



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

DISPOSICIÓN N° 0140

ENE 2015

BUENOS AIRES, 12 ENE 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016278-14-1 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 Disposiciones N°: 5904/96, 753/12 y Circular N° 4/13.

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.



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

DISPOSICIÓN N° 0140

Que a fojas 714 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 y 1886/14.

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 N° 57.259 y Disposición N° 5826/13, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 143 a 229 (prospectos) y 86 a 109 (información para el paciente).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5826/13 los prospectos autorizados por las fojas 143 a 171 y la información para el paciente autorizada por las fojas 86 a 93, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de



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

DISPOSICIÓN N°

**0140**

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 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016278-14-1

DISPOSICIÓN N° **0140**

nc

*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° **0140** 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° 1-47-0000-011769-13-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5826/13.-	Prospectos de fs. 143 a 229, e información para el paciente de fs. 86 a 109, corresponde desglosar de fs. 143 a 171 y 86 a 93.-

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



*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.....  
**12 ENE 2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-016278-14-1

DISPOSICIÓN Nº

**0140**

nc

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

5  
17



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

Venta bajo receta archivada

**LEA DETENIDAMENTE EL PROSPECTO COMPLETO ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO**

- Conserve este prospecto; es posible que deba 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, aunque tengan los mismos síntomas, ya que esto podría ser perjudicial.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave, o si nota cualquier evento adverso no incluido en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

**CONTENIDO DEL PROSPECTO:**

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

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

Xtandi es un medicamento que actúa bloqueando la actividad de unas hormonas llamadas andrógenos (como la testosterona). Al bloquear los andrógenos, la enzalutamida detiene el crecimiento y la división de las células cancerosas de la próstata.

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.

0140



No se ha estudiado Xtandi en niños.

## 2. ANTES DE COMENZAR A TOMAR XTANDI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Informe a su médico o profesional de atención médica si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden

14G042-ENZ-PAC-AR

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

MONTE VERDE S.A.  
SOFIA M. ABUSAP  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nac. 14143  
DNI 77 539 738

0140



aumentar el riesgo de sufrir una convulsión cuando se toman al mismo tiempo que Xtandi o bien pueden influir en el efecto de estos medicamentos:

- Determinados medicamentos utilizados para tratar el asma y otras enfermedades respiratorias (p. ej., aminofilina, teofilina)
- Medicamentos utilizados para tratar determinados trastornos psiquiátricos, como la depresión y la esquizofrenia (p. ej., clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, bupropión, litio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina)
- Determinados medicamentos para el tratamiento del dolor (p. ej., petidina)
- Para reducir el colesterol (p. ej., gemfibrozil, atorvastatina, simvastatina)
- Para tratar el dolor (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Para tratar el cáncer (p. ej., cabazitaxel)
- Para tratar la epilepsia (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Para tratar determinados trastornos psiquiátricos como ansiedad grave o esquizofrenia (p. ej., diazepam, midazolam, haloperidol)
- Para tratar trastornos del sueño (p. ej., zolpidem)
- Para tratar cardiopatías o presión arterial baja (p. ej., bisoprolol, digoxina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, propranolol, verapamilo)
- Para tratar enfermedades graves relacionadas con inflamación (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Para tratar la infección por VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Para tratar infecciones bacterianas (p. ej., claritromicina, doxiciclina, rifampicina)
- Para tratar trastornos de la tiroides (p. ej., levotiroxina)
- Para tratar la gota (p. ej., colchicina)
- Para prevenir cardiopatías o accidentes cerebrovasculares (dabigatran etexilato)

Informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos que aparecen arriba. Es posible que deba cambiarse la dosis de Xtandi o de cualquier otro medicamento que esté tomando.

Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos.

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

14G042-ENZ-PAC-AR

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

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





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

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

### 3. ¿CÓMO SE TOMA XTANDI?

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

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

Siga las instrucciones de su médico, respete siempre la hora, las dosis y la duración del tratamiento. No interrumpa el tratamiento sin que su médico lo sepa.

Este medicamento no debe dividirse ni masticarse.

### Cuándo no debo tomar XTANDI

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

Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

### Qué debo hacer si olvido tomar XTANDI

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

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

0140



En caso de dudas, consulte con su médico.

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

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

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

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

### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

Se informaron convulsiones en 4 de cada 1.000 personas que toman Xtandi y al menos uno de cada 1.000 personas que tomaban placebo. Las convulsiones son más probables en los siguientes casos:

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

Si tiene una convulsión durante el tratamiento:

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

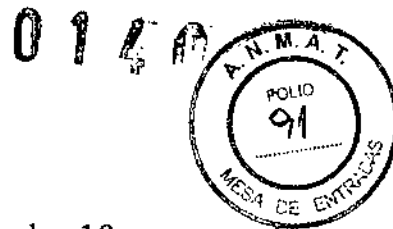
Hable con su médico antes de tomar Xtandi

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

14G042-ENZ-PAC-AR

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



Otros posibles efectos secundarios incluyen:

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

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 los hombres (ginecomastia), síntoma del síndrome de las piernas inquietas (una urgencia incontrolable de mover una parte del cuerpo, generalmente la pierna), falta de concentración, olvidos.

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

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

## 5. CÓMO CONSERVAR XTANDI

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

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

**Número de lote y fecha de vencimiento: ver envase.**

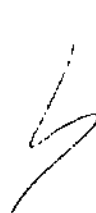
**No use el medicamento si la fecha está vencida. Mantenga el medicamento en su envase original.**

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

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

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

14G042-ENZ-PAC-AR

  
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

01/10  
- El principio activo es enzalutamida. Cada cápsula de gelatina blanda contiene 40 mg de enzalutamida.

Cada cápsula de gelatina blanda también contiene los siguientes excipientes: macrogolglicéridos de caprilcaproílo, butilhidroxianisól (E320), butilhidroxitolueno (E321).



- 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 como cápsula blanda para administración oral, disponible en la siguiente presentación: 120 cápsulas blandas.

Cápsulas blandas oblongas de color blanco. De un lado tienen impreso "ENZ" en tinta negra, se presentan en envases que contienen 120 cápsulas blandas.

**Fecha de última revisión: .../.../....**


**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

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

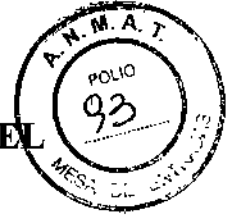
14G042-ENZ-PAC-AR

  
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

0140

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL**  
**MINISTERIO DE SALUD**



**CERTIFICADO N.º: 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.º 40 s/n.º esq. Calle 8. Departamento de  
Pocito, Provincia de San Juan.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

14G042-ENZ-PAC-AR

14G042-ENZ-PAC-AR

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

# 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 caprilcaproilo ..... 905,81 mg

Butilhidroxianisol ..... 0,095 mg

Butilhidroxitolueno ..... 0,095 mg

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Terapia antineoplásica endocrina (LO2)

## **INDICACIONES**

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

## **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

### **Mecanismo de acción**

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

14G042-ENZ-AR

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

0170



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

## ACCIÓN FARMACOCINÉTICA

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

### *Absorción*

Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) 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  $C_{máx}$  para la enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6  $\mu\text{g/ml}$  (23% de coeficiente de variación [CV]) y 12,7  $\mu\text{g/ml}$  (30% de CV), respectivamente.

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

### *Distribución*

El volumen aparente de distribución medio (V/F) de la enzalutamida en pacientes luego de una dosis única oral es de 110 l (29% de CV). El volumen de

14G042-ENZ-AR

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

014



distribución de enzalutamida es mayor que el volumen de agua corporal total, lo que indica una amplia distribución extravascular. Los estudios realizados en roedores indican que la enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

Entre el 97% y el 98% de la enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. El metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas en un 95%. No hubo desplazamiento de la unión a proteínas entre la enzalutamida y otros fármacos con alto grado 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 se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5, los cuales participan en la formación del metabolito activo. N-desmetil enzalutamida no fue metabolizado por los CYP *in vitro*. En condiciones de uso clínico, Xtandi es un inductor potente del CYP3A4, un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos de importancia clínica sobre el CYP2C8.

### **Eliminación y excreción**

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

Luego de la administración oral de <sup>14</sup>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 enzalutamida y del metabolito activo) y el 13,6% en las heces (0,39% de la dosis en forma de enzalutamida sin modificar).

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

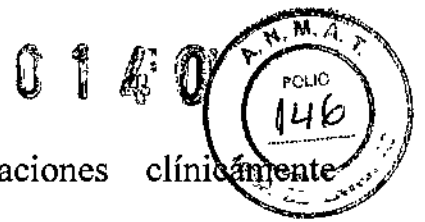
Los datos *in vitro* indican que la enzalutamida y sus metabolitos principales no

14G042-ENZ-AR

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





inhiben los siguientes transportadores a concentraciones clínicamente relevantes: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ni OAT1.

### Linealidad

No se observan desviaciones importantes de la proporcionalidad a la dosis en el intervalo de dosis de 40 a 160 mg. Los valores de la  $C_{min}$  en estado de equilibrio de la enzalutamida y el metabolito activo en pacientes individuales se mantuvieron constantes durante más de un año de tratamiento a largo plazo, lo que demuestra una farmacocinética lineal en el tiempo una vez alcanzado el estado de equilibrio.

### Poblaciones especiales

#### *Ancianos*

De los 1671 pacientes de los ensayos en 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 observaron diferencias generales respecto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes.

#### *Población pediátrica*

La enzalutamida no tiene un uso relevante en la población pediátrica en cuanto a la indicación para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

#### *Sexo*

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

#### *Raza*

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

14G042-ENZ-AR

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



### ***Insuficiencia renal***

No se han realizado estudios formales de Xtandi en pacientes con insuficiencia renal. Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con una creatinina sérica  $>177 \mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl). Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con valores calculados de aclaramiento de creatinina ( $\text{CrCL} \geq 30 \text{ ml/min}$  (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). Xtandi no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) o enfermedad renal terminal, y se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que 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  $C_{\text{máx}}$  de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 5% y un 24%, respectivamente, y el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 29% y disminuyó un 11%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 14% y un 19%, respectivamente, y el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  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 basal grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda Xtandi en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

### ***Efectos farmacodinámicos***

En un ensayo clínico en fase 3 de pacientes que fracasaron con la quimioterapia previa con docetaxel, el 54% de los pacientes tratados con Xtandi, en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo, presentó una

14G042-ENZ-AR

  
**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

0140



disminución de las concentraciones de PSA de al menos un 50% con respecto a los valores iniciales.

### ***Eficacia clínica y seguridad***

Se estableció la eficacia de la enzalutamida en dos estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo en fase 3 [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] de pacientes con cáncer de próstata metastásico progresivo que no habían respondido al tratamiento de supresión androgénica [con un análogo de la hormona liberadora de hormonas luteinizantes (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) o tras orquiectomía bilateral]. En el estudio PREVAIL se inscribió a pacientes sin quimioterapia previa; mientras que en el estudio AFFIRM se inscribió a pacientes que habían recibido previamente docetaxel. Todos los pacientes continuaron con un análogo de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral. En el grupo del tratamiento activo, Xtandi se administró por vía oral en una dosis de 160 mg diarios. En ambos ensayos clínicos, los pacientes recibieron placebo en el grupo de control y podían tomar prednisona (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente), pero no era un requisito. Los cambios en la concentración sérica de los niveles de PSA de forma independiente no siempre pronostican un beneficio clínico. Por lo tanto, en ambos estudios se recomendó que se mantuviera a los pacientes en sus tratamientos del estudio hasta que se reunieran los criterios para la suspensión tal como se especifica a continuación para cada estudio.

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

En total, se aleatorizó a 1717 pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos sin quimioterapia previa en una proporción 1:1 para recibir enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día (N=872) o placebo por vía oral una vez al día (N=845). Se permitió la participación de pacientes con enfermedad de las vísceras, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca de leve a moderada (clase I o II de la New York Heart Association [NYHA]) y pacientes que tomaban medicamentos para reducir el umbral convulsivo. El 52,5% de los pacientes en el grupo tratado con enzalutamida recibió al menos 1 medicamento concomitante conocido por reducir el umbral convulsivo, en comparación con el 45,9% de los pacientes en el grupo tratado con placebo. No se incluyó a los

14G042-ENZ-AR


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

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



pacientes con antecedentes de convulsiones o una afección que pudiera predisponer a convulsión ni a los pacientes con dolor moderado o intenso a causa del cáncer de próstata. El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (progresión radiológica, aparición de un evento relacionado con el sistema óseo o progresión clínica) y el inicio de una quimioterapia citotóxica o un fármaco en investigación, o toxicidad inaceptable. Los datos demográficos de los pacientes y las características iniciales de la enfermedad estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue 71 años (intervalo de 42 a 93) y la distribución racial fue la siguiente: un 77% de raza blanca, un 10% de raza asiática, un 2% de raza negra y un 11% de otras razas o razas desconocidas. La puntuación del estado funcional del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fue de 0 en el 68% de los pacientes, y de 1 en el 32% de los pacientes. La evaluación del dolor inicial fue de 0-1 (asintomáticos) en el 67% de los pacientes y de 2-3 (levemente sintomáticos) en el 32% de los pacientes tal como se define en el cuestionario breve de dolor, Brief Pain Inventory, (el dolor más intenso durante las últimas 24 horas en una escala del 0 al 10). Aproximadamente el 45% de los pacientes tenía enfermedad cuantificable de tejidos blandos al ingresar al estudio, y el 12% de los pacientes tenía metástasis en vísceras (pulmones y/o hígado). Los criterios de valoración coprincipales de eficacia fueron supervivencia global y supervivencia sin progresión radiológica (radiographic progression-free survival, rPFS). Además de los criterios de valoración coprincipales, el beneficio también se evaluó mediante el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica, mejor respuesta general de tejidos blandos, tiempo hasta el primer evento relacionado con el sistema óseo, respuesta de PSA (disminución  $\geq 50\%$  con respecto al valor inicial), tiempo hasta la progresión de PSA y tiempo hasta la degradación de la puntuación total de la evaluación funcional de la terapia del cáncer de próstata (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FACT-P). La progresión radiológica se evaluó con el uso de estudios de imágenes secuenciales tal como se define en los criterios del Grupo de trabajo de los ensayos clínicos sobre cáncer de próstata 2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2, PCWG2) (para lesiones óseas) y/o los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v 1.1) (para lesiones de tejidos blandos). Para el análisis de la rPFS se utilizó la evaluación radiológica de la progresión por parte de una revisión centralizada. En el análisis provisorio especificado previamente para la supervivencia global, el tratamiento con enzalutamida demostró una mejora

14G042-ENZ-AR

  
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

0140



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, (IC del 95%: 0,596; 0,837), p <0,0001]. En el análisis provisorio, el 27,6% (241 de 872) de los pacientes tratados con enzalutamida, en comparación con el 35,4% (299 de 845) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. La mediana estimada de la supervivencia global fue de 32,4 meses (IC del 95%: 30,1; no alcanzada) en los pacientes tratados con enzalutamida y de 30,2 meses (IC del 95%: 28,0; no alcanzada) en los pacientes tratados con placebo (Tabla 1, y Figuras 1 y 2). Asimismo, el 40,3% de los pacientes tratados con enzalutamida y el 70,6% de los pacientes tratados con placebo recibieron tratamientos posteriores con un beneficio en la supervivencia demostrado.

14G042-ENZ-AR

  
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

0140



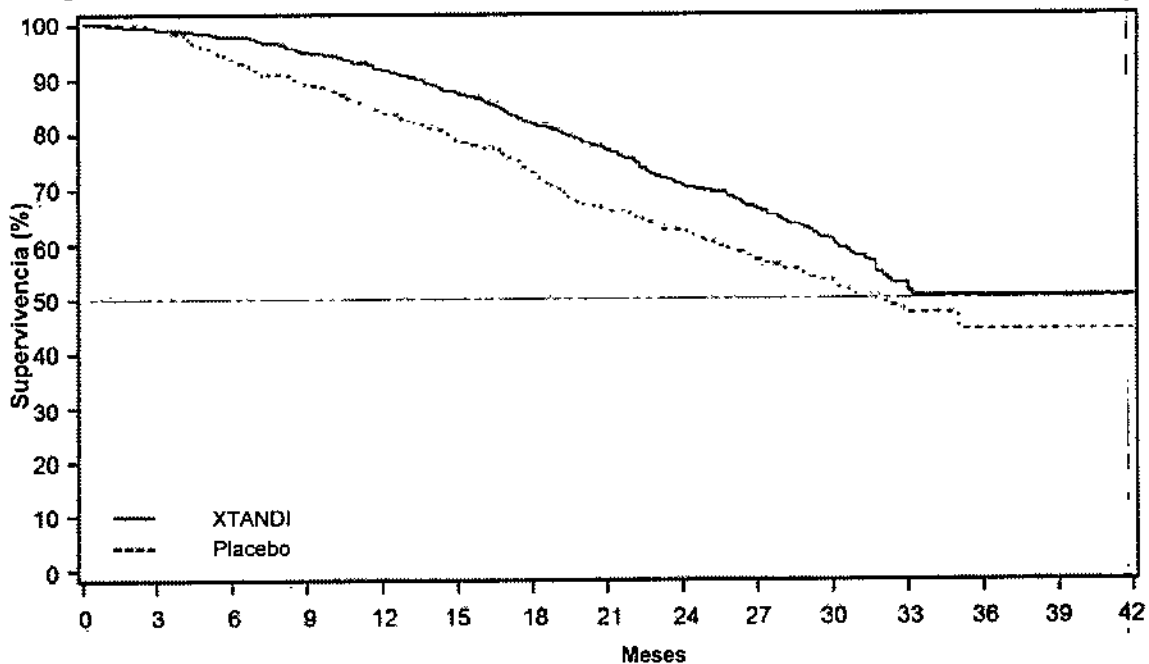
**Tabla 1: Supervivencia global de pacientes tratados con enzalutamida o placebo en el estudio PREVAIL (análisis por intención de tratar)**

	Enzalutamida (N = 872)	Placebo (N = 845)
Análisis provisorio especificado previamente		
Cantidad de muertes (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediana, meses (IC del 95%)	32,4 (30,1, NR)	30,2 (28,0, NR)
Valor p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) <sup>b</sup>	0,71 (0,60, 0,84)	

<sup>a)</sup> El valor p se obtiene de una prueba de orden logarítmico no estratificada

<sup>b)</sup> El cociente de riesgos instantáneos se obtiene de un modelo de riesgos proporcionales no estratificado. El cociente de riesgos instantáneos < 1 favorece a la enzalutamida  
NR: no alcanzado (not reached).

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en el estudio PREVAIL (análisis por intención de tratar)**



Pacientes en riesgo															
XTANDI	872	863	850	824	798	758	699	608	397	270	154	47	6	1	0
Placebo	845	835	782	745	702	657	604	500	343	223	127	38	3	1	0

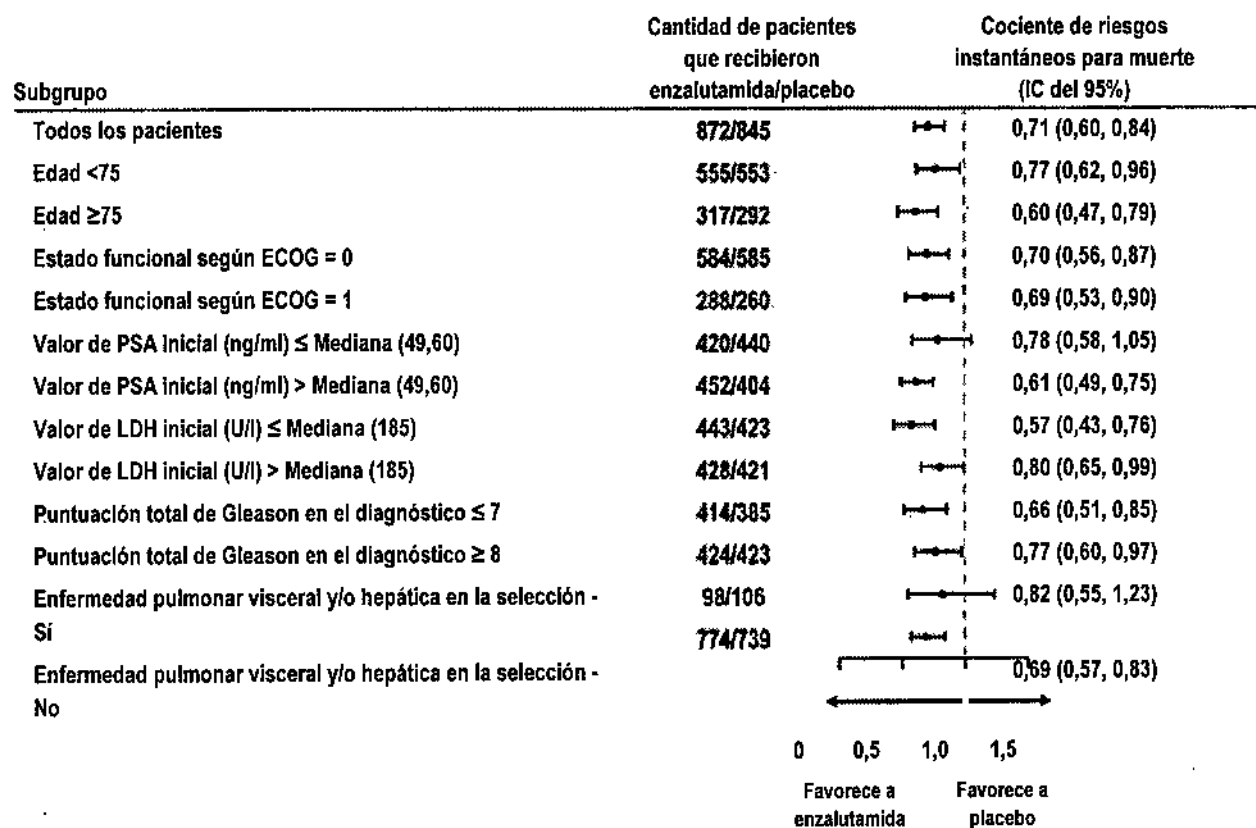
14G042-ENZ-AR

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



**Figura 2: Supervivencia global por subgrupo: Cociente de riesgos instantáneos e intervalo de confianza del 95% en el estudio PREVAIL (análisis por intención de tratar)**



En el análisis de rPFS especificado previamente, se demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con una reducción del 81,4% en el riesgo de progresión radiológica o muerte [HR = 0,186 (IC del 95%: 0,149; 0,231),  $p < 0,0001$ ]. Ciento dieciocho (14%) pacientes tratados con enzalutamida y 321 (40%) pacientes tratados con placebo tuvieron un evento. No se alcanzó la mediana de la rPFS (IC del 95%: 13,8, no alcanzada) 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 constante en rPFS en todos los subgrupos de pacientes especificados previamente (p. ej., edad, estado funcional inicial según ECOG, PSA y LDH iniciales, puntuación de Gleason en el diagnóstico y enfermedad en vísceras en la selección). Un análisis de seguimiento especificado previamente de rPFS según la evaluación que realizó el investigador de la progresión radiológica demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con una reducción del 69,3% en el riesgo de progresión radiológica o muerte [HR = 0,307 (IC del 95%: 0,267; 0,353),  $p < 0,0001$ ]. La mediana de la rPFS fue de 19,7 meses en el grupo de enzalutamida y de 5,4 meses en el grupo de placebo.

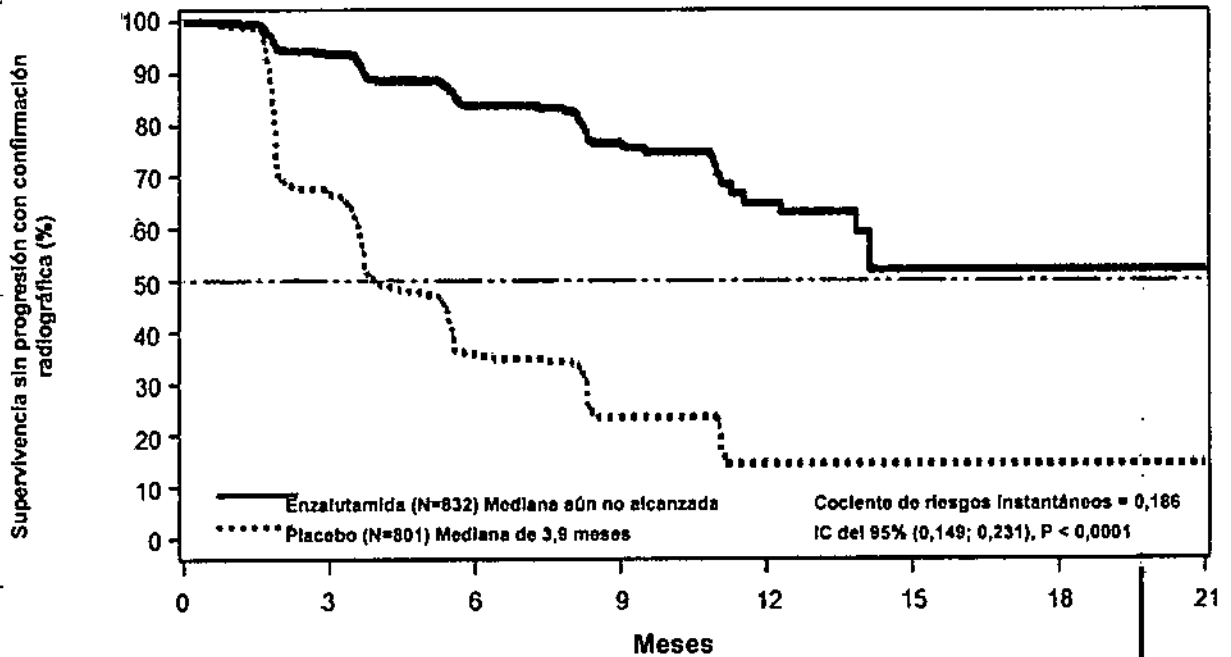
14G042-ENZ-AR

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

MONTE VERDE S.A.  
SOFÍA M. ABUSAR  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nac. 14143  
DNI 22.539.728



Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión radiológica en el estudio PREVAIL (análisis por intención de tratar)



Pacientes en riesgo		0	3	6	9	12	15	18	21
Enzalutamida	832	514	256	128	34	5	1	0	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0	0

En el momento del análisis principal, había 1633 pacientes aleatorizados.

Además de los criterios de valoración coprincipales de eficacia, también se demostraron mejoras estadísticamente significativas en los siguientes criterios de valoración definidos a futuro.

La mediana de tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica fue de 28,0 meses para los pacientes que recibieron enzalutamida y de 10,8 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR=0,350, IC del 95% [0,303; 0,403], p<0,0001).

La proporción de pacientes tratados con enzalutamida con enfermedad cuantificable en el inicio que tuvo una respuesta objetivo de tejidos blandos fue del 58,8% (IC del 95%: 53,8; 63,7) en comparación con el 5,0% (IC del 95%: 3,0; 7,7) de pacientes que recibieron placebo. La diferencia absoluta en la respuesta objetivo de tejidos blandos entre los grupos de enzalutamida y placebo fue del 53,9% (IC del 95%: 48,5%; 59,1%, p<0,0001). Se informaron respuestas completas en el 19,7% de los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el 1,0% de los pacientes tratados con placebo, y se informaron

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



respuestas parciales en el 39,1% de los pacientes tratados con enzalutamida frente al 3,9% de los pacientes tratados con placebo.



La enzalutamida disminuyó significativamente el riesgo del primer evento relacionado con el sistema óseo en un 28% [HR = 0,718 (IC del 95%: 0,610; 0,844), valor  $p < 0,0001$ ]. Un evento relacionado con el sistema óseo se definió como radioterapia o cirugía ósea para el cáncer de próstata, fractura ósea patológica, compresión medular o cambio del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. El análisis incluyó 587 eventos relacionados con el sistema óseo, de los cuales 389 eventos (66,3%) fueron radioterapia en huesos, 79 eventos (13,5%) fueron compresión medular, 70 eventos (11,9%) fueron fracturas óseas patológicas, 45 eventos (7,6%) fueron cambio del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo y 22 eventos (3,7%) fueron cirugía ósea.

Los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta de PSA total considerablemente más alta (definida como una reducción  $\geq 50\%$  con respecto al inicio), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, un 78,0% frente a un 3,5% (diferencia = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

La mediana de tiempo hasta la progresión de PSA conforme a los criterios del PCWG2 fue de 11,2 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y de 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 de FACT-P en un 37,5% en comparación con el placebo ( $p < 0,001$ ). La mediana de tiempo hasta la degradación en FACT-P fue de 11,3 meses en el grupo de enzalutamida y de 5,6 meses en el grupo de 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 Xtandi en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que habían recibido docetaxel y estaban usando un análogo de la LHRH o habían sido sometidos a orquiectomía. En total, se aleatorizaron 1199 pacientes en una proporción 2:1

14G042-ENZ-AR

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

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

0140



para recibir Xtandi 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, pero no era un requisito. Los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como confirmación radiográfica de la progresión o la aparición de un evento relacionado con el sistema óseo) y el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, la aparición de toxicidad inaceptable o el retiro.

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

El análisis provisorio especificado previamente en el protocolo mostró, luego de 520 muertes, una superioridad estadísticamente significativa en la mediana de la supervivencia global en los pacientes tratados con Xtandi en comparación con aquellos tratados con el placebo (Tabla 2, y Figuras 4 y 5).

**Tabla 2. Supervivencia global de pacientes tratados con Xtandi o placebo en el estudio AFFIRM (análisis por intención de tratar)**

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

14G042-ENZ-AR

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

0143



- <sup>a</sup> El valor p se obtiene a partir de una prueba de orden logarítmico 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  $\geq 4$ )
- <sup>b</sup> El cociente de riesgos instantáneos se obtiene a partir de un modelo de riesgos proporcionales estratificado. El cociente de riesgos instantáneos < 1 favorece a Xtandi

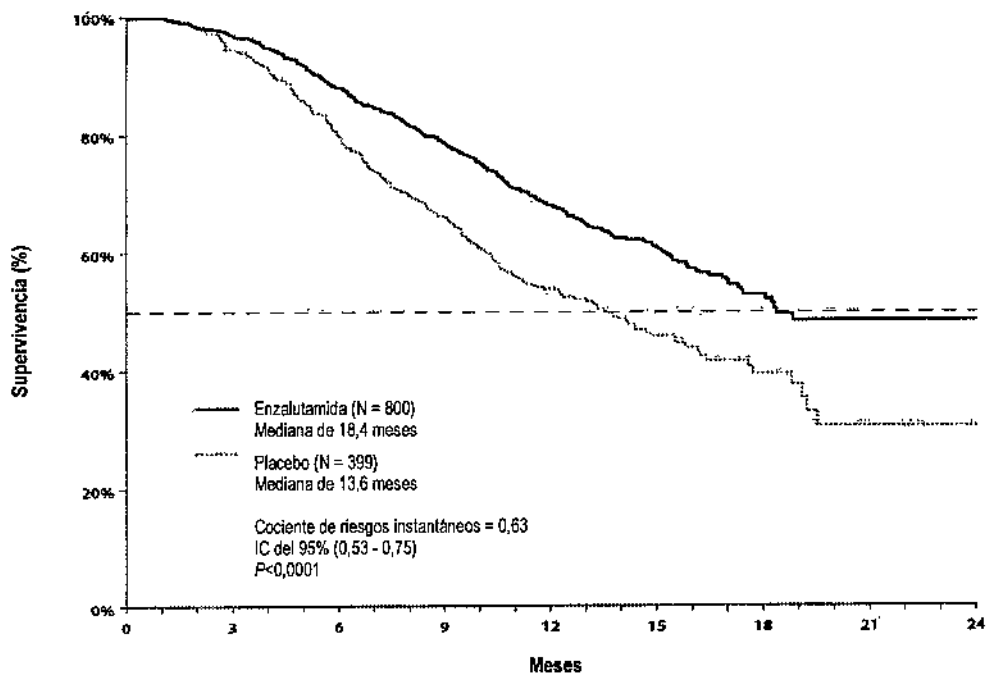
14G042-ENZ-AR

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

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



Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el estudio AFFIRM (análisis por intención de tratar)



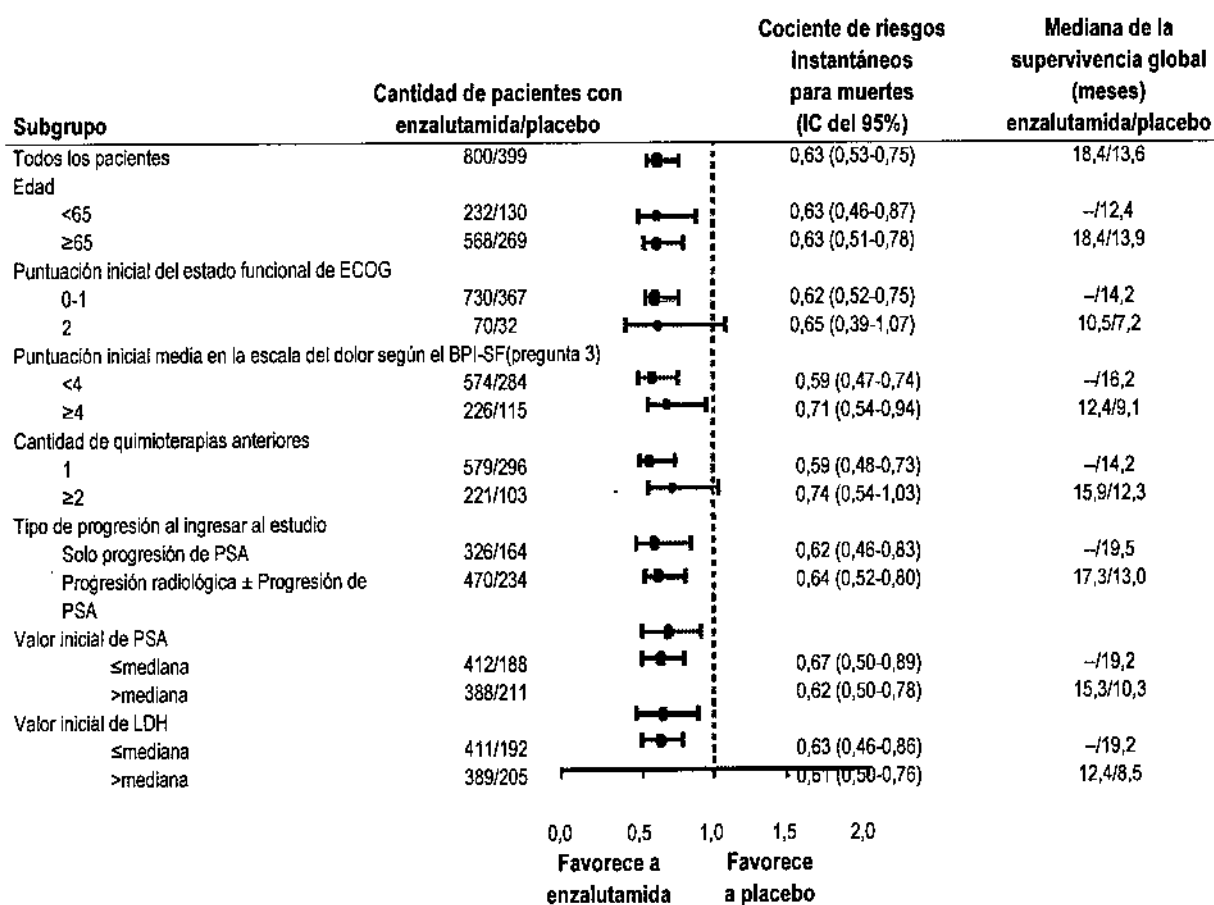
14G042-ENZ-AR

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

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



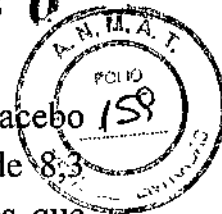
**Figura 5: Supervivencia global por subgrupo en el estudio AFFIRM – Cociente de riesgos instantáneos e intervalo de confianza del 95%**



Además de la mejora observada en la supervivencia global, los criterios clave de valoración secundarios (progresión de PSA, supervivencia sin progresión radiológica y tiempo hasta el evento relacionado con el sistema óseo) favorecieron a la enzalutamida y fueron estadísticamente significativos luego de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis. La supervivencia sin progresión radiológica fue de 8,3 meses para pacientes tratados con Xtandi y de 2,9 meses para pacientes que recibieron placebo (HR = 0,404; IC del 95%: [0,350, 0,466]);  $p < 0,0001$ ). El análisis incluyó 216 muertes sin progresión documentada y

645 eventos de progresión documentada, de los cuales 303 (47%) se debieron a progresión de tejidos blandos, 268 (42%) se debieron a progresión de lesiones óseas y 74 (11%) se debieron tanto a tejidos blandos como a lesiones óseas.

La disminución confirmada del antígeno prostático específico (prostate specific antigen, PSA) del 50% o 90% fue del 54,0% y el 24,8% para pacientes tratados



con Xtandi y del 1,5% y el 0,9% en pacientes que recibieron el placebo ( $p < 0,0001$ ). La mediana de tiempo hasta la progresión del PSA fue de 8,3 meses para pacientes tratados con Xtandi y de 3,0 meses para pacientes que recibieron placebo (HR = 0,248; IC del 95%: [0,204, 0,303];  $p < 0,0001$ ).

La mediana de tiempo hasta el primer evento relacionado con el sistema óseo (skeletal related event, SRE) fue de 16,7 meses para pacientes tratados con enzalutamida y de 13,3 meses para pacientes que recibieron placebo (HR = 0,688; IC del 95%: [0,566; 0,835];  $p < 0,0001$ ). Se definió evento relacionado con el sistema óseo como radioterapia o cirugía ósea, fractura ósea patológica, compresión medular o cambio de tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo y 7 eventos (2%) fueron cirugía ósea.

No se ha estudiado la eficacia de la enzalutamida en pacientes que han recibido previamente acetato de abiraterona.

### *Ancianos*

De los 1671 pacientes en los ensayos en fase 3 que recibieron enzalutamida, 1261 pacientes (75,5%) tenían 65 o más años de edad y 516 pacientes (30,9%) tenían 75 o más años de edad. No se observaron diferencias generales respecto de la seguridad o la eficacia entre estos pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes.

### *Población pediátrica*

La enzalutamida no tiene un uso relevante en la población pediátrica en cuanto a la indicación para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

## **POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

### *Posología*

14G042-ENZ-AR

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

0140



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

Se debe continuar con la castración farmacológica con un análogo de LHRH durante el tratamiento de pacientes no castrados quirúrgicamente.

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

Si un paciente experimenta una toxicidad  $\geq$  grado 3 o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración de la dosis durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a  $\leq$  grado 2; luego, se debe retomar el tratamiento con la misma dosis o una dosis reducida (120 mg u 80 mg), si se justifica.

#### ***Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8***

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

#### **Poblaciones especiales**

##### ***Ancianos***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

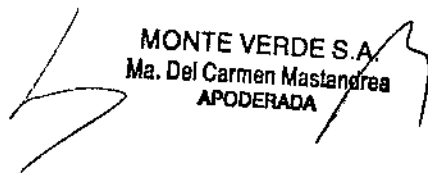
##### ***Pacientes con insuficiencia hepática***

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

##### ***Pacientes con insuficiencia renal***

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

14G042-ENZ-AR

  
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

0143



grave o enfermedad renal terminal.

### ***Sexo***

La enzalutamida no está indicada para el uso en mujeres.

### ***Población pediátrica***

La enzalutamida no está indicada para el uso en niños.

### ***Forma de administración***

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

**Este medicamento no debe partirse, abrirse ni masticarse.**

## **CONTRAINDICACIONES**

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

**Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.**

## **5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### ***Riesgo de convulsiones***

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

### ***Administración concomitante con cumarinas***

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

14G042-ENZ-AR

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





### ***Insuficiencia renal***

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

### ***Insuficiencia hepática***

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

### ***Cardiopatía reciente***

En los estudios en fase 3 no se incluyó a pacientes con un episodio reciente de infarto de miocardio (en los últimos 6 meses) o angina inestable (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca clase III o IV de la NYHA (excepto si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]  $\geq$  45%), bradicardia o hipertensión no controlada. Se debe considerar esto si se prescribe Xtandi a estos pacientes.

### ***Uso con quimioterapia***

No se han establecido la seguridad y la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La coadministración de enzalutamida no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa. Sin embargo, no puede descartarse un aumento de la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

### ***Excipientes***

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

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

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

14G042-ENZ-AR

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

0140



## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

*Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen las exposiciones a la enzalutamida*

### *Inhibidores e inductores del CYP2C8*

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

### *Inhibidores e inductores del CYP3A4*

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

1,41 veces mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  se mantuvo prácticamente sin cambios (disminuyó el 2%). El AUC del metabolito activo aumentó 1,21 veces mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  disminuyó un 14%. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi de manera concomitante con inhibidores o inductores del CYP3A4.

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

### *Inducción enzimática*

La enzalutamida es un potente inductor enzimático que aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se prevé la interacción con muchos medicamentos comunes que son sustratos de las enzimas o los transportadores. La disminución de las concentraciones plasmáticas puede ser considerable y puede producir la pérdida de efecto clínico o su reducción. También existe el riesgo de mayor formación de metabolitos activos. Las

14G042-ENZ-AR

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

0140  
A.N.M.A.T.  
POLIO  
164

enzimas que pueden ser inducidas incluyen CYP3A en el hígado y el intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGT, enzimas que conjugan los glucurónidos). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente también otros transportadores, p. ej., la proteína 2 de multiresistencia a fármacos (MRP2), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido 1B1 transportador de aniones orgánicos (OATP1B1).

Xtandi es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y del CYP2C19. La administración concomitante de Xtandi (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata produjo una disminución de un 86% del AUC del midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGT1A1).

En un estudio clínico en pacientes con CPRC metastásico, Xtandi (160 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m<sup>2</sup> por infusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [cociente de la media geométrica (CMG) = 0,882 (IC del 90%: 0,767; 1,02] mientras que la C<sub>máx</sub> disminuyó en un 4% [CMG = 0,963 (IC 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 no resulta fácil ajustar las dosis en función del control de la eficacia o las concentraciones plasmáticas, se deben evitar estos medicamentos o bien se deben utilizar con precaución. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol será más alto en pacientes tratados de manera concomitante con inductores de enzimas.

Los grupos de medicamentos que pueden ser afectados son, entre otros:

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

14G042-ENZ-AR

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

014



- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propranolol)
- Antagonistas del 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)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina)
- Fármacos tiroideos (p. ej., levotiroxina)

Es posible que la enzalutamida no produzca la inducción potencial completa hasta aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, cuando se alcanzan las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de enzalutamida, aunque algunos efectos de inducción podrían presentarse antes. Se debe evaluar a los pacientes que toman medicamentos que son sustratos de CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 o UGT1A1 para determinar si hay pérdida de efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se forman metabolitos activos) durante el primer mes del tratamiento con enzalutamida, y se debe considerar el ajuste de la dosis según corresponda. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de la enzalutamida, los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Es posible que se deba realizar una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida.

### ***Sustratos del CYP2C8***

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

### ***Sustratos del gp-P***

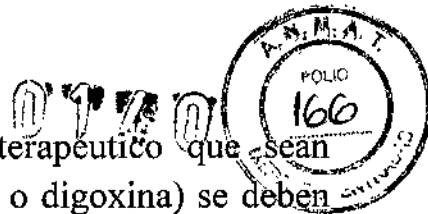
Los datos *in vitro* indican que la enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de eflujo gp-P. El efecto de Xtandi sobre sustratos del gp-P no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de uso clínico, Xtandi puede ser un inductor del gp-P mediante activación del receptor nuclear de pregnano

14G042-ENZ-AR

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

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

(PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos del gp-P (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran de manera concomitante con Xtandi, y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.



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

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

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

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

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

#### ***Anticoncepción en hombres y mujeres***

Se desconoce si Xtandi o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con Xtandi y en los 3 meses posteriores. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer que puede tener hijos, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores. Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva.

#### ***Embarazo***

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

#### ***Lactancia***

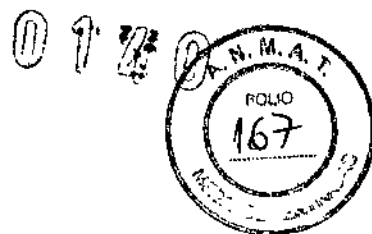
Xtandi no está indicado en mujeres. Se desconoce si Xtandi o sus metabolitos se

14G042-ENZ-AR

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

excretan en la leche materna.



### ***Fertilidad***

El tratamiento de ratones hembra preñadas con enzalutamida produjo una mayor incidencia de muertes embriofetales y cambios externos y óseos. No se realizaron estudios toxicológicos reproductivos con enzalutamida, pero en estudios con ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), se observó atrofia, aspermia/hipospermia e hipertrofia/hiperplasia en el aparato reproductor, coherentes con la actividad farmacológica de Xtandi. En estudios en ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), los cambios en los órganos genitales, relacionados con la enzalutamida, fueron disminuciones en el peso de los órganos con atrofia de la próstata y del epidídimo. Otros cambios en los tejidos reproductores fueron hipertrofia/hiperplasia de la hipófisis y atrofia de la vesícula seminal en ratas, e hipospermia testicular y degeneración de los túbulos seminíferos en perros. Se observaron diferencias en función del sexo en las glándulas mamarias de ratas (atrofia en los machos e hiperplasia lobular en las hembras). Las alteraciones de los órganos genitales en ambas especies fueron consecuentes con la actividad farmacológica de Xtandi y fueron reversibles o se resolvieron parcialmente luego de un período de recuperación de 8 semanas. No hubo otras alteraciones importantes en la patología clínica ni en la histopatología en ningún otro sistema de órganos, incluido el hígado, en ninguna de las especies.

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

### ***Carcinogénesis, mutagénesis y fototoxicidad***

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

La enzalutamida no indujo mutaciones en el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) y no fue clastogénica en el ensayo citogénico *in vitro* con células de linfoma de ratón ni en el ensayo *in vivo* de micronúcleo de ratón. No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial cancerígeno de la enzalutamida. La enzalutamida no fue fototóxica *in vitro*.

14G042-ENZ-AR

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

0170



### REACCIONES ADVERSAS

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

Se produjeron convulsiones en el 0,8% de los pacientes tratados con enzalutamida que habían recibido previamente tratamiento con docetaxel. Se produjeron convulsiones en el 0,1% de los pacientes tratados con enzalutamida y en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo que no habían recibido quimioterapia previa.

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se mencionan a continuación por orden de frecuencia. La frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada orden de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas en el ensayo clínico en fase 3	
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: amnesia, problemas de atención, alteración de la memoria, síndrome de las piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsiones,
Trastornos en el aparato reproductor y en las mamas	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

\* Incluyen todas las fracturas excepto las fracturas patológicas

14G042-ENZ-AR

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



### **Convulsiones**

En los estudios clínicos en fase 3, 7 pacientes (0,4%) de los 1671 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida tuvieron convulsiones mientras que de los que recibían placebo un paciente (<0,1%) tuvo convulsiones. La dosis parece ser un indicador importante del riesgo de convulsiones, tal como reflejan los datos preclínicos y los datos de un estudio de incremento de la dosis.

En el ensayo AFFIRM, seis (0,8%) de los 800 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que habían recibido quimioterapia previamente experimentaron convulsiones, mientras que no se produjeron convulsiones en los que recibieron el placebo. Varios de estos pacientes presentaban factores que potencialmente contribuyen y que podrían haber aumentado independientemente su riesgo de sufrir convulsiones. En el ensayo 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 recibía placebo experimentaron convulsiones. En el ensayo PREVAIL se permitió el uso de medicamentos concomitantes que reducen el umbral convulsivo, y el 52,5% de los pacientes en el grupo tratado con enzalutamida en comparación con el 45,9% de los pacientes en el grupo tratado con placebo recibió al menos 1 medicamento concomitante conocido por reducir el umbral convulsivo.

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

**Para más información, llame al Departamento Científico: Tel. (011) 4509-7100**

### **SOBREDOSIS**

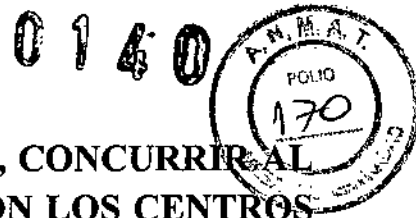
No existe ningún antídoto para Xtandi. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Xtandi e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Es posible que los pacientes tengan un mayor riesgo de convulsiones luego de una sobredosis.

14G042-ENZ-AR

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





**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**

### **CONSERVACIÓN**

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

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

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

**Número de lote y fecha de vencimiento: ver envase.**

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

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

### **PRESENTACIÓN**

Xtandi se suministra como cápsula blanda para administración oral, disponible en las siguientes presentaciones: 120 cápsulas blandas

Cápsulas blandas oblongas de color blanco. De un lado tienen impreso "ENZ"

14G042-ENZ-AR

**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

0140



en tinta negra, se presentan en envases que contienen 120 cápsulas blandas.

**Fecha de última revisión: ..../..../....**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO NR. : 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

14G042-ENZ-AR

14G042-ENZ-AR

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

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