



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-1819-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 27 de Febrero de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-015107-17-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015107-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

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

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XTANDI / ENZALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS, ENZALUTAMIDA 40 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-32787658-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-32787712-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.

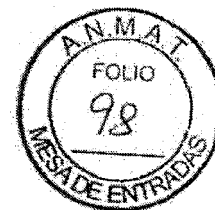
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015107-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.02.27 10:09:46 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.02.27 10:09:59 -0300



## PROYECTO DE PROSPECTO

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

Venta bajo receta archivada

#### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula de 40 mg contiene:

Enzalutamida..... 40 mg

#### Excipientes:

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

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antiandrógeno, antagonistas de hormonas y agentes relacionados

Código ATC: L02BB04

#### INDICACIONES

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

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Mecanismo de acción

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



## ACCIÓN FARMACOCINÉTICA

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

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

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

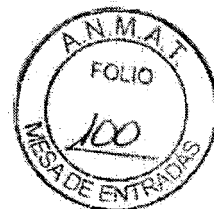
### Distribución

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

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

### Metabolismo

La enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). La enzalutamida es metabolizada por CYP2C8 y, en menor grado, por CYP3A4/5, los cuales participan en la formación del metabolito activo. *In vitro*, la N-desmetil enzalutamida se metaboliza al metabolito ácido carboxílico por la carboxilesterasa 1, que también desempeña



una función menor en el metabolismo de la enzalutamida al metabolito ácido carboxílico. La N-desmetil enzalutamida no fue metabolizada por los CYP *in vitro*.

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

### **Eliminación**

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

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

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

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

### **Linealidad**

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

### **Poblaciones especiales**

#### **Población geriátrica**

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

#### **Raza**

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

#### **Insuficiencia renal**



No se han realizado estudios formales de la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal. Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con una creatinina sérica  $> 177 \mu\text{mol/l}$  ( $2 \text{ mg/dl}$ ). Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con valores calculados de depuración de creatinina ( $\text{CrCL}$ )  $\geq 30 \text{ ml/min}$  (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 del fármaco, sin embargo, fue del doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los controles sanos (10.4 días frente a 4.7 días), lo cual 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  $C_{\text{máx}}$  de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia leve aumentaron el 5% y 24%, respectivamente, el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentaron el 29% y disminuyeron el 11%, respectivamente, y el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  en sujetos con insuficiencia leve aumentaron el 14% y 19%, respectivamente, y el AUC aumentó 14% y la  $C_{\text{máx}}$  disminuyó el 17% en sujetos con insuficiencia moderada, y el AUC aumentó el 34% y la  $C_{\text{máx}}$  disminuyó el 27%, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos de control sanos.

### ***Efectos farmacodinámicos***

En un ensayo clínico en fase 3 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.

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

La eficacia de la enzalutamida se estableció en dos estudios clínicos en fase 3 aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] de pacientes con cáncer de próstata metastásico progresivo que no habían respondido a la tratamiento de privación androgénica (análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante [LHRH] o tras orquiectomía bilateral). En el estudio PREVAIL, se inscribieron pacientes que nunca habían recibido quimioterapia; mientras que en el estudio AFFIRM, se inscribieron pacientes que habían recibido docetaxel anteriormente. Todos los pacientes continuaron con un análogo de LHRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral previa. En el grupo con tratamiento activo, enzalutamida se administró por vía oral en una dosis de



160 mg diarios. En ambos ensayos clínicos, 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 ambos 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 MDV3100-03 (PREVAIL) (pacientes 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 cardíaca leve a moderada (NYHA clase 1 o 2) y pacientes que toman medicamentos asociados con la reducción del umbral de convulsiones. Al menos 1 medicación concomitante conocida por disminuir el umbral convulsivo fue recibida por el 52,5% de los pacientes en el grupo tratado con enzalutamida en comparación con el 45,9% de los pacientes del grupo tratado con placebo. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones 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. La puntuación del estado funcional según el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fue de 0 en el 68% de los pacientes y de 1 en el 32% de los pacientes. 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 presentaba 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 supervivencia global y la supervivencia 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 ensayos clínicos de cáncer de próstata (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2, PCWG2) (para lesiones óseas) y/o en los



critérios 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 supervivencia global cuando se observaron 540 muertes, el tratamiento con enzalutamida demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia 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%: 0,596; 0,837],  $p < 0,0001$ ). Se realizó un análisis de supervivencia actualizado cuando se observaron 784 muertes. Los resultados de este análisis concordaron con los del análisis provisional (tabla 1, figura 1). 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 CRPC metastásico que podrían prolongar la supervivencia global.

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

	Enzalutamida (N = 872)	Placebo (N = 845)
<b>Análisis provisional preestablecido</b>		
Cantidad de muertes (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediana de la supervivencia (meses) (CI del 95%)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
Valor de $p^a$	< 0,0001	
Cociente de riesgos instantáneos (CI del 95%) <sup>b</sup>	0,71 (0,60; 0,84)	
<b>Análisis de supervivencia actualizado</b>		
Cantidad de muertes (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediana de la supervivencia (meses) (CI del 95%)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
Valor de $p^a$	0,0002	
Cociente de riesgos instantáneos (CI del 95%) <sup>b</sup>	0,77 (0,67; 0,88)	

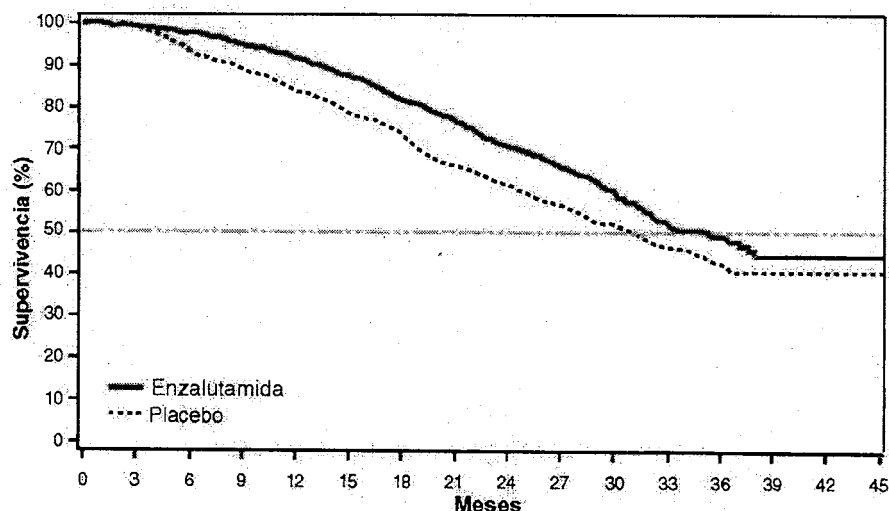
<sup>a</sup> El valor de  $p$  se obtiene a partir de una prueba de orden logarítmico no estratificada.

<sup>b</sup> El cociente de riesgos instantáneos se obtiene a partir de un modelo de riesgos proporcionales no estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos < 1 favorece a la enzalutamida.

NR, no alcanzado

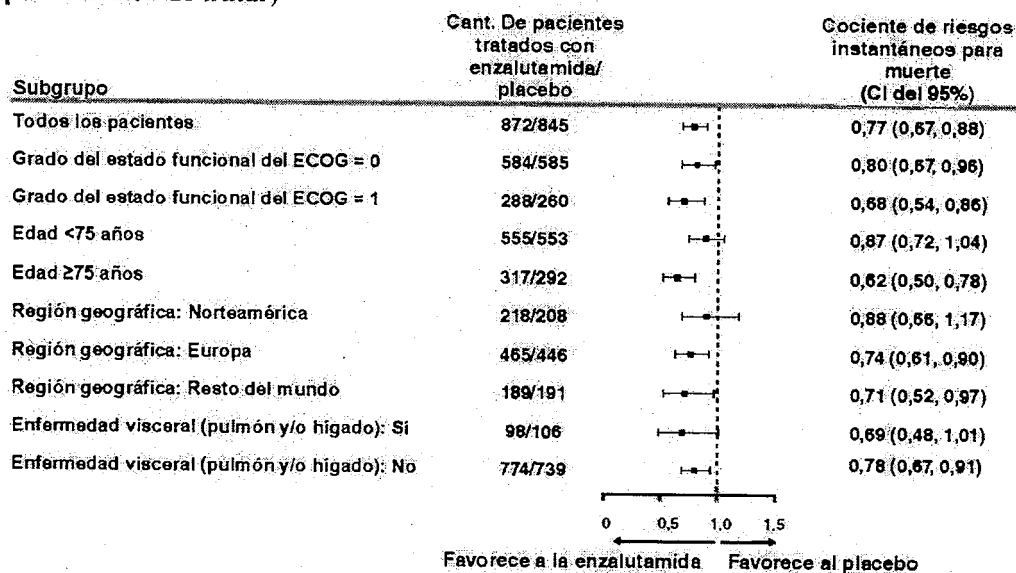


Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global basadas en el análisis de supervivencia actualizado del estudio PREVAIL (análisis por intención de tratar)



Pacientes en riesgo	
Enzalutamida	872 863 850 824 798 758 710 665 597 441 289 174 88 21 2 0
Placebo	845 835 782 745 702 657 612 551 504 365 254 153 72 16 2 0

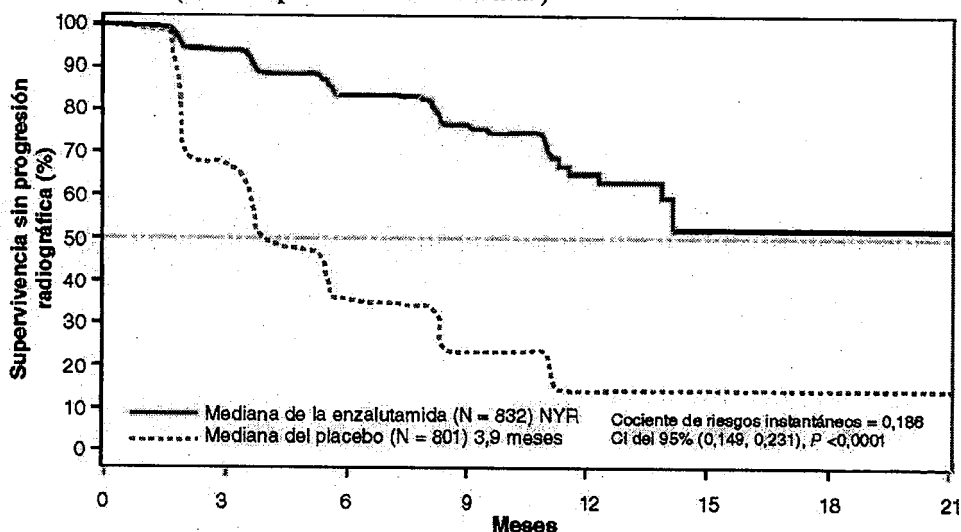
Figura 2: Análisis de supervivencia global actualizado por subgrupos; cociente de riesgos instantáneos e intervalo de confianza del 95% en el estudio PREVAIL (análisis por intención de tratar)



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 = 0,186 [CI del 95%: 0,149; 0,231],  $p < 0,0001$ ). Ciento dieciocho (14%) pacientes tratados con enzalutamida y 321 (40%) pacientes tratados con placebo

tuvieron un evento. 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 3). 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 = 0,307 [CI del 95%: 0,267; 0,353],  $p < 0,0001$ ). 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 3: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión radiográfica en el estudio PREVAIL (análisis por intención de tratar)**



**Pacientes en riesgo**

Enzalutamida	832	514	256	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

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 = 0,350, CI del 95%: [0,303; 0,403],  $p < 0,0001$ ).

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; 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%: 0,610; 0,844] 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 recibieron 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 recibieron placebo, el 78,0% frente al 3,5% (diferencia = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

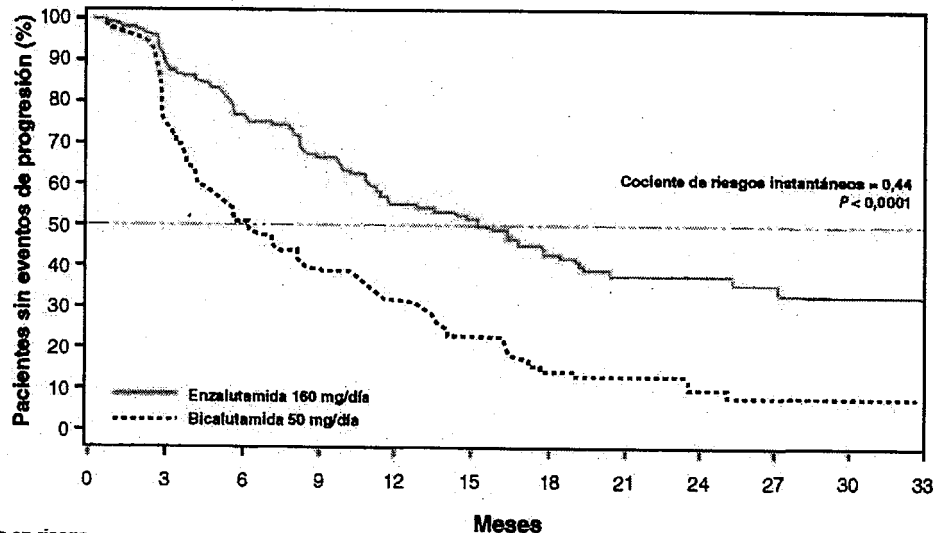
La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA según los criterios del PCWG2 fue de 11,2 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y de 2,8 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,169 [CI del 95%: 0,147; 0,195],  $p < 0,0001$ ).

El tratamiento con enzalutamida disminuyó en un 37,5% el riesgo de deterioro según el FACT-P en comparación con el placebo ( $p < 0,001$ ). 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 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacientes que nunca habían recibido quimioterapia)**

El estudio TERRAIN inscribió a 375 pacientes 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 supervivencia 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 4: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión en el estudio TERRAIN (análisis por intención de tratar)**



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

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

En un ensayo clínico en fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, se evaluaron la eficacia y la seguridad de la enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración 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 (Eastern Cooperative Oncology Group) fue de 0-1 en el 91,5% de los pacientes y de 2 en el 8,5% de los pacientes; el 28% tuvo una puntuación media en el cuestionario breve del dolor (Brief Pain Inventory)  $\geq 4$  (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 el momento de 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 supervivencia global en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con aquellos tratados con placebo (tabla 2 y figuras 5 y 6).

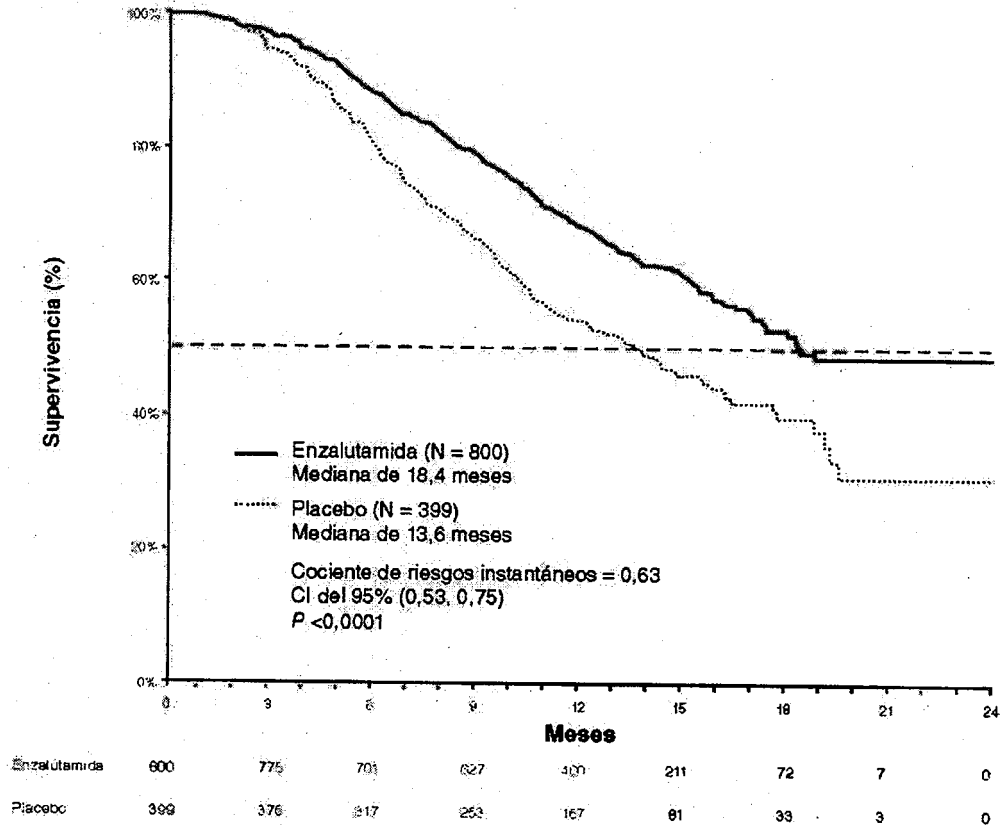
**Tabla 2. Supervivencia global de pacientes tratados con enzalutamida o placebo en el estudio AFFIRM (análisis por intención de tratar)**

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

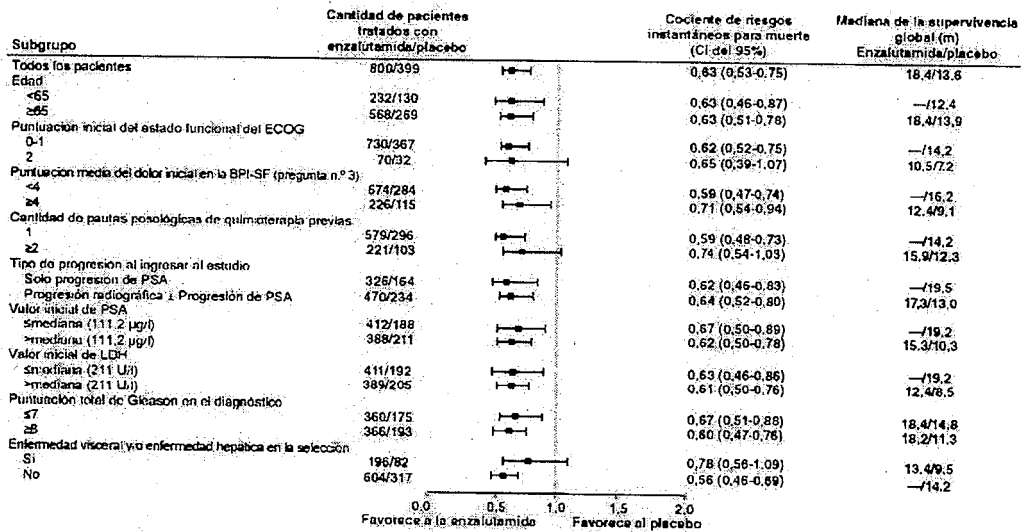
<sup>a</sup> El valor de  $p$  se obtiene a partir de una prueba de orden logarítmico estratificada de acuerdo con la puntuación del estado funcional del ECOG (0-1 frente a 2) y la puntuación media para el dolor (puntuación < 4 frente a  $\geq 4$ ).

<sup>b</sup> 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.  
NR, no alcanzado

**Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el estudio AFFIRM (análisis por intención de tratar)**

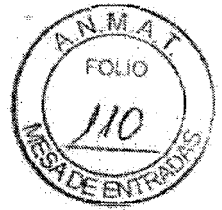


**Figura 6: Supervivencia global por subgrupos en el estudio AFFIRM: cociente de riesgos instantáneos e intervalo de confianza del 95%**



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 supervivencia global, los criterios de valoración secundarios clave (progresión de PSA, supervivencia 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 supervivencia 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 = 0,248; CI del 95%: [0,204; 0,303];  $p < 0,0001$ ).

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 = 0,688; CI del 95%: [0,566; 0,835];  $p < 0,0001$ ). 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.

### ***Población geriátrica***

De los 1671 pacientes en los ensayos en fase 3 que recibieron enzalutamida, 1261 pacientes (75%) tenían 65 años o más y 516 pacientes (31%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes.

## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

### ***Posología***

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

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





Si un paciente olvida tomar 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.

#### **Poblaciones especiales**

##### ***Pacientes geriátricos***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

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

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

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

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

##### ***Población pediátrica***

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

##### ***Forma de administración***

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

#### **CONTRAINDICACIONES**





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

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

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

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

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

### ***Uso concomitante con otros medicamentos***

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

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

Se debe evitar la administración concomitante con warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínico. En caso de que 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***

IF-2017-32787658-APN-DERM#ANMAT



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

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

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

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

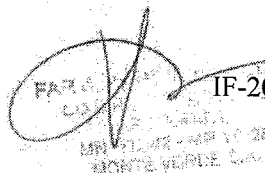
La influencia de XTANDI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada, ya que se han notificado eventos psiquiátricos y neurológicos, incluidas convulsiones. Los pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores de predisposición deben ser advertidos del riesgo de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

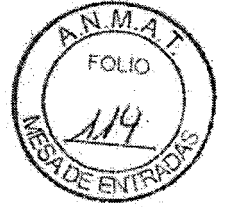
### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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





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

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

CYP3A4 desempeña una función secundaria en el metabolismo de la enzalutamida. Luego de la administración oral de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente de CYP3A4, a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida aumentó el 41%, mientras que la  $C_{\text{máx}}$  se mantuvo inalterada. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó el 27%, mientras que la  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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 modifique las exposiciones a otros medicamentos**

##### ***Inducción enzimática***

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

Estudios *in vivo* han demostrado que la enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. La administración concomitante de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles de CYP a pacientes con cáncer de próstata produjo una disminución del 86% del AUC del midazolam (sustrato de CYP3A4), del 56% del AUC de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) y del 70% del AUC del omeprazol (sustrato de CYP2C19). También es posible que se haya producido la inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico en pacientes con CRPC metastásico, enzalutamida (160 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m<sup>2</sup> 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  $C_{\text{máx}}$  disminuyó el 4% [GMR = 0,963 (CI del 90%: 0,834; 1,11)].



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

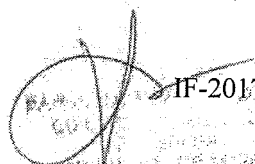
Los medicamentos que pueden ser afectados incluyen, entre otros, los siguientes grupos:

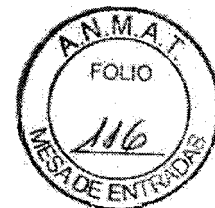
- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos antineoplásicos (p. ej., cabazitaxel)
- Anticoagulantes (p. ej., acenocumarol, warfarina)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos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

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

#### **Sustratos de CYP1A2 de CYP2C8**

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





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

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

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

Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de BCRP y MRP2 (en el intestino) ni 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 ensayos clínicos, enzalutamida se administró independientemente de los alimentos.

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

#### ***Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas***

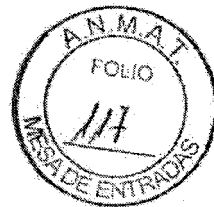
No hay datos relativos al uso de XTANDI en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar la pérdida del embarazo si lo toma una mujer embarazada.

#### ***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.

### ***Embarazo***

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



### **Lactancia**

XTANDI 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 embrionofetales, y cambios externos y óseos. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción 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 30 mg/kg, 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, 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.

### **CARCINOGENIA, MUTAGÉNESIS Y FOTOTOXICIDAD**

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



para evaluar el potencial carcinógeno de la enzalutamida. La enzalutamida no presentó fototoxicidad *in vitro*.

#### REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

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

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

\* Informes espontáneos de la experiencia posterior a la comercialización

\*\* Incluyen todas las fracturas excepto las fracturas patológicas

### **Convulsiones**

En estudios clínicos controlados, 10 (0,5%) de los 2051 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron convulsiones, mientras que un paciente (< 0,1%) que recibió 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 ensayo AFFIRM, seis pacientes (0,8%) de los 800 pacientes de posquimioterapia tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida experimentaron una convulsión, mientras que no se produjo ninguna en los pacientes que recibieron placebo. En varios de estos pacientes se presentaban factores potencialmente contribuyentes que pueden haber aumentado independientemente su riesgo de convulsiones. En el ensayo PREVAIL, un paciente (0,1%) de los 871 pacientes que nunca habían recibido quimioterapia tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida, y un paciente (0,1%) que recibía placebo, experimentaron una convulsión. En ensayos controlados con bicalutamida, 3 pacientes (0,8%) de los 380 pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia tratados con enzalutamida, y 1 paciente (0,3%) de los 387 que recibieron bicalutamida experimentaron una convulsión.

En un ensayo con un solo grupo para evaluar la incidencia de convulsiones en pacientes con factores predisponentes de convulsión, 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.

#### **SOBREDOSIS**

No existe ningún antídoto para XTANDI. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con XTANDI 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, ACUDIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.**

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

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

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

#### **CONSERVACIÓN**

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

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

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

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



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

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

**PRESENTACIÓN**

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

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

**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: EE. UU.**

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

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

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

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

XTANDI® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

**Fecha de última revisión: Junio 2017.**

**17C044-XTA-ARG**

17C-044-XTA-ARG  
19JUN2017Y1

Page 24 of 24

FARMACIA S. G. S. S. S.  
COMERCIO S. G. S. S. S.  
MONTA VERDE S.A.  
MONTA VERDE S.A.  
IF-2017-32787658-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

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

**Número:** IF-2017-32787658-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 14 de Diciembre de 2017

**Referencia:** prospectos 15107-17-1 certif 57259

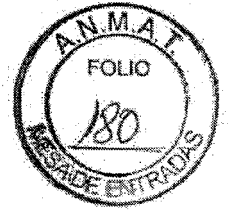
---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.12.14 08:37:55 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.12.14 08:37:55 -03'00'



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

**Venta bajo receta archivada**

**LEA DETENIDAMENTE EL 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 o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solo a usted. No debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría perjudicarlos.
- Si tiene efectos secundarios, hable con su médico o farmacéutico, 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 EMPEZAR A TOMAR XTANDI
3. CÓMO TOMAR XTANDI
4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS
5. CÓMO CONSERVAR XTANDI
6. INFORMACIÓN ADICIONAL

#### 1. QUÉ ES XTANDI Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

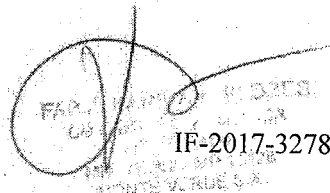
##### Cómo actúa XTANDI

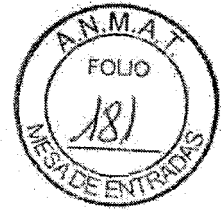
XTANDI es un medicamento que actúa bloqueando la actividad de unas hormonas llamadas andrógenos (como la testosterona). Al bloquear los andrógenos, la enzalutamida hace que las células del cáncer de próstata dejen de crecer y dividirse.

#### 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A 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" en esta sección y "Posibles efectos secundarios" en sección 4).

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

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

Si tiene una convulsión durante el tratamiento:

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

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

Se han comunicado casos infrecuentes de PRES, una enfermedad, rara, 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 o profesional de la salud antes de empezar a tomar XTANDI:

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

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

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no se debe administrar a niños ni a adolescentes

### **Uso de 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 o profesional de la salud si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir convulsiones cuando se toman al mismo tiempo que XTANDI:



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

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

Esto incluye determinados medicamentos utilizados para:

- Reducir el colesterol (p. ej., gemfibrozilo, atorvastatina, simvastatina).
- Tratar el dolor (p. ej., fentanilo, tramadol).
- Tratar el cáncer (p. ej., cabazitaxel).
- Prevenir el rechazo de trasplantes de órganos (p. ej., ciclosporina, tacrolimus).
- Tratar la epilepsia (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico).
- Tratar determinados trastornos psiquiátricos como ansiedad grave o esquizofrenia (p. ej., diazepam, midazolam, haloperidol).
- Tratar trastornos del sueño (p. ej., zolpidem).
- Tratar afecciones cardíacas o disminuir la presión arterial (p. ej., bisoprolol, digoxina, diltiazem, felodipina, 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).
- Prevenir afecciones cardíacas o accidente cerebrovasculares (dabigatrán etexilato).

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

Este medicamento puede tener un efecto moderado sobre su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas, ya que entre los efectos secundarios de XTANDI se

IF-2017-32787712-APN-DERM#ANMAT



incluyen las convulsiones. Si tiene un mayor riesgo de sufrir convulsiones (ver sección 2), debe consultar a su médico.

#### **XTANDI contiene sorbitol**

Este medicamento contiene sorbitol (un tipo de azúcar). 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), tomadas al mismo tiempo una vez al día.

#### **Cómo debe tomar XTANDI**

- Trague las cápsulas enteras con agua.
- No mastique, disuelva ni abra las cápsulas antes de tragarlas.
- XTANDI se puede tomar con o sin alimentos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**5. CÓMO CONSERVAR XTANDI**

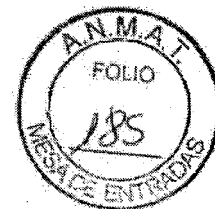
Las cápsulas blandas de XTANDI se deben conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C). Se deben proteger de la humedad. La vida útil es de 24 meses.

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

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

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

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



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

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

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

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

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

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

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

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

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

### PRESENTACIÓN:

XTANDI se suministra 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.**

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

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





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

**CERTIFICADO N.º: 57.259**

**PAÍS DE PROCEDENCIA: EE. UU.**

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

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

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

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

XTANDI® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

**Fecha de última revisión: Junio 2017**

**17C044-XTA-ARG**

17C044-XTA-ARG  
19JUN2017v1

Page 7 of 7

IF-2017-32787712-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

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

**Número:** IF-2017-32787712-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 14 de Diciembre de 2017

**Referencia:** inf pacientes 15107-17-1 certif 57259

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.12.14 08:38:22 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.12.14 08:38:22 -03'00'