



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-121606739-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-121606739-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., representante de ASTELLAS PHARMA US INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XTANDI / ENZALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS, ENZALUTAMIDA 40 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ENZALUTAMIDA 40 mg – 80 mg; aprobado por Certificado N° 57.259.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., representante de ASTELLAS PHARMA US INC.,

propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XTANDI / ENZALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS, ENZALUTAMIDA 40 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ENZALUTAMIDA 40 mg – 80 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: Cápsulas blandas: IF-2023-00527165-APN-DERM#ANMAT – Comprimidos Recubiertos: IF-2023-00527320-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: Cápsulas blandas: IF-2023-00527090-APN-DERM#ANMAT – Comprimidos Recubiertos: IF-2023-00527407-APN-DERM#ANMAT.

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 mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-121606739-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

XTANDI®
ENZALUTAMIDA
Cápsulas blandas de 40 mg
Vía oral

INDUSTRIA NORTEAMERICANA **Venta bajo receta archivada**

Código ATC: L02BB04

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula blanda contiene:

Enzalutamida.....40 mg

Excipientes:

Macrogolglicéridos de caprilcaproílo
Butilhidroxianisol (E320)
Butilhidroxitolueno (E321)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos.

INDICACIONES

XTANDI® está indicado para:

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



Monte Verria S.A.
Monica M. Bustos
Co. Dt. M.N. 15289

1F-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

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

Acción farmacocinética

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

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

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de la enzalutamida en pacientes se observan entre 1 y 2 horas después de la administración. Según un estudio de balance de masa en seres humanos, se calcula que la absorción oral de la enzalutamida es de al menos 84,2%. La enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de salida P-gp o BCRP. En estado de equilibrio, los valores medios de $C_{máx}$ para la enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 $\mu\text{g/mL}$

(coeficiente de variación [CV] del 23%) y 12,7 µg/ml (CV del 30%), respectivamente.

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

Distribución

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

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

Biotransformación

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

En condiciones de uso clínico, la enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4, un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos de pertinencia clínica sobre CYP2C8 (consultar INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Eliminación

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

Luego de la administración oral de ¹⁴C-enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recuperó 77 días después de la administración de la dosis: 71,0% se recuperó en la orina (principalmente como el metabolito inactivo, con cantidades mínimas de enzalutamida y del metabolito activo) y el 13,6%, se recuperó en las heces (0,39% de la dosis como enzalutamida inalterada).

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

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

Linealidad

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

La farmacocinética de la enzalutamida se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática inicial leve ($N = 6$), moderada ($N = 8$) o grave ($N = 8$) (clases A, B o C de Child-Pugh, respectivamente), comparados con 22 sujetos de control emparejados con una función hepática normal. Luego de administrar una dosis oral única de 160 mg de enzalutamida, el AUC y la C_{\max} de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia leve aumentaron el 5% y 24%, respectivamente, el AUC y la C_{\max} de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentaron el 29% y disminuyeron el 11%, respectivamente, y el AUC y la C_{\max} de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia grave aumentaron el 5% y disminuyeron el 41%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC y la C_{\max} en sujetos con insuficiencia leve aumentaron el 14% y 19%, respectivamente, y el AUC aumentó 14% y la C_{\max} disminuyó el 17% en sujetos con insuficiencia moderada, y el AUC aumentó el 34% y la C_{\max} disminuyó el

27%, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos de control sanos.

Raza

La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos controlados (> 77%) eran de raza blanca. Con base en los datos farmacocinéticos de estudios en pacientes japoneses y chinos con cáncer de próstata, no hay diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre las poblaciones. Los datos disponibles son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de la enzalutamida en otras razas.

Ancianos

No se observó un efecto clínicamente relevante de la edad en la farmacocinética de la enzalutamida, en los análisis farmacocinéticos en la población geriátrica.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio clínico en fase 3 (AFFIRM) de pacientes que no habían respondido a la quimioterapia previa con docetaxel, el 54% de los pacientes tratados con la enzalutamida, en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo, presentó una disminución de las concentraciones de PSA de al menos un 50% con respecto a los valores iniciales.

En otro estudio clínico en fase 3 (PREVAIL) en pacientes sin tratamiento antineoplásico previo, los pacientes que recibían enzalutamida demostraron niveles significativamente más altos de respuesta total de PSA (definida como una reducción $\geq 50\%$ con respecto al inicio), en comparación con los pacientes que recibían el placebo: un 78,0% frente a un 3,5% (diferencia = 74,5%, $p < 0,0001$).

En un estudio clínico en fase 2 (TERRAIN) en pacientes sin tratamiento antineoplásico previo, los pacientes que recibían enzalutamida demostraron niveles significativamente más altos de respuesta total de PSA (definida como una reducción $\geq 50\%$ con respecto al inicio), en comparación con los pacientes que recibían bicalutamida: un 82,1% frente a un 20,9% (diferencia = 61,2 %, $p < 0,0001$).

En el estudio clínico MDV3100-09 (STRIVE) de CPRC no metastásico y metastásico, los pacientes que recibían enzalutamida demostraron índices confirmados significativamente más altos de respuesta total de PSA (definida como una reducción $\geq 50\%$ con respecto al inicio), en comparación con los pacientes que recibían bicalutamida: un 81,3% frente a un 31,3% (diferencia = 50,0%, $p < 0,0001$).

En el estudio clínico MDV3100-14 (PROSPER) de CPRC no metastásico, los pacientes que recibían enzalutamida demostraron índices confirmados significativamente más altos de respuesta total de PSA (definida como una

reducción $\geq 50\%$ con respecto al inicio), en comparación con los pacientes que recibían un placebo: un 76,3% frente a un 2,4% (diferencia = 73,9%, $p < 0,0001$).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de la enzalutamida se estableció en tres estudios clínicos en fase 3 aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] de pacientes con cáncer de próstata progresivo con evolución de la enfermedad con el tratamiento de privación androgénica [análogo de LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante) o tras orquiectomía bilateral]. En el estudio PREVAIL, se reclutaron a pacientes con CPRC metastásico que nunca habían recibido quimioterapia; mientras que en el estudio AFFIRM, se reclutaron a pacientes con CPRC metastásico que habían recibido docetaxel anteriormente; y en el estudio PROSPER se reclutaron a pacientes con CPRC no metastásico. Además, se estableció la eficacia en pacientes con CPmSH en un estudio clínico en fase 3 aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo (9785-CL-0335 [ARCHES]). Todos los pacientes se trataron con un análogo de LHRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral.

En el grupo con tratamiento activo, XTANDI® se administró por vía oral en una dosis de 160 mg diarios. En los cuatro estudios clínicos (ARCHES, PROSPER, AFFIRM y PREVAIL), los pacientes del grupo control recibieron placebo y tenían permitido, aunque no se les exigió, tomar prednisona (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente).

Independientemente, los cambios en la concentración sérica de PSA no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en los cuatro estudios se recomendó que los pacientes continuaran con los tratamientos en estudio hasta que se cumplieran los criterios de suspensión que se especifican más adelante para cada estudio.

Estudio 9785-CL-0335 (ARCHES) (pacientes con CPSH metastásico)

En el estudio ARCHES, se reclutaron 1150 pacientes con CPmSH aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir tratamiento con enzalutamida más ADT o placebo más ADT (el ADT definido como un análogo de LHRH o una orquiectomía bilateral). Los pacientes recibieron enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 574) o placebo (N = 576).

Los pacientes con cáncer de próstata metastásico documentado mediante gammagrafía ósea (para detectar enfermedad ósea) o lesiones metastásicas en la TC o RMN (para detectar tejidos blandos) fueron elegibles. Los pacientes cuya diseminación de la enfermedad se limitaba a los ganglios linfáticos pélvicos regionales no reunieron los requisitos. Se les permitió a los pacientes recibir hasta 6 ciclos de tratamiento con docetaxel, con finalización del tratamiento en el plazo de 2 meses a partir del día 1 sin evidencia de evolución de la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel o después de este. Se

IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

excluyeron los pacientes con metástasis conocida o sospecha de metástasis en el cerebro o enfermedad leptomeníngea activa o con antecedentes de convulsiones o con cualquier condición que pudiera predisponerlos a tener convulsiones.

Estuvieron bien equilibradas las características demográficas e iniciales entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad durante la aleatorización era de 70 años en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes de la población total eran de raza blanca (80,5%); un 13,5% eran asiáticos y un 1,4% eran de raza negra. En el momento de la inclusión en el estudio, la puntuación del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) fue de 0 para el 78% de los pacientes y de 1 para el 22% de los pacientes. Los pacientes se estratificaron según el volumen de enfermedad alto o bajo y el tratamiento con docetaxel previo para el cáncer de próstata. El 37% de los pacientes tuvo un volumen de enfermedad bajo y el 63% tuvo un volumen de enfermedad alto. El 82% de los pacientes no había recibido tratamiento con docetaxel previo, el 2% había recibido de 1 a 5 ciclos y el 16% había recibido 6 ciclos anteriores. No se permitió el tratamiento concurrente con docetaxel.

La sobrevida sin progresión radiográfica (rPFS), sobre la base de una revisión central independiente, era el criterio principal de valoración, definido como el período entre la aleatorización y los primeros indicios objetivos de evolución radiográfica de la enfermedad o muerte (debido a cualquier causa desde el momento de la aleatorización hasta las 24 semanas posteriores desde la suspensión del fármaco en estudio), lo que ocurriera primero..

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



Monte Verria S.A.
Monica M. Bustos
Co. Dt. M.N. 15269
Apocorua

IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

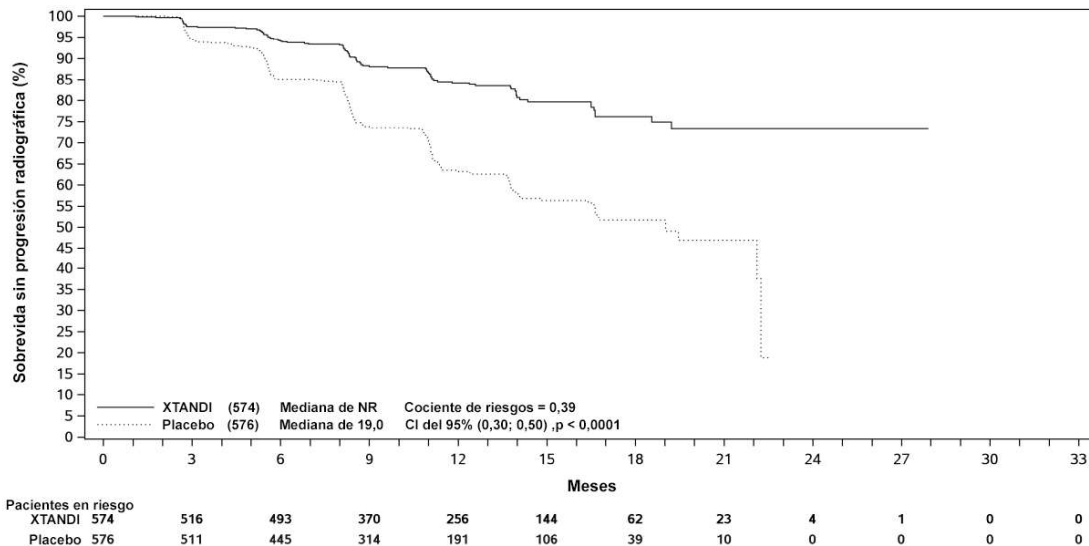
Tabla 1. Resumen de los resultados de eficacia en el estudio ARCHES (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida más ADT (N = 574)	Placebo más ADT (N = 576)
Sobrevida sin progresión radiográfica		
Número de eventos (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediana, meses (CI del 95%) ¹	NA	19,0 (16,6; 22,2)
Cociente de riesgos (CI del 95%) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
Valor de p ²	p < 0,0001	

NA = No alcanzado.

1. Calculado con el método de Brookmeyer y Crowley.
2. Estratificado según el volumen de enfermedad (bajo o alto) y uso previo de docetaxel (sí o no).

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



Los criterios secundarios clave de valoración de eficacia evaluados en el estudio eran el tiempo hasta la progresión de PSA, el tiempo hasta el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico, la tasa de PSA no detectable (reducción a < 0,2 µg/L) y la tasa de respuesta objetiva (RECIST 1.1 sobre la base de una revisión independiente). Se demostraron mejoras estadísticamente significativas en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el placebo para todos los criterios secundarios de valoración mencionados.

El primer análisis provisional preestablecido de supervivencia global se realizó en el momento en que se realizó el análisis de rPFS. En el momento en que se realizó

el primer análisis provisional, los datos de sobrevida global no eran definitivos y no mostraban una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el placebo (HR = 0,81 [CI del 95%: 0,53; 1,25], p = 0,3361).

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

En el estudio PROSPER se reclutaron a 1401 pacientes con CPRC no metastásico, asintomático y de alto riesgo que continuaron con un tratamiento de privación androgénica (ADT; definido como un análogo de LHRH o una orquiectomía bilateral previa). Los pacientes tenían que tener un tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses, PSA ≥ 2 ng/ml, y confirmación de enfermedad no metastásica mediante una revisión central independiente con enmascaramiento (BICR).

Se admitieron los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca leve o moderada (NYHA clase 1 o 2) y los pacientes en tratamiento con medicamentos asociados con la reducción del umbral de convulsiones. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones, pacientes con una afección que pudiera predisponer a convulsiones y pacientes que habían recibido anteriormente determinados tratamientos para el cáncer de próstata (es decir, quimioterapia, cetoconazol, acetato de abiraterona, aminoglutetimida y/o enzalutamida).

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir ya sea enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez por día (N = 933) o un placebo (N = 468). Los pacientes se estratificaron por tiempo de duplicación del antígeno PSA específico (PSADT) (< 6 meses o ≥ 6 meses) y según el uso de agentes dirigidos a los huesos (sí o no).

Estuvieron bien equilibradas las características demográficas e iniciales entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad durante la aleatorización era de 74 años en el grupo de la enzalutamida y de 73 años en el grupo del placebo. La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 71%) del estudio eran de raza blanca; un 16% eran asiáticos y un 2% eran de raza negra. El 81% de los pacientes tenía una puntuación del estado funcional ECOG de 0, y el 19% tenía una de 1.

La sobrevida sin metástasis (MFS) era el criterio principal de valoración definida como el periodo entre la aleatorización y la progresión radiográfica o la muerte durante los 112 días posteriores a la suspensión del tratamiento sin indicios de progresión radiográfica, lo que sucediera antes. Los criterios secundarios clave de valoración evaluados en el estudio eran el tiempo hasta la progresión de PSA, el tiempo hasta el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico (TTA) y la sobrevida global (OS). Otros criterios secundarios clave de valoración incluían el tiempo hasta el inicio de una quimioterapia citotóxica y sobrevida sin quimioterapia. Consultar tabla 2.

La enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 71% en el riesgo relativo de progresión radiográfica o muerte, en comparación con el placebo [HR = 0,29 (CI del 95%: 0,24, 0,35), $p < 0,0001$]. La mediana de MFS era de 36,6 meses (CI del 95%: 33,1, NA) en el grupo de la enzalutamida frente a 14,7 meses (CI del 95%: 14,2, 15,0) en el grupo del placebo. También se observaron resultados de MFS uniformes en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos por PSADT (< 6 meses o ≥ 6 meses), región demográfica (Norteamérica, Europa, resto del mundo), edad (< 75 o ≥ 75), uso anterior de agentes dirigidos a los huesos (sí o no) (consultar la figura 2).

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

	Enzalutamida (N = 933)	Placebo (N = 468)
Criterio de valoración primario		
Sobrevida sin metástasis		
Número de eventos (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, meses (95% CI) ¹	36,6 (33,1; NA)	14,7 (14,2; 15,0)
Cociente de riesgos (95% CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
Valor de p ³	p < 0,0001	
Criterios de valoración secundarios		
Sobrevida global⁴		
Número de eventos (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediana, meses (95% CI) ¹	67,0 (64,0; NA)	56,3 (54,4; 63,0)
Cociente de riesgos (95% CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
Valor de p ³	p = 0,0011	
Tiempo a la progresión del PSA		
Número de eventos (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, meses (95% CI) ¹	37,2 (33,1; NA)	3,9 (3,8; 4,0)
Cociente de riesgos (95% CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
Valor de p ³	p < 0,0001	
Tiempo al primer uso de una nueva terapia antineoplásica		
Número de eventos (%)	142 (15,2)	226 (48,3)

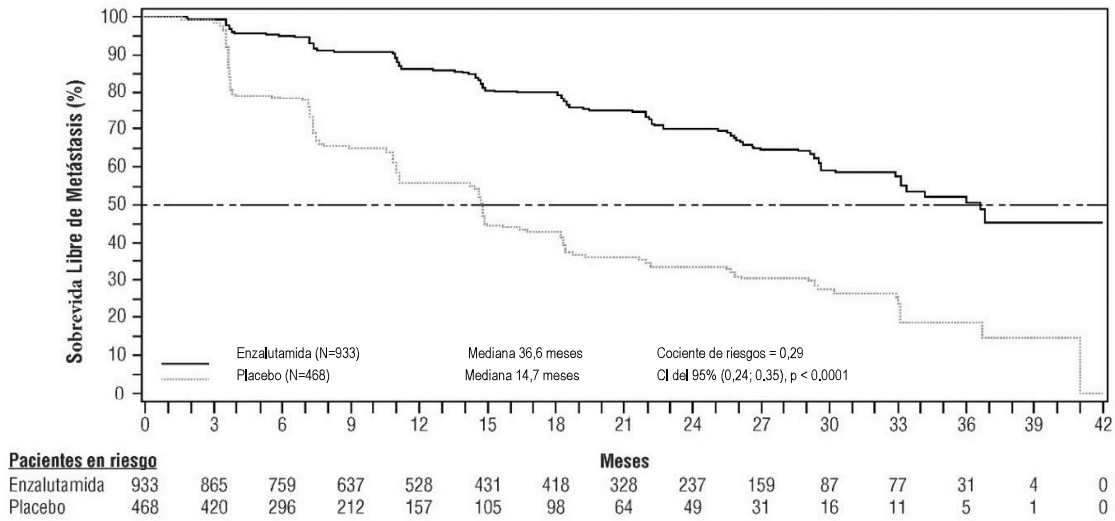
IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

Mediana, meses (95% CI) ¹	39,6 (37,7; NA)	17,7 (16,2; 19,7)
Cociente de riesgos (95% CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
Valor de p ³	p < 0,0001	

NA = No alcanzado.

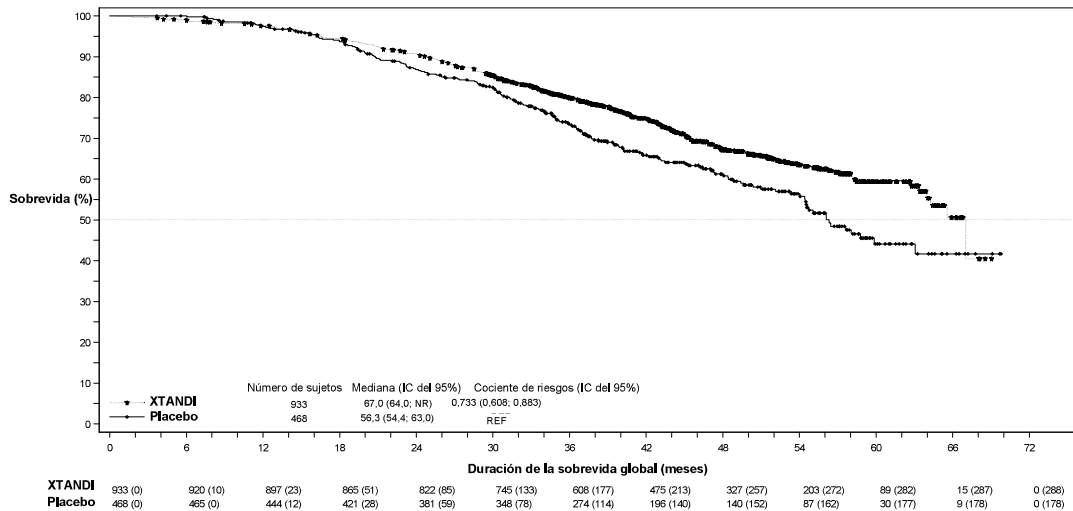
1. Según los cálculos de Kaplan-Meier.
2. El cociente de riesgos se obtiene a partir de un modelo estratificado de regresión de Cox (siendo el tratamiento la única covariable) por el tiempo de duplicación del PSA y uso anterior o concurrente de un agente dirigido al hueso. El cociente de riesgos es relativo al placebo < 1 a favor de la enzalutamida.
3. El Valor-P se obtiene en una prueba estratificada del orden logarítmico por tiempo de duplicación del PSA (< 6 meses, ≥ 6 meses) y uso anterior o concurrente de un agente dirigido al hueso (sí, no).
4. Según un análisis provisional preestablecido con fecha límite de datos del 15 de octubre de 2019.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida sin metástasis en el estudio PROSPER (análisis por intención de tratar)



En el análisis final de la sobrevida global, llevado a cabo cuando se observaron 466 muertes, se demostró una mejora estadísticamente significativa en la sobrevida global en los pacientes aleatorizados para recibir enzalutamida frente a los pacientes aleatorizados para recibir placebo, con una reducción del 26,6% en el riesgo de muerte [cociente de riesgos (HR) = 0,734, (IC del 95%: 0,608; 0,885), $p = 0,0011$] (ver figura 3). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 48,6 y 47,2 meses para el grupo de enzalutamida y el grupo de placebo, respectivamente. El 33% de los pacientes tratados con enzalutamida y el 65% de los pacientes tratados con placebo recibieron al menos un tratamiento antineoplásico posterior que podría prolongar la sobrevida global.

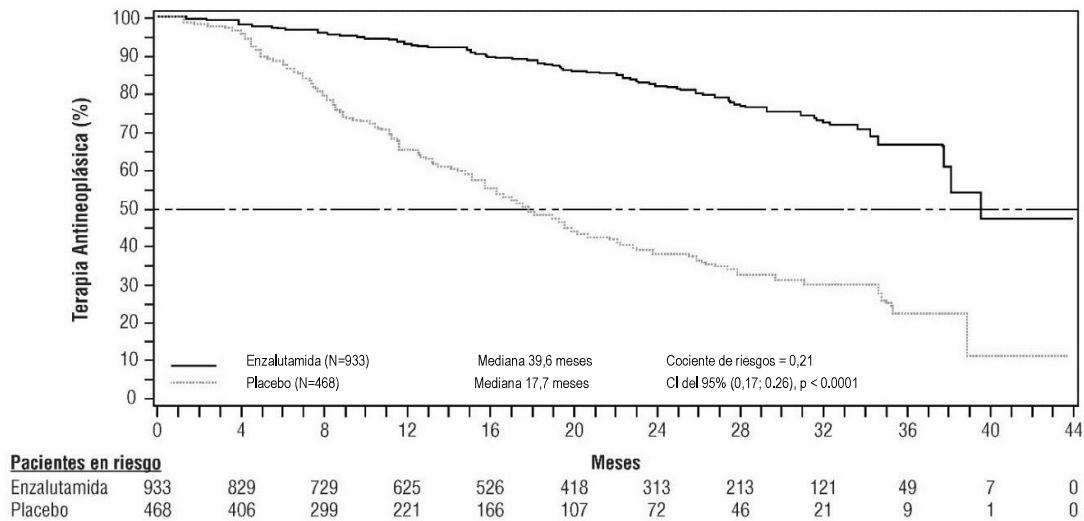
Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global en el estudio PROSPER (análisis por intención de tratar)



Enzalutamida demostró un atraso estadísticamente significativo 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 brazo de enzalutamida frente a 3,9 meses (IC del 95%: 3,8, 4,0) en el brazo de placebo.

Enzalutamida demostró un atraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica en comparación con el placebo [HR = 0,21 (IC del 95%: 0,17; 0,26), p <0,0001]. La mediana del tiempo transcurrido hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica 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 4).

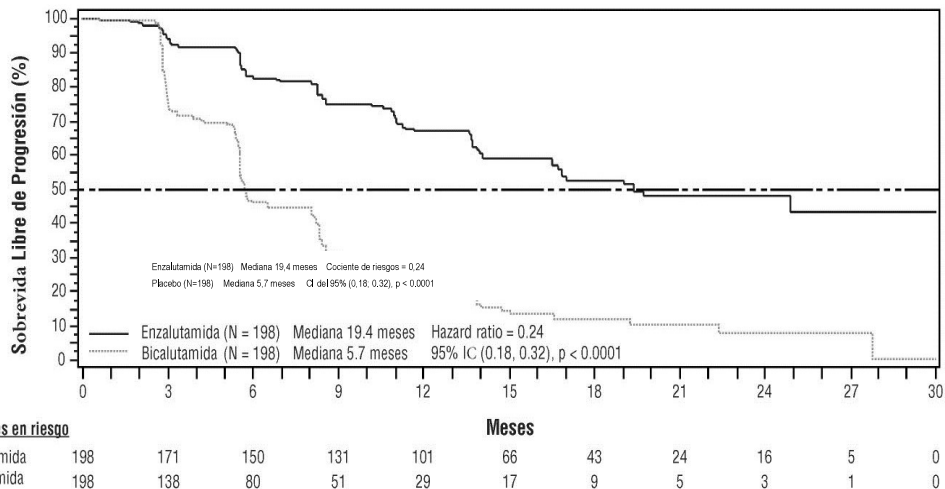
Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo al primer uso de una nueva terapia antineoplásica en el estudio PROSPER (análisis por intención de tratar)



Estudio MDV3100-09 (STRIVE) (pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia y con CPRC no metastásico/metastásico)

En el estudio STRIVE se reclutaron a 396 pacientes con CPRC no metastásico o metastásico que presentaban progresión serológica o radiográfica de la enfermedad, incluso después de haber recibido un tratamiento primario de privación androgénica, que fueron aleatorizados para recibir enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez por día (N = 198) o bicalutamida en dosis de 50 mg una vez por día (N = 198). La PFS fue el criterio principal de valoración, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta los primeros indicios objetivos de progresión radiográfica, la progresión de PSA o la muerte durante el estudio. La mediana de PFS era de 19,4 meses (CI del 95%: 16,5; no se alcanzó) en el grupo de la enzalutamida frente a 5,7 meses (CI del 95%: 5,6; 8,1) en el grupo de la bicalutamida [HR = 0,24 (CI del 95%: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Se observaron uniformemente beneficios de PFS en la enzalutamida frente a la bicalutamida, en todos los subgrupos preestablecidos de pacientes. En el caso del subgrupo con CPRC no metastásico, (N = 139) un total de 19 pacientes de 70 (27,1%) tratados con enzalutamida, y 49 pacientes de 69 (71,0%) tratados con bicalutamida presentaron eventos de PFS (68 eventos en total). El cociente de riesgos instantáneos fue de 0,24 (CI del 95%: 0,14; 0,42) y la mediana de tiempo transcurrido hasta un evento de PFS no se alcanzó en el grupo de la enzalutamida, frente a 8,6 meses en el grupo de la bicalutamida (consultar la figura 5).

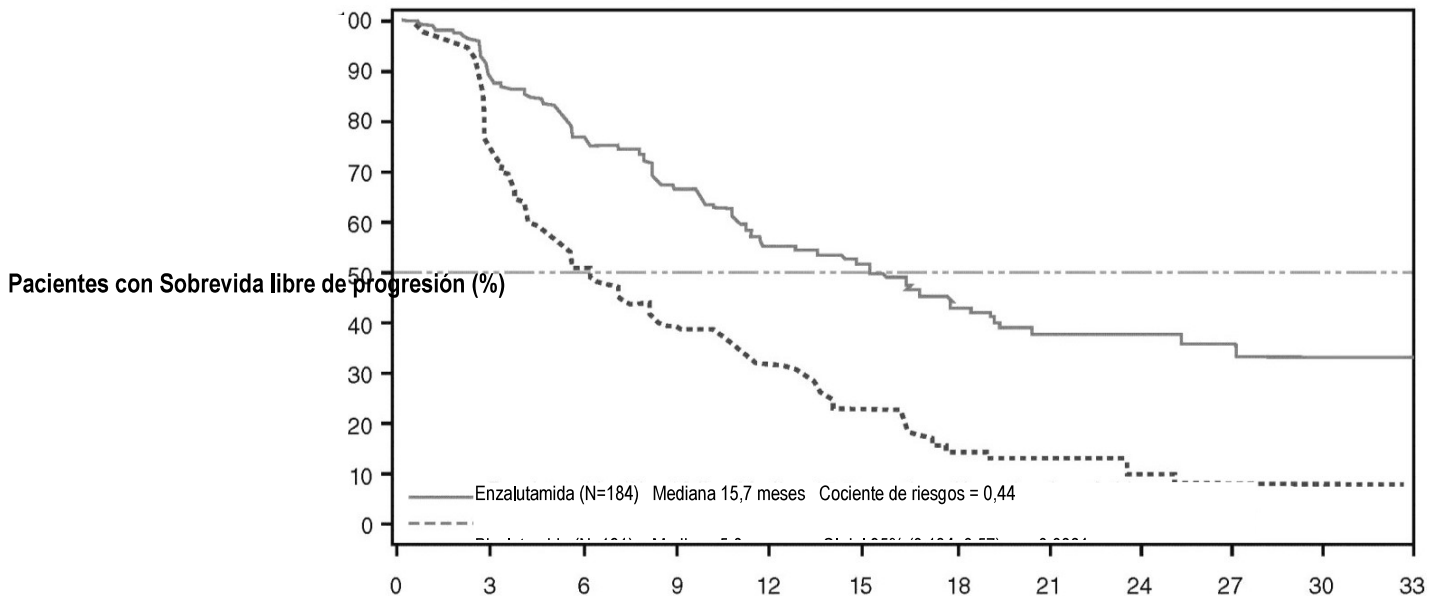
Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión en el estudio STRIVE (análisis por intención de tratar)



Estudio 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacientes con CPRC metastásico que nunca habían recibido quimioterapia)

El estudio TERRAIN reclutaron a 375 pacientes con CPRC metastásico que nunca habían recibido quimioterapia ni terapia antiandrogénica, y estos fueron asignados aleatoriamente para recibir ya sea una dosis de 160 mg de enzalutamida una vez al día (N = 184) o una dosis de 50 mg de bicalutamida una vez al día (N = 191). La mediana de la PFS fue de 15,7 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y de 5,8 meses para los pacientes que recibieron bicalutamida (HR = 0,44 [CI del 95%: 0,34; 0,57]; p < 0,0001). La sobrevida sin progresión (PFS) se definió como pruebas objetivas de progresión radiográfica de la enfermedad a través de una revisión central independiente, eventos óseos, inicio de una nueva terapia antineoplásica o fallecimiento por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Se observó un beneficio uniforme de la PFS en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos.

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión en el estudio TERRAIN (análisis por intención de tratar)



<u>Pacientes en riesgo</u>	<u>Meses</u>												
Enzalutamida	184	166	151	137	120	101	82	63	44	21	13	8	5
Bicalutamide	191	133	85	61	44	30	13	7	4	2	2	1	

Estudio MDV3100-03 (PREVAIL) (pacientes con CPRC metastásico que nunca habían recibido quimioterapia)

Un total de 1717 pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos que nunca habían recibido quimioterapia fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 872) o placebo por vía oral una vez al día (N = 845). Se admitieron pacientes con enfermedad visceral, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca leve a moderada (NYHA clase 1 o 2) y pacientes que toman medicamentos asociados con la reducción del umbral de convulsiones. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones en el pasado o una afección que pudiera predisponer a convulsiones y pacientes con dolor moderado o intenso a causa del cáncer de próstata. El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiográfica, un evento óseo o progresión clínica), el inicio de una quimioterapia citotóxica o un agente en investigación, o hasta una toxicidad inaceptable.

Los datos demográficos y las características iniciales de la enfermedad de los pacientes estuvieron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 71 años (intervalo 42-93) y la distribución racial fue 77% de raza blanca, 10% de raza asiática, 2% de raza negra y 11% de otras razas o razas desconocidas. Sesenta y ocho por ciento (68%) de los pacientes

IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

Página 17 de 93
 Monica M. Bustos
 Co. Dt. M.N. 15249
 Anest.

tuvo una puntuación del estado funcional ECOG de 0 y el 32% de los pacientes tuvo una puntuación del estado funcional ECOG de 1. La valoración inicial del dolor fue de 0-1 (asintomático) en el 67% de los pacientes y de 2-3 (levemente sintomático) en el 32% de los pacientes definida por el Inventario breve del dolor – Cuestionario abreviado (Brief Pain Inventory – Short Form) (dolor más intenso durante las últimas 24 horas en una escala de 0 a 10). En el momento de la inclusión en el estudio, aproximadamente el 45% de los pacientes presentaban enfermedad cuantificable en tejidos blandos y el 12% de los pacientes tenía metástasis viscerales (pulmón y/o hígado).

Los criterios de valoración coprincipales de la eficacia fueron la sobrevida global y la sobrevida sin progresión radiográfica (rPFS). Además de los criterios de valoración coprincipales, el beneficio también se evaluó usando las siguientes variables: tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica, mejor respuesta general de tejidos blandos, tiempo hasta el primer evento óseo, respuesta del PSA (disminución $\geq 50\%$ con respecto al inicio), tiempo hasta la progresión del PSA y tiempo hasta el deterioro según el puntaje total del cuestionario FACT-P.

La progresión radiográfica se evaluó con el uso de estudios secuenciales por imágenes tal como se definen en los criterios del grupo de trabajo 2 sobre estudios clínicos de cáncer de próstata (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2, PCWG2) (para lesiones óseas) y/o en los criterios de la evaluación de la respuesta en tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v 1.1) (para las lesiones en tejidos blandos). El análisis de la rPFS se realizó mediante la revisión centralizada de la evaluación radiológica de la progresión.

En el análisis provisional preestablecido para la sobrevida global cuando se observaron 540 muertes, el tratamiento con enzalutamida demostró una mejora estadísticamente significativa en la sobrevida global en comparación con el tratamiento con placebo, con una reducción del 29,4% del riesgo de muerte (cociente de riesgos instantáneos (HR) = 0,706 [CI 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 concordaron con los del análisis provisional (tabla 3, figura 7). En el análisis actualizado, el 52% de los pacientes tratados con enzalutamida y el 81% de los pacientes tratados con placebo habían recibido tratamientos subsiguientes para el CPRC metastásico que podrían prolongar la sobrevida global.

Un análisis final de los datos del estudio PREVAIL de 5 años demostró que se mantuvo un aumento estadísticamente significativo en la sobrevida global en pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el placebo (HR = 0,835, [CI del 95%: 0,75; 0,93]; valor de $p = 0,0008$), a pesar del traspaso del 28% de los pacientes del grupo del placebo al grupo de la enzalutamida. La tasa de sobrevida global de 5 años fue del 26% para el grupo de la enzalutamida en comparación con el 21% para el grupo del placebo.

Tabla 3. Resultados de eficacia coprincipales del PREVAIL (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida N = 872	Placebo N = 845
Análisis provisional preestablecido		
Cantidad de muertes (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediana de supervivencia, meses (CI del 95%)	32,4 (30,1; NA)	30,2 (28,0; NA)
Valor de p ¹	p < 0,0001	
Cociente de riesgos (CI del 95%) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Análisis de supervivencia actualizado		
Cantidad de muertes (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediana de supervivencia, meses (CI del 95%)	35,3 (32,2; NA)	31,3 (28,8; 34,2)
Valor de p ¹	p = 0,0002	
Cociente de riesgos (CI del 95%) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Análisis de supervivencia de 5 años		
Cantidad de muertes (%)	689 (79)	693 (82)
Mediana de supervivencia, meses (CI del 95%)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
Valor de p ¹	p = 0,0008	
Cociente de riesgos (CI del 95%) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

NA = No alcanzado.

1. El valor de p se derivó de una prueba no estratificada del orden logarítmico.
2. El cociente de riesgos se obtuvo a partir de un modelo proporcional de riesgos no estratificado. Un cociente de riesgos < 1 favorece a la enzalutamida.


 Monte Verria S.A.
 Monica M. Bruslos
 Co. Dt. M.N. 15289
 Apodossat

Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida global según el análisis de sobrevida de 5 años en el estudio PREVAIL (análisis por intención de tratar)

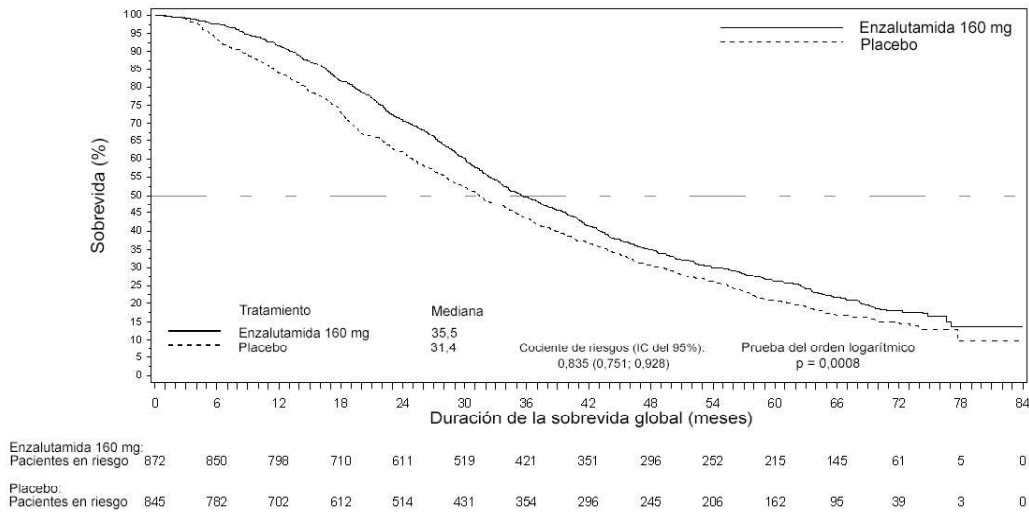
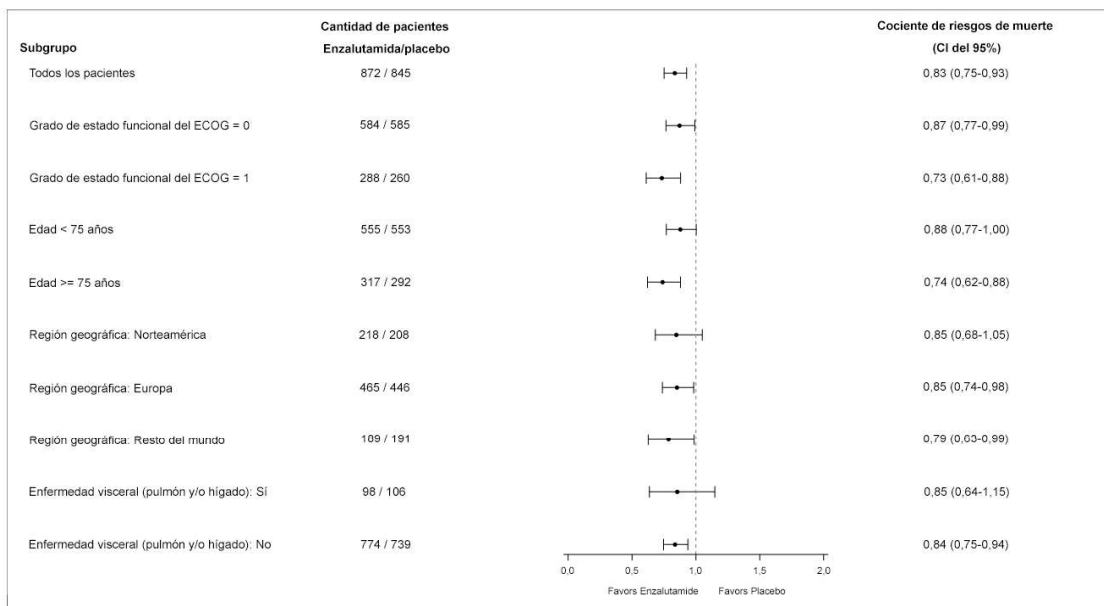


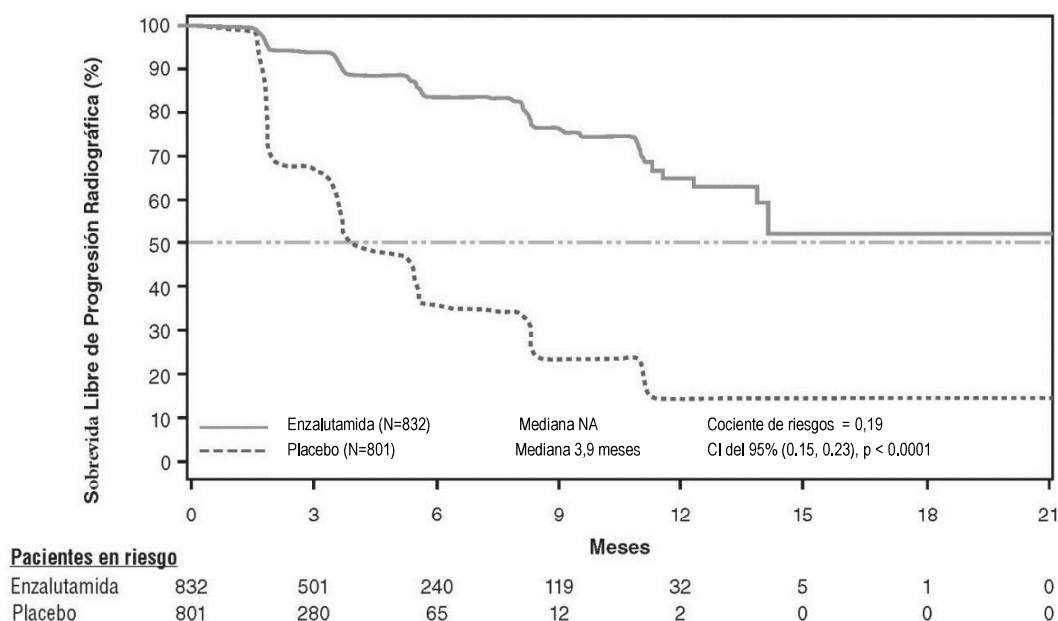
Figura 8. Sobrevida global de 5 años por subgrupo: cociente de riesgos e intervalo de confianza del 95% en el estudio PREVAIL (análisis por intención de tratar)



En el análisis de la rPFS preestablecido, se demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con una reducción del 81,4% en el riesgo de progresión radiográfica o muerte (HR = 0,19 [CI del 95%: 0,15; 0,23], p < 0,0001). Ciento dieciocho (14%) pacientes tratados con enzalutamida y 321 (40%) pacientes tratados con placebo tuvieron un evento. La mediana de la rPFS no se alcanzó (CI del 95%: 13,8; no alcanzado) en el

grupo tratado con enzalutamida y fue de 3,9 meses (CI del 95%: 3,7; 5,4) en el grupo tratado con placebo (figura 9). Se observó un beneficio uniforme de la rPFS en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos (p. ej., edad, estado funcional inicial del ECOG, PSA y LDH iniciales, puntuación de Gleason en el diagnóstico y enfermedad visceral en la selección). Un análisis de la rPFS de seguimiento preestablecido basado en la evaluación de la progresión radiográfica por el investigador demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con una reducción del 69,3% del riesgo de progresión radiográfica o muerte (HR = 0,31 [CI del 95%: 0,27; 0,35], $p < 0,0001$). La mediana de la rPFS fue de 19,7 meses en el grupo de la enzalutamida y de 5,4 meses en el grupo de placebo.

Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida sin progresión radiográfica en el estudio PREVAIL (análisis por intención de tratar)



Al momento del análisis principal, se aleatorizó a 1633 pacientes.

Además de los criterios de valoración coprincipales de la eficacia, también se demostraron mejoras estadísticamente significativas en los siguientes criterios de valoración definidos de forma prospectiva.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica fue de 28,0 meses para los pacientes que recibieron enzalutamida y de 10,8 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,35, CI del 95%: [0,30; 0,40], $p < 0,0001$).

La proporción de pacientes tratados con enzalutamida con enfermedad cuantificable al inicio que tuvo una respuesta objetiva en tejidos blandos fue del 58,8% (CI del 95%: 53,8; 63,7) en comparación con el 5,0% (CI del 95%: 3,0;

IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

7,7) de los pacientes que recibían placebo. La diferencia absoluta en la respuesta objetiva en tejidos blandos entre los grupos de enzalutamida y de placebo fue del (53,9% [CI del 95%: 48,5; 59,1], $p < 0,0001$). Se informaron respuestas completas en el 19,7% de los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el 1,0% de los pacientes tratados con placebo, y se informaron respuestas parciales en el 39,1% de los pacientes tratados con enzalutamida frente al 3,9% de los pacientes tratados con placebo.

La enzalutamida redujo significativamente el riesgo del primer evento óseo, el 28% (HR = 0,718 [CI del 95%: 0,61; 0,84] valor de $p < 0,0001$). Un evento óseo se definió como radioterapia o cirugía ósea por cáncer de próstata, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal o cambio de la terapia antineoplásica para tratar el dolor óseo. El análisis incluyó 587 eventos óseos, de los cuales 389 eventos (66,3%) fueron radiación ósea, 79 eventos (13,5%) fueron compresión de la médula espinal, 70 eventos (11,9%) fueron fractura ósea patológica, 45 eventos (7,6%) fueron cambio en la terapia antineoplásica para tratar el dolor óseo y 22 eventos (3,7%) fueron cirugía ósea.

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

La mediana del tiempo hasta la 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 [CI del 95%: 0,15; 0,20], $p < 0,0001$).

El tratamiento con enzalutamida disminuyó en un 37,5% el riesgo de deterioro según el FACT-P en comparación con el placebo ($p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta el deterioro según el FACT-P fue de 11,3 meses en el grupo con enzalutamida y de 5,6 meses en el grupo placebo.

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

En un estudio clínico en fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, se evaluaron la eficacia y la seguridad de la enzalutamida en pacientes con CPRC metastásico que habían recibido docetaxel y estaban usando un análogo de la LHRH o se habían sometido a orquiectomía. En total, se aleatorizó a 1199 pacientes en una proporción 2:1 para recibir enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 800) o placebo una vez al día (N = 399). Los pacientes podían recibir prednisona, pero no era un requisito (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente). Los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos debían continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como progresión radiográfica confirmada o la aparición de un evento óseo) y el inicio de un

nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, una toxicidad inaceptable o el retiro.

Los siguientes datos demográficos y características iniciales de la enfermedad de los pacientes estuvieron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 69 años (intervalo: 41-92), y la distribución racial fue 93% de raza blanca, 4% de raza negra, 1% de raza asiática y 2% de otras razas. La puntuación del estado funcional del ECOG fue de 0-1 en el 91,5% de los pacientes y de 2 en el 8,5% de los pacientes; el 28% tuvo una puntuación media en el cuestionario breve del dolor (Brief Pain Inventory) ≥ 4 (media del dolor más intenso comunicado por el paciente durante las 24 horas previas, calculado durante los siete días previos a la aleatorización). La mayoría de los pacientes (91%) tenía metástasis en los huesos y 23% tenía afectación visceral en pulmón y/o hígado. En la inclusión en el estudio, el 41% de los pacientes aleatorizados tenía progresión del PSA solamente, mientras que el 59% de los pacientes tenía progresión radiográfica. El 51% de los pacientes estaba recibiendo bifosfonatos en el inicio.

El estudio AFFIRM excluyó a pacientes con afecciones que pudieran predisponerlos a convulsiones y medicamentos que se sabe que reducen el umbral convulsivo, así como también enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, como hipertensión no controlada, antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina inestable, insuficiencia cardiaca de clase III o IV según la New York Heart Association (a menos que la fracción de expulsión fuera $\geq 45\%$), arritmias ventriculares clínicamente significativas o bloqueo auriculoventricular (sin marcapasos permanente).

El análisis provisional preestablecido en el protocolo demostró, luego de 520 muertes, una superioridad estadísticamente significativa en la sobrevida global en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con aquellos tratados con placebo (tabla 4 y figuras 10 y 11).

Tabla 4. Sobrevida global de pacientes tratados con enzalutamida o placebo en el estudio AFFIRM (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (N = 800)	Placebo (N = 399)
Muertes (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediana de la sobrevida (meses) (CI del 95%)	18,4 (17,3; NA)	13,6 (11,3; 15,8)
Cociente de riesgos instantáneos (CI del 95%) ¹	0,631 (0,53; 0,75)	
Valor de p^2	$p < 0,0001$	

NA = No alcanzado

1. El cociente de riesgos instantáneos se obtiene a partir de un modelo de riesgos proporcionales estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos < 1 favorece a la enzalutamida.
2. El valor de p se obtiene a partir de una prueba de orden logarítmico estratificada de

IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

acuerdo con la puntuación del estado funcional del ECOG (0-1 frente a 2) y la puntuación media para el dolor (puntuación < 4 frente a ≥ 4).

Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida global en el estudio AFFIRM (análisis por intención de tratar)

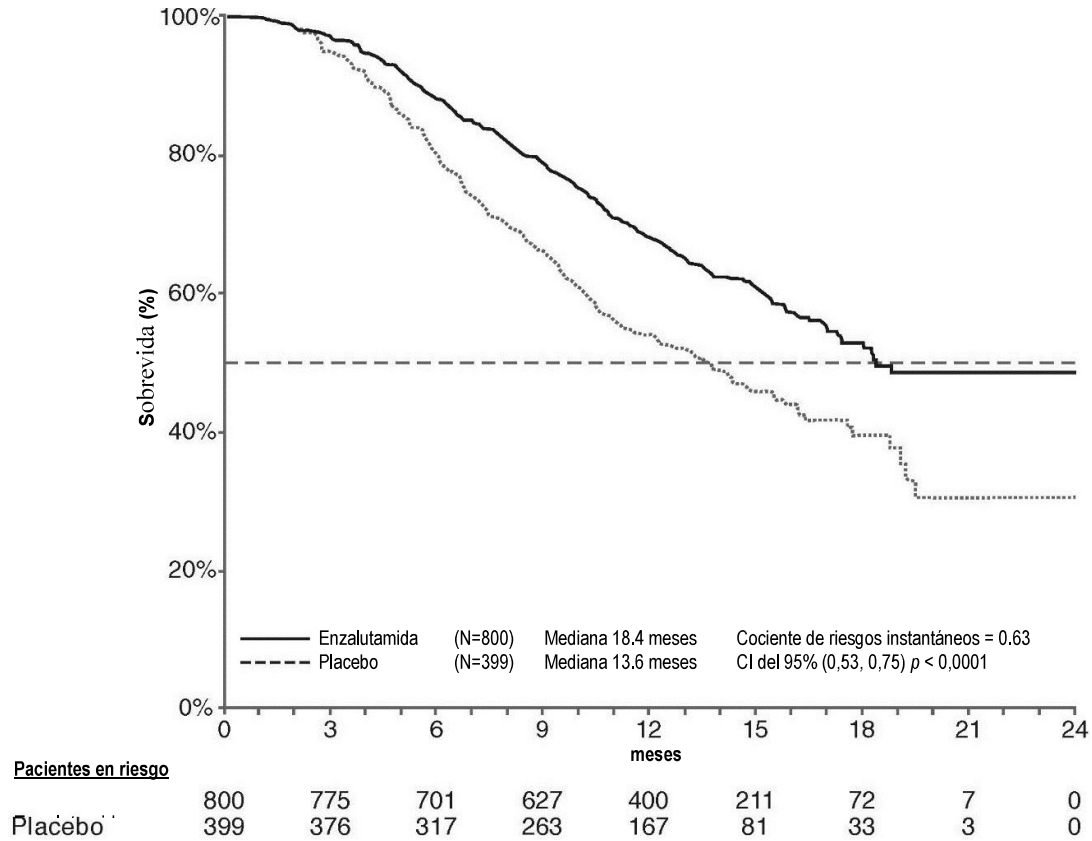
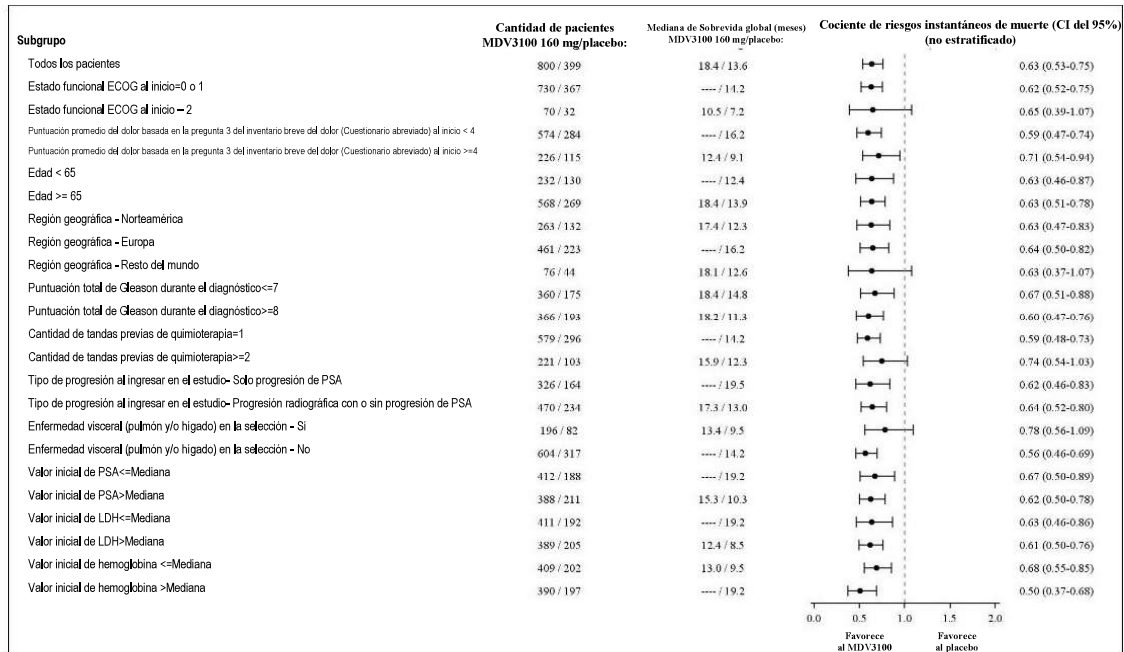


Figura 11. Diagrama de bosque de la sobrevida global por subgrupos en el estudio AFFIRM (análisis por intención de tratar)



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Inventario breve del dolor – Cuestionario abreviado (Brief Pain Inventory-Short Form); PSA: antígeno prostático específico

Además de la mejora observada en la sobrevida global, los criterios de valoración secundarios clave (progresión de PSA, sobrevida sin progresión radiográfica y tiempo hasta el primer evento óseo) favorecieron a la enzalutamida y fueron estadísticamente significativos luego de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis.

La sobrevida sin progresión radiográfica, según la evaluación del investigador usando los RECIST v 1.1 para 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 el placebo (HR = 0,404; CI del 95%: [0,350; 0,466]; p < 0,0001). El análisis involucró 216 muertes sin progresión documentada y 645 eventos documentados de progresión, de los cuales 303 (47%) se debieron a progresión en tejidos blandos, 268 (42%) se debieron a progresión de lesión ósea y 74 (11%) se debieron a lesiones óseas y en tejidos blandos.

La disminución confirmada del PSA del 50% o 90% fue del 54,0% y el 24,8%, respectivamente, para los pacientes tratados con enzalutamida, y 1,5% y 0,9%, respectivamente, para los pacientes que recibieron placebo (p < 0,0001). La mediana de tiempo hasta la 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; CI del 95%: [0,20; 0,30]; p < 0,0001).

La mediana de tiempo hasta el primer evento óseo fue de 16,7 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y de 13,3 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,69; CI del 95%: [0,57; 0,84]; $p < 0,0001$). Se definió evento óseo como radioterapia o cirugía ósea, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal o cambio de 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 cambio de tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo y 7 eventos (2%) fueron cirugía ósea.

Ancianos

De los 4 168 pacientes en los estudios clínicos controlados que recibieron enzalutamida, 3 265 pacientes (78%) tenían 65 años o más y 1 469 pacientes (35%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

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

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

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

Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8

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

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No ha habido ningún uso relevante de la enzalutamida en la población pediátrica en la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC y CPmSH.

Forma de administración

XTANDI® es un medicamento de administración por vía oral. Las cápsulas blandas no se deben masticar, disolver ni abrir, sino que se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

La enzalutamida no debe ser manipulada por personas que no sean el paciente o sus cuidadores. Sobre la base de su mecanismo de acción y la toxicidad embriofetal observada en ratones, es posible que XTANDI® sea perjudicial para un feto en desarrollo. Las mujeres que están o que puedan quedar embarazadas no deben manipular las cápsulas de XTANDI® dañadas o abiertas sin protección. Manipular con guantes.

CONTRAINDICACIONES

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

Mujeres que estén o puedan quedar embarazadas (consultar Fertilidad, embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de convulsiones

El uso de la enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsiones (consultar EFECTOS NO DESEADOS). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que presentan convulsiones se debe tomar dependiendo del caso específico.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han comunicado casos infrecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en pacientes que recibían XTANDI® (consultar EFECTOS NO DESEADOS). El PRES es un trastorno neurológico infrecuente y reversible que puede presentarse con síntomas de evolución rápida que incluyen convulsiones, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES requiere la confirmación mediante gammagrafías cerebrales, preferentemente mediante resonancia magnética (RMN). Se recomienda suspender la administración de XTANDI® en pacientes que presenten PRES.

Uso concomitante con otros medicamentos

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

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática grave

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

Enfermedad cardiovascular reciente

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

Uso con quimioterapia

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

Excipientes

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

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad manifestadas por síntomas tales como erupción cutánea, o edema en el rostro, la lengua, los labios o la faringe con la enzalutamida (consultar EFECTOS NO DESEADOS).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

Es posible que XTANDI® influya moderadamente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, que puede manifestarse como eventos psiquiátricos y neurológicos, incluidas convulsiones (consultar EFECTOS NO DESEADOS). Los pacientes deben ser advertidos del posible riesgo de presentar un evento psiquiátrico o neurológico al conducir o utilizar máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de la enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen las exposiciones a la enzalutamida

Inhibidores de CYP2C8

CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Luego de la administración oral del inhibidor potente de CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida aumentó el 326%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ de la enzalutamida disminuyó el 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó el 77%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó el 19%. Se deben evitar o se deben usar con precaución los inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar de manera concomitante a los pacientes un inhibidor potente de CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (consultar POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN).

Inhibidores de CYP3A4

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

Inductores de CYP2C8 y CYP3A4

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

Posibilidad de que la enzalutamida afecte las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática

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

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

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

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

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)

- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos antineoplásicos (p. ej., cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Antitrombóticos (p. ej., acenocoumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueadores (p. ej., bisoprolol, propranolol)
- Bloqueadores del canal de calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivirales para el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunodepresores (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Agentes tiroideos (p. ej., levotiroxina)

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

Sustratos de CYP1A2 de CYP2C8

La enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó un cambio de pertinencia clínica en el AUC ni en la $C_{m\acute{a}x}$ de la cafeína (sustrato de CYP1A2) o de la pioglitazona (sustrato de CYP2C8). El AUC de la pioglitazona aumentó el 20%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo el 18%. El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de la cafeína disminuyeron el 11% y 4%, respectivamente. No está indicado ajustar la dosis al administrar un sustrato de CYP1A2 o de CYP2C8 de manera concomitante con XTANDI®.

Sustratos de la P-gp

Los datos *in vitro* indican que la enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida, la glucoproteína P (P-gp). El efecto de la enzalutamida sobre sustratos de la P-gp no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en

IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

condiciones de uso clínico, la enzalutamida puede ser un inductor de la P-gp mediante la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho intervalo terapéutico que sean sustratos de la P-gp (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran de manera concomitante con XTANDI®, y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

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

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Sobre la base de su mecanismo de acción y la toxicidad embriofetal observada en ratones, es posible que XTANDI® sea perjudicial para un feto en desarrollo.

Embarazo

La enzalutamida no está indicada en mujeres.

La enzalutamida está contraindicada en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.

XTANDI® no debe ser manipulado por personas que no sean el paciente o sus cuidadores.

Las mujeres que están o que puedan quedar embarazadas no deben manipular las cápsulas de XTANDI® dañadas o abiertas sin protección. Manipular con guantes.

Lactancia

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

Fertilidad

Los estudios realizados con animales mostraron que la enzalutamida afectó el aparato reproductor de ratas y perros machos.

Datos preclínicos sobre seguridad

El tratamiento con enzalutamida de ratonas preñadas produjo una mayor incidencia de muertes embriofetales, y cambios externos y óseos. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad- con enzalutamida, pero en los estudios 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, en consonancia con la actividad farmacológica de enzalutamida. En estudios en ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), los cambios en los órganos reproductores relacionados con la enzalutamida fueron disminuciones del peso de los órganos con atrofia de la próstata y del epidídimo. En ratones (4 semanas) y perros (39 semanas), se observó hipertrofia y/o hiperplasia de las células de Leydig. Otros cambios en los tejidos reproductores fueron hipertrofia/hiperplasia de la hipófisis y atrofia de las vesículas seminales en ratas, e hipospermia testicular y degeneración de los túbulos seminíferos en perros. Se observaron diferencias en función del sexo en las glándulas mamarias de la rata (atrofia en el macho e hiperplasia lobular en la hembra). Los cambios en los órganos reproductores en ambas especies fueron consecuentes con la actividad farmacológica de la enzalutamida y se revirtieron o se resolvieron parcialmente después de un período de recuperación de 8 semanas. No hubo otros cambios importantes en la biología clínica o histopatología en ningún otro sistema de órganos, incluido el hígado, en ninguna de las especies.

Estudios en ratas preñadas han demostrado que la enzalutamida y/o sus metabolitos pasan al feto. Después de la administración oral de enzalutamida radiomarcada con C-14 a ratas el decimocuarto día de preñez en una dosis de

IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

30 mg/kg (~ 1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radiactividad máxima en el feto se alcanzó al cabo de 4 horas de la administración y fue menor que en el plasma materno con una relación tejido/plasma de 0,27. La radiactividad en el feto disminuyó a 0,08 veces la concentración máxima al cabo de 72 horas de la administración.

Estudios en ratas lactantes han demostrado que la enzalutamida y/o sus metabolitos se secretan en la leche de rata. Después de la administración oral de enzalutamida radiomarcada con C-14 a ratas lactantes en una dosis de 30 mg/kg (~ 1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radiactividad máxima en la leche se alcanzó al cabo de 4 horas de la administración y fue hasta 3,54 veces mayor que la del plasma materno. Los resultados de los estudios también han demostrado que la enzalutamida y/o sus metabolitos pasan a través de la leche a los tejidos de las crías de rata lactantes y son posteriormente eliminados.

La enzalutamida fue negativa para la genotoxicidad en una serie de pruebas habituales *in vitro* e *in vivo*. En un estudio de 6 meses de duración en ratones transgénicos rasH2, la enzalutamida no presentó potencial carcinogénico (ausencia de hallazgos neoplásicos) en dosis de hasta 20 mg/kg por día (AUC24h ~317 µg.h/ml), lo cual generó niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica (AUC24h ~322 µg.h/ml) en pacientes con mCPRC que recibían 160 mg, por día.

La administración diaria de enzalutamida a ratas durante dos años produjo una mayor incidencia de hallazgos neoplásicos. Estos incluyeron timoma benigno, fibroadenoma en las glándulas mamarias, tumor benigno de las células de Leydig en los testículos de los machos y papiloma urotelial y carcinoma de la vejiga urinaria en los machos; tumor benigno de las células de la granulosa en los ovarios de las hembras y adenoma hipofisario de la *pars distalis* en ambos sexos. La relevancia para los seres humanos del timoma, el adenoma hipofisario, el fibroadenoma en las glándulas mamarias, el papiloma urotelial y el carcinoma de la vejiga urinaria no puede descartarse.

La enzalutamida no fue fototóxica *in vitro*.

EFFECTOS NO DESEADOS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

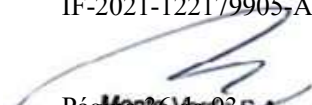
Se han reportado casos infrecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); infrecuentes ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy infrecuentes ($< 1/10\ 000$); frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 5. Reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos controlados y posteriores a la comercialización

Categoría de órgano, aparato o sistema según MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia Desconocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Desconocida*: edema del rostro, lengua, labios y faringe
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, deterioro de la memoria, amnesia, perturbación de la atención, disgeusia, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsiones [¥] Desconocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuente: cardiopatía isquémica [†]
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito Desconocida*: reacciones cutáneas graves**, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas [‡] Desconocida*: mialgia, calambres musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia

Página 36 de 93

Monica M. Bustos
 Co. Dt. M.N. 152e9

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caídas

* Informes espontáneos de la experiencia posterior a la comercialización.

‡ Según la evaluación por SMQ estrecho de “Convulsiones” que incluye convulsiones, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, convulsiones complejas parciales convulsiones parciales y estado epiléptico. Esto incluye casos poco frecuentes de convulsiones con complicaciones que ocasionan la muerte.

† Según la evaluación por SMQ estrechos de “Infarto de miocardio” y “Otra cardiopatía isquémica” que incluyen los siguientes términos preferidos observados en por lo menos dos pacientes en estudios aleatorizados en fase 3 controlados con placebo: angina de pecho, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia miocárdica y aterosclerosis coronaria.

‡ Incluyen todos los términos preferidos con la palabra “fractura” de hueso.

**Según la evaluación por SMQ estrechos de “Reacciones adversas cutáneas graves”. Se han informado casos posteriores a la comercialización de pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis ampollar, dermatitis exfoliativa generalizada, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme, erupción exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea tóxica.

Descripción de reacciones adversas selectas

Convulsiones

En estudios clínicos controlados, 22 (0,5%) de los 4 168 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron convulsiones, 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 factor predictivo importante del riesgo de convulsiones, como se refleja en los datos preclínicos y en los datos de un estudio de incremento de la dosis. En los estudios clínicos controlados, se excluyeron los pacientes con factores de riesgo de convulsiones o con convulsiones previas.

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

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

Cardiopatía isquémica

En estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, se produjeron casos de cardiopatía isquémica en el 3,7% de los pacientes tratados con enzalutamida

más ADT, en comparación con un 1,5% en pacientes tratados con el placebo más ADT. Quince (0,4%) pacientes tratados con enzalutamida y 2 (0,1%) pacientes tratados con placebo presentaron un evento de cardiopatía isquémica que llevó a la muerte.

SOBREDOSIS

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

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

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

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

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

CONSERVACIÓN

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

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

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

Las cápsulas blandas no deben disolverse ni abrirse.

Número de lote y fecha de vencimiento: ver envase.

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

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

Todo medicamento sin utilizar o material de desperdicio debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

PRESENTACIÓN

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTES DE USAR, OBSERVE EL ASPECTO DEL MEDICAMENTO.

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

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 57.259

PAÍS DE PROCEDENCIA: EEUU.

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

TITULAR: Astellas Pharma Inc., 1 Astellas Way, Northbrook, IL 60062, EEUU.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

XTANDI es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

Fecha de última revisión: Noviembre de 2021

293899-XTA-ARG

-



Monte Verria S.A.
Monica M. Rojas
Co. Dt. M.N. 15269
Apodcrsul



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-121606739- MONTE VERDE - Prospecto Capsulas - Certificado N57.259.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.02 18:29:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.02 18:29:17 -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
Estearato 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.

IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

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 caprilocaproilo como emulsionante/surfactante. En estudios preclínicos, la absorción de enzalutamida aumentó cuando se disolvió en los macroglicéridos de caprilocaproilo.

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 ¹⁴C-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_{min} 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 (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 (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_{max} de enzalutamida en pacientes con insuficiencia leve aumentaron en un 5% y un 24%, respectivamente, y el ABC y la C_{max} correspondientes a enzalutamida en pacientes con insuficiencia moderada aumentaron en un 29% y disminuyeron en un 11%, respectivamente, y el ABC y la C_{max} 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_{max} en los pacientes con insuficiencia leve aumentaron un 14% y un 19%, respectivamente, el ABC y la C_{max} en los pacientes con insuficiencia moderada aumentaron un 14% y disminuyeron un 17%, respectivamente, y el ABC y la C_{max} 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 se trataron 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 leptomenígea 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. Los pacientes se estratificaron según el volumen de enfermedad (“bajo” frente a “alto”) y el tratamiento previo con docetaxel para el cáncer de próstata. El 37% de los pacientes tuvo un volumen de enfermedad bajo y el 63% tuvo un volumen de enfermedad alto. El 82% de los pacientes no había recibido tratamiento previo con docetaxel, el 2% había recibido de 1 a 5 ciclos y el 16% había recibido 6 ciclos anteriores. No se permitió el tratamiento concurrente con docetaxel.

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.

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 RPFS 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.

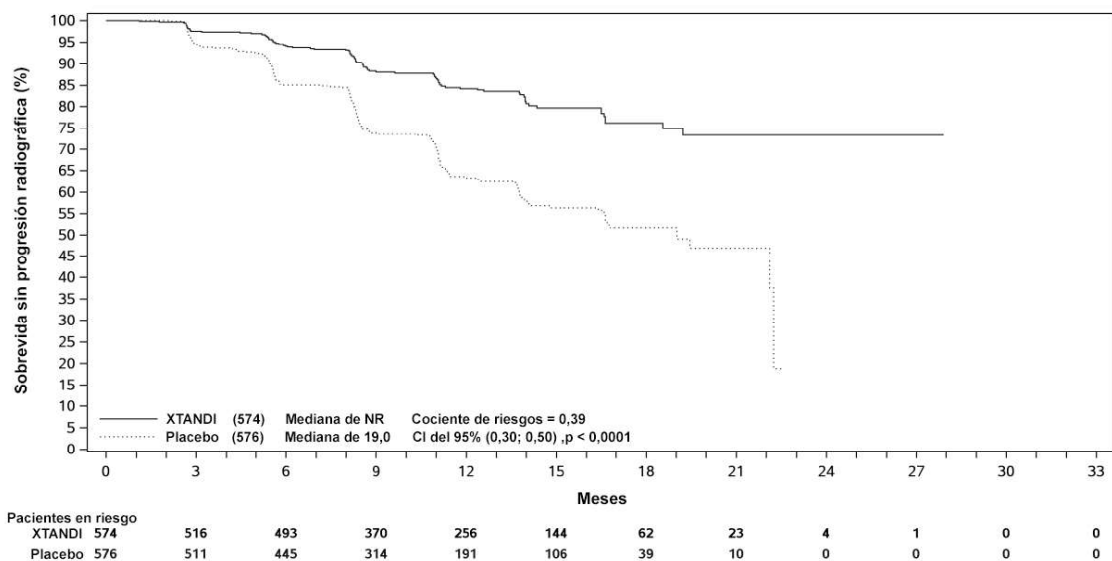
Tabla 1. Resumen de resultados de eficacia en pacientes tratados con enzalutamida o placebo en el estudio ARCHES (análisis de intención de tratar)

	Enzalutamida más ADT (N = 574)	Placebo más ADT (N = 576)
Sobrevida sin progresión radiográfica		
Cantidad de eventos (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	NA	19,0 (16,6, 22,2)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ²	0,39 (0,30, 0,50)	
Valor p ²	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”).

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



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 µg/l) y la tasa de respuesta objetiva (RECIST 1.1 sobre la base de una revisión independiente). Se demostraron mejoras estadísticamente significativas en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el placebo para todos los criterios secundarios de evaluación mencionados.

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

sobrevida 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 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 ≤ 10 meses, PSA ≥ 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 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, 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 ≥ 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 sobrevida global (OS). Los criterios secundarios de valoración adicionales incluían el tiempo hasta la primera administración de la quimioterapia citotóxica y la sobrevida 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 ≥ 6 meses), la región demográfica (América del Norte, Europa, resto del mundo), la edad (< 75 años o ≥ 75), la administración de un agente previo dirigido a los huesos (sí o no) (ver figura 2).

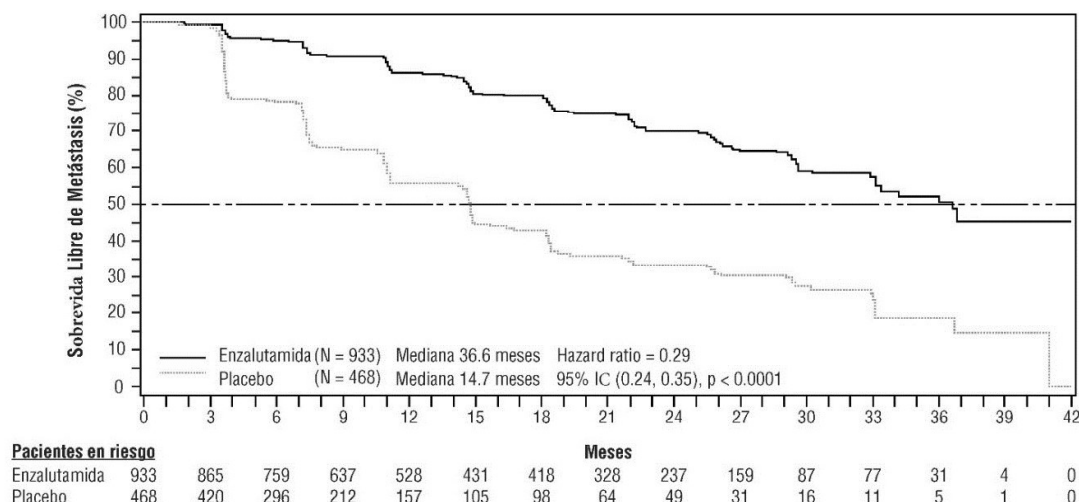
Tabla 2: Resumen de los resultados de eficacia en el estudio PROSPER (análisis de intención de tratar)

	Enzalutamida (N = 933)	Placebo (N = 468)
Criterio Primario de Valoración		
Sobrevida libre de metástasis		
Cantidad de eventos (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	36,6 (33,1; NA)	14,7 (14,2; 15,0)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
Valor p ³	p <0,0001	
Criterios de Valoración Secundarios Clave		
Sobrevida global⁴		
Cantidad de eventos (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	67,0 (64,0; NA)	56,3 (54,4; 63,0)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
Valor p ³	p = 0,0011	
Tiempo hasta la progresión del PSA		
Cantidad de eventos (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	37,2 (33,1; NA)	3,9 (3,8; 4,0)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
Valor p ³	p <0,0001	
Tiempo hasta la primera administración del nuevo tratamiento antineoplásico		
Cantidad de eventos (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	39,6 (37,7; NA)	17,7 (16,2; 19,7)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
Valor p ³	p <0,0001	

NA = no se alcanzó.

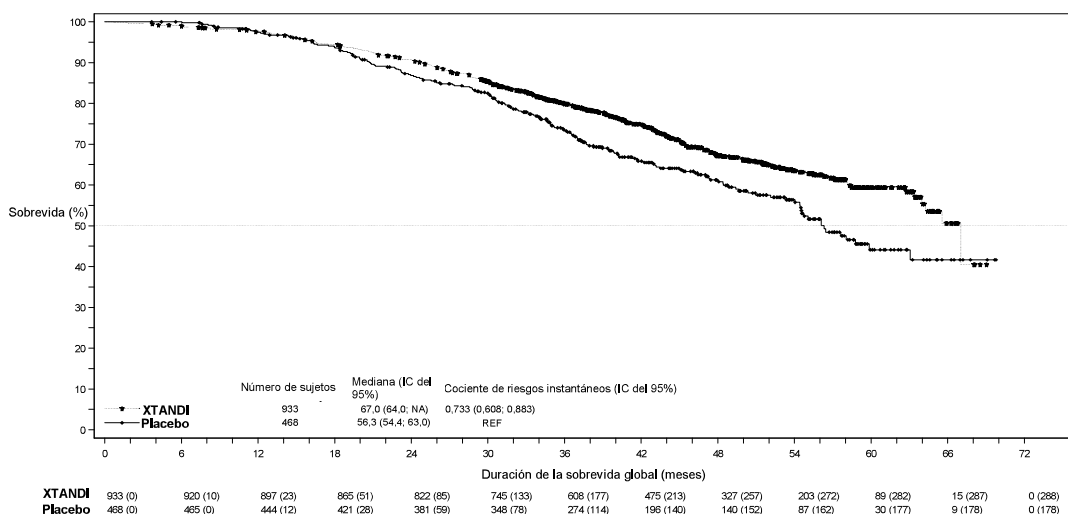
1. Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier.
2. El HR se basa en un modelo de regresión de Cox (con el tratamiento como única covariable) estratificado por el tiempo de duplicación del PSA y la administración previa o simultánea de un agente dirigido a los huesos. El HR es relativo al placebo con <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, ≥6 meses) y la administración previa o simultánea de un agente dirigido a los huesos (sí, no).
4. Según un análisis intermedio preespecificado con fecha límite de datos del 15 de octubre de 2019.

Figura 2: Curvas Kaplan-Meier de sobrevida libre de metástasis en el estudio PROSPER (análisis de intención de tratar)



En el análisis final de la sobrevida global, llevado a cabo cuando se observaron 466 muertes, se demostró una mejora estadísticamente significativa en la sobrevida global en los pacientes aleatorizados para recibir enzalutamida frente a los pacientes aleatorizados para recibir placebo, con una reducción del 26,6% en el riesgo de muerte [cociente de riesgos instantáneos (HR) = 0,734, (IC del 95%: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (ver figura 3). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 48,6 y 47,2 meses para el grupo de enzalutamida y el grupo de placebo, respectivamente. El 33% de los pacientes tratados con enzalutamida y el 65% de los pacientes tratados con placebo recibieron al menos un tratamiento antineoplásico posterior que podría prolongar la sobrevida global.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global en el estudio PROSPER (análisis de intención de tratar)



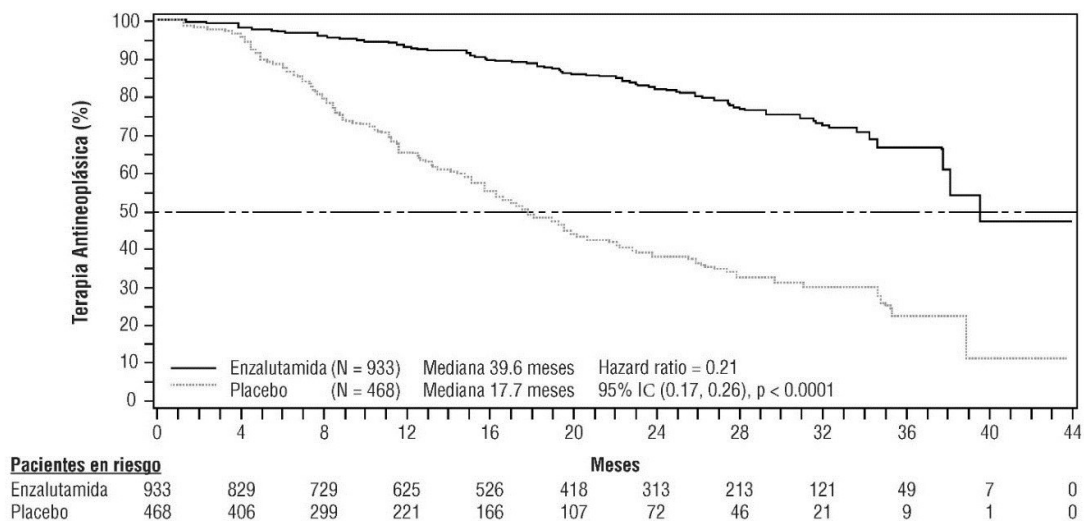
Enzalutamida demostró una reducción de estadísticamente significativa del 93% en el riesgo relativo de progresión del PSA en comparación con el placebo [HR = 0,07 (IC del 95%: 0,05;

IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

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 4).

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera administración del nuevo tratamiento antineoplásico en el estudio PROSPER (análisis de intención de tratar)

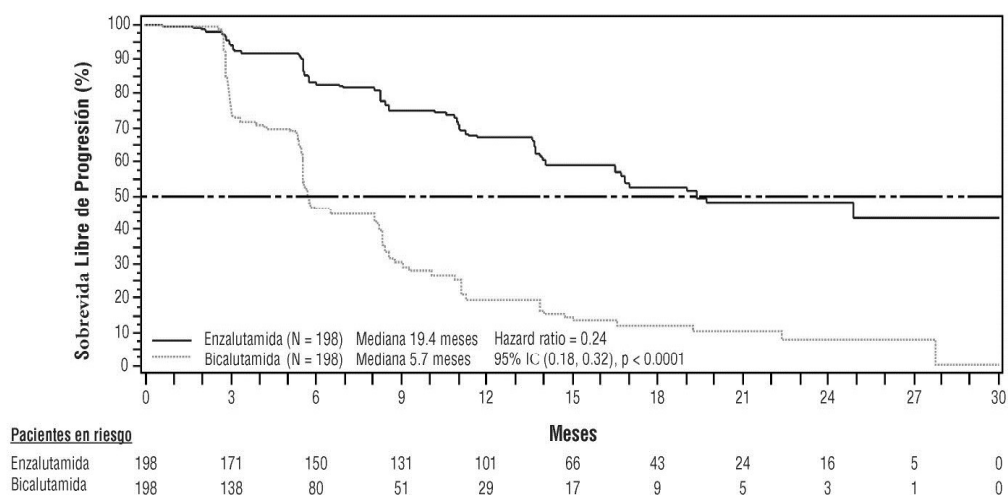


Estudio MDV3100-09 (STRIVE) (pacientes sin quimioterapia con CPRC no metastásico/metastásico)

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 5).

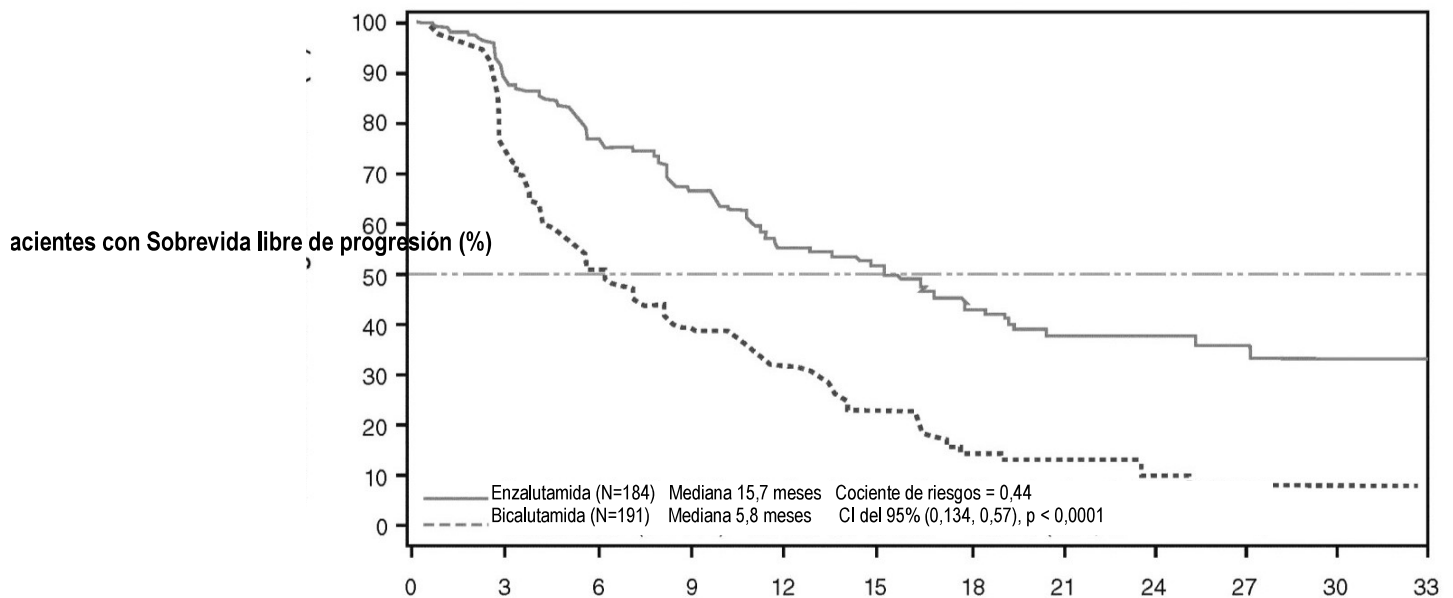
Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión en el estudio STRIVE (análisis de intención de tratar)



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



	Pacientes en riesgo												
	Meses												
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 de 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 7). 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)

	Enzalutamida (N = 872)	Placebo (N = 845)
Análisis intermedio pre-especificado		
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 ¹	p < 0,0001	
Cociente de riesgos (IC del 95%) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Análisis de sobrevida actualizado		
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 ¹	p = 0,0002	
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Análisis de la sobrevida a los 5 años		
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 ¹	p = 0,0008	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ²	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 7: 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)

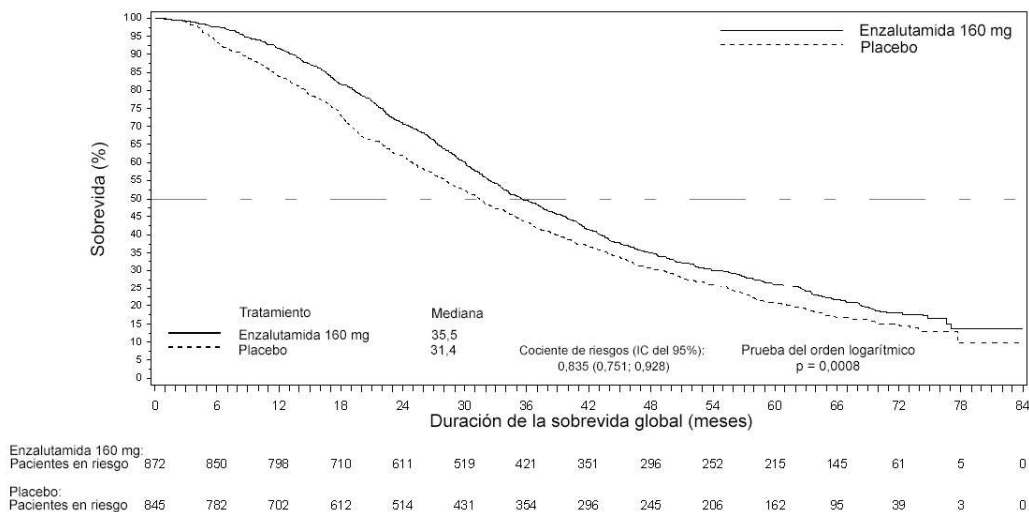
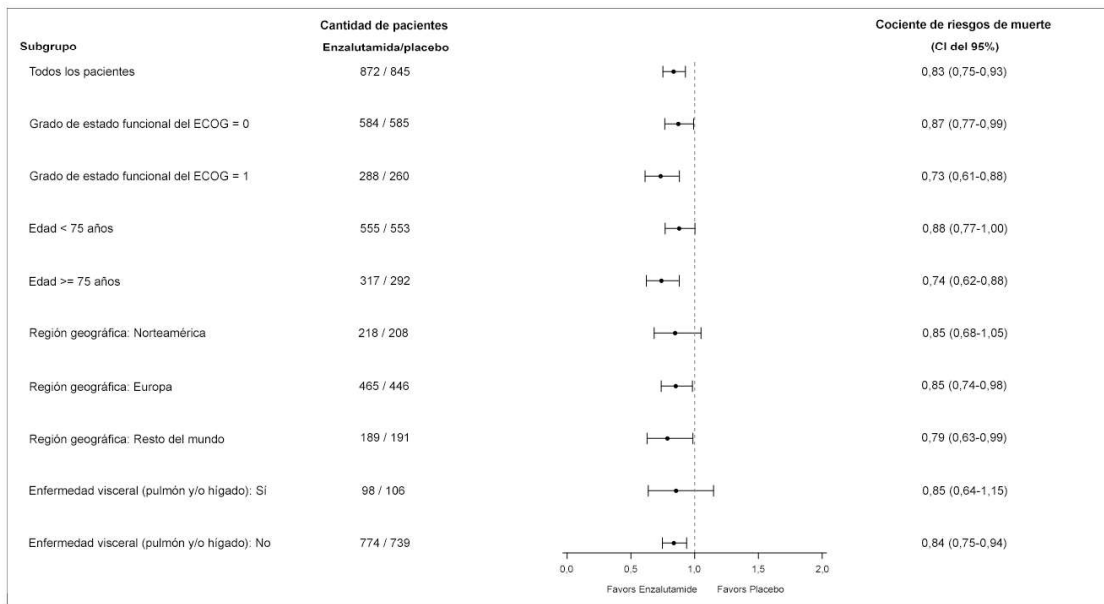
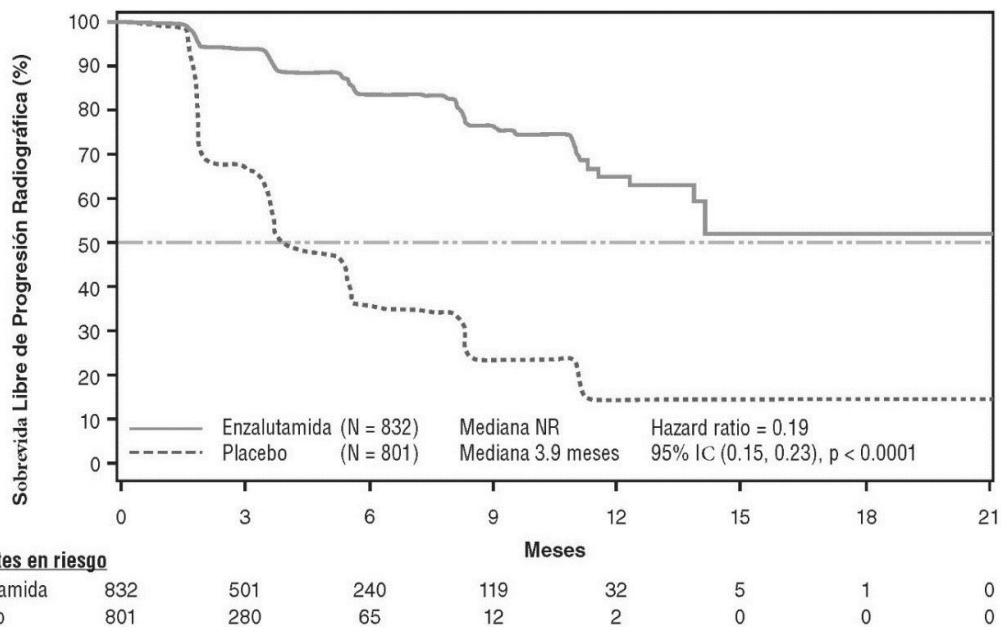


Figura 8: Análisis de supervivencia global a 5 años por subgrupo: Cociente de riesgos e intervalo de confianza del 95% en el estudio PREVAIL (análisis de intención de tratar)



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 9). 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 9: 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 CRPC metastásico que previamente recibieron quimioterapia)

La eficacia y la seguridad de enzalutamida en pacientes con CRPC 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 1 199 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 ≥ 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 cardiaca 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 supervivencia en general en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con aquellos tratados con placebo (Tabla 4 y Figuras 10 y 11).

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

	Enzalutamida (N = 800)	Placebo (N = 399)
Muertes (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	18,4 (17,3; NA)	13,6 (11,3; 15,8)
Valor p ¹	p < 0,0001	
Cociente de riesgos (IC del 95%) ²	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 10: Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global en el estudio AFFIRM (análisis de intención de tratar)

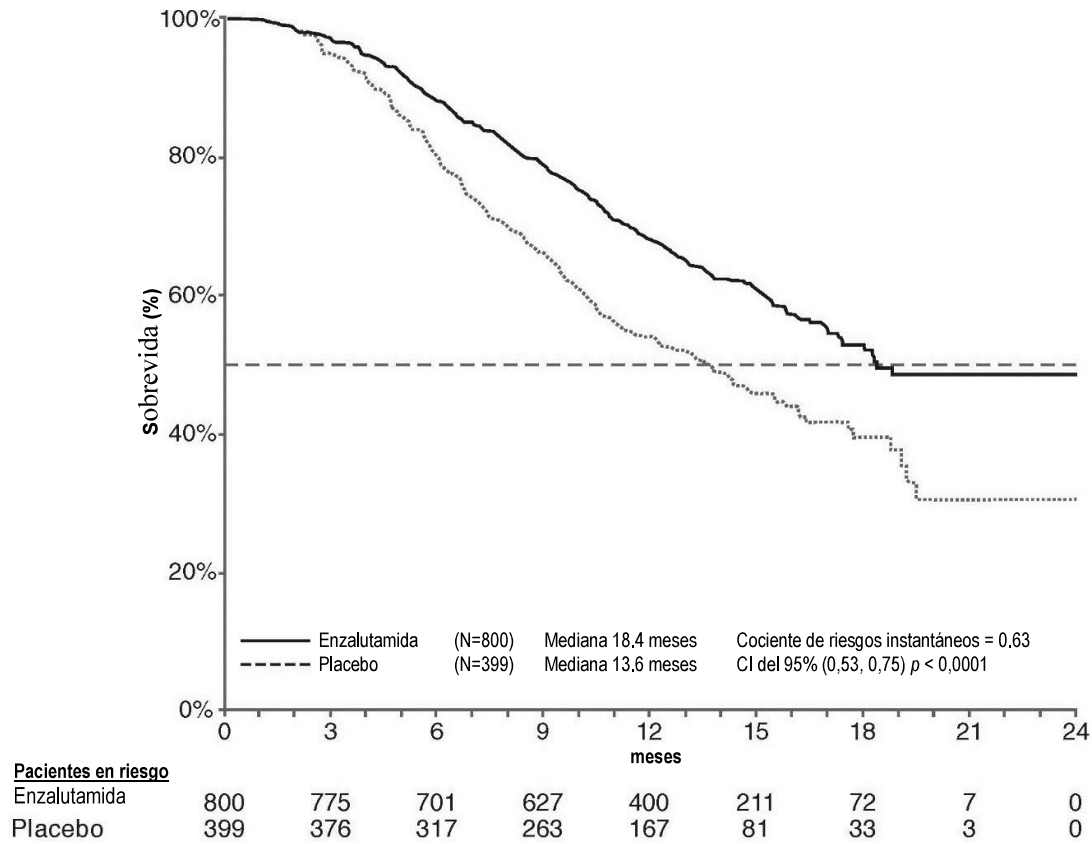
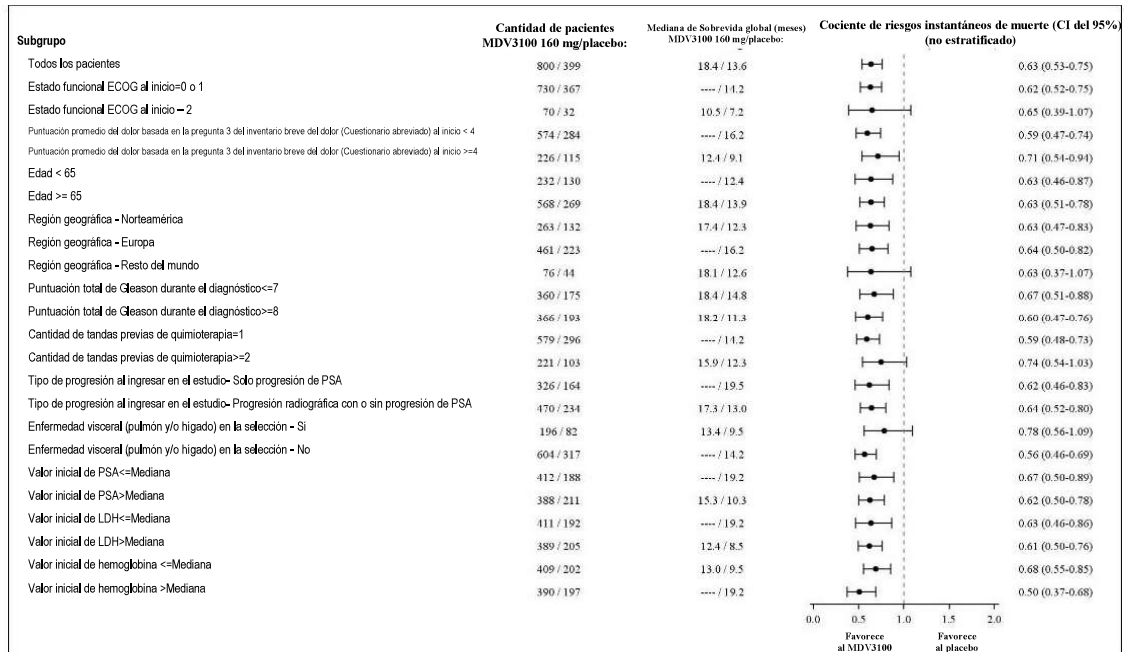


Figura 11: Gráfico de bosque de sobrevida global por subgrupo en el estudio AFFIRM (análisis de intención de tratar)



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 4 168 pacientes de los ensayos clínicos controlados que recibieron enzalutamida, 3 265 pacientes (78%) tenían 65 años o más y 1 469 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 XTANDI® rotos o dañados sin protección. Manipular 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 de la enzalutamida 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 la $C_{\text{máx}}$ 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 la $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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/m² 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 $C_{\text{máx}}$ 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

dabigatran 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 XTANDI® rotos o dañados sin protección. Manipular 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 fertilidad 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 ^{14}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 ^{14}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 ($\text{ABC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), lo que dio lugar a niveles de exposición plasmática similares a los de la exposición clínica ($\text{ABC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) en pacientes con CPRC metastásico que recibieron 160 mg, diariamente.

La dosificación diaria de ratas durante dos años con enzalutamida produjo una mayor incidencia de hallazgos neoplásicos. Estos incluyeron timoma benigno, fibroadenoma de las

glándulas mamarias, tumores benignos de las células testiculares de Leydig y papiloma urotelial y carcinoma de la vejiga urinaria en los machos; y tumores benignos de las células de la granulosa ovárica en las hembras y adenoma del lóbulo anterior hipofisario en ambos sexos. La pertinencia para el ser humano del timoma, adenoma hipofisario, fibroadenoma de las glándulas mamarias, papiloma urotelial y carcinoma de la vejiga urinaria no puede descartarse.

Enzalutamida no fue fototóxica *in vitro*.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes son astenia/fatiga, bochornos, hipertensión, fracturas y caídas. Otras reacciones adversas importantes son 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

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
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, disgeusia, síndrome de las piernas inquietas Poco frecuente: trastorno cognitivo, convulsiones [‡] Desconocida*: síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos cardiacos	Frecuente: enfermedad cardiaca isquémica [†]

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 [*] : reacciones cutáneas graves ^{**} , erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente: fracturas [‡] 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 cardíacas 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.

**Según lo evaluado en las SMQ específicas de “Reacciones adversas cutáneas graves”. Se han informado casos poscomercialización de pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis ampollar, dermatitis exfoliativa generalizada, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme, erupción exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea tóxica.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Convulsiones

En estudios clínicos controlados, 22 pacientes (0,5%) experimentaron una convulsión de los 4 168 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 3,7% de los pacientes tratados con enzalutamida más ADT, en comparación con el 1,5% de los pacientes tratados con placebo más ADT. Quince (0,4%) pacientes tratados con enzalutamida y 2 (0,1%) pacientes tratados con placebo presentaron un evento de cardiopatía isquémica que llevó a la muerte.

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: noviembre 2021

293899-XTA-ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-121606739- MONTE VERDE - Prospecto Comprimidos - Certificado N57.259.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.02 18:29:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.02 18:29:47 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

XTANDI®
ENZALUTAMIDA
Cápsulas blandas de 40 mg
Vía oral

INDUSTRIA NORTEAMERICANA **Venta bajo receta archivada**

Código ATC: L02BB04

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

- Conserve este prospecto. Es posible que deba volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solo a usted. No debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que podría perjudicarlos.
- Si tiene efectos secundarios, hable con su médico, incluso si se trata de efectos secundarios que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

CONTENIDO DEL PROSPECTO:

- 1. QUÉ ES XTANDI® Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
- 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR XTANDI®**
- 3. CÓMO TOMAR XTANDI®**
- 4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS**
- 5. CÓMO CONSERVAR XTANDI®**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES XTANDI® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

- Ya no responden a una terapia hormonal ni a un tratamiento quirúrgico para reducir la testosterona.

O bien,

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

Cómo actúa XTANDI®

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

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR XTANDI®

No tome XTANDI®:

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

Advertencias y precauciones

Convulsiones

Se han comunicado convulsiones en 5 de cada 1000 personas que tomaban XTANDI®, y en menos de 1 de cada 1000 personas que tomaban placebo (ver también “Uso de XTANDI® con otros medicamentos” a continuación y “POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS” en sección 4).

Si está usando un medicamento que pueda causar convulsiones o que pueda aumentar la propensión a sufrir convulsiones (ver “Uso de XTANDI® con otros medicamentos” a continuación).

Si tiene una convulsión durante el tratamiento:

Acuda al médico lo antes posible. El médico podría decidir que usted debe dejar de tomar XTANDI®.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se han comunicado casos infrecuentes de PRES, una enfermedad, rara y reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con XTANDI®. Si tiene convulsiones, un dolor de cabeza que empeora, confusión, ceguera u otros problemas en la visión, póngase en contacto con su médico lo antes posible (ver también sección 4 “POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS”).

Consulte a su médico antes de empezar a tomar XTANDI®:

- Si está tomando cualquier medicamento para prevenir los coágulos de sangre (p. ej., warfarina, acenocumarol, clopidogrel).
- Si usa quimioterapia como docetaxel.
- Si tiene problemas de hígado.
- Si tiene problemas de riñones.

Dígale al médico si tiene alguna de las siguientes afecciones:
Cualquier afección cardíaca o de los vasos sanguíneos, incluidos problemas con el ritmo cardíaco (arritmia), o si recibe tratamiento con medicamentos para estas afecciones. El riesgo de problemas con el ritmo cardíaco puede aumentar con el uso de XTANDI®.

Si es alérgico a la enzalutamida, podría producirse erupción cutánea o hinchazón del rostro, lengua, labios o garganta. Si es alérgico a la enzalutamida o a cualquiera de los otros componentes de este medicamento, no tome XTANDI®.

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

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños ni a adolescentes

Uso de XTANDI® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Necesita saber los nombres de los medicamentos que toma. Lleve consigo una lista de estos para mostrársela a su médico cuando le receten un nuevo medicamento. No debe empezar ni dejar de tomar ningún medicamento sin antes hablar con el médico que le recetó XTANDI®.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Cuando se toman al mismo tiempo que XTANDI®, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir convulsiones:

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

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

Esto incluye determinados medicamentos utilizados para:

IF-2021-122179905-APN-DGCA/ANMAT
Monte Verde S.A.
Monica M. Bustos
Co. Dt. M.N. 15289
Apodcsua

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

XTANDI® podría interferir con algunos medicamentos que se usan para tratar problemas en el ritmo cardíaco (p. ej., quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol), o podría aumentar el riesgo de presentar problemas en el ritmo cardíaco cuando se usa con otros medicamentos (p. ej., metadona, que se usa para aliviar el dolor y como parte de la desintoxicación de los adictos a las drogas), moxifloxacina (un antibiótico), antipsicóticos que se usan para tratar enfermedades mentales graves).

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

- **XTANDI® no está indicado en las mujeres.** Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar la pérdida del embarazo si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que puedan quedar embarazadas o que estén amamantando.
- Es posible que este medicamento afecte a la fertilidad masculina.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer que puede quedar embarazada, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y en los 3 meses

IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

posteriores al tratamiento con este medicamento. Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo para proteger al feto.

- Las cuidadoras deben ver la sección 3, “CÓMO TOMAR XTANDI®” para averiguar cómo manipularlo y usarlo.

Conducción y uso de máquinas

Es posible que XTANDI® tenga una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han informado casos de convulsiones en pacientes que tomaban XTANDI®. Si tiene un mayor riesgo de sufrir convulsiones, debe consultar a su médico.

XTANDI® contiene sorbitol

Este medicamento contiene 57,8 mg de sorbitol (un tipo de azúcar) en cada cápsula blanda. Si su médico le ha indicado que sufre intolerancia a ciertos azúcares, comuníquese con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR XTANDI®

Siempre tome este medicamento exactamente como se lo indicó el médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis habitual es de 160 mg (cuatro cápsulas blandas), tomadas al mismo tiempo una vez al día.

Cómo debe tomar XTANDI®

- Trague las cápsulas blandas enteras con agua.
- No mastique, disuelva ni abra las cápsulas blandas antes de tragarlas.
- XTANDI® se puede tomar con o sin alimentos.
- XTANDI® no debe ser manipulado por personas que no sean el paciente o sus cuidadores. Las mujeres que están o que puedan quedar embarazadas no deben manipular las cápsulas de XTANDI® dañadas o abiertas sin protección, p. ej., sin guantes.

Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando XTANDI®.

Si toma más XTANDI® del que debe

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

Si olvidó tomar XTANDI®

- Si olvidó tomar XTANDI® a la hora habitual, tome la dosis habitual en cuanto se acuerde.
- Si olvidó tomar XTANDI® durante todo el día, tome la dosis habitual al día siguiente.
- Si olvidó tomar XTANDI® durante más de un día, hable con su médico inmediatamente.
- **No tome una dosis doble** para compensar la dosis olvidada.

Si deja de tomar XTANDI®

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

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

Convulsiones

Se reportaron convulsiones en 5 de cada 1000 personas que tomaban XTANDI®, y en menos de 1 de cada 1000 personas que tomaban placebo.

Las convulsiones son más probables si toma más de la dosis recomendada de este medicamento, si toma otros determinados medicamentos o si usted tiene más riesgo de convulsiones que lo normal.

Si tiene una convulsión, acuda a su médico lo antes posible. Su médico podría decidir que usted debe dejar de tomar XTANDI®.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Se han comunicado casos infrecuentes de PRES (pueden afectar a hasta 1 de cada 1000 personas), una enfermedad rara y reversible que afecta al cerebro, en pacientes tratados con XTANDI®. Si tiene convulsiones, un dolor de cabeza que empeora, confusión, ceguera u otros problemas en la visión, póngase en contacto con su médico lo antes posible.

Otros posibles efectos secundarios son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): Cansancio, caídas, fracturas de huesos, sofocos, presión arterial elevada.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas): Dolor de cabeza, sensación de ansiedad, piel seca, picazón, dificultad para recordar, bloqueo de las arterias del corazón (cardiopatía isquémica), aumento del tamaño de las mamas en los hombres (ginecomastia), síntomas de síndrome de piernas inquietas (necesidad incontrolable de mover una parte del cuerpo, normalmente las piernas), pérdida de concentración, olvidos, cambio en el sentido del gusto.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): Alucinaciones, dificultad para pensar con claridad, recuentos bajos de glóbulos blancos.

Frecuencia desconocida (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles): Dolor muscular, calambres musculares, debilidad muscular, dolor de espalda, malestar estomacal que incluye náuseas (ganas de vomitar), erupción cutánea grave o descamación de piel, formación de ampollas o úlceras en la boca, erupción cutánea, vómitos, hinchazón del rostro, labios, lengua y/o garganta, disminución de los recuentos de plaquetas (lo cual aumenta el riesgo de hemorragias o de la formación de hematomas), diarrea.

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

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

5. CÓMO CONSERVAR XTANDI®

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

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

Número de lote y fecha de vencimiento: ver envase.

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

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

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

No deseche ningún medicamento en aguas residuales ni en la basura doméstica. Pregúntele al farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

El principio activo es enzalutamida. Cada cápsula de gelatina blanda contiene 40 mg de enzalutamida.

Cada cápsula de gelatina blanda también contiene los siguientes excipientes:

Macroglicéridos de caprilcaproílo, butilhidroxianisol (E320), butilhidroxitolueno (E321).

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN DE XTANDI® Y CONTENIDO DEL ENVASE:

XTANDI® se suministra en cápsulas blandas para administración oral; disponible en la siguiente presentación: 120 cápsulas blandas.

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

IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N.º: 57.259

PAÍS DE PROCEDENCIA: EE. UU.

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

TITULAR: Astellas Pharma Inc., 1 Astellas Way, Northbrook, IL 60062, EE. UU.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8. Departamento de Pocito, Provincia de San Juan

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

XTANDI es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

Fecha de última revisión: Noviembre de 2021

293899-XTA-ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-121606739- MONTE VERDE - inf pacient Capsulas - Certificado N57.259.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.02 18:28:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.02 18:28:59 -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 de 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 los 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), moxifloxacina (un antibiótico), los antipsicóticos administrados para enfermedades mentales (p. ej.,

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 como le indicó el 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, es decir, sin 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 PRES, una afección rara (puede afectar a 1 de cada 1000 personas como máximo) 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, caídas, fracturas, bochornos, hipertensión arterial.

Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas como máximo): Dolor de cabeza, 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, cambio en el sentido del gusto.

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 cutánea grave o descamación de piel, formación de ampollas o úlceras en la boca, 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.

IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

- 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

IF-2021-122179905-APN-DGA#ANMAT

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: noviembre 2021

293899-XTA-ARG



Monte Verde S.A.
Monica M. Bustos
C.A. D.L. N.º 15269
Apodócsua

IF-2021-122179905-APN-DGA/ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-121606739- MONTE VERDE -inf patient Comprimidos - Certificado N57.259

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.02 18:30:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.02 18:30:01 -03:00