



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 10469

BUENOS AIRES, 03 DIC. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009386-15-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XTANDI / ENZALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS, ENZALUTAMIDA 40 mg, aprobada por Certificado N° 57.259.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

d /



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº 10469

Que a fojas 353 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada XTANDI / ENZALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS, ENZALUTAMIDA 40 mg, aprobada por Certificado Nº 57.259 y Disposición Nº 5826/13, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 93 a 149 (prospectos) y de fojas 159 a 182 (información para el paciente).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5826/13 los prospectos autorizados por las fojas 93 a 111 y la información para el paciente autorizada por las fojas 159 a 166, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N°

▶ **10469**

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.259 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexo de Autorización de modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009386-15-3

DISPOSICIÓN N° ▶ **10469**

mb

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **10469** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.259 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XTANDI / ENZALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS, ENZALUTAMIDA 40 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5826/13.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011.769-13-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos Información para el paciente.	- Anexo de Disposición N° 140/15.-	93 a 149 (prospectos), corresponde desglosar de fojas 93 a 111 y de fojas 159 a 182 (información para el paciente), corresponde desglosar de fojas 159 a 166.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº
57.259 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

03 DIC. 2015

Expediente Nº 1-0047-0000-009386-15-3

DISPOSICIÓN Nº 10469

mb


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

10469



03 DIC. 2015

XTANDI®
ENZALUTAMIDA
Cápsulas blandas de 40 mg

Venta bajo receta archivada

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

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

CONTENIDO DEL PROSPECTO:

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

1. QUÉ ES XTANDI Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Xtandi contiene el principio activo enzalutamida.


Xtandi se utiliza para tratar a hombres adultos con cáncer de próstata que se ha extendido a otras partes del cuerpo.

2. ANTES DE TOMAR XTANDI

Antes de comenzar a tomar Xtandi, informe a su médico o profesional de la salud de todas sus afecciones médicas, y mencione

- si está tomando medicamentos para impedir la formación de coágulos de sangre (p. ej., warfarina, acenocumarol);


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


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



- si tiene problemas del de hígado;
- si tiene problemas de los riñones.

▶ 10469

Entre los efectos adversos de Xtandi se encuentran alucinaciones; ansiedad; dolor de cabeza; dificultad para pensar con claridad; dificultad para recordar; convulsiones; olvidos; pérdida de concentración; sofocos; presión arterial alta; bajo número de glóbulos blancos; piel seca; picazón; caídas; fracturas de huesos; fractura no patológica y neutropenia.

▶ 10469

Se debe tener precaución al administrar Xtandi a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes entre ellos, lesión cerebral, 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.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Rara vez se han reportado casos de SEPR (que puede afectar hasta a 1 de 1000 personas), un trastorno infrecuente y reversible del cerebro, en pacientes tratados con XTANDI. Si usted sufre una convulsión, dolor de cabeza cada vez más intenso, confusión, ceguera u otros problemas de la visión, comuníquese con su médico lo antes posible.

Si algo de lo anterior se aplica a usted o si tiene dudas, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

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

No se debe administrar Xtandi a jóvenes menores de 18 años.

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

Si usted mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con este medicamento y en los 3 meses posteriores.

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 una convulsión cuando se toman al mismo tiempo que Xtandi, o este puede influir en el efecto de estos medicamentos:

- medicamentos utilizados para tratar el asma y otras enfermedades respiratorias (p. ej., aminofilina, teofilina);

2

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


MONTE VERDE S.A.
SOZIA M. ABLISAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



- 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, fentanilo, tramadol);
- para tratar infecciones bacterianas (p. ej., claritromicina, doxiciclina, rifampicina);
- para tratar la depresión (p. ej., diazepam, midazolam, holoperidol);
- para reducir el colesterol (p. ej., gemfibrozilo atorvastatina, simvastatina);
- para tratar infección por VIH (p. ej., indinavir, ritonavir);
- para tratar la epilepsia (p. ej., primidona, ácido valproico);
- para prevenir coágulos de sangre (p. ej., warfarina, acenocumarol);
- para tratar el cáncer (p. ej., cabazitaxel).
- Medicamentos usados para tratar trastornos del sueño (p. ej., zolpidem);
- Medicamentos usados para tratar condiciones cardíacas o para reducir la presión sanguínea (p. ej., bisoprolol, digoxina, diltiazem, folodipina, nicardipina, nifedipina, propranolol, verapamil).
- Medicamentos usados para tratar enfermedades graves relacionadas con la inflamación (p. ej., dexametasona, prednisolona).
- Medicamentos usados para tratar trastornos de la tiroides (p. ej., levotiroxina).
- Medicamentos usados para tratar la gota (p. ej., colchicina).
- Medicamentos usados para prevenir condiciones cardíacas o accidentes cerebrovasculares (p. ej., dabigatran etixilato).

469

Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos.

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

Este medicamento contiene sorbitol (un tipo de azúcar). Si usted tiene un diagnóstico médico de intolerancia a ciertos azúcares, consulte con el médico u otro profesional de la salud antes de tomar este medicamento.

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

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



Informe a su médico o dentista de todos los medicamentos que toma.
No tome este medicamento sin que su médico lo sepa, ya que puede ser perjudicial para su salud.

3. CÓMO TOMAR XTANDI

Tome Xtandi exactamente como se le indicó. El médico recetará la dosis adecuada para usted. La dosis habitual es de 160 mg (cuatro cápsulas), tomadas al mismo tiempo una vez al día con o sin alimentos.

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

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

Este medicamento no debe dividirse ni masticarse.

Cuándo no se debe tomar XTANDI

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

Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

Qué debo hacer si olvido tomar XTANDI

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

En caso de duda, asesórese con su médico.

Qué hacer en caso de tomar una cantidad de XTANDI mayor de la indicada

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

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

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

10469



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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Convulsiones

Se han reportado casos de convulsiones en 7 u 8 4 de cada 1000 personas que toman Xtandi . Las convulsiones son más probables en los siguientes casos:

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

Si tiene una convulsión durante el tratamiento:

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Rara vez se han reportado casos de SEPR (que puede afectar hasta a 1 de 1000 personas), un trastorno infrecuente y reversible del cerebro, en pacientes tratados con XTANDI. Si usted sufre una convulsión, dolor de cabeza cada vez más intenso, confusión, ceguera u otros problemas de la visión, comuníquese 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).

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

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): caídas, fracturas de huesos, ansiedad, piel seca, picazón, dificultad para recordar, agrandamiento de las mamas en hombres (ginecomastia), síntomas del síndrome de las piernas inquietas (urgencia incontrolable de mover una parte del cuerpo, usualmente las piernas), concentración reducida, falta de memoria.

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. CONSERVACIÓN DE XTANDI

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

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

Número de lote y fecha de vencimiento: ver envase.

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

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 de gelatina blanda contiene 40 mg de enzalutamida.

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

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

Cada cápsula de gelatina blanda también contiene los siguientes ingredientes inertes: macroglicéridos de caprilcaproilo, butilhidroxianisol (E320), butilhidroxitolueno (E321).



10469

- 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 GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247**

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

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

PRESENTACIÓN:

Xtandi se suministra en cápsulas blandas para administración oral; disponible en las siguientes presentaciones: 120 cápsulas blandas.

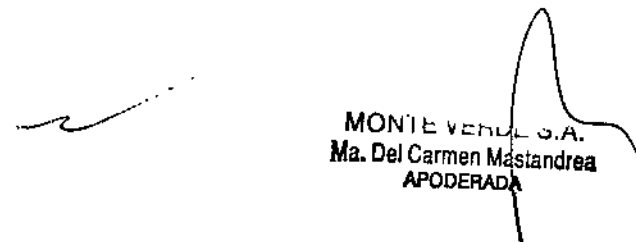
Cápsulas blandas oblongas de color blanco con el texto "ENZ" impreso en tinta negra en uno de los lados.

Fecha de última revisión:/..../....

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.


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


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

2

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD 10469



CERTIFICADO N.º: 57.259

PAÍS DE PROCEDENCIA: EE. UU.

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

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

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica


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


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



PROYECTO DE PROSPECTO

**XTANDI®
(ENZALUTAMIDA)
Cápsulas blandas de 40 mg**

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula de 40 mg contiene:

Enzalutamida..... 40 mg

Excipientes:

Macroglicéridos de caprilcaproílo..... 905,81 mg
Butilhidroxianisol..... 0,095 mg
Butilhidroxitolueno..... 0,095 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Tratamiento antineoplásico endocrino-(LO2)

INDICACIONES

XTANDI está indicado para el tratamiento de pacientes (hombres adulto) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

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 plasmáticas de andrógenos sean bajas o incluso indetectables. La estimulación del crecimiento de las células tumorales a través de los receptores androgénicos-requiere la localización nuclear y la unión al ADN. Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. 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 anti-andrógenos. El tratamiento con enzalutamida reduce el crecimiento de las células de cáncer de próstata, y puede provocar la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor. En estudios preclínicos, enzalutamida carece de actividad agonista de los receptores androgénicos.

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

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

10469



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 pico-valle 1,25). El aclaramiento de la enzalutamida se realiza principalmente a través del metabolismo hepático, mediante la producción de un metabolito activo que circula en aproximadamente la misma concentración plasmática que la enzalutamida.

Absorción

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

Los alimentos no tienen un efecto de importancia clínica 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 L (CV del 29%). El volumen de distribución de enzalutamida es mayor que el volumen de agua corporal total, lo que indica una amplia distribución extravascular. Los estudios realizados en roedores indican que la enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hemato-encefálica.

Entre el 97% y el 98% de la enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. El metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas en un 95%. No hubo un desplazamiento del enlace proteínico—entre enzalutamida y otros medicamentos altamente enlazados (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 de ácido carboxílico (inactivo). La enzalutamida es metabolizada por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5, los cuales participan en la formación del metabolito activo.

In vitro, N-desmetil enzalutamida es metabolizado en el metabolito de ácido carboxílico por la carboxilesterasa 1, la cual juega también un papel menor en el metabolismo de enzalutamida en el metabolito de ácido carboxílico. La N-desmetil enzalutamida no fue metabolizada por CYP in vitro.

En condiciones de uso clínico, Xtandi es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19, y carece de efectos de importancia clínica sobre el CYP2C8.

Eliminación y excreción

El aclaramiento aparente (CL/F) medio 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 recupera 77 días después de la administración de la dosis: el 71,0% se recupera en la orina (principalmente en forma de metabolito inactivo, con cantidades mínimas de


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

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

Página -2



enzalutamida y del metabolito activo) y el 13,6% en las heces (0,39% de la dosis en forma de enzalutamida inalterada).

Los datos *in vitro* indican que la enzalutamida no es un sustrato para el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, ni del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1); y N-desmetil enzalutamida no es un sustrato para P-gp o BCPRP.

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

Linealidad

No se observaron desviaciones importantes de la proporcionalidad a la dosis en el rango de dosis de 40 a 160 mg. Los valores de C_{min} para el estado estacionario de enzalutamida y el metabolito activo en pacientes individuales permanecieron constantes durante más de un año de terapia crónica, demostrando la farmacocinética lineal con respecto al tiempo una vez alcanzado el estado estacionario.

Poblaciones especiales

Ancianos

De los 1671 pacientes del ensayo fase 3 que recibieron enzalutamida, 1261 pacientes (75%) tenían 65 o más años de edad y 516 (31%) tenían 75 o más años. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la farmacocinética de enzalutamida en el análisis farmacocinético de la población. No se observaron diferencias generales respecto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

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

Género

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

Raza

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

Efectos farmacodinámicos

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


Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de enzalutamida fue establecida en dos estudios clínicos fase 3, multicéntricos, controlados con placebo y aleatorizados [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] de pacientes con cáncer metastásico progresivo que fracasaron con la terapia de privación de andrógenos [análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) o después de orquiectomía bilateral]. El estudio PREVAIL reclutó a pacientes que nunca habían recibido quimioterapia; mientras que el estudio AFFIRM reclutó a pacientes que habían recibido docetaxel previamente. Todos los pacientes continuaron con un análogo de LHRH o tuvieron una orquiectomía bilateral previa. En el grupo con tratamiento activo, enzalutamida fue administrada oralmente a una dosis de 160 mg diarios. En ambas pruebas, los pacientes recibieron placebo en el grupo de control y los pacientes podían, aunque no era requerido, tomar prednisona (dosis diaria máxima permitida fue 10 mg de prednisona o equivalente). Los cambios en la concentración sérica de no siempre predicen independientemente un beneficio clínico. Por tanto, en ambos estudios fue recomendado que los pacientes fueran mantenidos con sus tratamientos de estudio hasta que los criterios de discontinuación fueran satisfechos tal como se especificó abajo para cada estudio.

Estudio MDV3100-03 (PREVAIL) (pacientes sin quimioterapia previa)

Un total de 1.717pacientes sin quimioterapia previa, asintomáticos o levemente sintomáticos fueron aleatorizados 1: 1 para recibir enzalutamida vía oral a una dosis de 160 mg una vez al día (n = 872) o placebo por vía oral una vez al día (n = 845). Se admitieron pacientes con enfermedad visceral, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca leve a moderada (NYHA Clase 1 o 2), y pacientes que toman medicamentos asociados con la reducción del umbral de convulsiones. Al menos 1 medicación concomitante conocida por disminuir el umbral convulsivo fue recibida por el 52,5% de los pacientes en el grupo tratado con enzalutamida en comparación con el 45,9% de los pacientes del grupo tratado con placebo. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones o una condición que pudiera predisponer a convulsiones y pacientes con dolor moderado o grave de cáncer de próstata. El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia de la progresión radiográfica, un evento relacionado con el esqueleto, o la progresión clínica) y la iniciación de una


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


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

quimioterapia citotóxica o de un agente en investigación, o hasta que apareciera una toxicidad inaceptable. Las características demográficas del paciente y las características de la enfermedad de línea de base fueron balanceadas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 71 años (rango 42-93) y la distribución racial fue de 77% caucásicos, 10% asiáticos, 2% negros y 11% de otras razas o razas desconocidas. El 68% de los pacientes tenían una puntuación de estado funcional ECOG de 0 y 32% de los pacientes tenía un estado funcional ECOG 1. La evaluación del dolor basal era 0-1 (asintomático) en el 67% de los pacientes y 2-3 (ligeramente sintomáticos) en el 32% de los pacientes, tal como se define por el Brief Pain Inventory Short Form (el peor dolor en las últimas 24 horas sobre una escala de 0 a 10). Aproximadamente el 45% de los pacientes tenían enfermedad de los tejidos blandos medible al inicio del estudio, y el 12% de los pacientes tenían metástasis visceral (pulmonar y / o hepáticas). Las variables de eficacia co-primarias fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiográfica (PRSA). Además de los criterios de valoración principales, el beneficio también se evaluó mediante el momento de inicio de la quimioterapia citotóxica, la mejor respuesta global de los tejidos blandos, el tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto, la respuesta del ($\geq 50\%$ de disminución respecto al valor inicial), el tiempo hasta la progresión del PSA, y el tiempo hasta la degradación total de la puntuación FACT-P. La progresión radiográfica se evaluó con el uso de estudios de imágenes secuenciales tal como se define en los criterios del Grupo de Trabajo 2 sobre Ensayos Clínicos de Cáncer de Próstata (PCWG2) (para las lesiones óseas) y / o en los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v 1.1) (para las lesiones de tejidos blandos). El análisis del rPFS utilizó la evaluación radiográfica revisada centralmente de la progresión. En el análisis intermedio pre-especificado para la supervivencia general, el tratamiento con enzalutamida demostró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global en comparación con el tratamiento con placebo, con una reducción del 29,4% en el riesgo de muerte [HR = 0,706, (95% CI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. En el análisis intermedio, 27,6% (241 de 872) de los pacientes tratados con enzalutamida, en comparación con 35,4% (299 de 845) de los pacientes tratados con placebo, había muerto. La mediana de supervivencia global estimada fue 32,4 meses (95% CI: 30,1, no alcanzado) en los pacientes tratados con enzalutamida y fue de 30,2 meses (95% CI: 28,0, no alcanzado) en los pacientes tratados con placebo (Tabla 1 y Figuras 1 y 2). Además, el 40,3% de los pacientes tratados con enzalutamida y 70,6% de los pacientes tratados con placebo recibieron terapias subsecuentes con un beneficio demostrado de la supervivencia.

Los resultados de un análisis exploratorio actualizado de la supervivencia global realizado antes del cambio del paciente a un tratamiento abierto con enzalutamida, que incluyó 116 eventos adicionales, fueron consistentes con el análisis intermedio (Tabla 1 y Figura 1).

Tabla 1: Supervivencia Global de los Pacientes Tratados con enzalutamida o Placebo en el estudio PREVAIL (Análisis por Intención de Tratamiento)



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



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



1046

	enzalutamida (N = 872)	Placebo (N = 845)
Análisis intermedio pre-especificado		
Número de muertes (%)	241 (27.6%)	299 (35.4%)
Mediana, meses (IC de 95%)	32.4 (30.1, NR)	30.2 (28.0, NR)
Valor p ^a	< 0.0001	
Cociente de riesgo (IC de 95%) ^b	0.71 (0.60, 0.84)	

^a El valor p se deriva de una prueba no estratificada de rango logarítmico.

^b El cociente de riesgo se deriva de un modelo de riesgos proporcionales no estratificado. El cociente de riesgo < 1 favorece a enzalutamida.
NR, no alcanzado.

Figura 1: Curvas de Supervivencia Global de Kaplan-Meier en el estudio PREVAIL (Análisis por Intención de Tratamiento)

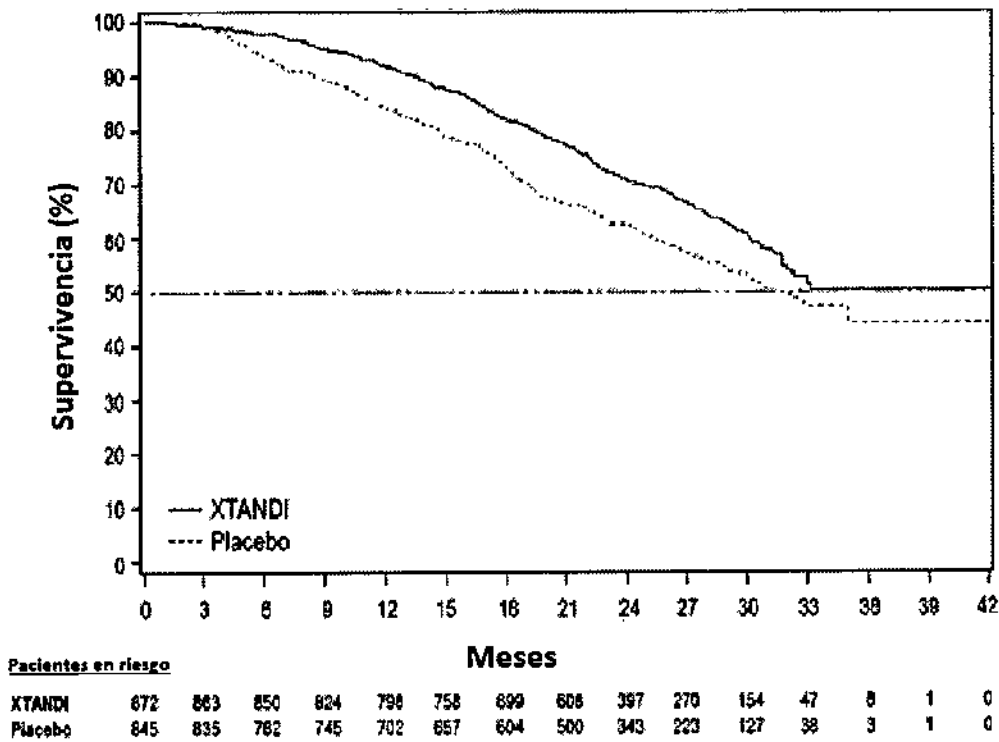


Figura 2: Supervivencia global por Subgrupo: Cociente de Riesgo e Intervalo de Confianza de 95% en el estudio PREVAIL (Análisis por Intención de Tratamiento)

Subgrupo	Número de pacientes Enzalutamida/placebo	Cociente de Riesgo para la muerte (IC de 95%)
Todos los pacientes	872/845	0.71 (0.60, 0.84)
Edad < 75	555/553	0.77 (0.62, 0.96)
Edad ≥ 75	317/292	0.60 (0.47, 0.79)
Estatus de Rendimiento ECOG = 0	584/585	0.70 (0.56, 0.87)
Estatus de Rendimiento ECOG = 1	288/260	0.69 (0.53, 0.90)
Valor PSA de base (ng/mL) ≤ Mediana (49.60)	420/440	0.78 (0.58, 1.05)
Valor PSA de base (ng/mL) > Mediana (49.60)	452/404	0.61 (0.49, 0.75)
Valor LDH de base (U/L) ≤ Mediana (185)	443/423	0.57 (0.43, 0.76)
Valor LDH de base (U/L) > Mediana (185)	428/421	0.80 (0.65, 0.99)
Puntuación Gleason Total en el Diagnóstico ≤ 7	414/385	0.66 (0.51, 0.85)
Puntuación Gleason Total en el Diagnóstico ≥ 8	424/423	0.77 (0.60, 0.97)
Enfermedad visceral, pulmonar y/o hepática en la Selección - Sí	98/105	0.82 (0.55, 1.23)
Enfermedad visceral, pulmonar y/o hepática en la Selección - No	774/739	0.69 (0.57, 0.83)

0 0.5 1.0 1.5
Favorece Enzalutamida Favorece Placebo

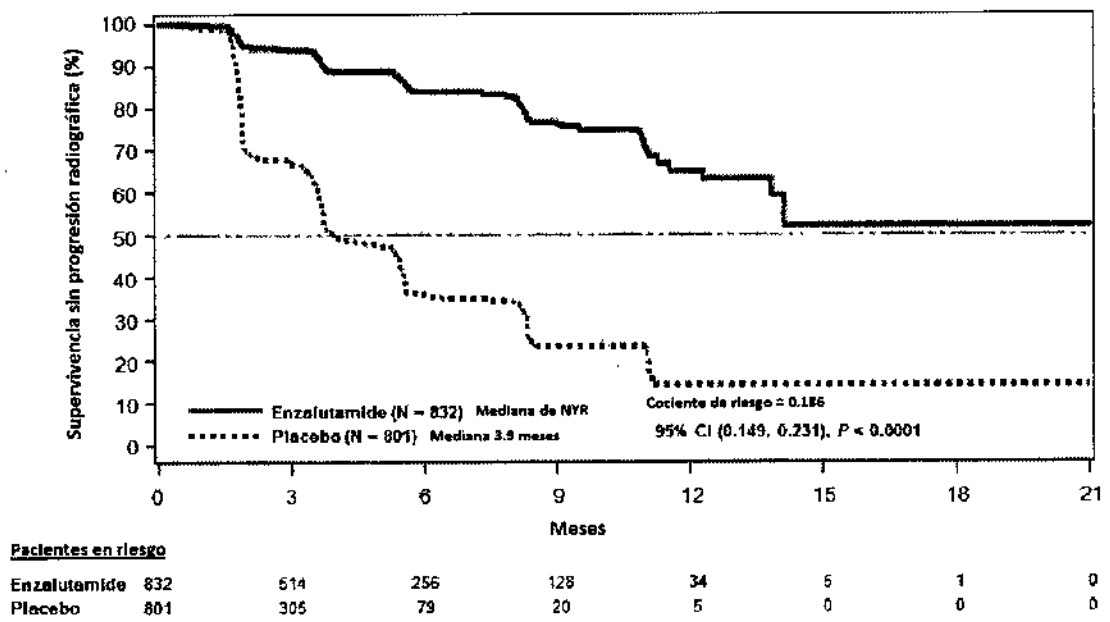
[Signature]
MONTE VERDE S.A.
SOFÍA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

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



En el análisis rPFS pre-especificado, una mejora estadísticamente significativa fue demostrada entre los grupos de tratamiento con una reducción del 81,4% en el riesgo de progresión radiográfica o muerte [HR = 0.186 (IC del 95%: 0.149, 0.231), p <0,0001]. Ciento dieciocho (14%) de los pacientes tratados con enzalutamida y 321 (40%) de los pacientes tratados con placebo tuvo un evento. La mediana del-rPFS no se alcanzó (IC del 95%: 13,8, no alcanzado) en el grupo tratado con enzalutamida y fue de 3,9 meses (IC del 95%: 3,7, 5,4) en el grupo tratado con placebo (Figura 3). Se observó un beneficio consistente en el rPFS en todos los subgrupos pre-especificados de pacientes (por ejemplo, edad, rendimiento-ECOG basal, PSA y LDH basales, puntuación Gleason al momento del-diagnóstico, y enfermedad visceral-en la selección). Un análisis rPFS pre-especificado de seguimiento basado la evaluación del investigador de la progresión radiográfica demostró una mejoría estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con una reducción del 69,3% en el riesgo de progresión radiográfica o muerte [HR CI = 0,307 (IC de 95%: 0.267, 0.353), p <0,0001]. La mediana de los rPFS fue de 19,7 meses en el grupo con enzalutamida y 5,4 meses en el grupo placebo.

Figura 3: Curvas de Supervivencia sin progresión radiográfica de Kaplan-Meier en el Estudio PREVAIL (Análisis por Intención de Tratamiento)



En el momento del análisis primario había 1633 pacientes aleatorizados.

Además de las variables co-primarias de eficacia, mejoras estadísticamente significativas también se demostraron en los siguientes criterios de valoración definidos de forma prospectiva.

La mediana de tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica fue 28,0 meses para los pacientes que recibieron enzalutamida y 10,8 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,350, IC 95%: [0.303, 0.403], p <0,0001).

La proporción de pacientes tratados con enzalutamida con enfermedad medible al-inicio del estudio que tuvo una respuesta objetiva de tejidos blandos fue 58,8% (IC del 95%: 53,8, 63,7) en comparación con 5,0% (IC del 95%: 3,0, 7,7) de los pacientes que recibieron placebo. La diferencia absoluta en la respuesta objetivo del tejido blando-entre enzalutamida y placebo fue 53,9% (IC del 95%: 48,5%, 59,1%, p <0,0001). Respuestas completas fueron reportadas en 19,7% de los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con 1,0% de los pacientes tratados con placebo, y respuestas parciales se registraron en el 39,1% de los pacientes tratados con enzalutamida frente a 3,9% de los pacientes tratados con placebo.

Enzalutamida disminuyó significativamente el riesgo del primer evento relacionado con el esqueleto en un 28% [HR = 0.718 (IC del 95%: 0.610, 0.844) valor p <0,0001]. Un

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

[Signature]
 MONTE VERDE S.A.
 Ma. Del Carmen Mastandrea
 APODERADA

evento relacionado con el esqueleto se definió como radioterapia o cirugía ósea por cáncer de próstata, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal, o cambio de la terapia antineoplásica para tratar el dolor de huesos. El análisis incluyó 587 eventos esqueléticos relacionados, de los cuales 389 eventos (66.3%) eran radiación al hueso, 79 eventos (13.5%) fueron compresión de la médula espinal, 70 eventos (11.9%) eran fractura ósea patológica, 45 eventos (7.6%) fueron cambio en la terapia antineoplásica para tratar el dolor de hueso, y 22 eventos (3.7%) fueron cirugía ósea.

Los pacientes que reciben enzalutamida demostraron una tasa de respuesta PSA total significativamente mayor—(definida como una reducción $\geq 50\%$ del valor inicial), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 78,0% frente a 3,5% (diferencia = 74,5%, $p < 0,0001$).

La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA por los criterios del PCWG2 fue de 11,2 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y 2,8 meses para los pacientes que recibieron placebo [HR = 0,169, (IC del 95%: 0.147, 0.195), $p < 0,0001$].

El tratamiento con enzalutamida disminuyó el riesgo de degradación FACT-P en un 37,5% en comparación con placebo ($p < 0,001$). La mediana del tiempo hasta la degradación en FACT-P fue de 11,3 meses en el grupo con enzalutamida y de 5,6 meses en el grupo placebo.

Estudio CRPC2 (AFFIRM) (pacientes que recibieron quimioterapia previamente)

En un ensayo clínico en fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, se evaluaron la eficacia y la seguridad de enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que habían recibido docetaxel y un análogo de LHRH o habían sido sometidos a orquiectomía. En total, se aleatorizó a 1199 pacientes en una proporción 2:1 para recibir enzalutamida por vía oral en dosis de 160 mg una vez al día ($N = 800$) o placebo por vía oral una vez al día ($N = 399$). Los pacientes podían utilizar prednisona, aunque esto no era un requisito. Los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como confirmación radiográfica de la progresión o la aparición de un evento relacionado con el sistema óseo) y el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, la aparición de una toxicidad inaceptable o el retiro.

Los siguientes datos demográficos y características basales de la enfermedad de los pacientes estaban equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 69 años (intervalo: 41-92), y la distribución racial fue: 92,7% de raza blanca, 3,9% de raza negra, 1,1% de raza asiática y 2,1% otra. La puntuación del estado funcional del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fue de 0-1 en el 91,5% de los pacientes y de 2 en el 8,5% de los pacientes; el 28,4% tuvo una puntuación media en el *Brief Pain Inventory* (Cuestionario breve de dolor) ≥ 4 (media del peor dolor comunicado por el paciente durante las 24 horas previas calculado durante los siete días previos a la aleatorización). La mayoría de los pacientes (91,2%) tenía metástasis en los huesos y el 23,2% tenía afectación visceral, pulmonar y/o hepática. Al momento del ingreso al estudio, 41% de los pacientes aleatorizados tenían progresión PSA solamente, mientras que el 59% de los pacientes tuvieron progresión radiográfica. Cincuenta y un por ciento (51%) de los pacientes tomaban bifosfonatos en la línea de base.

El análisis intermedio pre-especificado en el protocolo mostró, luego de 520 muertes, una superioridad estadísticamente significativa en la mediana de la supervivencia global en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con los que recibieron el placebo (Tabla 2 y Figura 4).



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



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

Tabla 2. Supervivencia global de Pacientes Tratados con enzalutamida o Placebo en el estudio AFFIRM (Análisis por Intención de Tratamiento)

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

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

^b El cociente de riesgo se obtiene a partir de un modelo de riesgos proporcionales estratificado. Un cociente de riesgo 1 favorece a enzalutamida.

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (Análisis por Intención de Tratamiento)

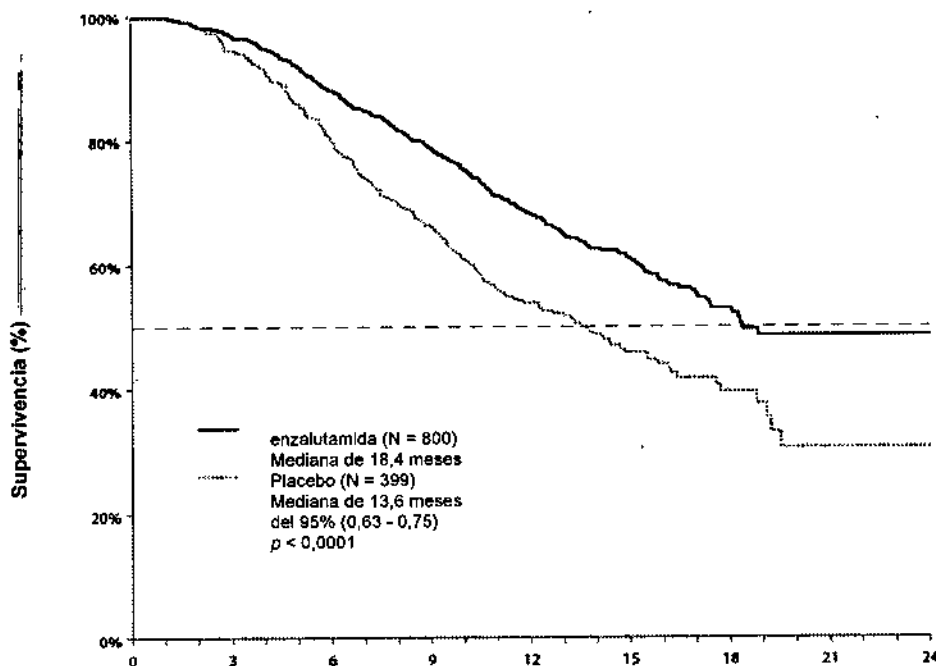


Figura 5: Supervivencia Global por Subgrupos en el estudio AFFIRM: cociente de riesgo e Intervalo de Confianza de 95%

Subgrupo	Cantidad de pacientes con enzalutamida/placebo	Cociente de riesgo para muertes (IC del 95%)	Mediana de la supervivencia global (meses) enzalutamida/placebo
Todos los pacientes	800/399	0,63 (0,53-0,75)	18,4/13,6
Edad			
<65	232/130	0,63 (0,46-0,87)	—/12,4
≥65	568/269	0,63 (0,51-0,78)	18,4/13,9
Puntuación inicial del estado funcional de ECOG			
0-1	730/367	0,62 (0,52-0,75)	—/14,2
2	70/32	0,65 (0,39-1,07)	10,5/7,2
Puntuación inicial media en la escala del dolor según el BPI-SF (pregunta 3)			
<4	574/284	0,59 (0,47-0,74)	—/16,2
≥4	226/115	0,71 (0,54-0,94)	12,4/9,1
Cantidad de quimioterapias anteriores			
1	579/296	0,59 (0,48-0,73)	—/14,2
≥2	221/103	0,74 (0,54-1,03)	15,9/12,3
Tipo de progresión al Ingresar al estudio			
Solo progresión de PSA	326/164	0,62 (0,46-0,83)	—/19,5
Progresión radiológica ± progresión de PSA	470/234	0,64 (0,52-0,80)	17,3/13,0
Valor inicial de PSA			
≤ mediana	412/188	0,67 (0,50-0,89)	—/19,2
> mediana	388/211	0,62 (0,50-0,78)	15,3/10,3
Valor inicial de LDH			
≤ mediana	411/192	0,63 (0,46-0,86)	—/19,2
> mediana	389/205	0,61 (0,50-0,76)	12,4/9,5

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

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

[Signature]
 MONTE VERDE S.A.
 Ma. Del Carmen Mastandrea
 APODERADA

Además de la mejoría observada en la supervivencia global, los criterios secundarios claves (progresión PSA, supervivencia sin progresión radiográfica y el tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto) favorecieron a enzalutamida y fueron estadísticamente significativos luego de realizar los ajustes necesarios para múltiples análisis, como se muestra a continuación:

La supervivencia sin progresión radiológica evaluada por el investigador usando RECIST v 1.1 para tejido blando y aparición de 2 o más lesiones óseas en la exploración ósea fue de 8,3 meses para pacientes tratados con Xtandi y de 2,9 meses para pacientes que recibieron placebo (cociente de riesgo = 0,404; IC del 95%: [0,350; 0,466]); $p < 0,0001$). El análisis involucró 216 muertes sin progresión documentada y 645 eventos documentados de progresión, de los cuales 303 (47%) se debieron a progresión del tejido blando, 268 (42%) se debieron a progresión de lesión ósea y 74 (11%) se debieron a lesiones óseas y del tejido blando.

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

La mediana de tiempo hasta el primer evento relacionado con el sistema óseo fue de 16,7 meses para pacientes tratados con enzalutamida y de 13,3 meses para pacientes que recibieron placebo (cociente de riesgo = 0,688; IC del 95%: [0,566, 0,835]; $p < 0,0001$). Se definió evento relacionado con el sistema óseo como radioterapia o cirugía ósea, fractura ósea patológica, compresión medular o cambio de tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. El análisis involucró 448 eventos relacionados con el sistema óseo, de los cuales 277 eventos (62%) fueron radiación al hueso, 95 eventos (21%) fueron compresión de la médula espinal, 47 eventos (10%) fueron fractura ósea patológica, 36 eventos (8%) fueron cambio en la terapia antineoplásica-para tratar el dolor óseo y 7 eventos (2%) fueron cirugía ósea.

La eficacia de enzalutamida en pacientes que han recibido previamente abiraterona acetato no se ha estudiado.

La tasa de respuesta para calidad de vida (Evaluación Funcional de la Terapia del cáncer: Próstata; FACT-P) fue del 43,2% para pacientes tratados con enzalutamida y del 18,3% para pacientes que recibieron placebo ($p < 0,0001$).

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

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


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


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



POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

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

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

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

Si un paciente experimenta una toxicidad \geq Grado 3 o una reacción adversa intolerable, la dosificación debería retirarse por una semana o hasta que los síntomas mejoren hasta \leq Grado 2, y luego debería reiniciarse a la misma dosis o a una dosis reducida (120 mg o 80 mg) si es necesario.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

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

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh; ver sección 3). No se recomienda administrar XTANDI a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Sexo

La enzalutamida no está indicada para su uso en mujeres.

Población pediátrica

La enzalutamida no está indicada para su uso en niños.


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


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



10469

Forma de administración

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

Este medicamento no debe partirse, abrirse ni masticarse.

CONTRAINDICACIONES

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

Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de convulsiones

Se debe tener precaución al administrar XTANDI a pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes incluyendo, pero no limitado a, lesión cerebral subyacente, accidente cerebrovascular, tumores cerebrales primarios, metástasis cerebrales o alcoholismo. Además, el riesgo de convulsiones puede ser mayor en los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que reducen el umbral convulsivo.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Rara vez se han reportado casos del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con XTANDI. El SEPR es un trastorno neurológico reversible e infrecuente que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsiones, cefalea, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere una confirmación mediante estudios por imágenes cerebrales, preferiblemente por resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender la administración de XTANDI en pacientes que presenten SEPR.

Administración concomitante con cumarinas

Se debe evitar la administración concomitante con warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínico. -En caso de que XTANDI se administre de manera concomitante con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como warfarina o acenocumarol), se deben realizar determinaciones adicionales del Índice Internacional Normalizado (IIN).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Puesto que no hay datos en pacientes con insuficiencia hepática severa y la enzalutamida se elimina principalmente a través del hígado, - no se recomienda administrar XTANDI a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).


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


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



Excipientes

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

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen las exposiciones a la enzalutamida

Inhibidores e inductores del CYP2C8

El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Luego de la administración oral a hombres sanos de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de la enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la C_{máx} de la enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida enlazada más el metabolito activo no enlazado, el AUC se incrementó en 77%, mientras que la C_{máx} disminuyó en 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes (p. ej., gemfibrozilo) o inductores potentes (p. ej., rifampicina) del CYP2C8 durante el tratamiento con XTANDI. Si se debe administrar de manera concomitante a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día.

Inhibidores e inductores del CYP3A4

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

Posibilidad de que Xtandi modifique las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática

enzalutamida es un potente inductor enzimático e incrementa la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por tanto, es de esperarse la interacción con muchos productos medicinales comunes que son sustratos o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas pueden ser substanciales, 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 pudieran ser inducidas incluyen CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, y uridina 5-difosfoglucuronosiltransferasa (enzimas conjugantes de UGTs – 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 multidroga (MRP2), proteína de resistencia al cáncer de mamas (BCRP) y el polipéptido de de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Enzalutamida es un fuerte inhibidor de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. La administración concomitante de enzalutamida (160 mg una vez al día) con


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


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

dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata produjo una disminución de un 86% del AUC del midazolam (sustrato del CYP3A4), 56% del AUC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y un 70% de disminución del AUC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También es posible que se haya producido la-inducción de la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGT1A1). Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que enzalutamida causa inudcción enzimática via activación del receptor nuclear de pregnano (PXR).

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 de docetaxel administrado intravenosamente-(75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó en 12% [cociente medio geométrico (GMR) =0.882 (IC de 90%: 0.767, 1.02)] mientras que C_{max}-disminuyó en 4% [GMR = 0.963 (IC de 90%: 0.834, 1.11)].

Son de esperarse interacciones con ciertos productos medicinales-que son eliminados-a través del metabolismo o 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 en plasma,-estos producto medicinales deben ser evitados o usados-con precaución. El riesgo de daño hepático después de administración-de paracetamol se sospecha que es superior-en pacientes tratados concomitantemente-con inductores enzimáticos.

Los grupos de productos medicinales que pueden ser afectados incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Agentes anticancerígenos (p. ej., cabazitaxel)
- Anticoagulantes (p. ej., acenocumarol, warfarina)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Betabloqueadores (p. ej., bosoprolol, propanolol)
- Benzodicepinas (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Bloqueadores del canal de calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, varapamil)
- Glicósidos cardíacos (p. ej., dogoxina)
- Corticosteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivirales para el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Agentes tiroideos (p.ej., levotiroxina)

El potencial de-inducción completa de enzalutamida no puede producirse hasta aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, cuando se alcanzan las concentraciones plasmáticas de estado estacionario-de enzalutamida, aunque algunos efectos de inducción pueden ser evidentes-antes. Los pacientes que toman medicamentos que son sustratos de CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 o UGT1A1 deben ser evaluados respecto a una posible-pérdida de efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se forman metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida, y el ajuste de la dosis debe ser considerado como apropiado. En consideración de-la larga vida media de enzalutamida, los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de dejar enzalutamida. Una

reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante puede ser necesaria cuando se interrumpe el tratamiento de enzalutamida.

Sustratos del CYP2C8

enzalutamida (160 mg una vez al día) no causó variaciones-clínicamente significativas en el AUC de la pioglitazona (sustrato del CYP2C8) y no está indicado ningún ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP2C8 de manera concomitante con enzalutamida.

Sustratos de la gp-P

Los datos *in vitro* indican que la enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de eflujo gp-P. El efecto de enzalutamida sobre sustratos de la gp-P no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, bajo condiciones de uso clínico enzalutamida puede ser un inductor de la gp-P mediante la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la gp-P (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran de manera concomitante con enzalutamida, 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 importancia clínica sobre el grado de exposición a la enzalutamida. En ensayos clínicos, Xtandi se administró independientemente de los alimentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si XTANDI o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, deberá utilizar un preservativo durante el tratamiento con XTANDI y en los 3 meses posteriores. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer que pueda tener hijos, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores. Los estudios-en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Embarazo

XTANDI no está indicado para su uso en mujeres. XTANDI está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas. No hay datos en seres humanos sobre el uso de enzalutamida en mujeres embarazadas.

Lactancia

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


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


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



Fertilidad

El tratamiento con enzalutamida de ratones preñados resultó en una mayor incidencia de muertes embriofetales y cambios externos y esqueléticos. Estudios de toxicología reproductiva no se llevaron a cabo con enzalutamida, pero en los estudios en ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), la atrofia, aspermia / hipospermia, e hipertrofia / hiperplasia se observaron en el sistema reproductivo, en consonancia con la actividad farmacológica de enzalutamida. En estudios en ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), los cambios en los órganos reproductivos asociados con enzalutamida fueron disminución en el peso de los órganos con atrofia de la próstata y epidídimo. Cambios adicionales en los tejidos reproductivos incluyen hipertrofia / hiperplasia de la glándula pituitaria y atrofia en las vesículas seminales en ratas y hipospermia testicular y la degeneración de los túbulos seminíferos en perros. No se observaron diferencias de género en las glándulas mamarias de rata (atrofia en el macho e hiperplasia lobular en la hembra). Los cambios en los órganos reproductores en ambas especies fueron consistentes con la actividad farmacológica de enzalutamida y se revertieron o se resolvieron parcialmente después de un período de recuperación de 8 semanas. No hubo otros cambios importantes en la patología clínica o histopatología en ningún otro sistema de órganos, incluyendo el hígado, en cualquiera de las especies.

Los estudios en animales mostraron que enzalutamida afectó el sistema reproductivo de ratas y perros machos.

CARCINOGENIA, MUTAGÉNESIS Y FOTOTOXICIDAD

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

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 carcinogénico de enzalutamida. Enzalutamida no era fototóxico in vitro.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes son astenia / fatiga, sofocos, dolor de cabeza, y la hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, fracturas no patológicas, trastorno cognitivo y neutropenia.

Las convulsiones se produjeron en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida y en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible han sido reportados en pacientes tratados con enzalutamida.

Las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos se enumeran a continuación por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); muy raras ($<1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.


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


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



0469

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia
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 sistema reproductivo y mamarios	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes: fracturas**
Lesiones, intoxicación y complicaciones de los procedimientos	Frecuentes: caídas

* Informes espontáneos procedentes de la experiencia posterior a la comercialización

** Incluyen todas las fracturas excepto las fracturas patológicas

Convulsiones

En los estudios clínicos fase 3, 7 pacientes (0,4%) experimentaron una convulsión de 1.671 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg enzalutamida, mientras que un paciente (<0,1%) que recibió placebo experimentó una convulsión. La dosis parece ser un predictor importante del riesgo de convulsiones, como se refleja en los datos preclínicos, y en los datos de un estudio de escalada de la dosis. En ambos estudios fase 3, se excluyeron los pacientes con factores de riesgo de convulsiones o con convulsiones previas.

En el ensayo AFFIRM, seis pacientes (0,8%) experimentaron un ataque de 800 pacientes post-quimioterapia tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida, mientras que ningún ataque ocurrió en pacientes que recibieron placebo. Factores potencialmente contribuyentes estuvieron presentes en varios de estos pacientes que pueden haber aumentado independientemente su riesgo de convulsiones. En el ensayo PREVAIL, un paciente (0,1%) de los 871 pacientes sin quimioterapia previa tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida, y un paciente (0,1%) que recibió placebo experimentaron una convulsión. El mecanismo por el cual enzalutamida puede disminuir el umbral de convulsiones no se conoce, pero podría estar relacionado con datos de

Página -17


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

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



estudios in vitro que muestran que enzalutamida y su metabolito activo se unen al canal de cloruro cerrado por GABA y pueden inhibir su actividad.

10469

SOBREDOSIS

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

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

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

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

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

Número de lote y fecha de vencimiento: ver envase.

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

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

XTANDI se suministra en cápsulas blandas para administración oral, disponible en las siguientes presentaciones: 120 cápsulas blandas

Cápsulas blandas oblongas de color blanco con el texto "ENZ" impreso en tinta negra en uno de los lados.

Fecha de última revisión:.../.../....


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


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



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTES DE USAR, OBSERVE EL ASPECTO DEL MEDICAMENTO

10469

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°: 57.259

PAÍS DE PROCEDENCIA: EE.UU.

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

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

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica


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


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