



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-73483197-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-73483197-APN-DGA#ANMAT 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 y nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada XTANDI / ENZALUTAMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / ENZALUTAMIDA 40 mg y 80 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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XTANDI / ENZALUTAMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO

RECUBIERTO / ENZALUTAMIDA 40 mg y 80 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-87939037-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-87939026-APN-DERM#ANMAT; y la Nueva Indicación: “El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastasico (CPHSm) en combinación con terapia de privación androgénica. El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata no metastasico de alto riesgo resistente a la castración (CPRC)”.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.259, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-73483197-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.01.13 16:08:07 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.01.13 16:08:09 -03:00

## PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

**XTANDI®**  
**ENZALUTAMIDA**  
**40 mg y 80 mg Comprimidos recubiertos**  
**Vía oral**

**Venta bajo receta archivada**

**Industria holandesa**

**Código ATC: L02BB04**

### COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

XTANDI® - 40 mg comprimidos recubiertos  
Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de enzalutamida.

XTANDI® - 80 mg comprimidos recubiertos  
Cada comprimido recubierto contiene 80 mg de enzalutamida.

#### Excipientes:

##### **Núcleo del comprimido**

Acetato-Succinato de hipromelosa  
Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal anhidra  
Croscarmelosa sódica  
Esterato de magnesio

##### **Recubrimiento del comprimido**

Hipromelosa  
Talco  
Macrogol (8000)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas hormonales y agentes relacionados, antiandrógenos.

### INDICACIONES

XTANDI® está indicado para:

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

## PROPIEDADES 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 de andrógenos. A pesar de los niveles bajos o incluso indetectables de andrógenos séricos, la señalización de los receptores de andrógenos sigue promoviendo la progresión de la enfermedad. La estimulación del crecimiento de las células tumorales a través del receptor de andrógenos requiere la localización nuclear y la unión al ADN. Enzalutamida es un potente inhibidor de la señalización de los receptores de andrógenos que bloquea varios pasos en dicha vía. Enzalutamida inhibe de forma competitiva la unión de los andrógenos a los receptores de andrógenos y, en consecuencia, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor de andrógenos activado con el ADN, incluso en el entorno de la sobreexpresión de los receptores de andrógenos y en las células cancerígenas de la próstata resistentes a los antiandrógenos. El tratamiento con enzalutamida disminuye el crecimiento de las células cancerígenas de la próstata y puede inducir la muerte de las células cancerígenas y la regresión del tumor. En los estudios preclínicos, enzalutamida carece de actividad agonista de los receptores de andrógenos.

### Acción farmacocinética

Enzalutamida es poco soluble en agua. La solubilidad de enzalutamida aumenta con los macroglicéridos de caprilcaproilo como emulsionante/surfactante. En estudios preclínicos, la absorción de enzalutamida aumentó cuando se disolvió en los macroglicéridos de caprilcaproilo.

La farmacocinética de enzalutamida se ha evaluado en pacientes con cáncer de próstata y en pacientes de sexo masculino sanos. La vida media terminal ( $t_{1/2}$ ) de enzalutamida en los pacientes después de una sola dosis oral es de 5,8 días (rango de 2,8 días a 10,2 días), y el estado estacionario se alcanza en aproximadamente un mes. Con la administración diaria por vía oral, enzalutamida se acumula aproximadamente 8,3 veces en relación con una dosis única. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas son bajas (cociente entre la concentración máxima y mínima de 1,25). La eliminación de enzalutamida se realiza principalmente por medio del metabolismo hepático, que produce un metabolito activo que es tan activo como enzalutamida y que circula aproximadamente a la misma concentración plasmática que enzalutamida.

### Absorción

Se evaluó la absorción oral de comprimidos recubiertos de enzalutamida en pacientes voluntarios de sexo masculino sanos tras recibir una dosis única de 160 mg de XTANDI® comprimidos recubiertos, y se utilizó el modelo y la simulación farmacocinética para predecir el perfil farmacocinético en estado estacionario. En función de estas predicciones, así como en otros datos de respaldo, el tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de enzalutamida ( $C_{máx}$ ) es de 2 horas (rango 0,5 horas a 6 horas), y los perfiles farmacocinético en estado estacionario de enzalutamida y su metabolito activo son similares para los comprimidos recubiertos y la formulación de XTANDI® cápsulas blandas. Tras la administración oral de la formulación de cápsulas blandas (XTANDI® 160 mg diarios) en pacientes con CPRC metastásico, los valores de  $C_{máx}$

medios del plasma en estado estacionario de enzalutamida y su metabolito activo son 16,6 µg/mL (23% CV) y 12,7 µg/mL (30% CV), respectivamente.

Según un estudio de equilibrio de masas en humanos, se estima que la absorción oral de enzalutamida es de al menos un 84,2%. Enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de eflujo de la glucoproteína P y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el grado de absorción. En los ensayos clínicos, XTANDI® se administró sin tener en cuenta los alimentos.

#### Distribución

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

Enzalutamida está unida en un 97 - 98% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. El metabolito activo está unido en un 95% a las proteínas plasmáticas. No se produjo ningún desplazamiento de unión de proteínas entre enzalutamida y otros medicamentos altamente unidos (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) *in vitro*.

#### Biotransformación

Enzalutamida se metaboliza ampliamente. Hay dos metabolitos principales en el plasma humano: La N-desmetil enzalutamida (activa) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). Enzalutamida se metaboliza por el CYP2C8 y en menor medida por el CYP3A4/5 (ver la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS), y ambos desempeñan un papel en la formación del metabolito activo. *In vitro*, la N-desmetil enzalutamida se metaboliza en el metabolito del ácido carboxílico por la carboxilesterasa 1, que también desempeña un papel menor en el metabolismo de enzalutamida al metabolito del ácido carboxílico. La N-desmetil enzalutamida no fue metabolizada por los CYP *in vitro*.

En condiciones de uso clínico, enzalutamida es un fuerte inductor de CYP3A4, un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19, y no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre CYP2C8 (ver la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

#### Eliminación

La eliminación aparente media (CL/F) de enzalutamida en los pacientes oscila de 0,520 L/h a 0,564 L/h.

Tras la administración oral de <sup>14</sup>C-enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recupera a los 77 días después de la dosis: El 71,0% se recupera en la orina (principalmente como metabolito inactivo, con cantidades mínimas de enzalutamida y el metabolito activo), y el 13,6% se recupera en las heces (el 0,39% de la dosis como enzalutamida no modificada).

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

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

### Linealidad

No se observan grandes desviaciones de la proporcionalidad de la dosis en el rango de dosis de 40 mg a 160 mg. Los valores de  $C_{\text{mín}}$  en estado estacionario de enzalutamida y el metabolito activo en los pacientes individuales se mantuvieron constantes durante más de un año de tratamiento crónico, lo que demuestra la farmacocinética lineal en el tiempo una vez que se logra el estado estacionario.

### Insuficiencia renal

No se ha completado ningún estudio formal en pacientes con insuficiencia renal para enzalutamida. Los pacientes con una creatinina sérica  $>177 \mu\text{mol/L}$  (2 mg/dL) fueron excluidos de los estudios clínicos. En función de un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis para los pacientes con valores calculados de aclaramiento de creatinina ( $\text{CrCL}$ )  $\geq 30 \text{ mL/min}$  (estimados por la fórmula de Cockcroft y Gault). Enzalutamida no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{CrCL}$   $<30 \text{ mL/min}$ ) o enfermedad renal de etapa terminal, y se recomienda precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que enzalutamida se elimine de forma significativa mediante la hemodiálisis intermitente o la diálisis peritoneal ambulatoria continua.

### Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto significativo en la exposición total a enzalutamida o a su metabolito activo. Sin embargo, la vida media de enzalutamida se duplicó en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los pacientes de control sanos (10,4 días en comparación con 4,7 días), lo que posiblemente esté relacionado con una mayor distribución tisular.

Se examinó la farmacocinética de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática inicial leve ( $N = 6$ ), moderada ( $N = 8$ ) o grave ( $N = 8$ ) (Child-Pugh Clase A, B o C, respectivamente) y en 22 pacientes de control emparejados con una función hepática normal. Tras una única dosis oral de 160 mg de enzalutamida, el ABC y la  $C_{\text{máx}}$  de enzalutamida en pacientes con insuficiencia leve aumentaron en un 5% y un 24%, respectivamente, y el ABC y la  $C_{\text{máx}}$  correspondientes a enzalutamida en pacientes con insuficiencia moderada aumentaron en un 29% y disminuyeron en un 11%, respectivamente, y el ABC y la  $C_{\text{máx}}$  de enzalutamida en pacientes con deterioro grave aumentaron en un 5% y disminuyeron en un 41%, respectivamente, en comparación con los pacientes de control sanos. Para la suma de enzalutamida no unida más el metabolito activo no unido, el ABC y la  $C_{\text{máx}}$  en los pacientes con insuficiencia leve aumentaron un 14% y un 19%, respectivamente, el ABC y la  $C_{\text{máx}}$  en los pacientes con insuficiencia moderada aumentaron un 14% y disminuyeron un 17%, respectivamente, y el ABC y la  $C_{\text{máx}}$  en los pacientes con insuficiencia hepática grave aumentaron un 34% y disminuyeron un 27%, respectivamente, en comparación con los pacientes de control sanos.

### Raza

La mayoría de los pacientes de los estudios clínicos controlados ( $>77\%$ ) eran caucásicos. En función de los datos farmacocinéticos de los estudios realizados en pacientes japoneses y chinos con cáncer de próstata, no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre las poblaciones. No hay datos suficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de enzalutamida en otras razas.

### Ancianos

No se observó ningún efecto clínicamente relevante de la edad en la farmacocinética de enzalutamida en el análisis farmacocinético de la población de la tercera edad.

## Efectos farmacodinámicos

En un ensayo clínico de fase 3 (AFFIRM) de pacientes que fracasaron en la quimioterapia previa con docetaxel, el 54% de los pacientes tratados con enzalutamida, frente al 1,5% de los pacientes que recibieron placebo, tuvieron al menos un 50% de disminución del valor inicial en los niveles de Antígeno prostático específico (PSA).

En otro ensayo clínico de fase 3 (PREVAIL) en pacientes no tratados previamente con quimioterapia, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente más alta (definida como una reducción del  $\geq 50\%$  con respecto al valor inicial), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 78,0% frente al 3,5% (diferencia = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

En un ensayo clínico de fase 2 (TERRAIN) en pacientes no tratados previamente con quimioterapia, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente más alta (definida como una reducción del  $\geq 50\%$  del valor inicial), en comparación con los pacientes que recibieron bicalutamida, 82,1% frente a 20,9% (diferencia = 61,2%,  $p < 0,0001$ ).

En el ensayo clínico MDV3100-09 (STRIVE) de CPRC no metastásico y metastásico, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total de PSA confirmada significativamente más alta (definida como una reducción del  $\geq 50\%$  con respecto al valor inicial) en comparación con los pacientes que recibieron bicalutamida, 81,3% frente a 31,3% (diferencia = 50,0%,  $p < 0,0001$ ).

En el ensayo clínico MDV3100-14 (PROSPER) de CPRC no metastásico, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta de PSA confirmada significativamente más alta (definida como una reducción del  $\geq 50\%$  del valor inicial), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 76,3% frente al 2,4% (diferencia = 73,9%,  $p < 0,0001$ ).

### Eficacia y seguridad clínica

La eficacia de enzalutamida se estableció en tres estudios clínicos aleatorizados controlados por placebo de fase 3 [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] de pacientes con cáncer de próstata progresivo que tuvieron una progresión de la enfermedad con el tratamiento de privación de andrógenos [análogo de la LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante) o después de una orquiectomía bilateral]. En el estudio PREVAIL se inscribieron pacientes no tratados previamente con quimioterapia para CPRC metastásico; mientras que en el estudio AFFIRM se inscribieron pacientes de CPRC metastásico que habían recibido docetaxel anteriormente; y en el estudio PROSPER se inscribieron pacientes con CPRC no metastásico. Además, también se estableció la eficacia en pacientes con CPHSm en un estudio clínico de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Todos los pacientes continuaron con un análogo de la LHRH o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. En el grupo de tratamiento activo, XTANDI® se administró por vía oral a una dosis de 160 mg diarios. En los cuatro estudios clínicos (ARCHES, PROSPER, AFFIRM y PREVAIL), los pacientes recibieron placebo en el grupo de control y se permitió a los pacientes, pero no se les exigió, que consumieran prednisona (la dosis máxima diaria permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente).

Los cambios en la concentración sérica del PSA de forma independiente no siempre predicen el beneficio clínico. Por consiguiente, en los cuatro estudios se recomendó que se mantuviera

a los pacientes en los tratamientos de estudio hasta que se cumplieran los criterios de interrupción especificados a continuación para cada estudio.

### ***Estudio 9785-CL-0335 (ARCHES) (pacientes con CPHS metastásico)***

El estudio ARCHES inscribió a 1150 pacientes con CPHSm aleatorizados 1:1 para recibir tratamiento con enzalutamida más ADT o placebo más ADT (ADT se define como análogo de la LHRH u orquiectomía bilateral). Los pacientes recibieron una dosis de 160 mg de enzalutamida una vez al día (N=574) o placebo (N=576).

Fueron elegibles los pacientes con cáncer de próstata metastásico documentado por gammagrafía ósea positiva (para enfermedad en hueso) o lesiones metastásicas en exploraciones por TC o RM (para partes blandas). No fueron elegibles los pacientes cuya enfermedad estaba limitada a los ganglios linfáticos pélvicos regionales.

Los pacientes podían recibir hasta 6 ciclos de tratamiento con docetaxel (con la última administración realizada en el lapso de 2 meses antes del día 1) y ninguna evidencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel ni después de finalizarlo. Se excluyó a los pacientes que presentaron metástasis cerebral o enfermedad leptomeníngea activa conocidas o presuntas, o antecedentes de convulsiones o cualquier condición que pudiera predisponerlos a sufrirlas.

Las características demográficas y basales estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad en la aleatorización fue de 70 años en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes en el total de la población eran de raza blanca (80,5%); 13,5% eran asiáticos y 1,4% eran de raza negra. La puntuación de valoración funcional del Grupo de Oncología Cooperativo del Este (ECOG PS, por sus siglas en inglés) fue 0 en el 78% de los pacientes y 1 en el 22% de los pacientes en el momento del ingreso al estudio.

La sobrevida sin progresión radiológica (rPFS), basada en una revisión central independiente, fue el criterio principal de evaluación y se define como el tiempo transcurrido desde el momento de la aleatorización hasta la primera prueba objetiva de progresión radiográfica de la enfermedad o la muerte (por cualquier causa desde el momento de la aleatorización hasta 24 semanas desde la interrupción del medicamento en estudio), lo que ocurriera primero. Los criterios secundarios clave de evaluación de la eficacia en el estudio fueron el tiempo transcurrido hasta la progresión del PSA, el tiempo hasta el comienzo de un nuevo tratamiento antineoplásico, la tasa de PSA indetectable (disminución a  $<0.2 \mu\text{g/l}$ ), la tasa de respuesta objetiva (RECIST 1.1) sobre la base de una revisión independiente y la sobrevida global. Ver la Tabla 1 a continuación.

La enzalutamida demostró una disminución estadísticamente significativa del 61% del riesgo de un evento de rPFS frente al placebo [HR = 0,39 (IC del 95%: 0,30, 0,50);  $p < 0,0001$ ]. Se observaron resultados homogéneos de la rPFS en pacientes con volumen alto o bajo de enfermedad y en pacientes con y sin tratamiento previo con docetaxel. La mediana del tiempo hasta un evento de RPF no se alcanzó en el grupo de enzalutamida y fue de 19,0 meses (IC del 95%: 16,6, 22,2) en el grupo de placebo.

### **Tabla 1. Resumen de resultados de eficacia en pacientes tratados con enzalutamida o placebo en el estudio ARCHES (análisis de intención de tratar)**



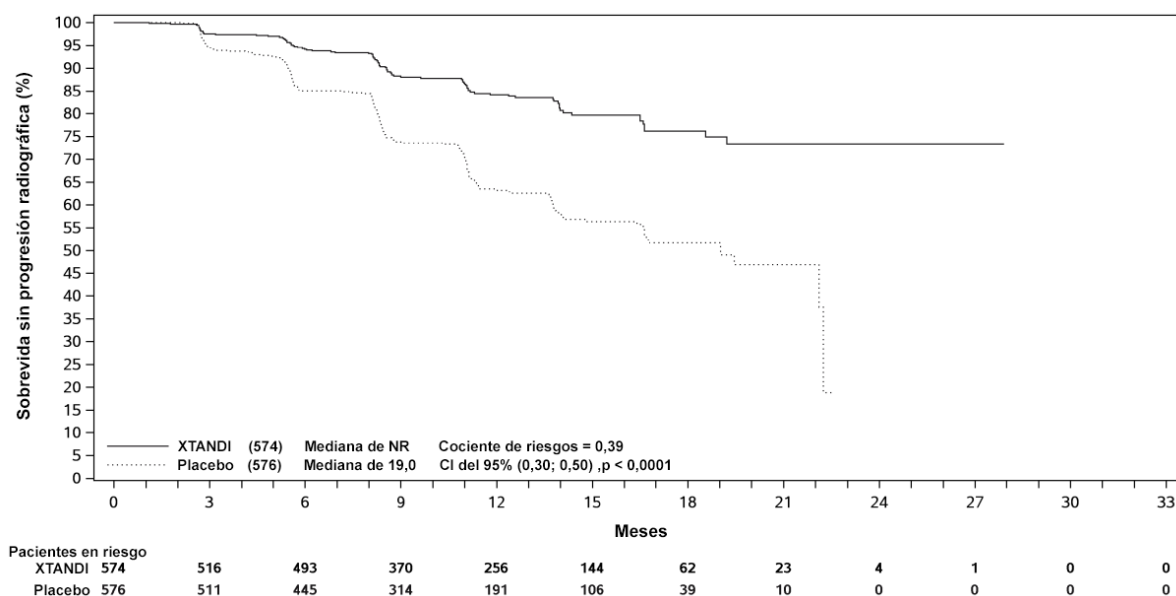
	<b>Enzalutamida más ADT (N=574)</b>	<b>Placebo más ADT (N=576)</b>
<b>Criterio principal de evaluación</b>		
<b>Sobrevida sin progresión radiográfica</b>		
Cantidad de eventos (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediana, meses (IC del 95%) <sup>1</sup>	NA	19,0 (16,6, 22,2)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) <sup>2</sup>	0,39 (0,30, 0,50)	
Valor p <sup>2</sup>	p < 0,0001	
<b>Criterios secundarios de evaluación elegidos</b>		
<b>Tiempo hasta la progresión del PSA<sup>3</sup></b>		
Cantidad de eventos (%)	45 (7,8)	189 (32,8)
Mediana, meses (IC del 95%)	NA	NA (16,6, NA)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) <sup>2</sup>	0,19 (0,13, 0,26)	
Valor p <sup>2</sup>	p < 0,0001	
<b>Tiempo hasta el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico</b>		
Cantidad de eventos (%)	46 (8,0)	133 (23,1)
Mediana, meses (IC del 95%) <sup>2</sup>	30,2 (NA, NA) <sup>4</sup>	NA (21,1, NA)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) <sup>2</sup>	0,28 (0,20, 0,40)	
Valor p <sup>2</sup>	p < 0,0001	
<b>Tasas de PSA indetectable</b>		
Pacientes con PSA detectable al inicio	511	506
Pacientes con PSA no detectable al inicio	63	70
PSA no detectable durante el período de tratamiento	348/511 (68,1)	89/506 (17,6)
IC del 95% de la tasa	(63,9, 72,1)	(14,4, 21,2)
Diferencia en la tasa (IC del 95%) <sup>2</sup>	50,5% (45,3, 55,7)	
Valor p:	p < 0,0001	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>		
Pacientes con enfermedad mensurable al inicio, n	177	182
Cantidad de eventos (%)	147 (83,1)	116 (63,7)
IC del 95% de la tasa	(76,7, 88,3)	(56,3, 70,7)
Diferencia en la tasa (IC del 95%) <sup>2</sup>	19,3% (10,4, 28,2)	
Valor p:	p < 0,0001	

NA = no se alcanzó

1. Calculado utilizando el método de Brookmeyer y Crowley
2. Estratificado según el volumen de enfermedad (“bajo” frente a “alto”) y uso previo de docetaxel (“sí” o “no”)
3. La progresión del PSA se definió como un aumento del  $\geq 25\%$  y un aumento absoluto de  $\geq 2$   $\mu\text{g/l}$  por encima del nadir
4. Si bien se ofreció una estimación de la mediana del tiempo del grupo de enzalutamida más ADT (30,2 meses), esta estimación no fue confiable, ya que fue el resultado de un evento

observado a aproximadamente 30 meses en el único paciente restante en riesgo, lo que ocasionó una caída vertical al final de la curva de Kaplan-Meier.

**Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de rPFS en el estudio ARCHES (análisis de intención de tratar)**



El primer análisis intermedio preespecificado de la supervivencia global se realizó en el momento del análisis de la rPFS. Cuando se realizó el primer análisis intermedio, los datos de supervivencia global no habían alcanzado la madurez y no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el placebo [HR = 0,81 (IC del 95%: 0,53, 1,25),  $p = 0,3361$ ].

#### **Estudio ANZUP 1304 (ENZAMET) (pacientes con CPHS metastásico)**

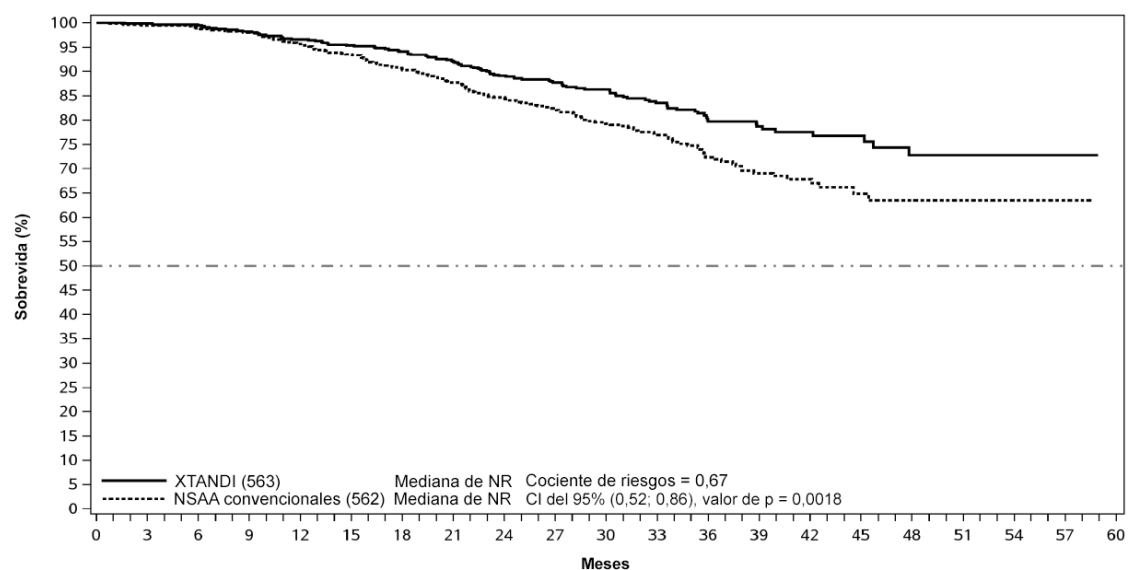
El estudio ENZAMET inscribió a 1125 pacientes con CPHSm aleatorizados 1:1 para recibir tratamiento por vía oral una vez al día con enzalutamida 160 mg (N=563) o antiandrógeno no esteroideo (AANE, N=562). Todos los pacientes en el ensayo recibieron un análogo de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral previa. Los pacientes se estratificaron por volumen de enfermedad (bajo o alto), tratamiento antirresortivo concomitantes (sí o no), comorbilidades (ACE-27: 0 a 1 o 2 a 3) y uso previsto de un total de 6 ciclos de docetaxel, de los cuales los ciclos 0 a 2 se permitieron antes de la aleatorización (sí o no). Los pacientes debían tener una confirmación del cáncer de próstata metastásico por medio de gammagrafía ósea positiva o lesiones metastásicas en la TC o RM. Los pacientes continuaron con el tratamiento hasta que hubo prueba de progresión clínica por medio de una TC, RM o gammagrafía ósea de todo el cuerpo.

Los siguientes datos demográficos y características basales de los pacientes estuvieron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad de aleatorización fue 69 años en el grupo de enzalutamida y 68 años en el grupo de AANE (tratados con bicalutamida, nilutamida o flutamida). Según el ECOG, la mayoría de los pacientes tenía una puntuación de valoración funcional de 0 (72%) y una puntuación Gleason de  $\geq 8$  (58%). El cuarenta y ocho por ciento (48%) de los pacientes tenía un volumen bajo de enfermedad y el 52% de los pacientes tenía un volumen alto de enfermedad. Alto volumen de enfermedad se define como metástasis con afectación de las vísceras o, en ausencia de lesiones viscerales, debe haber 4 o más lesiones óseas, por lo menos 1 de las cuales debe estar en una estructura

ósea más allá de la columna vertebral y el hueso pélvico. El diez por ciento (10%) de los pacientes recibió tratamiento antirresortivo; el 75% no tuvo comorbilidades o estas fueron leves (puntuación de la ACE-27 de 0 a 1) y el 45% recibió un total de 6 ciclos de docetaxel, de los cuales los ciclos 0 a 2 estaban permitidos antes de la aleatorización.

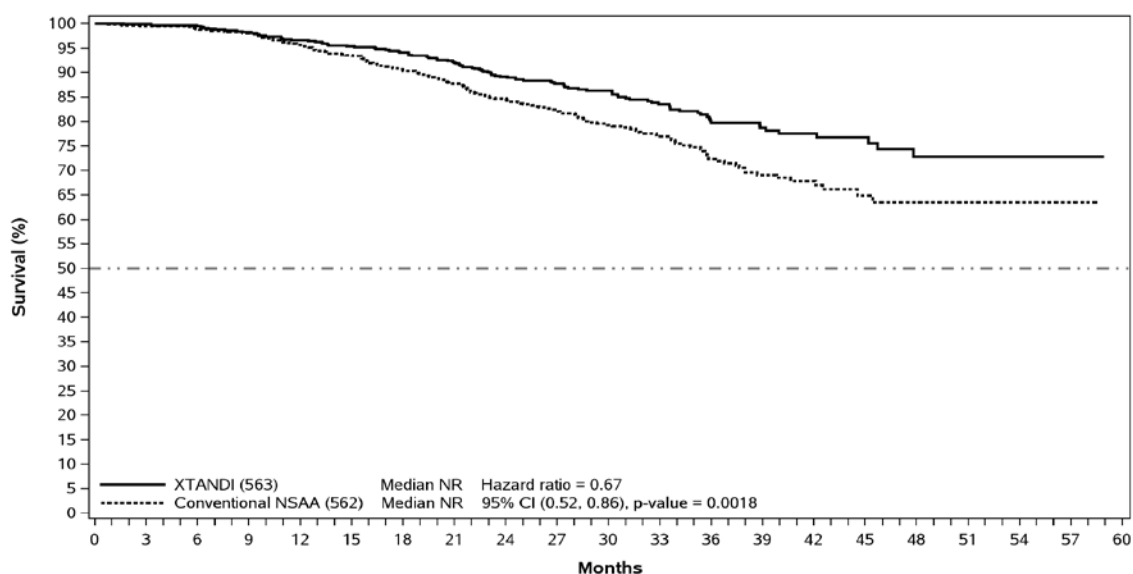
En el momento del análisis, la mediana del tiempo de seguimiento de la sobrevida global era de 33,8 meses. El análisis intermedio demostró una reducción estadísticamente significativa del 33% en el riesgo de muerte en pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el tratamiento convencional con AANE [HR de 0,67 (IC del 95%: 0,52, 0,86; p=0,0018)] (ver las figuras 2 y 3).

**Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global en el estudio ENZAMET (análisis de intención de tratar)**



**Pacientes en riesgo**

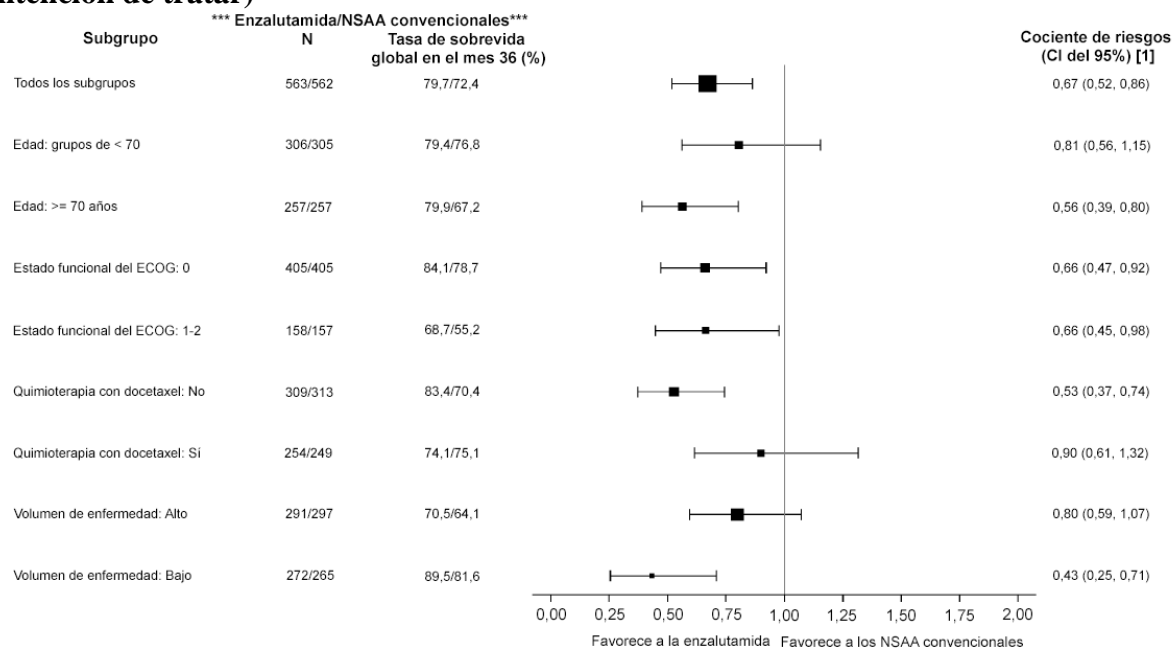
XTANDI	563	560	558	551	541	534	527	515	480	405	340	253	189	148	106	67	45	28	13	3	0
NSAA	562	555	551	546	531	518	501	486	452	381	311	233	174	126	86	48	32	20	10	2	0



**Patients at Risk**

XTANDI	563	560	558	551	541	534	527	515	480	405	340	253	189	148	106	67	45	28	13	3	0
NSAA	562	555	551	546	531	518	501	486	452	381	311	233	174	126	86	48	32	20	10	2	0

**Figura 3. Gráfico de bosque de sobrevida global en el estudio ENZAMET (análisis de intención de tratar)**



**Estudio MDV3100-14 (PROSPER) (pacientes con CPRC no metastásico)**

El estudio PROSPER reclutó a 1401 pacientes con CPRC asintomáticos, de alto riesgo y no metastásicos que continuaron con el tratamiento de privación de andrógenos (ADT; definida como análogo de la LHRH u orquiectomía bilateral previa). Se exigió a los pacientes que tuvieran un tiempo de duplicación del PSA  $\leq 10$  meses, PSA  $\geq 2$  ng/mL, y la confirmación de la enfermedad no metastásica mediante una revisión central independiente cegada (BICR).

Se permitió a los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca leve a moderada (Clase I o II de la NYHA) y a los pacientes que consumían medicamentos asociados con la reducción del umbral de convulsiones. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones, una afección que puede predisponerlos a tenerlas, o ciertos tratamientos previos para el cáncer de próstata (es decir, quimioterapia, ketoconazol, acetato de abiraterona, aminoglutetimida y/o enzalutamida).

Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir o bien enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 933) o bien placebo (N = 468). Los pacientes fueron estratificados según el tiempo de duplicación del Antígeno prostático específico (PSA) (<6 meses o  $\geq 6$  meses) y la administración de agentes dirigidos a los huesos (sí o no).

Las características demográficas e iniciales estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La edad media en la aleatorización fue de 74 años en el grupo de enzalutamida y 73 años en el grupo de placebo. La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 71%) del estudio eran caucásicos; el 16% eran asiáticos y el 2% negros. El ochenta y uno por ciento de los pacientes (81%) tenía un puntaje de 0 en la valoración funcional del ECOG y el 19% tenía un puntaje de 1 en la valoración funcional del ECOG.

La sobrevida libre de metástasis (MFS) fue el criterio primario de valoración definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiográfica o la muerte dentro de los 112 días siguientes a la interrupción del tratamiento sin evidencia de progresión radiográfica, lo que ocurriera primero. Los criterios secundarios de valoración clave evaluados en el estudio fueron el tiempo para la progresión del PSA, el tiempo para la primera administración del

nuevo tratamiento antineoplásico (TTA), la supervivencia global (OS). Los criterios secundarios de valoración adicionales incluían el tiempo hasta la primera administración de la quimioterapia citotóxica y la supervivencia sin quimioterapia. Ver los resultados a continuación (Tabla 2).

Enzalutamida demostró una reducción de importancia estadística del 71% en el riesgo relativo de progresión radiográfica o muerte en comparación con el placebo [HR = 0,29 (IC del 95%: 0,24; 0,35),  $p < 0,0001$ ]. La mediana de la MFS fue de 36,6 meses (IC del 95%: 33,1, NA) en el grupo de enzalutamida frente a 14,7 meses (IC del 95%: 14,2; 15,0) en el grupo de placebo. También se observaron resultados coherentes de la MFS en todos los subgrupos de pacientes preespecificados, incluidos los PSADT (<6 meses o  $\geq 6$  meses), la región demográfica (América del Norte, Europa, resto del mundo), la edad (<75 años o  $\geq 75$ ), la administración de un agente previo dirigido a los huesos (sí o no) (ver figura 4).

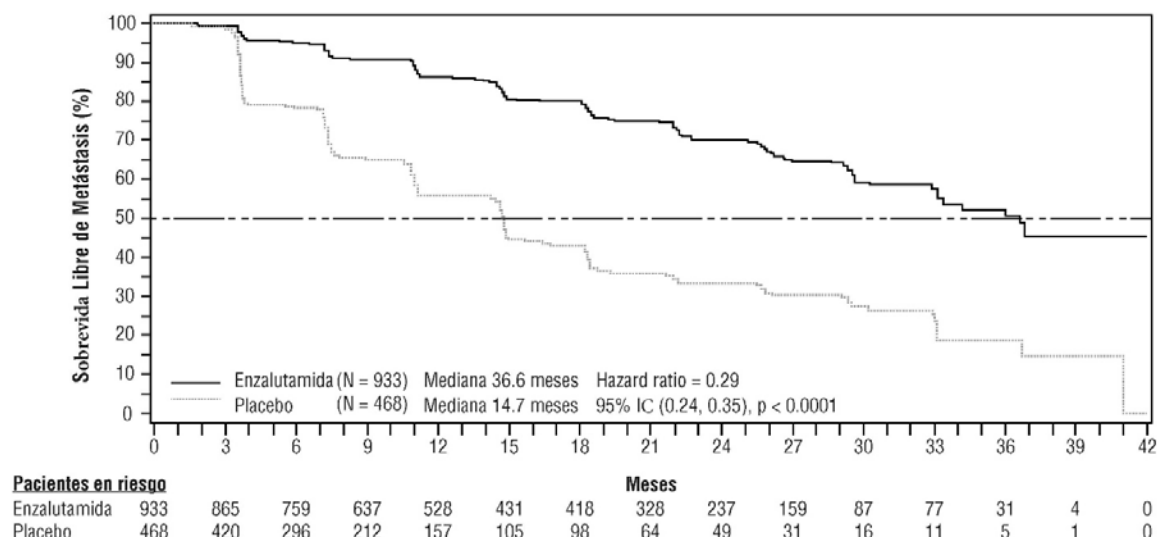
**Tabla 2: Resumen de los resultados de eficacia en el estudio PROSPER (análisis de intención de tratar)**

	<b>Enzalutamida N = 933</b>	<b>Placebo N = 468</b>
<b>Criterio Primario de Valoración</b>		
<b>Sobrevivencia libre de metástasis</b>		
Cantidad de eventos (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, meses (IC del 95%) <sup>1</sup>	36,6 (33,1; NA)	14,7 (14,2; 15,0)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) <sup>2</sup>	0,29 (0,24; 0,35)	
Valor p <sup>3</sup>	p <0,0001	
<b>Criterios de Valoración Secundarios Clave</b>		
<b>Tiempo hasta la progresión del PSA</b>		
Cantidad de eventos (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, meses (IC del 95%) <sup>1</sup>	37,2 (33,1; NA)	3,9 (3,8; 4,0)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) <sup>2</sup>	0,07 (0,05; 0,08)	
Valor p <sup>3</sup>	p <0,0001	
<b>Tiempo hasta la primera administración del nuevo tratamiento antineoplásico</b>		
Cantidad de eventos (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediana, meses (IC del 95%) <sup>1</sup>	39,6 (37,7; NA)	17,7 (16,2; 19,7)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) <sup>2</sup>	0,21 (0,17; 0,26)	
Valor p <sup>3</sup>	p <0,0001	

NA = no se alcanzó.

1. Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier.
2. El HR se basa en un modelo de regresión de Cox (con el tratamiento como única covariable) estratificado por el tiempo de duplicación del PSA y la administración previa o simultánea de un agente dirigido a los huesos. El HR es relativo al placebo con <1 favoreciendo a enzalutamida.
3. El valor p se basa en una prueba de rangos logarítmicos estratificada por el tiempo de duplicación del PSA (<6 meses,  $\geq 6$  meses) y la administración previa o simultánea de un agente dirigido a los huesos (sí, no).

**Figura 4: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de metástasis en el estudio PROSPER (análisis de intención de tratar)**

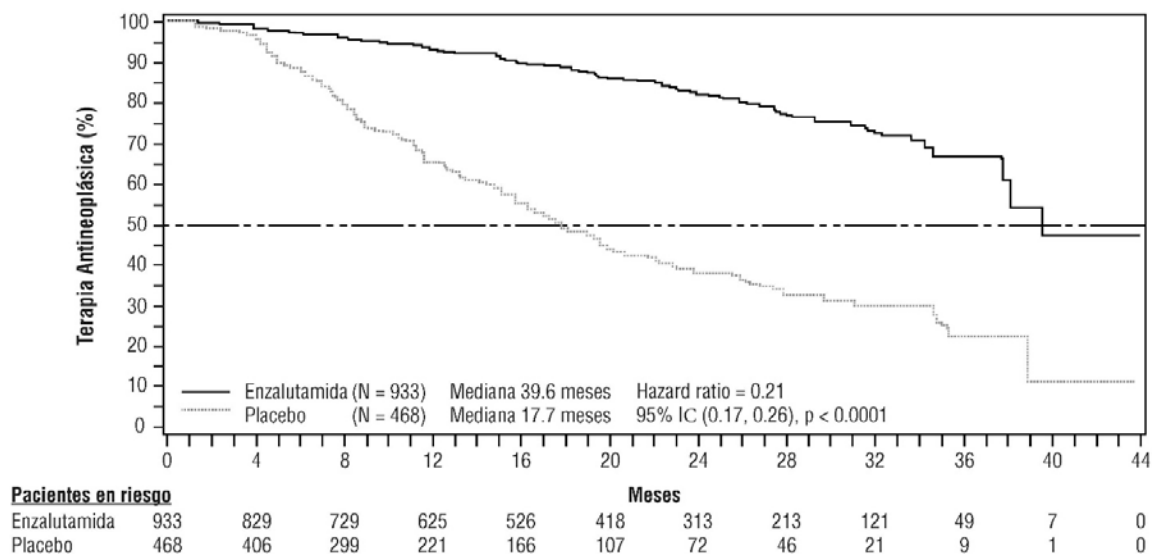


Hasta el momento la sobrevida global se evaluó en dos análisis provisionales pre-especificados; el primero en el momento final de la MFS (n = 165) [HR = 0,80 (IC del 95%: 0,58; 1,09), p = 0,1519], y el segundo análisis provisional (n = 288) [HR = 0,83 (IC del 95%: 0,65; 1,06), p = 0,1344]. No se alcanzó la mediana en ninguno de los dos grupos de tratamiento y ninguno de los análisis mostró una diferencia de importancia estadística entre los grupos de tratamiento.

Enzalutamida demostró una reducción de estadísticamente significativa del 93% en el riesgo relativo de progresión del PSA en comparación con el placebo [HR = 0,07 (IC del 95%: 0,05; 0,08), p < 0,0001]. La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 37,2 meses (IC del 95%: 33,1; NA) en el grupo de enzalutamida frente a 3,9 meses (IC del 95%: 3,8; 4,0) en el grupo de placebo.

Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa en el tiempo hasta la primera administración del nuevo tratamiento antineoplásico en comparación con el placebo [HR = 0,21 (IC del 95%: 0,17; 0,26), p < 0,0001]. Los tiempos medianos hasta la primera administración del nuevo tratamiento antineoplásico fue de 39,6 meses (IC del 95%: 37,7, NA) en el grupo de enzalutamida frente a 17,7 meses (IC del 95%: 16,2; 19,7) en el grupo de placebo (ver figura 5).

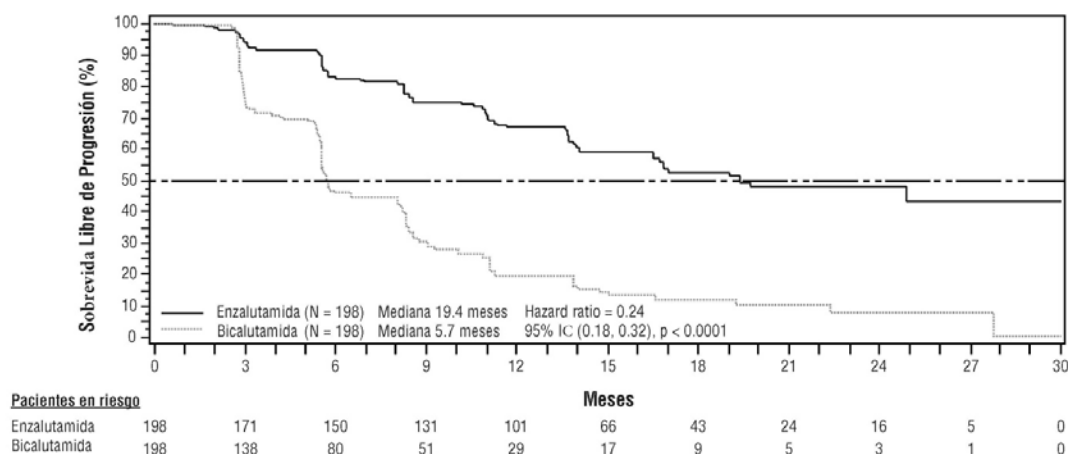
**Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera administración del nuevo tratamiento antineoplásico en el estudio PROSPER (análisis de intención de tratar)**



**Estudio MDV3100-09 (STRIVE) (pacientes sin quimioterapia con CPRC no metastásico/metastásico)**

En el estudio STRIVE se inscribieron 396 pacientes con CPRC no metastásicos o metastásicos que tenían una progresión serológica o radiográfica de la enfermedad a pesar del tratamiento primario de privación de andrógenos y que fueron aleatorizados para recibir o bien enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 198) o bien bicalutamida en una dosis de 50 mg una vez al día (N = 198). La PFS fue el criterio primario de valoración definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de la progresión radiográfica, la progresión del PSA o la muerte en el estudio. La mediana de la PFS fue de 19,4 meses (IC del 95%: 16,5, no alcanzada) en el grupo de enzalutamida contra 5,7 meses (IC del 95%: 5,6; 8,1) en el grupo de bicalutamida [HR = 0,24 (IC del 95%: 0,18; 0,32), p < 0,0001]. Se observó un beneficio coherente de enzalutamida sobre bicalutamida en la PFS en todos los subgrupos de pacientes pre-especificados. Para el subgrupo de pacientes no metastásico (N = 139), un total de 19 de 70 (27,1%) pacientes tratados con enzalutamida y 49 de 69 (71,0%) pacientes tratados con bicalutamida tuvieron eventos de PFS (68 eventos totales). El coeficiente de riesgo fue de 0,24 (IC del 95%: 0,14, 0,42) y no se alcanzaron los tiempos medianos transcurridos hasta un evento de PFS en el grupo de enzalutamida frente a 8,6 meses en el grupo de bicalutamida (ver figura 6).

**Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión en el estudio STRIVE (análisis de intención de tratar)**

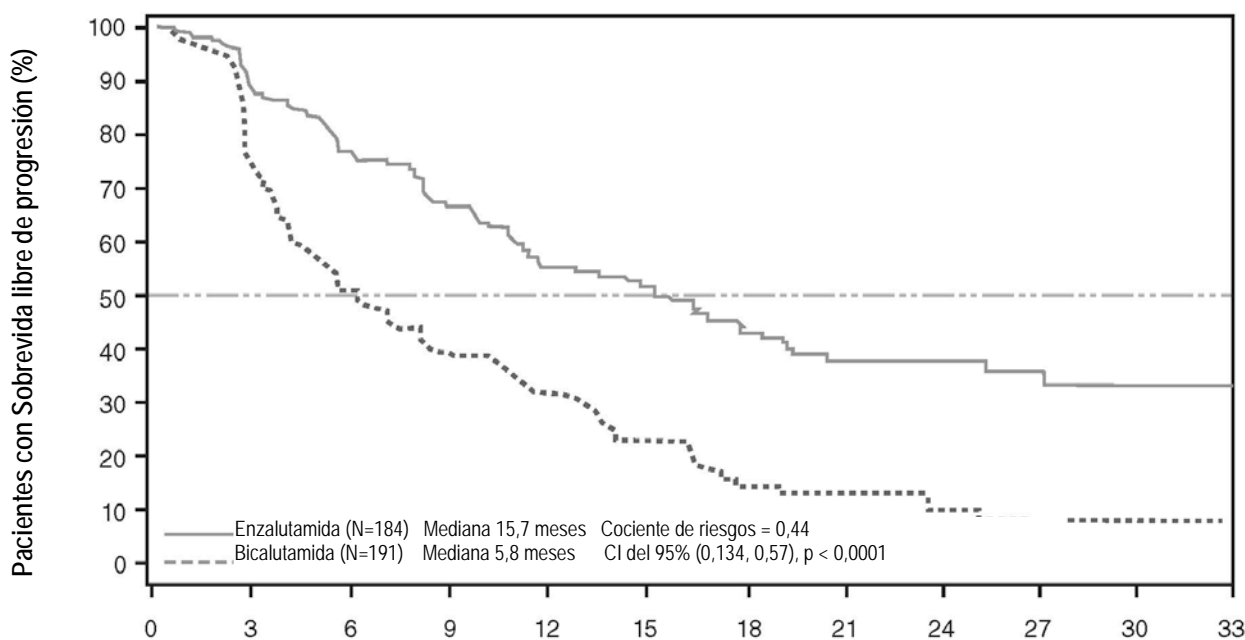


***Estudio 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia)***

El estudio TERRAIN reclutó a 375 pacientes no tratados previamente con quimioterapia y tratamiento antiandrogénico con CPRC metastásico que fueron aleatorizados para recibir ya sea enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 184) o bicalutamida en una dosis de 50 mg una vez al día (N = 191). La mediana de la PFS fue de 15,7 meses para los pacientes que recibieron enzalutamida frente a 5,8 meses para los pacientes que recibieron bicalutamida [HR = 0,44 (IC del 95%: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. La sobrevida libre de progresión se definió como la evidencia objetiva de la progresión de la enfermedad radiográfica mediante una revisión central independiente, eventos relacionados con el esqueleto, inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Se observó un beneficio coherente de la sobrevida libre de progresión en todos los subgrupos de pacientes preespecificados.

**Figura 7: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión en el estudio TERRAIN (Análisis de intención de tratar)**





Pacientes en riesgo	Meses												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	
Enzalutamida	184	159	131	107	86	71	52	33	21	13	8	5	
Bicalutamida	191	133	85	61	44	30	13	7	4	2	2	1	

### **Estudio MDV3100-03 (PREVAIL) (pacientes no tratados previamente con quimioterapia con CPRC metastásico)**

Un total de 1717 pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos que no habían recibido quimioterapia fueron aleatorizados 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 admitieron a los pacientes con enfermedad visceral, a los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca leve a moderada (Clase I o II de la NYHA) y a los pacientes que consumían medicamentos asociados con la reducción del umbral de convulsiones. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones o una afección que pudiera predisponer a las convulsiones y los pacientes con dolor moderado o severo por cáncer de próstata. El tratamiento de estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiográfica, un evento relacionado con el esqueleto o progresión clínica) y el inicio de una quimioterapia citotóxica o un agente de investigación, o hasta una toxicidad inaceptable.

Las características demográficas de los pacientes y las características de la enfermedad iniciales se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La edad mediana fue de 71 años (rango 42-93) y la distribución racial fue 77% caucásica, 10% asiática, 2% negra y 11% de otras razas o desconocidas. El sesenta y ocho por ciento de los pacientes (68%) tenía un puntaje de 0 en la valoración funcional del ECOG y el 32% tenía un puntaje de 1 en la valoración funcional del. La evaluación inicial del dolor fue de 0 a 1 (asintomático) en el 67% de los pacientes y de 2 a 3 (levemente sintomático) en el 32% de los pacientes, según la definición del Brief Pain Inventory Short Form (el peor dolor de las últimas 24 horas en una escala de 0 a 10). Aproximadamente el 45% de los pacientes tenían una enfermedad medible de los tejidos blandos al entrar en el estudio, y el 12% de los pacientes tenían metástasis viscerales (pulmón y/o hígado).

Las co-variables primarias de valoración de eficacia fueron la sobrevida y la sobrevida libre de progresión radiográfica (rPFS). Además de las co-variables primarias de valoración, también se evaluó el beneficio utilizando el tiempo de comienzo de la quimioterapia citotóxica, la mejor respuesta general de los tejidos blandos, el tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto, la respuesta del PSA ( $\geq 50\%$  de disminución desde el periodo inicial), el tiempo hasta la progresión del PSA y el tiempo hasta el empeoramiento de la escala FACT-P (puntuación total).

La progresión radiográfica se evaluó con el uso de estudios de imágenes secuenciales, tal como se define en los criterios del Grupo de Trabajo de Ensayos Clínicos sobre el Cáncer de Próstata 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). El análisis de la rPFS utilizó una evaluación radiográfica de la progresión central revisada.

En el análisis intermedio pre-especificado para la sobrevida global cuando se observaron 540 muertes, el tratamiento con enzalutamida demostró una mejora estadísticamente significativa de la sobrevida global en comparación con el tratamiento con placebo, con una reducción del 29,4% del riesgo de muerte [HR = 0,706 (IC del 95%: 0,60; 0,84),  $p < 0,0001$ ]. Se realizó un análisis de sobrevida actualizado cuando se observaron 784 muertes. Los resultados de este análisis fueron coherentes con los del análisis intermedio (Tabla 3, Figura 8). En el análisis actualizado, el 52% de los pacientes tratados con enzalutamida y el 81% de los pacientes tratados con placebo habían recibido tratamientos posteriores para el CPRC metastásico que pueden prolongar la sobrevida en general.

Un análisis final de datos de 5 años de PREVAIL mostró un aumento estadísticamente significativo de la sobrevida global en pacientes tratados con enzalutamida frente a placebo [HR = 0,835, (IC del 95%: 0,75, 0,93); valor  $p = 0,0008$ ] a pesar de que el 28% de los pacientes tratados con placebo comenzaron a pasarse al tratamiento con enzalutamida. La tasa de sobrevida global a 5 años fue del 26% en el grupo de enzalutamida frente al 21% en el grupo de placebo.

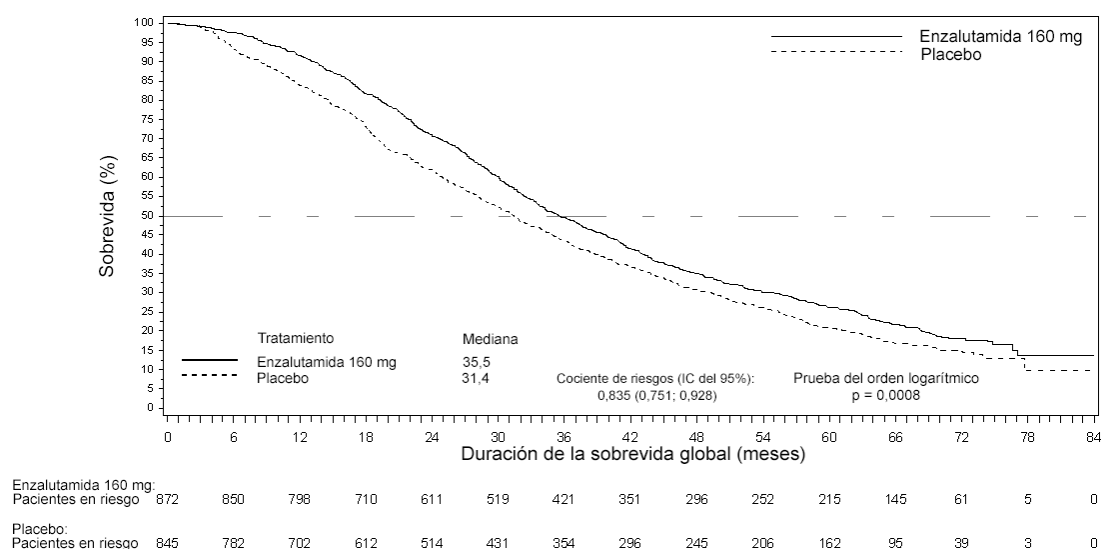
**Tabla 3: Sobrevida global de los pacientes tratados con enzalutamida o con placebo en el estudio PREVAIL (análisis de intención de tratar)**

	<b>Enzalutamida (N = 872)</b>	<b>Placebo (N = 845)</b>
<b>Análisis intermedio pre-especificado</b>		
Cantidad de muertes (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediana de la sobrevida, meses (IC del 95%)	32,4 (30,1; NA)	30,2 (28,0; NA)
Valor p <sup>1</sup>	p < 0,0001	
Cociente de riesgos (IC del 95%) <sup>2</sup>	0,71 (0,60; 0,84)	
<b>Análisis de sobrevida actualizado</b>		
Cantidad de muertes (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediana de la sobrevida, meses (IC del 95%)	35,3 (32,2; NA)	31,3 (28,8; 34,2)
Valor p <sup>1</sup>	p = 0,0002	
Hazard ratio (IC del 95%) <sup>2</sup>	0,77 (0,67; 0,88)	
<b>Análisis de la sobrevida a los 5 años</b>		
Cantidad de muertes (%)	689 (79)	693 (82)
Mediana de sobrevida, meses (IC del 95%)	35,5 (33,5, 38,0)	31,4 (28,9, 33,8)
Valor p <sup>1</sup>	p = 0,0008	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) <sup>2</sup>	0,835 (0,75, 0,93)	

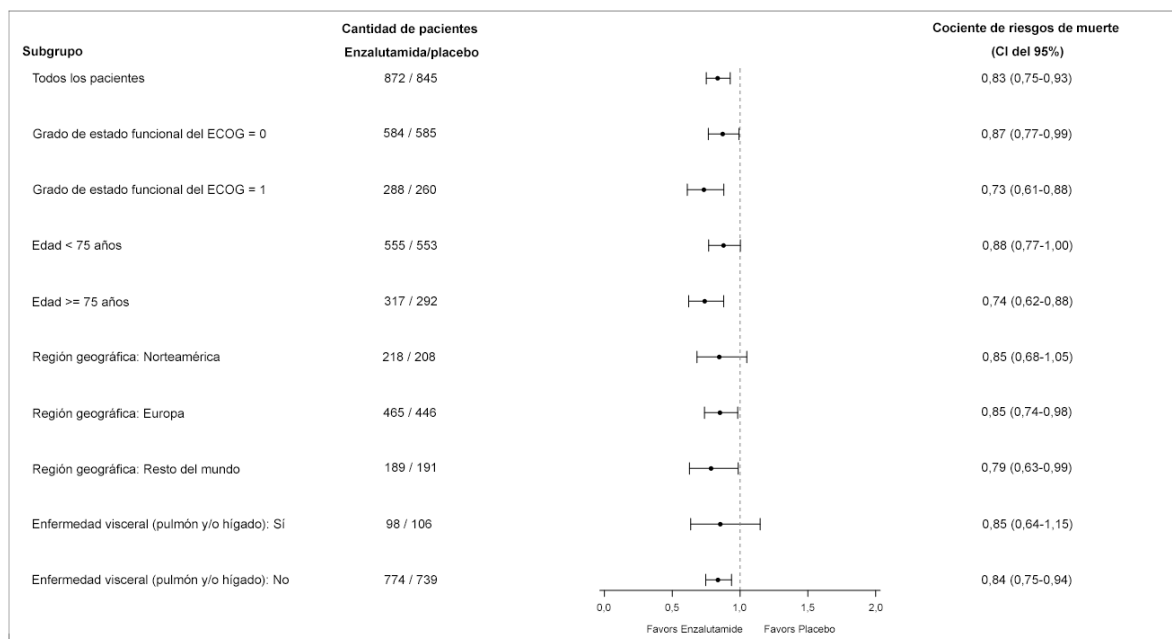
NA = no se alcanzó.

1. El valor p se basa en la prueba de rangos logarítmicos no estratificada.
2. El cociente de riesgos se deriva de un modelo de riesgos proporcionales no estratificados. El cociente de riesgos instantáneos <1 favorece a enzalutamida.

**Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global basadas en el análisis de sobrevida a 5 años en el estudio PREVAIL (análisis de intención de tratar)**

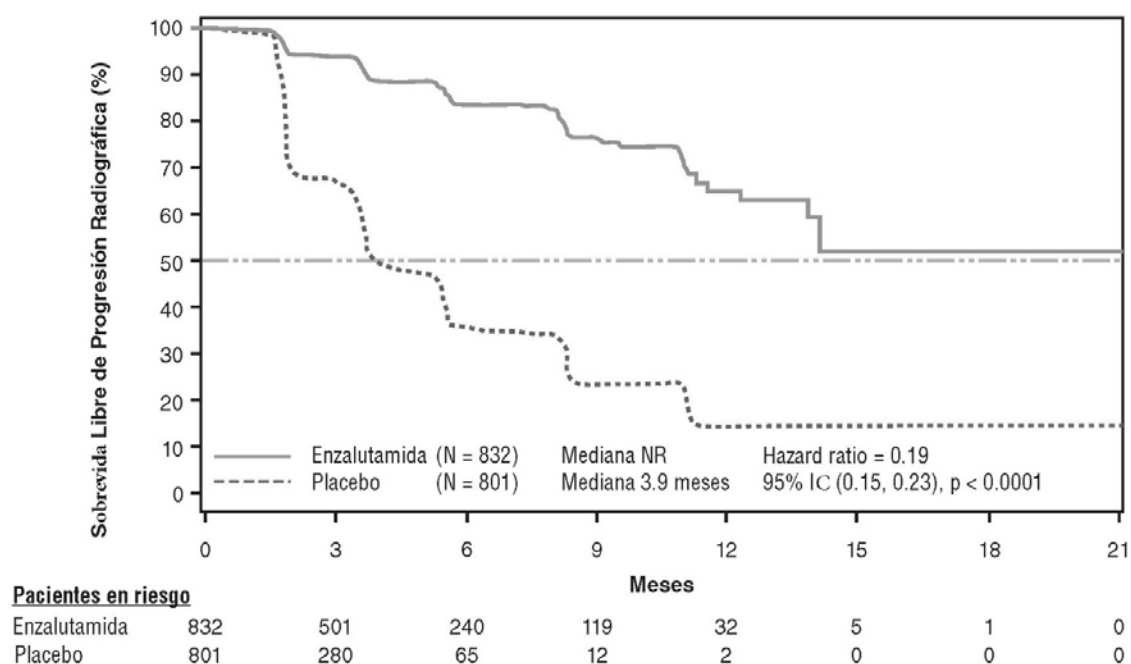


**Figura 9: Análisis de sobrevida global a 5 años por subgrupo: Cociente de riesgos e intervalo de confianza del 95% en el estudio PREVAIL (análisis de intención de tratar)**



En el análisis de la rPFS preespecificado, se demostró una mejora de estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con una reducción del 81,4% del riesgo de progresión radiográfica o muerte [HR = 0,19 (IC del 95%: 0,15; 0,23),  $p < 0,0001$ ]. Ciento dieciocho pacientes (14%) tratados con enzalutamida y 321 (40%) de los 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 10). Se observó un beneficio constante de la rPFS en todos los subgrupos de pacientes preespecificados (p. ej., edad, rendimiento del ECOG, PSA y LDH basal, puntaje de Gleason en el diagnóstico y enfermedad visceral en la detección). Un análisis de la rPFS de seguimiento preespecificado basado en la evaluación del investigador de la progresión radiográfica demostró una mejora de importancia estadística entre los grupos de tratamiento con una reducción del 69,3% en el riesgo de progresión radiográfica o muerte [HR = 0,31 (IC del 95%: 0,27; 0,35),  $p < 0,0001$ ]. 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.

**Figura 10: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión radiográfica en el estudio PREVAIL (análisis de intención de tratar)**



En el momento del análisis primario había 1633 pacientes aleatorizados.

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

Los tiempos medianos transcurridos 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 = 0,35, IC del 95%: [0,30; 0,40],  $p < 0,0001$ ).

La proporción de pacientes tratados con enzalutamida con enfermedades medibles en el periodo inicial del tratamiento que tuvieron una respuesta objetiva de los 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 los pacientes que recibieron placebo. La diferencia absoluta en la respuesta objetiva de los tejidos blandos entre los grupos de enzalutamida y los de placebo fue de [53,9% (IC del 95%: 48,5; 59,1),  $p < 0,0001$ ]. Se registraron 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 registraron respuestas parciales en el 39,1% de los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el 3,9% de los pacientes tratados con placebo.

Enzalutamida disminuyó significativamente el riesgo del primer óseo en un 28% [HR = 0,718 (IC del 95%: 0,61; 0,84), valor  $p < 0,0001$ ]. Un evento óseo se definió como la radioterapia o la cirugía ósea para el cáncer de próstata, la fractura ósea patológica, la compresión de la médula espinal o el cambio del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. El análisis incluyó 587 eventos óseos, de los cuales 389 eventos (66,3%) fueron radiación en los huesos, 79 eventos (13,5%) fueron compresión de la médula espinal, 70 eventos (11,9%) fueron

fractura ósea patológica, 45 eventos (7,6%) fueron cambios en el 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 total del PSA significativamente mayor (definida como una reducción del  $\geq 50\%$  del valor inicial), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 78,0% frente al 3,5% (diferencia = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

Los tiempos medianos de progresión del PSA según 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 = 0,17 (IC del 95%: 0,15; 0,20),  $p < 0,0001$ ].

El tratamiento con enzalutamida disminuyó el riesgo de degradación del FACT-P en un 37,5% en comparación con el placebo ( $p < 0,0001$ ). Los tiempos medianos hasta la degradación en el FACT-P fue de 11,3 meses en el grupo de enzalutamida y 5,6 meses en el grupo de placebo.

### ***Estudio CRPC2 (AFFIRM) (pacientes con CPRC metastásico que previamente recibieron quimioterapia)***

La eficacia y la seguridad de enzalutamida en pacientes con CPRC metastásico que habían recibido docetaxel y estaban utilizando un análogo de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía se evaluaron en un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico. Un total de 1199 pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir ya sea enzalutamida por vía oral a una dosis de 160 mg una vez al día (N = 800) o placebo una vez al día (N = 399). Se permitió, pero no se exigió a los pacientes que consumieran prednisona (la dosis máxima diaria permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente). Los pacientes aleatorizados a cualquiera de los dos grupos debían continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como la progresión radiográfica confirmada o la aparición de un evento relacionado con el esqueleto) y el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, la toxicidad inaceptable o la interrupción.

Los siguientes datos demográficos de los pacientes y las características iniciales de la enfermedad se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La edad mediana era de 69 años (rango 41-92) y la distribución racial era 93% caucásica, 4% negra, 1% asiática y 2% de otros. El puntaje de rendimiento del ECOG fue de 0 y 1 en el 91,5% de los pacientes y de 2 en el 8,5% de los pacientes; el 28% tuvo un puntaje medio de  $\geq 4$  en el Brief Pain Inventory (media del peor dolor informado por el paciente durante las 24 horas anteriores calculada para siete días antes de la aleatorización). La mayoría (91%) de los pacientes tenían metástasis en los huesos y el 23% tenían afectación pulmonar y/o hepática visceral. Al comienzo del estudio, el 41% de los pacientes aleatorizados tenían solamente progresión del PSA, mientras que el 59% de los pacientes tenían progresión radiográfica. El 51% de los pacientes consumían bifosfonatos en el periodo inicial del estudio.

El estudio AFFIRM excluyó a los pacientes con afecciones médicas que pueden predisponerlos a sufrir convulsiones (ver la sección REACCIONES ADVERSAS) y los medicamentos que se sabe que disminuyen el umbral de las convulsiones, así como las enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas como la hipertensión no controlada, los antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina inestable, la insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York (a menos que la fracción de expulsión fuera  $\geq 45\%$ ), las arritmias ventriculares clínicamente significativas o el Bloqueo auriculoventricular (sin marcapasos permanente).

El protocolo pre-especificó que el análisis intermedio después de 520 muertes mostró una superioridad de importancia estadística en la sobrevida en general en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con aquellos que recibieron el placebo (Tabla 4 y Figuras 11 y 12).

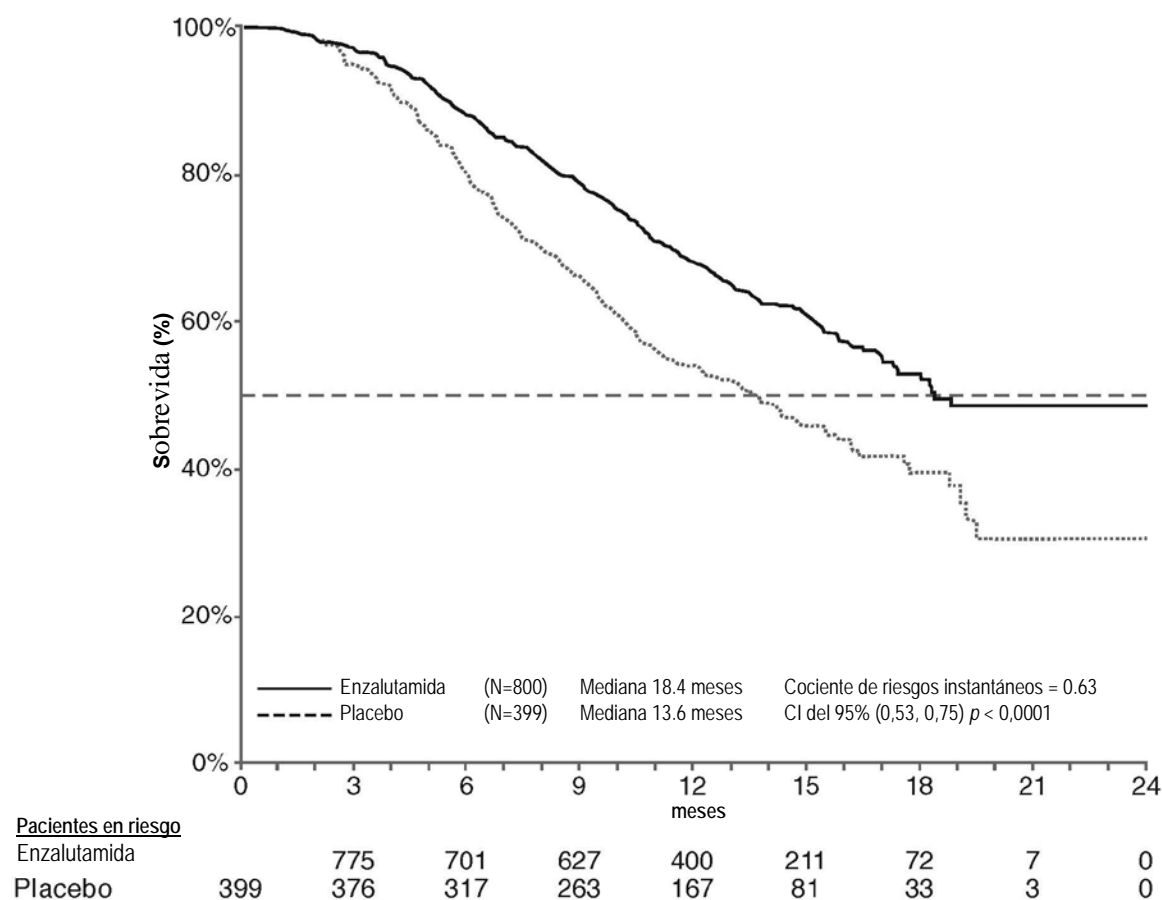
**Tabla 4: Sobrevida en general de los pacientes tratados con enzalutamida o con placebo en el estudio AFFIRM (análisis de intención de tratar)**

	<b>Enzalutamida (N = 800)</b>	<b>Placebo (N = 399)</b>
Muertes (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediana de la sobrevida (meses) (IC del 95%)	18,4 (17,3; NA)	13,6 (11,3; 15,8)
Valor p <sup>1</sup>	p <0,0001	
Cociente de riesgos (IC del 95%) <sup>2</sup>	0,63 (0,53; 0,75)	

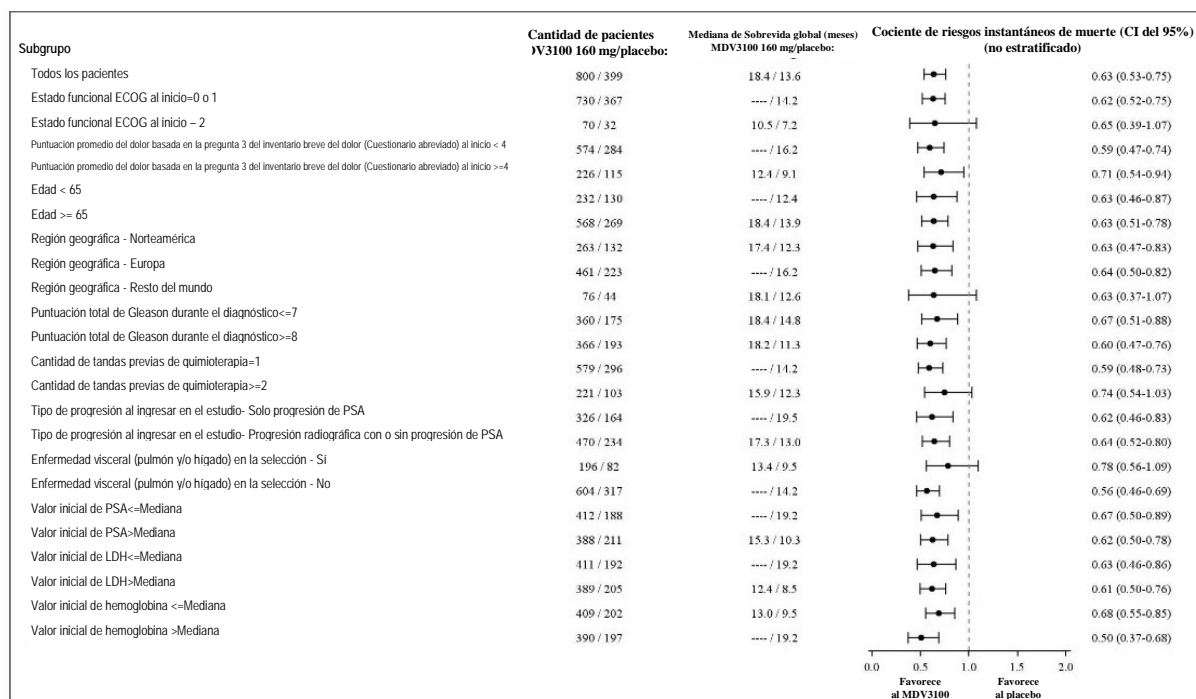
NA = no se alcanzó.

1. El cociente de riesgos instantáneos se obtuvo a partir de un modelo de riesgos proporcionales estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos < 1 favorece a enzalutamida.
2. El valor p se deriva de una prueba de rango logarítmico estratificada por el puntaje del estado de desempeño del ECOG (0-1 frente a 2) y el puntaje medio del dolor (<4 frente a ≥4).

**Figura 11: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida global en el estudio AFFIRM (análisis de intención de tratar)**



**Figura 12: Gráfico de bosque de sobrevida global por subgrupo en el estudio AFFIRM (análisis de intención de tratar)**



ECOG: Grupo de Oncología Cooperativa del Este; BPI-SF: edición corta; PSA: Antígeno protáctico específico

Además de la mejora observada en la sobrevida global, los criterios secundarios de valoración clave (progresión del PSA, sobrevida libre de progresión radiográfica y tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto) favorecían a enzalutamida y eran de importancia estadística después de realizar los ajustes necesarios para los diferentes análisis.

La sobrevida libre de progresión radiográfica evaluada por el investigador utilizando RECIST v. 1.1 para los tejidos blandos y la aparición de 2 o más lesiones óseas en la gammagrafía ósea fue de 8,3 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y de 2,9 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,404; IC del 95%: [0,350; 0,466]);  $p < 0,0001$ ). El análisis implicó 216 muertes sin progresión documentada y 645 eventos de progresión documentados, de los cuales 303 (47%) se debieron a la progresión de los tejidos blandos, 268 (42%) se debieron a la progresión de las lesiones óseas y 74 (11%) se debieron a las lesiones de los tejidos blandos y a las óseas.

La disminución confirmada del PSA del 50% o del 90% fue del 54,0% y del 24,8%, en los pacientes tratados con enzalutamida y del 1,5% y del 0,9%, para los pacientes que recibieron placebo ( $p < 0,0001$ ). Los tiempos medianos de progresión del PSA fue de 8,3 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y de 3,0 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,25; IC del 95%: [0,20; 0,30],  $p < 0,0001$ ).

Los tiempos medianos transcurridos hasta el primer evento óseo fue de 16,7 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y 13,3 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,69; IC del 95%:[ 0,57; 0,84],  $p < 0,0001$ ). Un evento óseo se definió como radioterapia o cirugía ósea, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal o cambio del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. El análisis incluyó 448 eventos óseos, de los cuales 277 eventos (62%) fueron radiación ósea, 95 eventos (21%)



fueron compresión de la médula espinal, 47 eventos (10%) fueron fractura ósea patológica, 36 eventos (8%) fueron cambios en el tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo, y 7 eventos (2%) fueron cirugía ósea.

#### Personas de edad avanzada

De los 4081 pacientes de los ensayos clínicos controlados que recibieron enzalutamida, 3194 pacientes (78%) tenían 65 años o más y 1426 pacientes (35%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes.

## **POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer de próstata.

### ***Posología***

La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro comprimidos recubiertos de 40 mg o dos comprimidos recubiertos de 80 mg) como única dosis oral diaria.

La castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) debe continuar durante el tratamiento de los pacientes no castrados quirúrgicamente.

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

Si un paciente presenta una toxicidad de  $\geq$  grado 3 o una reacción adversa intolerable, la dosis debe suspenderse por una semana o hasta que los síntomas mejoren a  $\leq$  Grado 2, y luego se reanuda a la misma dosis o a una dosis reducida (120 mg o 80 mg) si se justifica.

### ***Administración concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8***

De ser posible, debe evitarse la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP2C8. Si a los pacientes se les debe administrar de forma simultánea un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida debe reducirse a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración de forma simultánea del inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida debe volver a la dosis utilizada antes de la iniciación del inhibidor potente de CYP2C8.

### ***Ancianos***

No es necesario ajustar la dosis para las personas mayores.

### ***Insuficiencia hepática***

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve, moderado o severo (Child-Pugh Clase A, B o C, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la vida media del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### ***Insuficiencia renal***

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

### ***Población pediátrica***

No existe un uso relevante de enzalutamida en la población pediátrica para indicar el tratamiento para hombres adultos con CPRC y CPHSm.

### ***Método de administración***

XTANDI® es para administración oral. Los comprimidos recubiertos no deben ser cortados, triturados o masticados, sino que deben consumirse enteros con agua, y pueden consumirse con o sin alimentos.

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

Enzalutamida no debe ser manipulada por personas que no sean el paciente o sus cuidadores. En función de su mecanismo de acción y en la toxicidad fetal embrionaria observada en ratones, enzalutamida puede perjudicar a un feto en desarrollo. Las mujeres que están o pueden quedar embarazadas no deben manipular comprimidos de enzalutamida rotos o dañados sin protección, por ejemplo, con guantes.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección de composición.

Mujeres que están o pueden quedar embarazadas (ver la sección FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

La administración de enzalutamida se ha asociado con las convulsiones (consulte la sección REACCIONES ADVERSAS). La decisión de continuar con el tratamiento en los pacientes que desarrollan convulsiones debe tomarse caso a caso.

### ***Síndrome de encefalopatía reversible posterior***

Ha habido casos raros de síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) en pacientes que reciben XTANDI® (ver la sección REACCIONES ADVERSAS). El PRES es un trastorno raro neurológico reversible que puede presentarse con síntomas de rápida evolución, como convulsiones, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES requiere la confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente por resonancia magnética (IRM). Se recomienda suspender el tratamiento con XTANDI® en pacientes que desarrollan PRES.

### ***Administración concomitante con otros medicamentos***

Enzalutamida es un potente inductor de enzimas y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de administración común (ver los ejemplos en la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Por consiguiente, al iniciar el tratamiento con enzalutamida debe realizarse un examen de los medicamentos concomitantes. La administración concomitante de enzalutamida con medicamentos que son sustratos sensibles de muchas enzimas metabolizadoras o transportadoras (ver la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS) debe evitarse en general si su efecto terapéutico es de gran

importancia para el paciente y si no es fácil realizar ajustes de dosis basados en la monitorización de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Debe evitarse la administración de forma simultánea con anticoagulantes similares a la warfarina y la cumarina. Si XTANDI® se administra de forma simultánea con un anticoagulante metabolizado por CYP2C9 (como la warfarina o el acenocumarol), se debe llevar a cabo un monitoreo adicional de la Relación Normalizada Internacional (INR).

### ***Insuficiencia renal***

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

### ***Insuficiencia hepática grave***

Se ha observado un aumento de la vida media del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con el aumento de la distribución de los tejidos. La relevancia clínica de esta observación sigue siendo desconocida. Sin embargo, se prevé un tiempo prolongado para alcanzar concentraciones de estado de equilibrio, y el tiempo para el máximo efecto farmacológico, así como el tiempo para el inicio y la disminución de la inducción de la enzima (ver la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS) puede aumentar.

### ***Enfermedad cardiovascular reciente***

Los estudios de fase 3 excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable (en los últimos 3 meses), la insuficiencia cardiaca de clase III o IV de la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA), excepto si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF)  $\geq 45\%$ , bradicardia o hipertensión no controlada. Esto debe tenerse en cuenta si se prescribe XTANDI® en estos pacientes.

### ***Administración con quimioterapia***

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de XTANDI® con la quimioterapia citotóxica. La administración de forma simultánea de enzalutamida no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS); sin embargo, no puede excluirse un aumento de la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

### ***Reacciones de hipersensibilidad***

Se han observado reacciones de hipersensibilidad en el tratamiento con enzalutamida, que se manifestaron por síntomas que incluyen, entre otros, exantema o edema de la cara, la lengua, los labios o la faringe (ver la sección REACCIONES ADVERSAS).

### ***Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria***

XTANDI® puede influir en forma moderada en la capacidad de conducir y operar maquinarias ya que se han informado eventos psiquiátricos y neurológicos, incluidas las convulsiones (ver la sección REACCIONES ADVERSAS). Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo potencial de experimentar un evento psiquiátrico o neurológico mientras conducen u operan maquinarias. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida en la capacidad de conducir y operar maquinarias.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Posibilidad de que otros medicamentos afecten las exposiciones de enzalutamida

#### ***Inhibidores de la CYP2C8***

La CYP2C8 desempeña un papel importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral del potente inhibidor de la CYP2C8, gemfibrozil (600 mg dos veces al día) a pacientes de sexo masculino sanos, el ABC de enzalutamida aumentó en un 326%, mientras que el  $C_{m\acute{a}x}$  de enzalutamida disminuyó en un 18%. Por la suma de enzalutamida no unida más el metabolito activo no unido, el ABC aumentó un 77% mientras que el  $C_{m\acute{a}x}$  disminuyó un 19%. Los inhibidores fuertes (p. ej., gemfibrozil) de la CYP2C8 deben evitarse o administrarse con precaución durante el tratamiento con enzalutamida. Si a los pacientes se les debe administrar de forma simultánea un inhibidor fuerte de CYP2C8, la dosis de enzalutamida debe reducirse a 80 mg una vez al día (ver sección: POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### ***Inhibidores de la CYP3A4***

La CYP3A4 tiene un papel menor en el metabolismo de enzalutamida. Después de la administración oral del fuerte inhibidor de la CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a pacientes de sexo masculinos sanos, el ABC de enzalutamida aumentó en un 41%, mientras que el  $C_{m\acute{a}x}$  se mantuvo sin cambios. Para la suma de enzalutamida no unida más el metabolito activo no unido, el ABC aumentó en un 27%, mientras que el  $C_{m\acute{a}x}$  se mantuvo sin cambios. No es necesario ajustar la dosis cuando XTANDI® se administra de forma simultánea con inhibidores de la CYP3A4.

#### ***Inductores de la CYP2C8 y la CYP3A4***

Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el ABC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó en un 37%, mientras que el  $C_{m\acute{a}x}$  permaneció sin cambios. No es necesario ajustar la dosis cuando XTANDI® se administra de forma simultánea con los inductores de la CYP2C8 o la CYP3A4.

### Potencial de enzalutamida para afectar la exposición a otros medicamentos

#### ***Inducción de enzimas***

Enzalutamida es un potente inductor de enzimas y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera una interacción con muchos medicamentos comunes que son sustratos de las enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser considerable y dar lugar a la pérdida o reducción del efecto clínico. También existe el riesgo de que aumente la formación de metabolitos activos. Entre las enzimas que pueden inducirse figuran la CYP3A en el hígado y el intestino, la CYP2B6, la CYP2C9, la CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGT, enzimas conjugadoras de glucurón). También puede inducirse la proteína de transporte P-gp, y probablemente también otros transportadores, por ejemplo, la proteína 2 asociada a la resistencia a varios medicamentos (MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios *in vivo* han demostrado que enzalutamida es un fuerte inductor de la CYP3A4 y un inductor moderado de la CYP2C9 y la CYP2C19. La administración de forma simultánea de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles de la CYP en pacientes con cáncer de próstata produjo una disminución del 86% en el ABC de midazolam (sustrato de la CYP3A4), una disminución del 56% en el ABC de S-warfarina

(sustrato de la CYP2C9) y una disminución del 70% en el ABC de omeprazol (sustrato de la CYP2C19). La UGT1A1 también puede haber sido inducida. En un estudio clínico en pacientes con CPRC metastásico, enzalutamida (160 mg una vez al día) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m<sup>2</sup> por infusión cada 3 semanas). El ABC de docetaxel disminuyó en un 12% [proporción media geométrica (GMR) = 0,882 (IC del 90%: 0,767; 1,02)], mientras que el C<sub>máx</sub> disminuyó un 4% [GMR = 0,963 (IC del 90%: 0,834; 1,11)].

Se esperan interacciones con ciertos 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 es fácil ajustar las dosis en función del monitoreo de la eficacia o las concentraciones plasmáticas, estos medicamentos deben evitarse o administrarse con precaución. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática tras la administración de paracetamol es mayor en los pacientes tratados de forma concomitante con inductores de enzimas.

Los grupos de medicamentos que pueden verse afectados son, entre otros, los siguientes:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Agentes anticancerígenos (p. ej., cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Antitrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueadores (p. ej., bisoprolol, propranolol)
- Bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticosteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Los antivirales del VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunodepresor (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Las estatinas metabolizadas por la CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Agentes tiroideos (p. ej., levotiroxina)

Es posible que el pleno potencial de inducción de enzalutamida no se produzca hasta aproximadamente un mes después del comienzo del tratamiento, cuando se alcancen las concentraciones plasmáticas en estado estable de enzalutamida, aunque es posible que algunos efectos de inducción se manifiesten antes. Los pacientes que consumen medicamentos que son sustratos de la CYP2B6, la CYP3A4, la CYP2C9, la CYP2C19 o la UGT1A1 deben ser evaluados para detectar la posible pérdida de efectos farmacológicos (o el aumento de los efectos en los casos en que se forman metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida y debe considerarse el ajuste de la dosis según corresponda. Teniendo en cuenta la prolongada vida media de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de suspender enzalutamida. Puede ser necesario reducir gradualmente la dosis del medicamento concomitante al suspender el tratamiento con enzalutamida.

### ***Sustratos de la CYP1A2 y la CYP2C8***

Enzalutamida (160 mg una vez al día) no causó un cambio clínicamente relevante en el ABC o el  $C_{\text{máx}}$  de la cafeína (sustrato de la CYP1A2) o pioglitazona (sustrato de la CYP2C8). El ABC de pioglitazona aumentó en un 20%, mientras que el  $C_{\text{máx}}$  disminuyó en un 18%. El ABC y el  $C_{\text{máx}}$  de la cafeína disminuyeron un 11% y un 4%, respectivamente. No se indica ningún ajuste de dosis cuando se administra de forma simultánea con un sustrato de la CYP1A2 o la CYP2C8 con XTANDI®.

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

Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de eflujo de la P-gp. El efecto de enzalutamida en los sustratos de la P-gp no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de administración clínica, enzalutamida puede ser un inductor de la P-gp mediante la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un rango terapéutico reducido que son sustratos de P-gp (p. ej., colchicina, etexilato de dabigatrán o digoxina) deben administrarse con precaución cuando se administran concomitantemente con XTANDI® y pueden requerir un ajuste de la dosis para mantener las concentraciones plasmáticas óptimas.

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

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

### ***Efecto de los alimentos en las exposiciones a enzalutamida***

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, XTANDI® se administró sin tener en cuenta los alimentos.

## **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

### ***Mujeres en edad fértil***

No hay datos de humanos sobre la administración de XTANDI® durante el embarazo y este medicamento no se puede administrar en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede causar daño al feto o la pérdida potencial del embarazo si lo consumen mujeres embarazadas.

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

No se sabe si enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Se requiere el uso de un preservativo durante y 3 meses después del tratamiento con enzalutamida si el paciente participa en una actividad sexual con una mujer embarazada. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, se debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante y 3 meses después del tratamiento. Los estudios en animales han demostrado la toxicidad reproductiva. En función de su mecanismo de acción y de la toxicidad fetal embrionaria observada en ratones, XTANDI® podría perjudicar a un feto en desarrollo.

### ***Embarazo***

Enzalutamida no se administra en las mujeres. Enzalutamida está contraindicado en las mujeres que están embarazadas o pueden quedar embarazadas.

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

### ***Lactancia materna***

Enzalutamida no se administra en las mujeres. No se sabe si enzalutamida está presente en la leche humana. Enzalutamida y/o sus metabolitos se secretan en la leche de rata.

### ***Fertilidad***

Los estudios en animales demostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductivo de las ratas y los perros machos.

## **DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

El tratamiento de ratones gestantes con enzalutamida produjo un aumento de la incidencia de muertes embriofetales y alteraciones externas y esqueléticas. No se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción con enzalutamida, pero en los estudios efectuados en ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas) se observó atrofia, aspermia/hipospermia e hipertrofia/hiperplasia en el aparato reproductor, compatibles con la actividad farmacológica de la enzalutamida. En los estudios realizados en ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), las alteraciones de los órganos reproductores asociadas con la enzalutamida fueron disminuciones del peso de los órganos con atrofia de la próstata y del epidídimo. Se observaron hipertrofia y/o hiperplasia de las células de Leydig en ratones (4 semanas) y perros (39 semanas). Otras alteraciones de los tejidos reproductores incluyeron hipertrofia/hiperplasia de la hipófisis y atrofia de las vesículas seminales en ratas, e hipospermia testicular y degeneración de los túbulos seminíferos en perros. Se observaron diferencias por sexo en las glándulas mamarias de la rata (atrofia en los machos e hiperplasia lobulillar en las hembras). Las alteraciones de los órganos reproductores en ambas especies fueron consecuentes con la actividad farmacológica de la enzalutamida y fueron reversibles o se resolvieron parcialmente tras un período de recuperación de 8 semanas. No hubo otras alteraciones importantes en patología clínica o histopatología en ningún otro sistema orgánico, incluido el hígado, en ninguna de estas especies.

Estudios en ratas gestantes han mostrado que la enzalutamida o sus metabolitos se transfieren a los fetos. Después de la administración oral de enzalutamida radiomarcada con <sup>14</sup>C a ratas en el día 14 de gestación a una dosis de 30 mg/kg (~ 1.9 veces la dosis máxima indicada en humanos), la radioactividad máxima en el feto se alcanzó 4 horas después de la administración y fue inferior a la del plasma materno con una proporción de tejido/plasma de 0,27. La radioactividad en el feto disminuyó a 0,08 veces la concentración máxima 72 horas después de la administración.

Estudios en ratas lactantes han mostrado que la enzalutamida o sus metabolitos se secretan en la leche de la rata. Después de la administración oral de enzalutamida radiomarcada con <sup>14</sup>C a ratas en el día 14 de gestación a una dosis de 30 mg/kg (~ 1.9 veces la dosis máxima indicada en humanos), la radioactividad máxima en la leche se alcanzó 4 horas después de la administración y llegó a ser hasta 3,54 veces más alta que en el plasma materno. Los resultados del estudio también mostraron que la enzalutamida y/o sus metabolitos se transfieren a los tejidos de las crías lactantes a través de la leche, y posteriormente se eliminan.

Enzalutamida arrojó un resultado negativo en cuanto a genotoxicidad en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*. En un estudio de 6 meses en ratones rasH2 transgénicos, enzalutamida no mostró potencial carcinógeno (ausencia de hallazgos neoplásicos) a dosis de hasta 20 mg/kg por día (ABC<sub>24h</sub> ~317 µg-h/mL), lo que dio lugar a niveles de exposición plasmática similares a los de la exposición clínica (ABC<sub>24h</sub> 322 µg-h/mL) en pacientes con CPRC metastásico que recibieron 160 mg, diariamente.

La dosificación diaria de ratas durante dos años con enzalutamida con 10 - 100 mg/kg/día produjo un aumento en los hallazgos neoplásicos (en comparación con los pacientes de control) que se consideraron relacionados con la farmacología primaria de la enzalutamida. Estos incluyeron timoma benigno, fibroadenoma de las glándulas mamarias y tumores benignos de las células testiculares de Leydig en los machos, tumores benignos de las células de la granulosa ovárica en las hembras, y adenoma del lóbulo anterior hipofisario en ambos sexos. Por lo general, los tumores benignos en las células de Leydig no se consideran importantes para los seres humanos sobre la base de la experiencia con otros antiandrógenos. No está clara la pertinencia para el ser humano del timoma, adenoma hipofisario y fibroadenoma en ratas; sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de que exista una posible pertinencia. El papiloma urotelial y el carcinoma de la vejiga urinaria observados con la administración de una dosis de 100 mg/kg/día se consideran secundarios a la irritación constante causada por la mayor acumulación de cristales/cálculos urinarios en la vejiga urinaria de la rata, posiblemente debido a su estructura horizontal. No se prevé que se produzca este hallazgo en seres humanos, debido al posicionamiento vertical de la vejiga. La irritación prolongada por cristaluria o cálculos urinarios puede predisponer a las ratas a la hiperplasia urotelial y/o a la formación de tumores; sin embargo, la incidencia de cálculos en la vejiga informada en los ensayos clínicos de enzalutamida fue similar entre los grupos de enzalutamida y placebo.

Los niveles de exposición alcanzados en este estudio en ratas macho en la semana 26 con 100 mg/kg por día para enzalutamida más sus metabolitos activos M1 y M2 (ABC<sub>24</sub>: enzalutamida ~457 µg-h/mL, M1 ~321 µg-h/mL, M2 ~35 µg-h/mL) fueron menores o similares a los de los pacientes con cáncer de próstata en la dosis recomendada (160 mg/día) de enzalutamida (ABC<sub>24</sub>: enzalutamida ~322 µg-h/mL, M1 ~193 µg-h/mL, M2 ~278 µg-h/mL).

Enzalutamida no fue fototóxica *in vitro*.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes son astenia/fatiga, bochornos, hipertensión y caídas. Otras reacciones adversas importantes son las fracturas, los trastornos cognitivos y la neutropenia.

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

Se han informado casos raros de síndrome de encefalopatía reversible posterior en pacientes tratados con enzalutamida.

### Lista tabulada de reacciones adversas



Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran a continuación por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 5: Reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados y en la poscomercialización**

<b>Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA</b>	<b>Reacción adversa y frecuencia</b>
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Poco frecuente: leucopenia, neutropenia Desconocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida*: edema facial, edema de la lengua, edema de los labios, edema de la faringe
Trastornos psiquiátricos	Frecuente: ansiedad Poco frecuente: alucinación visual
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente: dolor de cabeza, problemas de memoria, amnesia, trastorno de la atención, síndrome de las piernas inquietas Poco frecuente: trastorno cognitivo, convulsiones <sup>¥</sup> Desconocida*: síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos cardiacos	Frecuente: enfermedad cardiaca isquémica <sup>†</sup>
Trastornos vasculares	Muy frecuente: bochornos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente: piel seca, prurito Desconocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente: fracturas <sup>‡</sup> Desconocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	Frecuente: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuente: astenia, fatiga
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuente: caída

\* Informes espontáneos de la experiencia posterior a la comercialización

¥ Según lo evaluado en las SMQ específicas de “Convulsiones”, incluidas las convulsiones, las convulsiones de gran mal, las convulsiones parciales complejas, las convulsiones parciales y estado epiléptico. Esto incluye casos raros de convulsiones con complicaciones que llevan a la muerte.

† Según lo evaluado en las SMQ específicas de “Infarto de miocardio” y “otras enfermedades cardiacas isquémicas” que incluyen los siguientes términos preferidos observados en al menos dos pacientes en estudios aleatorizados de fase 3 controlados con placebo: angina de pecho, arteriopatía coronaria, infartos de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia del miocardio y arteria coronaria de arteriosclerosis.

‡ Incluye todos los términos preferidos con la palabra “fractura” en los huesos.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### ***Convulsiones***

En estudios clínicos controlados, 21 pacientes (0,5%) experimentaron una convulsión de los 4081 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida, mientras que tres pacientes (< 0,1%) que recibieron placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida, presentaron una convulsión. La dosis parece ser un importante factor de predicción del riesgo de convulsiones, como se refleja en los datos preclínicos y en los datos de un estudio de aumento de dosis. En los estudios clínicos controlados, se excluyeron los pacientes con convulsiones previas o factores de riesgo de convulsiones.

En el ensayo de un solo grupo 9785-CL-0403 (UPWARD) para evaluar la incidencia de las convulsiones en pacientes con factores de predisposición a las convulsiones (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de convulsiones), 8 de 366 (2,2%) pacientes tratados con enzalutamida presentaron una convulsión. La duración mediana del tratamiento fue de 9,3 meses.

Se desconoce el mecanismo por el cual enzalutamida puede reducir el umbral de las convulsiones, pero podría relacionarse con los datos de los estudios *in vitro* que muestran que enzalutamida y su metabolito activo se unen y pueden inhibir la actividad del canal del cloruro en el ácido aminobutírico gamma.

### ***Cardiopatía isquémica***

En estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, se produjo una cardiopatía isquémica en el 2,8% de los pacientes tratados con enzalutamida más ADT, en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con placebo más ADT.

## **SOBREDOSIS**

No existe un antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas generales de apoyo teniendo en cuenta la vida media de 5,8 días. Los pacientes pueden correr un mayor riesgo de sufrir convulsiones después de una sobredosis.

**EN CASO DE SOBREDOSIS O SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA, ACUDA AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNÍQUESE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA.**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

**NÚMERO DE TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL A. POSADAS**

**NÚMERO DE TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777**

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

**NÚMERO DE TELÉFONO: (0221) 451-5555**

## **ALMACENAMIENTO**

Almacene XTANDI® comprimidos recubiertos a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C. Proteger de la humedad.

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

**Número de lote y fecha de vencimiento: consulte el empaque.**

**No consuma el medicamento si está vencido. Mantenga el medicamento en su empaque original.**

**Inspeccione el aspecto del medicamento antes de tomarlo. Si observa algún cambio en su aspecto y el medicamento aún está dentro de su vida útil, comuníquese con el farmacéutico para saber si puede consumirlo.**

**Cualquier medicamento residual o que no se administre debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.**

## **CÓMO SE SUMINISTRA**

XTANDI® se suministra en comprimidos recubiertos para su administración oral, disponibles en las siguientes presentaciones:

### 40 mg comprimidos recubiertos

Caja de cartón que contiene 4 sobres de cartón. Cada sobre de cartón incorpora un blíster de PVC/PCTFE/aluminio con 28 comprimidos recubiertos redondos, amarillos, grabados en bajo relieve con E40. Cada caja de cartón contiene 112 comprimidos recubiertos.

### 80 mg comprimidos recubiertos

Caja de cartón que contiene 4 sobres de cartón. Cada sobre de cartón incorpora un blíster de PVC/PCTFE/aluminio con 14 comprimidos recubiertos ovalados, amarillos, grabados en bajo relieve con E80. Cada caja de cartón contiene 56 comprimidos recubiertos.

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

**INSPECCIONE EL ASPECTO DEL MEDICAMENTO ANTES DE CONSUMIRLOS.**

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

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN.**

**CERTIFICADO N.º: 57.259**

**TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Astellas Pharma Inc.,  
1 Astellas Way, Northbrook, IL 60062, EE. UU.

**PAÍS DE ORIGEN:** PAISES BAJOS

**LUGAR DE FABRICACIÓN:** Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canadá

**LUGAR DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO:** Astellas Pharma Europe B.V., Hogemaat 2, Meppel, Netherlands 7942 JG, Países Bajos

**IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:** 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

XTANDI® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

**Fecha de la última revisión: octubre 2020**

293430-XTA-ARG



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-73483197 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.12.17 07:20:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.12.17 07:20:15 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**XTANDI®**  
**ENZALUTAMIDA**  
**40 mg y 80 mg Comprimidos recubiertos**  
**Vía oral**

**Venta bajo receta archivada**

**Industria holandesa**

**Código ATC: L02BB04**

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

- Conserve este prospecto. Tal vez necesite volver a leerlo.
- Si tiene preguntas adicionales, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado únicamente para usted. No lo comparta con otras personas. Podría hacerles daño, incluso si presentan los mismos signos de enfermedad que usted.
- Si presenta efectos secundarios, hable con su médico. Esto incluye cualquier efecto secundario posible que no haya sido enumerado en este prospecto. Consulte la sección 4.

### **¿QUÉ CONTIENE ESTE PROSPECTO?**

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

#### **1. ¿QUÉ ES XTANDI® Y PARA QUÉ SE ADMINISTRA?**

XTANDI® contiene el principio activo de enzalutamida. XTANDI® se utiliza para tratar a hombres adultos con cáncer de próstata que:

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

O bien

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

#### **Cómo funciona XTANDI®**

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

#### **2. QUÉ DEBE SABER ANTES DE CONSUMIR XTANDI®**

### **No consuma XTANDI®:**

- Si es alérgico (hipersensible) a enzalutamida o a cualquiera de los otros componentes en este medicamento (detallados en la sección 6).
- Si está embarazada o puede quedar embarazada (consulte la sección “Embarazo, lactancia y fertilidad”).

### **Advertencias y precauciones**

#### Convulsiones

Se informaron convulsiones en 5 de cada 1000 personas que tomaban XTANDI®, y en menos de uno de cada 1000 personas que tomaban placebo (consulte también la sección “Otros medicamentos y XTANDI®” abajo y la sección 4 “Posibles efectos secundarios”).

Si está tomando un medicamento que puede causar convulsiones o que puede aumentar la susceptibilidad a tener convulsiones (consulte la sección “Otros medicamentos y XTANDI®” abajo).

Si tiene convulsiones durante el tratamiento:

Consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede decidir que debe dejar de consumir XTANDI®.

#### Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)

Han habido escasos reportes de PRES, una afección rara y reversible que involucra al cerebro, en pacientes tratados con XTANDI®. Si tiene convulsiones, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera u otros problemas de visión, informe a su médico lo antes posible. (Consulte también la sección 4 “Posibles efectos secundarios”).

Consulte con su médico antes de tomar XTANDI®:

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

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

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

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

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

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no se puede administrar en niños y adolescentes.

### **Otros medicamentos y XTANDI®**

Informe a su médico si está consumiendo otro medicamento, si lo ha consumido recientemente o si es posible que lo haga. Necesita saber los nombres de los medicamentos

que consume. Conserve una lista de los medicamentos que consume para mostrársela al médico cuando le prescriban un nuevo medicamento. No debe comenzar o dejar de consumir ningún medicamento antes de hablar con el médico que le recetó XTANDI®.

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

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

Informe a su médico si está consumiendo los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden influir en el efecto de XTANDI®, o XTANDI® puede influir en el efecto de estos medicamentos.

Esto incluye ciertos medicamentos administrados para:

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

XTANDI® puede interferir con algunos medicamentos administrados para tratar problemas del ritmo cardíaco (p. ej., quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco cuando se administra con algunos otros medicamentos (p. ej., metadona, administrado para el alivio del dolor y parte de la desintoxicación de la drogadicción), moxifloxacin (un antibiótico), los antipsicóticos administrados para enfermedades mentales graves).

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



### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

- **XTANDI® no se administra en las mujeres.** Este medicamento puede causar daño al feto o la pérdida potencial del embarazo si lo consumen mujeres embarazadas. No debe ser consumido por mujeres que estén embarazadas, que puedan quedar embarazadas o que estén amamantando.
- Este medicamento puede tener un efecto sobre la fertilidad masculina.
- Si tiene relaciones sexuales con una mujer que puede quedarse embarazada, utilice un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses después del tratamiento con este medicamento. Si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, utilice un preservativo para proteger al feto.
- Las mujeres que son cuidadores deben consultar la sección 3 “Cómo tomar XTANDI®” para su manipulación y administración.

### **Conducción de vehículos y operación de máquinas**

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

## **3. CÓMO TOMAR XTANDI®**

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

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

### **CÓMO TOMAR XTANDI®**

- Trague los comprimidos enteros con agua.
- No corte, aplaste o mastique los comprimidos antes de tragarlos.
- XTANDI® puede tomarse con o sin comida.
- XTANDI® no debe ser manipulado por personas que no sean el paciente o sus cuidadores. Las mujeres que están o pueden quedar embarazadas no deben manipular comprimidos de enzalutamida rotos o dañados sin protección, por ejemplo, guantes.

Su médico también puede prescribirle otros medicamentos mientras esté consumiendo XTANDI®.

### **Si toma más XTANDI® de lo que debería**

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

### **Si se olvida de consumir XTANDI®**

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

### **Si deja de tomar XTANDI®**

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

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

## **4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS**

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

### **Convulsiones**

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

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

**Si tiene una convulsión**, consulte con su médico lo antes posible. Su médico puede decidir que debe dejar de tomar XTANDI®.

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

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

### **Otros efectos secundarios posibles incluyen:**

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

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

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

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

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

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

## **5. CÓMO ALMACENAR XTANDI®**

Almacene XTANDI® comprimidos recubiertos a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C. Proteger de la humedad.

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

**Número de lote y fecha de vencimiento: consulte el empaque.**

**No consuma el medicamento si está vencido. Mantenga el medicamento en su empaque original.**

Inspeccione el aspecto del medicamento antes de consumirlo. Si todavía está dentro de su periodo de validez y observa algún cambio en su aspecto, comuníquese con el médico para saber si puede consumirlo.

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

## **6. CONTENIDOS DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN**

### **¿Qué contiene XTANDI®?**

El principio activo es enzalutamida. Cada comprimido recubierto de XTANDI® 40 mg contiene 40 mg de enzalutamida. Cada comprimido recubierto de XTANDI® 80 mg contiene 80 mg de enzalutamida.

Los otros ingredientes de los comprimidos recubiertos son:

- Núcleo del comprimido: Acetato-Succinato de hipromelosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.
- Recubrimiento del comprimido: Hipromelosa, talco, macrogol 8000, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (menos de 23 mg) por comprimido recubierto, es decir, esencialmente 'libre de sodio'.

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

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ  
NÚMERO DE TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247**

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

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

**NÚMERO DE TELÉFONO: (0221) 451-5555**

**El aspecto de XTANDI® y el contenido del envase**

40 mg comprimidos recubiertos

Caja de cartón que contiene 4 sobres de cartón. Cada sobre de cartón incorpora un blíster de PVC/PCTFE/aluminio con 28 comprimidos recubiertos redondos, amarillos, grabados en bajo relieve con E40. Cada caja de cartón contiene 112 comprimidos recubiertos.

80 mg comprimidos recubiertos

Caja de cartón que contiene 4 sobres de cartón. Cada sobre de cartón incorpora un blíster de PVC/PCTFE/aluminio con 14 comprimidos recubiertos ovalados, amarillos, grabados en bajo relieve con E80. Cada caja de cartón contiene 56 comprimidos recubiertos.

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

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

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

En caso de experimentar cualquier problema con este producto, el paciente puede completar el formulario que figura en el sitio web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT Responde al 0800-333-1234

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN.**

**CERTIFICADO N.º: 57.259**

**TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Astellas Pharma Inc., 1 Astellas Way, Northbrook, IL 60062, EE. UU.

**PAÍS DE ORIGEN:** PAÍSES BAJOS

**LUGAR DE FABRICACIÓN:** Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canadá

**LUGAR DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO:** Astellas Pharma Europe B.V., Hogemaat 2, Meppel, Netherlands 7942 JG, Países Bajos

**IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:** 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

Departamento Científico:  
Tel.: (011) 4509-7100

XTANDI® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

**Fecha de la última revisión: octubre 2020**

**293430-XTA-ARG**



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-73483197 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.12.17 07:20:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.12.17 07:20:05 -03:00