitos, erupción, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, reducción de las plaquetas sanguíneas (lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematomas), diarrea.

Comuníquese con su médico si algún efecto secundario empeora, o si nota efectos secundarios no mencionados en este prospecto.

Nota: aunque los ensayos han indicado una seguridad y eficacia aceptables, pueden producirse efectos adversos desconocidos y no deseados incluso si se prescribe y se administra correctamente. Si esto ocurre, informe a su médico.

En caso de experimentar cualquier problema con este producto, el paciente puede completar el formulario que figura en el sitio web de la ANMAT:

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

5. ¿CÓMO ALMACENAR ENZALUXANE?

Mantener a temperatura ambiente no mayor de 25 °C, en su envase original. Proteger de la humedad.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en la caja. La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que indica.

No deseche ningún medicamento a través de las aguas residuales o la basura doméstica. Pregunte a su farmacéutico cómo puede desechar los medicamentos que ya no consume. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDOS DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

¿Qué contiene ENZALUXANE?

El principio activo es enzalutamida.

Cada comprimido recubierto de ENZALUXANE 40 mg contiene:

Principio activo: Enzalutamida 40 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato; Dióxido de silicio coloidal; Butilhidroxitolueno; Opadry II Blanco (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco)

Cada comprimido recubierto de ENZALUXANE 80 mg contiene:

Principio activo: Enzalutamida 80 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato; Dióxido de silicio coloidal; Butilhidroxitolueno; Opadry II Blanco (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco)

Contenido del envase

ENZALUXANE se suministra en comprimidos recubiertos para administración oral, disponible en las siguientes presentaciones:

ENZALUXANE 40 mg: Envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

ENZALUXANE 80 mg: Envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTES DE USAR, OBSERVE EL ASPECTO DEL MEDICAMENTO.

ESTE MEDICAMENTO ESTÁ INCLUIDO EN EL PLAN DE CONTROL ACTIVO DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS Y TIENE UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTA SUPERVISIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laprida 43 – Avellaneda – Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Director Técnico: José Luis Cambiaso - Farmacéutico

www.eczane.com.ar

Elaborado en: Laprida 43-Avellaneda



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204

ENZALUXANE
ENZALUTAMIDA 40 MG
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:

Enzalutamida 40 mg

Excipientes.:

Lactosa monohidrato 509,90 mg; Dióxido de silicio coloidal 5,00 mg; Butilhidroxitolueno 0,06 mg.

Composición de la capsula: Dióxido de titanio 0,8157 mg, gelatina 118,8243 mg, Propilparabeno 0,06mg, Metilparabeno 0,6 mg, Lauril sulfato de sodio 0,12mg, Povidona 0,12mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antiandrógeno, antagonistas de hormonas y agentes relacionados

Código ATC: L02BB04

INDICACIONES

- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos
- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo
- Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada
- Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastasico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Se sabe que el cáncer de próstata es sensible a los andrógenos y responde a la inhibición de la señalización de los receptores androgénicos. La señalización de los receptores androgénicos sigue favoreciendo la progresión de la enfermedad, aunque las concentraciones séricas de andrógenos sean bajas o incluso indetectables. La estimulación del crecimiento de la célula tumoral a través del receptor androgénico requiere la localización nuclear y unión al ADN.

La enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. La enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado al ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos. El tratamiento con enzalutamida reduce el crecimiento de las células de cáncer de próstata, y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión tumoral. En estudios preclínicos, la enzalutamida carece de actividad agonista de los receptores androgénicos.

ACCIÓN FARMACOCINÉTICA

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

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

Absorción

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

Los alimentos no tienen un efecto de clínicamente importante sobre el grado de absorción.

Distribución

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

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

Metabolismo

La enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo).

La enzalutamida es metabolizada por CYP2C8 y, en menor grado, por CYP3A4/5, los cuales participan en la formación del metabolito activo. *In vitro*, la N-desmetil enzalutamida se metaboliza al metabolito ácido carboxílico por la carboxilesterasa 1, que también desempeña una función menor en el metabolismo de la enzalutamida al metabolito ácido carboxílico. La N-desmetil enzalutamida no fue metabolizada por los CYP *in vitro*.

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

Eliminación

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

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

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

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Población geriátrica

No se observó un efecto clínicamente relevante de la edad en la farmacocinética de la enzalutamida.

Raza

Los datos disponibles son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de la enzalutamida en diferentes razas.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal. 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.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tiene un efecto marcado en la exposición total a la enzalutamida o a su metabolito activo. La semivida del fármaco, sin embargo, es del doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los controles sanos (10.4 días frente a 4.7 días), lo cual está posiblemente relacionado con un aumento en la distribución tisular.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

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

La castración médica con un análogo de LHRH debe continuarse durante el tratamiento de pacientes no castrados quirúrgicamente.

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

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

Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8

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

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No ha habido ningún uso relevante de la enzalutamida en la población pediátrica en la indicación de tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

Forma de administración

ENZALUXANE es un medicamento de administración por vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

ENZALUXANE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la composición y en mujeres que estén o puedan quedar embarazadas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de convulsiones

Se debe tener precaución al administrar ENZALUXANE a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores de predisposición, entre ellos, lesión cerebral subyacente, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales, o alcoholismo. Además, el riesgo de convulsiones puede ser mayor en los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que reducen el umbral convulsivo. Interrumpa la administración de ENZALUXANE de manera permanente en pacientes que presenten una convulsión durante el tratamiento.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

Uso concomitante con otros medicamentos

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

Administración concomitante con cumarinas

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática grave

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

Enfermedad cardiovascular reciente

Se debe tener en cuenta que se desconoce la aplicación en pacientes con infarto reciente de miocardio (en los 6 meses anteriores) se receta ENZALUXANE a estos pacientes.

El tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT

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

Uso con quimioterapia

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

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.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

La influencia de ENZALUXANE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada, ya que se han notificado eventos psiquiátricos y neurológicos, incluidas convulsiones. Los pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores de predisposición deben ser advertidos del riesgo de conducir o utilizar máquinas. No se han realizado estudios para determinar los efectos de la enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen las exposiciones a la enzalutamida

Inhibidores de CYP2C8

CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Si se debe administrar de manera concomitante a los pacientes un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día.

Inhibidores de CYP3A4

CYP3A4 desempeña una función secundaria en el metabolismo de la enzalutamida. No es necesario ajustar la dosis al administrar ENZALUXANE de manera concomitante con inhibidores de CYP3A4.

Inductores de CYP2C8 y CYP3A4

No es necesario ajustar la dosis al administrar ENZALUXANE de manera concomitante con inductores de CYP2C8 o CYP3A4.

Posibilidad de que la enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores. Por lo tanto, se prevé la interacción con muchos medicamentos habituales que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial y conducir a la pérdida del efecto clínico o a su reducción.

Existe también un riesgo de formación incrementada de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGT, enzimas de conjugado glucurónico). La proteína de transporte P-gp podría también ser inducida, y probablemente otros transportadores también, por ejemplo, la proteína 2 asociada a la resistencia a multifármacos (MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

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

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

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos antineoplásicos (p. ej., cabazitaxel)
- Anticoagulantes (p. ej., acenocumarol, warfarina)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)

- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Betabloqueadores (p. ej., bisoprolol, propranolol)
- Benzodiazepinas (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Bloqueadores del canal de calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivirales para el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Moduladores de la respuesta inmunitaria (p. ej., ciclosporina, tacrolimus)
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Agentes tiroideos (p. ej., levotiroxina)

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

Sustratos de CYP1A2 de CYP2C8

No está indicado ajustar la dosis al administrar ENZALUXANE de manera concomitante con sustratos de CYP1A2 o de CYP2C8.

Sustratos de la P-gp

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

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

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

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

Los alimentos no tienen un efecto de significancia clínica sobre el grado de exposición a la enzalutamida.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

ENZALUXANE no está indicada en mujeres. ENZALUXANE está contraindicada en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.

Lactancia

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

Fertilidad

Podría afectar el aparato reproductor.

CARCINOGENIA, MUTAGÉNESIS Y FOTOTOXICIDAD

La enzalutamida no indujo mutaciones en el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) y no fue clastogénico. No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinógeno de la enzalutamida. La enzalutamida no presentó fototoxicidad *in vitro*.

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 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.

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas:

| Categoría de órgano, aparato o sistema según el MedDRA | Frecuencia |
|--|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia |
| Trastornos generales | Muy frecuentes: astenia/fatiga |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes: cefalea Frecuentes: deterioro de la memoria, amnesia, perturbación de la atención, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsiones Infrecuentes*: síndrome de encefalopatía posterior reversible |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Frecuentes: ginecomastia |
| Trastornos vasculares | Muy frecuentes: sofocos, hipertensión |
| Trastornos gastrointestinales | Desconocida*: náuseas, vómitos, diarrea |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes: piel seca, prurito Desconocida*: erupción |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes: fracturas** |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos | Frecuentes: caídas |

* Informes espontáneos de la experiencia posterior a la comercialización

** Incluyen todas las fracturas excepto las fracturas patológicas

Convulsiones

No se conoce el mecanismo por el cual la enzalutamida puede disminuir el umbral de convulsiones, pero podría estar relacionado con datos obtenidos de estudios in vitro que indican que la enzalutamida y su metabolito activo se unen al canal de cloro activado por GABA y pueden inhibir su actividad.

SOBREDOSIS

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

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

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

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

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA TELÉFONO:(0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. Se deben proteger de la humedad

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Mantener las cápsulas en su envase original.

No use éste producto después de la fecha indicada en el envase. La fecha de vencimiento hace referencia al último día de ese mes.

No repita el tratamiento sin indicación médica.

No recomiende este medicamento a otra persona.

Antes de tomarlo, observe el aspecto del medicamento. Si observa algún cambio en su aspecto y el medicamento aún está en el período de vida útil, consulte con el farmacéutico para determinar si puede usarlo

PRESENTACIÓN

ENZALUXANE se suministra en cápsulas para administración oral, disponible en las siguientes presentaciones:
120 cápsulas duras

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

“MANTENER ESTE MEDICAMENTO LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43, Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

Página 9 de 9

ENZALUXANE
Enzalutamida 40 mg – 80 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de ENZALUXANE 40 mg contiene:

Principio activo: Enzalutamida 40 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 509,90 mg; Dióxido de silicio coloidal 5,00 mg; Butilhidroxitolueno 0,06 mg; Opadry II Blanco 13,00 mg (*alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco*)

Cada comprimido recubierto de ENZALUXANE 80 mg contiene:

Principio activo: Enzalutamida 80 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 1019,80 mg; Dióxido de silicio coloidal 10,00 mg; Butilhidroxitolueno 0,12 mg; Opadry II Blanco 26,00 mg (*alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco*)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonistas de hormonas y agentes relacionados. Antiandrógenos.

Código ATC: L02BB04

INDICACIONES

- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos
- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo
- Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada
- Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastasico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

ACCIÓN FARMACOCINÉTICA

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

Absorción

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

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

Distribución

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

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

Metabolismo

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

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

Eliminación

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

Luego de la administración oral de ^{14}C -enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recuperó 77 días después de la administración de la dosis: 71,0% se recuperó 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 inalterado). Los datos *in vitro* indican que la enzalutamida no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3 ni OCT1; y que la N-desmetil enzalutamida no es un sustrato de P-gp ni de BCRP. Los datos *in vitro* indican que la enzalutamida y sus metabolitos principales no inhiben los siguientes transportadores en concentraciones clínicamente relevantes: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 u OAT1.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Género

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

Población geriátrica

No se observó un efecto clínicamente relevante de la edad en la farmacocinética de la enzalutamida.

Raza

La mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos (> 84%) eran de raza blanca. En base a los datos farmacocinéticos de un estudio en pacientes japoneses con cáncer de próstata, no hay diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre los japoneses y los de raza blanca. Los datos disponibles son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de la enzalutamida en otras razas.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

La farmacocinética de la enzalutamida se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática inicial leve, moderada o grave (clases A, B o C de Child-Pugh, respectivamente), comparado 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 pacientes normales, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia leve y moderada, aunque se recomienda precaución en 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.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro comprimidos de 40 mg o dos comprimidos de 80 mg de ENZALUXANE) en una sola dosis diaria por vía oral.

La castración médica con un análogo de LHRH debe continuarse durante el tratamiento de pacientes no castrados quirúrgicamente.

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

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

Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8

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

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No ha habido ningún uso relevante de la enzalutamida en la población pediátrica en la indicación de tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. ENZALUXANE no está indicado para su uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

ENZALUXANE se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos no se deben masticar o disolver, se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

ENZALUXANE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la composición, en mujeres que estén o puedan quedar embarazadas y en menores de 18 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de convulsiones

Se debe tener precaución al administrar ENZALUXANE a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores de predisposición, entre ellos, lesión cerebral subyacente, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales, o alcoholismo. Además, el riesgo de convulsiones puede ser mayor en los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que reducen el umbral convulsivo. Interrumpa la administración de ENZALUXANE de manera permanente en pacientes que presenten una convulsión durante el tratamiento.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

Uso concomitante con otros medicamentos

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

Administración concomitante con cumarinas

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática grave

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

Enfermedad cardiovascular reciente

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

Hipertensión arterial

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

Prolongación del intervalo QT

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

Uso con quimioterapia

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

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 con otros medicamentos. La mayoría de las caídas fueron catalogadas como accidentales o mecánicas y coincidieron 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

La influencia de ENZALUXANE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada, ya que se han notificado eventos psiquiátricos y neurológicos, incluidas convulsiones. Los pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores de predisposición deben ser advertidos del riesgo de conducir o utilizar máquinas. No se han realizado estudios para determinar los efectos de la enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen las exposiciones a la enzalutamida

Inhibidores de CYP2C8

CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Luego de la administración oral de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente de CYP2C8, a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida aumentó el 326%, mientras que la $C_{máx}$ de la enzalutamida disminuyó el 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó el 77%, mientras que la $C_{máx}$ disminuyó el 19%. Se deben evitar o se deben usar con precaución los inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo) durante el tratamiento con ENZALUXANE.

Si se debe administrar de manera concomitante a los pacientes un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día.

Inhibidores de CYP3A4

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

Inductores de CYP2C8 y CYP3A4

Luego de la administración oral de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado de CYP2C8 e inductor potente de CYP3A4, a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida más el metabolito activo disminuyó el 37%, mientras que la $C_{máx}$ permaneció inalterada. No es necesario ajustar la dosis al administrar ENZALUXANE de manera concomitante con inductores de CYP2C8 o CYP3A4.

Sin embargo, se sugiere evitar el uso concomitante de inductores con índice terapéutico estrecho (ej. alfentalino, ciclosporina, ergotamina, dihidroergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, 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 la enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática

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

Estudios *in vivo* han demostrado que la enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. La administración concomitante de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles de CYP a pacientes con

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

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

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

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos antineoplásicos (p. ej., cabazitaxel)
- Anticoagulantes (p. ej., acenocumarol, warfarina)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Betabloqueadores (p. ej., bisoprolol, propranolol)
- Benzodiazepinas (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Bloqueadores del canal de calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivirales para el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Moduladores de la respuesta inmunitaria (p. ej., ciclosporina, tacrolimus)
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Agentes tiroideos (p. ej., levotiroxina)

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

Sustratos de CYP1A2 de CYP2C8

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

Sustratos de la P-gp

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

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

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

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 la enzalutamida

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

ENZALUXANE no está indicada en mujeres. ENZALUXANE está contraindicada en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.

Lactancia

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

Fertilidad

Los estudios realizados con animales mostraron que la enzalutamida afectó el aparato reproductor de ratas y perros machos. Teniendo en cuenta los estudios de toxicidad en animales la enzalutamida puede perjudicar la fertilidad de los pacientes varones con capacidad reproductiva.

CARCINOGENIA, MUTAGÉNESIS Y FOTOTOXICIDAD

La enzalutamida no indujo mutaciones en el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) y no fue clastogénico ni en el ensayo citogenético *in vitro* con células de linfoma de ratón ni en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón. No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinógeno de la enzalutamida. La enzalutamida no presentó fototoxicidad *in vitro*.

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.

No se conoce el mecanismo por el cual la enzalutamida puede disminuir el umbral de convulsiones, pero podría estar relacionado con datos obtenidos de estudios *in vitro* que indican que la enzalutamida y su metabolito activo se unen al canal de cloro activado por GABA y pueden inhibir su actividad.

Se han reportado casos infrecuentes 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 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 ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy infrecuentes ($< 1/10000$); frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

| Clase de órganos y sistemas según MedDRA | Muy frecuentes ($\geq 1/10$) | Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) | Desconocidos (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles) |
|--|--------------------------------|--|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático. | | | Leucopenia, neutropenia. | Trombocitopenia*. |
| Trastornos del sistema inmunológico. | | | | Edema de cara, edema de lengua, edema de labio, edema faríngeo*. |
| Trastornos generales. | Astenia, fatiga. | | | |

| | | | | |
|--|------------------------|--|------------------------------------|--|
| Trastornos psiquiátricos. | | Ansiedad. | Alucinaciones visuales. | |
| Trastornos del sistema nervioso. | Cefalea. | Alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas. | Trastorno cognitivo, convulsiones. | Síndrome de encefalopatía posterior reversible*. |
| Trastornos cardíacos. | | Cardiopatía isquémica. | | Prolongación del intervalo QT*. |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama. | | Ginecomastia. | | |
| Trastornos vasculares. | Sofocos, hipertensión. | | | |
| Trastornos gastrointestinales. | | | | Náuseas, vómitos, diarrea*. |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. | | Piel seca, prurito. | | Erupción*. |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. | | Fracturas**. | | Mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda*. |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos | | Caídas. | | |

* Notificaciones espontáneas procedentes de las notificaciones post comercialización.

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

Durante el uso posterior a la aprobación de enzalutamida se notificaron reacciones adversas *. Debido a que éstas reacciones fueron notificadas de 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 caso de experimentar cualquier problema con este producto, el paciente puede completar el formulario que figura en el sitio web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT

Responde al 0800-333-1234

SOBREDOSIS

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

EN CASO DE SOBREDOSIS, ACUDA AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNÍQUESE CON LOS CENTROS DE CONTROL DE INTOXICACIONES.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ tel: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS tel: (011) 4654-6648/4658-7777
CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA tel: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura ambiente no mayor de 25 °C, en su envase original. Proteger de la humedad.

PRESENTACIÓN

ENZALUXANE se suministra en comprimidos recubiertos para administración oral, disponible en las siguientes presentaciones:

ENZALUXANE 40 mg: Envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

ENZALUXANE 80 mg: Envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FÁRMACOVIGILANCIA ACTIVA, Y PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTA SUPERVISIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laprida 43 – Avellaneda – Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Director Técnico: José Luis Cambiaso - Farmacéutico

www.eczane.com.ar

Elaborador en: Laprida 43 – Avellaneda



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Jose Luis Cambiaso
Director Técnico

ENZALUXANE
ENZALUTAMIDA 40 MG
Cápsulas duras
Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:

Enzalutamida 40 mg

Excipientes.: C.S

120 cápsulas duras

POSOLOGÍA:

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. Se deben proteger de la humedad. Mantener las cápsulas en su envase original.

LOTE:

VENCIMIENTO:

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

“MANTENER ESTE MEDICAMENTO LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43, Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:
CAMBIASO Jose Luis

Página 1 de 1

RÓTULO PRIMARIO

ENZALUXANE
Enzalutamida 40 mg
Comprimidos recubiertos
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.

LOTE:

VENCIMIENTO:



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:
CAMBIASO Jose Luis

Página 1 de 1

2 de julio de 2024

DISPOSICIÓN N° 5415

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

CERTIFICADO N° 60170

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000820-22-2

| Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica | Troquel |
|--|----------------|
| ENZALUTAMIDA 40 mg - CAPSULA DURA | 678471 |
| ENZALUTAMIDA 40 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO | 678484 |
| ENZALUTAMIDA 80 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO | 678497 |



BARLARO Claudia
Alicia
CUIL 27142711139

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 2 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 5415

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 60170

La Administradora 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 ECZANE PHARMA S.A

Nº de Legajo de la empresa: 7143

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ENZALUXANE

Nombre Genérico (IFA/s): ENZALUTAMIDA

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
| ENZALUTAMIDA 40 mg |

| Excipiente (s) |
|---|
| LAURILSULFATO DE SODIO 0,12 mg CAPSULA DURA DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg POLVO POVIDONA 0,12 mg CAPSULA DURA PROPILPARABENO 0,06 mg CAPSULA DURA BUTILHIDROXITOLUENO 0,06 mg POLVO LACTOSA MONOHIDRATO 509,9 mg POLVO DIOXIDO DE TITANIO 0,8157 mg CAPSULA DURA GELATINA 118,824 mg CAPSULA DURA METILPARABENO 0,06 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 CIERRE TERMOSELLADO SEGURO PARA NIÑOS Y DESECANTE GEL DE SÍLICE

Contenido por envase primario: 120 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO CON 120 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C. SE DEBEN PROTEGER DE LA HUMEDAD

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MANTENER LAS CÁPSULAS EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L02BB04

Acción terapéutica: antiandrógeno, antagonistas de hormonas y agentes relacionados

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: - Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de privación de andrógenos - Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo - Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada - Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastasico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

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. | DI-2022-9084 | 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 |
|--------------|---|------------------------|-----------|------|
| | | | | |

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

| | | | | |
|--------------------------------|--------------|------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | DI-2022-9084 | 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. | DI-2022-9084 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

Nombre comercial: ENZALUXANE

Nombre Genérico (IFA/s): ENZALUTAMIDA

Concentración: 80 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
| ENZALUTAMIDA 80 mg |

| Excipiente (s) |
|--|
| DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 10 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 1019,8 mg NÚCLEO 1 BUTILHIDROXITOLUENO 0,12 mg NÚCLEO 1 POLIETILENGLICOL 5,252 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 6,5 mg CUBIERTA 1 TALCO 3,848 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO 10,4 mg CUBIERTA 1 |

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

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

Contenido por envase primario: 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE POR 8 BLISTERS DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 56

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C. SE DEBEN PROTEGER DE LA HUMEDAD

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L02BB04

Acción terapéutica: antiandrógeno, antagonistas de hormonas y agentes relacionados

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: - Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de privación de andrógenos - Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo - Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada - Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastasico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

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

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. | DI-2022-9084 | 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. | DI-2022-9084 | 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. | DI-2022-9084 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

Nombre comercial: ENZALUXANE

Nombre Genérico (IFA/s): ENZALUTAMIDA

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

ENZALUTAMIDA 40 mg

| Excipiente (s) |
|---|
| LACTOSA MONOHIDRATO 509,9 mg NÚCLEO 1 |
| DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg NÚCLEO 1 |
| BUTILHIDROXITOLUENO 0,06 mg NÚCLEO 1 |
| DIOXIDO DE TITANIO 3,25 mg CUBIERTA 1 |
| ALCOHOL POLIVINILICO 5,2 mg CUBIERTA 1 |
| POLIETILENGLICOL 2,626 mg CUBIERTA 1 |
| TALCO 1,924 mg CUBIERTA 1 |

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

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

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE POR 12 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C. SE DEBEN PROTEGER DE LA HUMEDAD

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L02BB04

Acción terapéutica: antiandrógeno, antagonistas de hormonas y agentes relacionados

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: - Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de privación de andrógenos - Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo - Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada - Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastasico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

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. | DI-2022-9084 | 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. | DI-2022-9084 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

c)Acondicionamiento secundario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | DI-2022-9084 | LAPRIDA 43 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000820-22-2



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

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