

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XTANDI (ENZALUTAMIDA) Cápsulas blandas 40 mg

Venta bajo receta simple

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula de 40 mg contiene:

Enzalutamida **40 mg**

Excipientes:

Macroglicéridos de caprilcaproílo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, gelatina, agua purificada, dióxido de titanio, solución sorbitol sorbitán, glicerol, óxido de hierro negro, polivinil acetato ftalato, propilenglicol, macrogol 400.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: L02BB04

INDICACIONES

XTANDI está indicado para:

- el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico, hormono-sensible (mCPHS).
- el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

En otro ensayo clínico en fase 3 (PREVAIL) de pacientes con cáncer de próstata metastásico que nunca habían recibido quimioterapia, los pacientes tratados con enzalutamida presentaron una tasa total de respuesta del PSA (definida como una disminución $\geq 50\%$ con respecto a los valores iniciales) considerablemente superior en comparación con quienes recibieron placebo, de 78,0% frente a 3,5% (diferencia = 74,5%, $p < 0,0001$).

En un ensayo clínico en fase 2 (TERRAIN) de pacientes que nunca habían recibido quimioterapia, los pacientes tratados con enzalutamida presentaron una tasa total de respuesta del PSA (definida como una disminución $\geq 50\%$ con respecto a los valores iniciales) considerablemente superior en comparación con quienes recibieron bicalutamida, de 82,1 % frente a 20,9% (diferencia = 61,2%, $p < 0,0001$).

En el ensayo clínico MDV3100-09 (STRIVE) de pacientes con CPRC no metastásico y metastásico, los pacientes tratados con enzalutamida presentaron una tasa total de respuesta del PSA confirmada (definida como una disminución $\geq 50\%$ con respecto a los valores iniciales) considerablemente superior en comparación con quienes recibieron bicalutamida, de 81,3% frente a 31,3% (diferencia = 50,0%, $p < 0,0001$).

En el ensayo clínico MDV3100-14 (PROSPER) de pacientes con CPRC no metastásico, los pacientes tratados con enzalutamida presentaron una tasa de respuesta del PSA confirmada (definida como una disminución $\geq 50\%$ con respecto a los valores iniciales) considerablemente superior en comparación con quienes recibieron placebo, de 76,3% frente a 2,4% (diferencia = 73,9%, $p < 0,0001$).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de enzalutamida fue establecida en tres estudios clínicos fase 3, multicéntricos, controlados con placebo y aleatorizados [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] de pacientes con cáncer prostático metastásico progresivo que fracasaron con la terapia de privación de andrógenos [análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) o después de orquiectomía bilateral]. El estudio PREVAIL reclutó a pacientes con CPRC metastásico que nunca habían recibido quimioterapia; mientras que el estudio AFFIRM reclutó a pacientes con CPRC metastásico que habían recibido docetaxel previamente y el estudio PROSPER reclutó a pacientes con CPRC no metastásico. De manera adicional, también se estableció la eficacia en los pacientes con mCPHS en un estudio clínico en fase 3 multicéntrico, controlado con placebo y aleatorizado (9785-CL-0335 [ARCHES]). Todos los pacientes fueron tratados con un análogo de LHRH o tuvieron una orquiectomía bilateral. En el grupo con tratamiento activo, XTANDI fue administrado oralmente 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 los pacientes podían, aunque no era requerido, tomar prednisona (dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente). Los cambios en la concentración sérica de PSA no siempre predicen independientemente un beneficio clínico. Por tanto, en los cuatro estudios fue recomendado que los pacientes fueran mantenidos con sus tratamientos de estudio hasta que los criterios de discontinuación fueran cumplidos tal como se especificó a continuación para cada estudio.

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

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

Eran elegibles los pacientes con cáncer de próstata metastásico documentado mediante gammagrafía ósea (para detectar enfermedad ósea) o con lesiones metastásicas mediante tomografía computarizada o resonancia magnética (para detectar tejidos blandos). No eran elegibles los pacientes en que la extensión de su enfermedad se limitara a los ganglios linfáticos pélvicos regionales. Los pacientes podían recibir hasta 6 ciclos de terapia con docetaxel del día 1 y sin evidencia de progresión de la enfermedad durante o después de completar la terapia con docetaxel. Se excluyó a los pacientes con metástasis cerebral presunta o conocida, o bien con enfermedad leptomeníngea activa, o bien con antecedentes de convulsiones o con cualquier factor que pudiera predisponer a las convulsiones.

Las características demográficas y basales de los pacientes estaban bien balanceadas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad en el momento de la asignación aleatoria fue

de 70 años en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes en la población total eran caucásicos (80,5%); 13,5% eran asiáticos y 1,4% eran de raza negra. La puntuación de estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) fue de 0 para el 78% de los pacientes y de 1 para el 22% de los pacientes en el ingreso al estudio. Los pacientes se estratificaron según el volumen bajo versus alto de la enfermedad y si habían recibido terapia previa con docetaxel para el cáncer de próstata. Del total de pacientes, 37% presentaba volumen bajo de la enfermedad y 63% de ellos tenía un volumen alto de la enfermedad. De los pacientes, 82% de ellos no había recibido terapia previa con docetaxel, 2% había recibido de 1 a 5 ciclos y 16% había recibido 6 ciclos previos. No se permitía el tratamiento concurrente con docetaxel.

La sobrevida libre de progresión radiográfica (rPFS), basada en la revisión central independiente, fue el objetivo primario que se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiográfica de enfermedad o muerte (debido a cualquier causa desde el momento de la aleatorización hasta 24 semanas desde la interrupción del fármaco del estudio), lo que ocurriera primero.

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

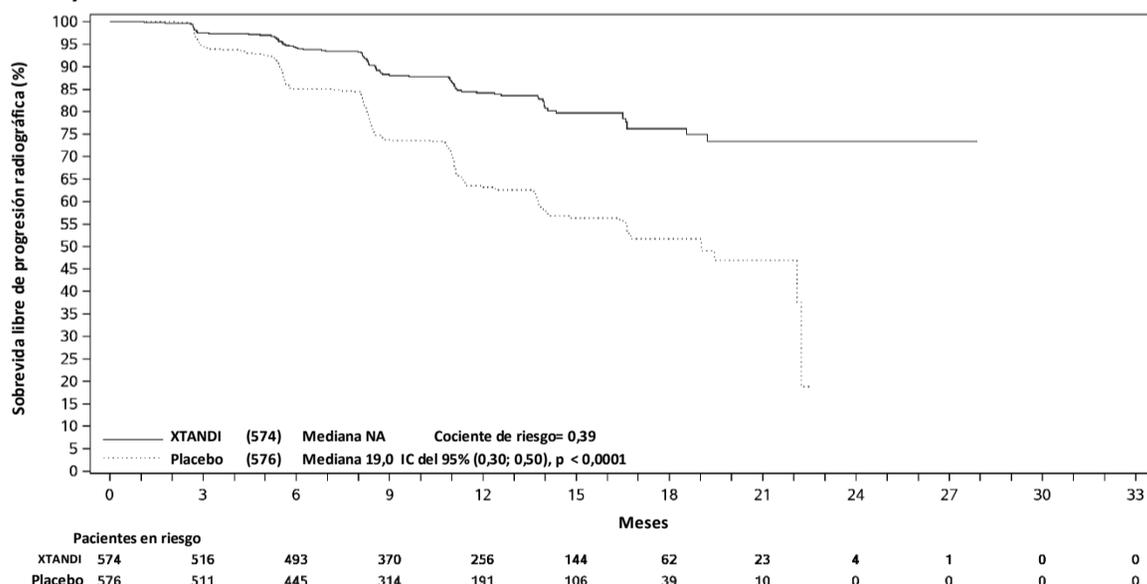
Tabla 1: Resumen de eficacia en pacientes tratados con enzalutamida o con placebo en el estudio ARCHES (análisis por intención de tratar)

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

NA = no alcanzado

1. Calculado con el método de Brookmeyer y Crowley
2. Estratificado por volumen de enfermedad (bajo vs. 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 objetivos claves de eficacia secundaria evaluados en el estudio fueron el tiempo hasta la progresión del PSA, el tiempo hasta el inicio de una nueva terapia antineoplásica, la tasa de PSA indetectable (descenso hasta $< 0,2 \mu\text{g/L}$) y la tasa de respuesta objetivo (RECIST 1.1 a partir de revisión independiente). Se demostraron mejoras estadísticamente significativas en los pacientes

tratados con enzalutamida en comparación con placebo para todos estos objetivos secundarios.

El primer análisis interino pre-especificado para la sobrevida global se realizó en el momento del análisis de rPFS. Cuando se efectuó el primer análisis intermedio, los datos de sobrevida general no estaban consolidados y no mostraban una diferencia estadísticamente importante en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el placebo (cociente de riesgo = 0,81 [IC del 95%: 0,53; 1,25], $p = 0,3361$).

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

El estudio PROSPER inscribió a 1401 pacientes con CPRC asintomático, no metastásico, de alto riesgo que continuaron recibiendo la terapia de privación de andrógenos (ADT; definida como un análogo de LHRH, o que se habían realizado una orquiectomía bilateral). Los pacientes tenían que tener un tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses, un nivel de PSA ≥ 2 ng/mL y cáncer no metastásico confirmado mediante una revisión central independiente con cegamiento (BICR).

Se permitió la participación de pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca de leve a moderada (clase I o II de la NYHA) y de pacientes en tratamiento con medicamentos asociados a la reducción del umbral de convulsiones. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones o una condición que pudiera predisponer a convulsiones, o que hubieran recibido tratamientos específicos para el cáncer de próstata (es decir, quimioterapia, ketoconazol, abiraterona acetato, aminoglutetimida y/o enzalutamida).

Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir ya sea 160 mg de enzalutamida una vez al día (N = 933) o placebo (N = 468). Los pacientes fueron estratificados por tiempo de duplicación del nivel de antígeno prostático específico (PSADT) (PSA) (< 6 meses o ≥ 6 meses) y uso de fármacos dirigidos al hueso (sí o no).

Las características demográficas e iniciales de los pacientes fueron equilibradas adecuadamente entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad en el momento de la asignación aleatoria fue 74 años para el grupo de enzalutamida y 73 años para el de placebo. La mayoría de los pacientes del estudio eran caucásicos (aproximadamente 71 %), 16% asiáticos y 2% negros. El 81% de los pacientes tenían una puntuación de estado funcional ECOG de 0 y 19% de los pacientes tenía una puntuación de estado funcional ECOG de 1.

El objetivo primario fue la sobrevida libre de metástasis (MFS), definida como el tiempo desde la asignación aleatoria hasta la progresión radiográfica o la muerte dentro de los 112 días posteriores a la suspensión del tratamiento, sin pruebas de progresión radiográfica de la enfermedad (lo que sucediera primero). Los objetivos secundarios evaluados en el estudio fueron tiempo hasta la progresión del PSA, tiempo hasta el uso de un nuevo tratamiento antineoplásico (TTA), sobrevida global (OS). Los objetivos secundarios adicionales incluyeron tiempo hasta el primer uso de quimioterapia citotóxica y sobrevida sin quimioterapia. Ver los resultados en la Tabla 2 más abajo.

Enzalutamida demostró una mejoría estadísticamente significativa en el riesgo relativo de progresión radiográfica o muerte en comparación con placebo, con una reducción del 71% [HR = 0,29 (95% CI: 0,24, 0,35), $p < 0,0001$]. La mediana de MFS fue 36,6 meses (IC del 95%: 33,1, NR) en el grupo tratado con enzalutamida y de 14,7 meses (IC del 95%: 14,2, 15,0) con placebo. También se observaron resultados concordantes de MFS en todos los subgrupos preestablecidos de pacientes, incluidos PSADT (< 6 meses o ≥ 6 meses), región demográfica (Norteamérica, Europa, resto del mundo), edad (< 75 o ≥ 75), uso previo de un fármaco dirigido al hueso (sí o no) (ver Figura 2).

Tabla 2: Resumen de Resultados Sobre Eficacia en el Estudio PROSPER (Análisis por Intención de Tratar)

	Enzalutamida (N = 933)	Placebo (N = 468)
Objetivo primario		
Sobrevida libre de metástasis		
Número 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 riesgo (IC del 95%) ²	0,29 (0,24, 0,35)	
Valor p ³	p < 0,0001	
Objetivos secundarios		
Sobrevida global⁴		
Número 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 riesgo (IC del 95%) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
Valor p ³	p = 0,0011	
Tiempo hasta la progresión de PSA		
Número 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 riesgo (IC del 95%) ²	0,07 (0,05, 0,08)	
Valor p ³	p < 0,0001	
Tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica		
Número 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 riesgo (IC del 95%) ²	0,21 (0,17, 0,26)	
Valor p ³	p < 0,0001	
Tiempo hasta el primer uso de quimioterapia citotóxica		
Número de eventos (%)	85 (9,1)	96 (20,5)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	NA (38,1, NA)	39,7 (38,9, 41,3)
Diferencia entre tasas de respuesta (IC del 95%)	0,38 (0,28, 0,51)	
Valor p ³	p < 0,0001	
Sobrevida sin quimioterapia		
Número de eventos (%)	157 (16,8)	132 (28,2)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	38,1 (37,7, NA)	34,0 (30,3, 39,7)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ²	0,50 (0,40, 0,64)	
Valor p ³	p < 0,0001	

	Enzalutamida (N = 933)	Placebo (N = 468)
Tasa de respuesta de PSA ≥ 50%		
Pacientes con respuesta / Pacientes ITT (%)	712/887 (76,3)	11/439 (2,4)
Diferencia entre tasas de respuesta (IC del 95%)	74,0 (70,9, 77,0)	
Valor p ⁵	p < 0,0001	

NA = No alcanzada.

1. Basada en estimaciones de Kaplan-Meier.

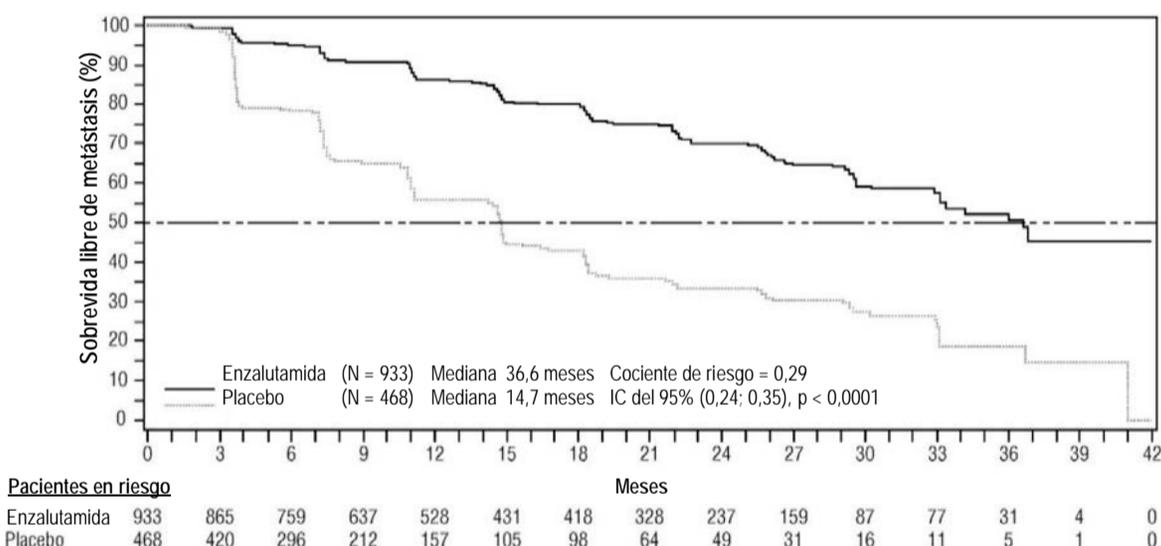
2. El HR se deriva de un modelo de regresión de Cox (con el tratamiento como única covariable) estratificado por tiempo de duplicación de PSA y uso previo o concomitante de un fármaco dirigido al hueso. El HR es relativo al placebo: < 1 favorece a enzalutamida.

3. El valor p se deriva de una prueba no estratificada de rango logarítmico por tiempo de duplicación de PSA (< 6 meses, ≥ 6 meses) y uso previo o concomitantes de un fármaco dirigido al hueso (sí, no).

4. Basado en un análisis interino pre-especificado con datos con fecha de corte 15 octubre 2019.

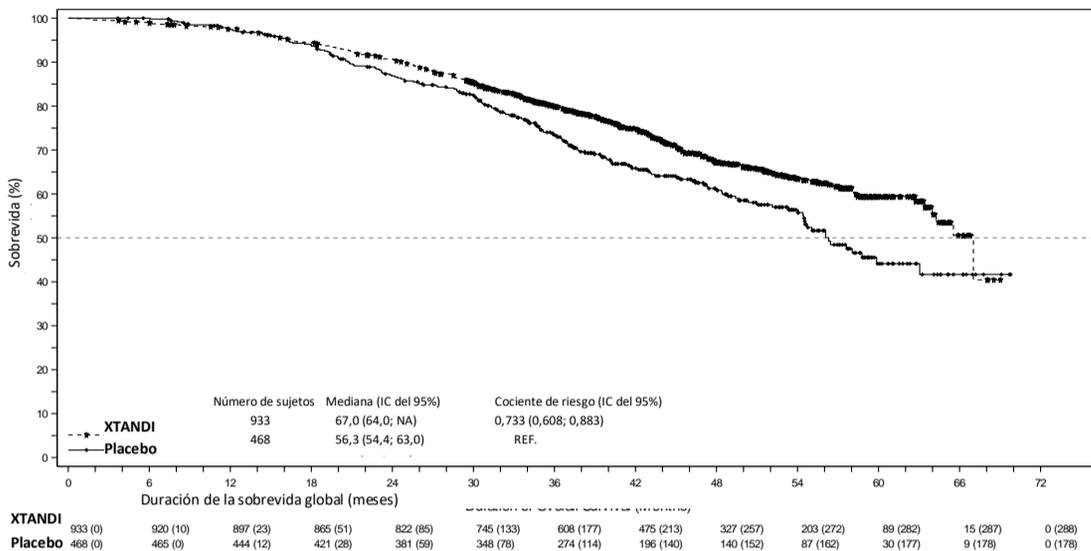
5. El valor p se deriva de la media del puntaje de una prueba Cochrane-Mantel-Haenszel estratificada por tiempo de duplicación de PSA (< 6 meses, ≥ 6 meses) y uso previo o concomitantes de un fármaco dirigido al hueso (sí, no).

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Libre de Metástasis en el Estudio PROSPER (Análisis por Intención de Tratar)



En el análisis final para la sobrevida global, realizado cuando se observaron 466 muertes, se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la sobrevida global en los pacientes aleatorizados a recibir la enzalutamida en comparación con aquellos aleatorizados a recibir el placebo, con una reducción del 26,6% en el riesgo de muerte (cociente de riesgo [HR] = 0,734 [IC del 95%: 0,608; 0,885], p = 0,0011) (ver la Figura 3). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 48,6 y 47,2 meses para los grupos de enzalutamida y placebo, respectivamente. Treinta y tres % de los pacientes tratados con enzalutamida y 65% de aquellos tratados con placebo recibieron al menos una terapia antineoplásica posterior que podría prolongar la sobrevida global.

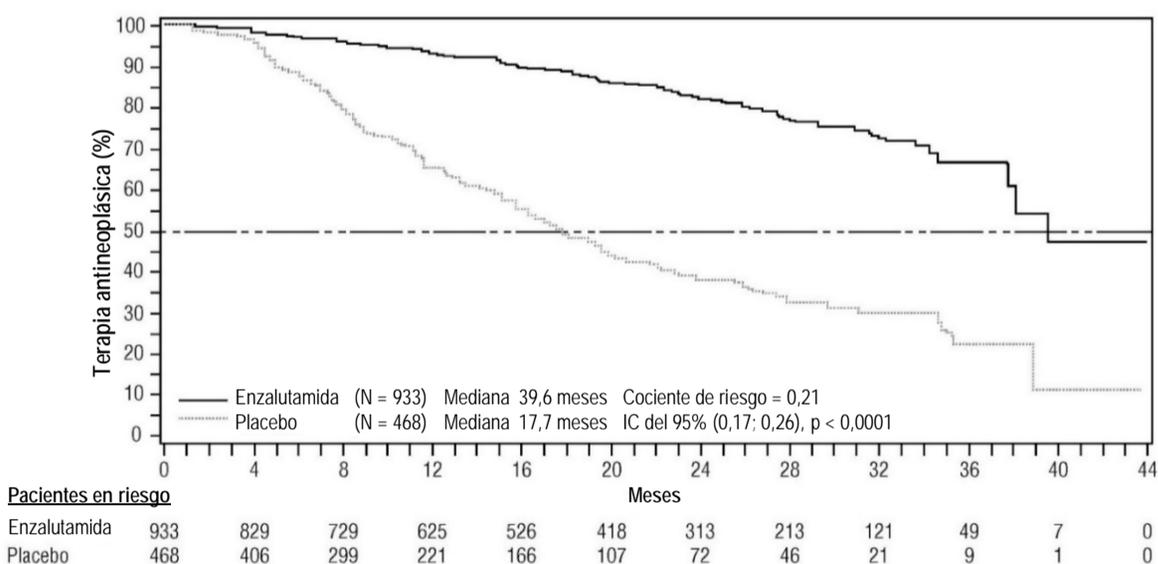
Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global en el estudio PROSPER (análisis por intención de tratar)



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

Enzalutamida demostró una demora estadísticamente significativa del 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 de tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica fue 39,6 meses (IC del 95%: 37,7, NA) en el grupo tratado con enzalutamida y de 17,7 meses (IC del 95%: 16,2, 19,7) en el que recibió placebo (ver Figura 4).

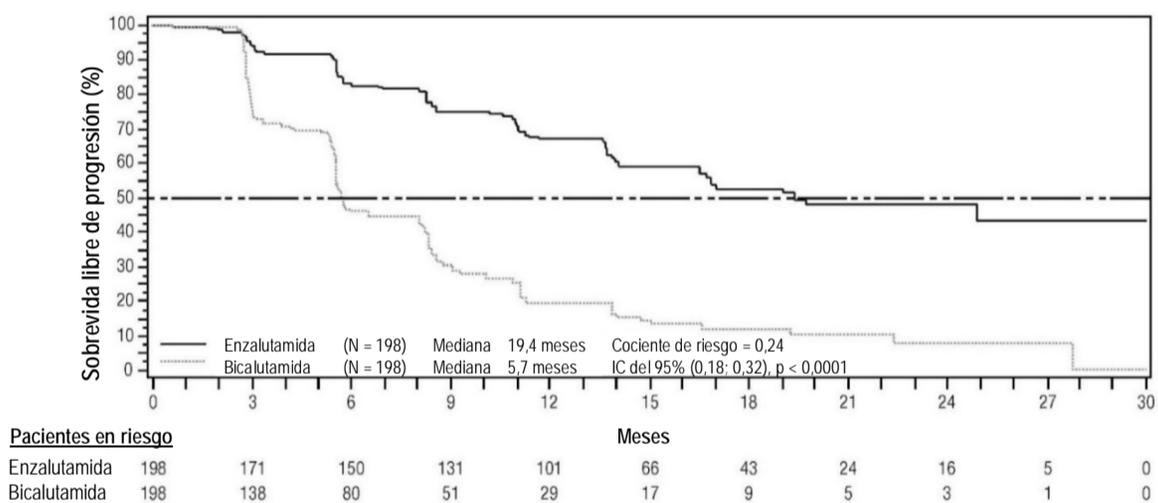
Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de Tiempo Hasta el Primer Uso de una Nueva Terapia Antineoplásica en el Estudio PROSPER (Análisis por Intención de Tratar)



Estudio MDV3100-09 (STRIVE) (pacientes con CPRC no metastásico o metastásico que nunca habían recibido quimioterapia)

En el estudio STRIVE se reclutó a 396 pacientes con CPRC no metastásico o metastásico que tenían progresión serológica o radiográfica de la enfermedad pese a la terapia de privación de andrógenos, quienes fueron asignados aleatoriamente a recibir 160 mg de enzalutamida una vez al día (N = 198) o bicalutamida en una dosis de 50 mg una vez al día (N = 198). El objetivo primario fue la PFS (supervivencia libre de progresión), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera prueba objetiva de progresión radiográfica de la enfermedad, progresión del PSA, o muerte durante el estudio. La mediana de PFS fue 19,4 meses (IC del 95%: 16,5, no alcanzado) en el grupo tratado con enzalutamida y 5,7 (IC del 95%: 5,6, 8,1) en el tratado con bicalutamida [HR = 0,24 (IC del 95%: 0,18, 0,32), p < 0,0001]. Se observó un beneficio consistente sobre la PFS en todos los subgrupos preestablecidos de pacientes, que favorece a enzalutamida sobre bicalutamida. En el subgrupo de CPRC 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 presentaron eventos de PFS (68 eventos en total). El cociente de riesgo fue 0,24 (IC del 95%: 0,14, 0,42); la mediana de tiempo hasta un evento de PFS no se alcanzó en el grupo tratado con enzalutamida y fue 8,6 meses en el grupo tratado con bicalutamida (ver Figura 5).

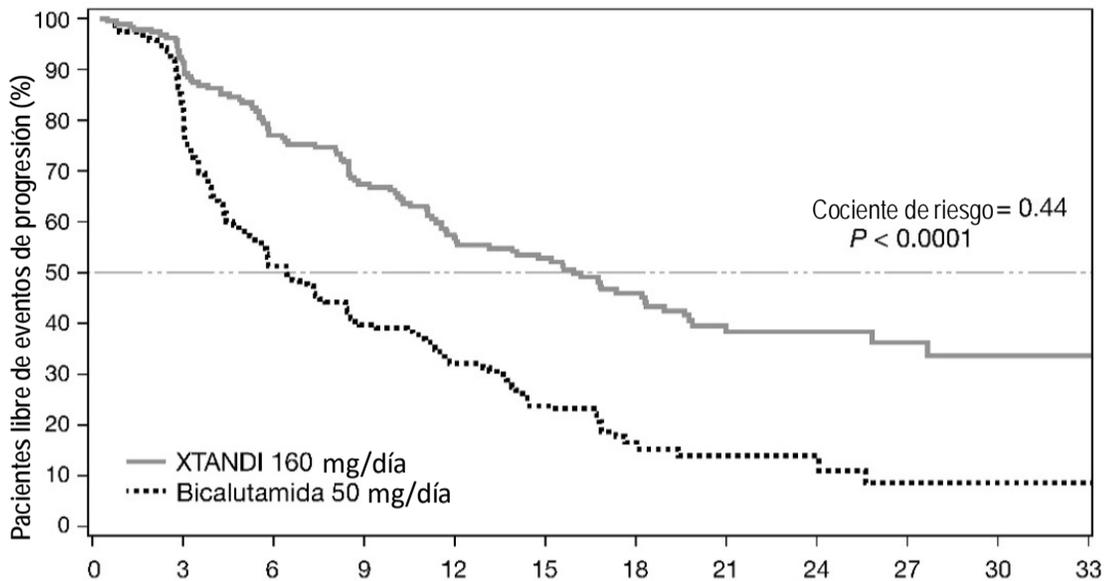
Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Libre de Progresión en el Estudio STRIVE (Análisis por Intención de Tratar)



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

El estudio TERRAIN reclutó 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 [IC 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 (ver Figura 6).

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida libre de Progresión en el Estudio TERRAIN (Análisis por Intención de Tratar)



XTANDI	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 con CPRC metastásico que nunca habían recibido quimioterapia)

Un total de 1717 pacientes sin quimioterapia previa, asintomáticos o levemente sintomáticos fueron aleatorizados 1:1 para recibir enzalutamida vía oral a una dosis de 160 mg una vez al día (N = 872) o placebo por vía oral una vez al día (N = 845). Se admitieron pacientes con enfermedad visceral, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca leve a moderada (NYHA Clase I o II), y pacientes que toman medicamentos asociados con la reducción del umbral de convulsiones. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones o una condición que pudiera predisponer a convulsiones y pacientes con dolor moderado o grave de cáncer de próstata. El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiográfica, un evento óseo relacionado, o la progresión clínica) y la iniciación de una quimioterapia citotóxica o de un agente en investigación, o hasta que apareciera una toxicidad inaceptable.

Las características demográficas del paciente y las características de la enfermedad de línea de base fueron balanceadas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 71 años (rango 42-93) y la distribución racial fue de 77% caucásicos, 10% asiáticos, 2% negros y 11% de otras razas o razas desconocidas. El 68% de los pacientes tenían una puntuación de estado funcional ECOG de 0 y 32% de los pacientes tenía un estado funcional ECOG 1. La evaluación del dolor basal era 0-1 (asintomático) en el 67% de los pacientes y 2-3 (ligeramente sintomáticos) en el 32% de los pacientes, tal como se define por el *Brief Pain Inventory Short Form* (el peor dolor en las últimas 24 horas sobre una escala de 0 a 10). Aproximadamente el 45% de los pacientes tenían enfermedad de tejidos blandos medible al inicio del estudio, y el 12% de los pacientes tenían metástasis visceral (pulmón y/o hígado).

Las variables de eficacia co-primarias fueron supervivencia global y supervivencia sin progresión radiográfica (rPFS). Además de los criterios de valoración principales, el beneficio también se evaluó mediante el momento de inicio de la quimioterapia citotóxica, la mejor respuesta global de los tejidos blandos, el tiempo hasta el primer evento óseo relacionado, la respuesta del PSA ($\geq 50\%$ de disminución respecto al valor inicial), el tiempo hasta la progresión del PSA, y el tiempo hasta la degradación total de la puntuación FACT-P.

La progresión radiográfica se evaluó con el uso de estudios de imágenes secuenciales tal como se define en los criterios del Grupo de Trabajo 2 sobre Ensayos Clínicos de Cáncer de Próstata (PCWG2) (para las lesiones óseas) y/o en los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v 1.1) (para las lesiones de tejidos blandos). El análisis del rPFS utilizó la evaluación radiográfica revisada centralmente de la progresión.

En el análisis intermedio pre-especificado para la supervivencia 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 riesgo = 0,706 (IC 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 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 subsiguientes para el CRPC metastásico que podrían prolongar la supervivencia global.

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

Tabla 3: Sobrevida Global de los Pacientes Tratados con Enzalutamida o Placebo en el Estudio PREVAIL (Análisis por Intención de Tratar)

	Enzalutamida (N = 872)	Placebo (N = 845)
Análisis intermedio pre-especificado		
Número 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	< 0,0001	
Cociente de riesgo (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 de p^1	0,0002	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ²	0,77 (0,67, 0,88)	
Análisis de sobrevida a los 5 años		
Número 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 riesgo (IC del 95%) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

NA, no alcanzado.

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

2 El cociente de riesgo se deriva de un modelo de riesgos proporcionales no estratificado. El cociente de riesgo < 1 favorece a enzalutamida.

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Global Basadas en el Análisis de Sobrevida a 5 años del Estudio PREVAIL (Análisis por Intención de Tratar)

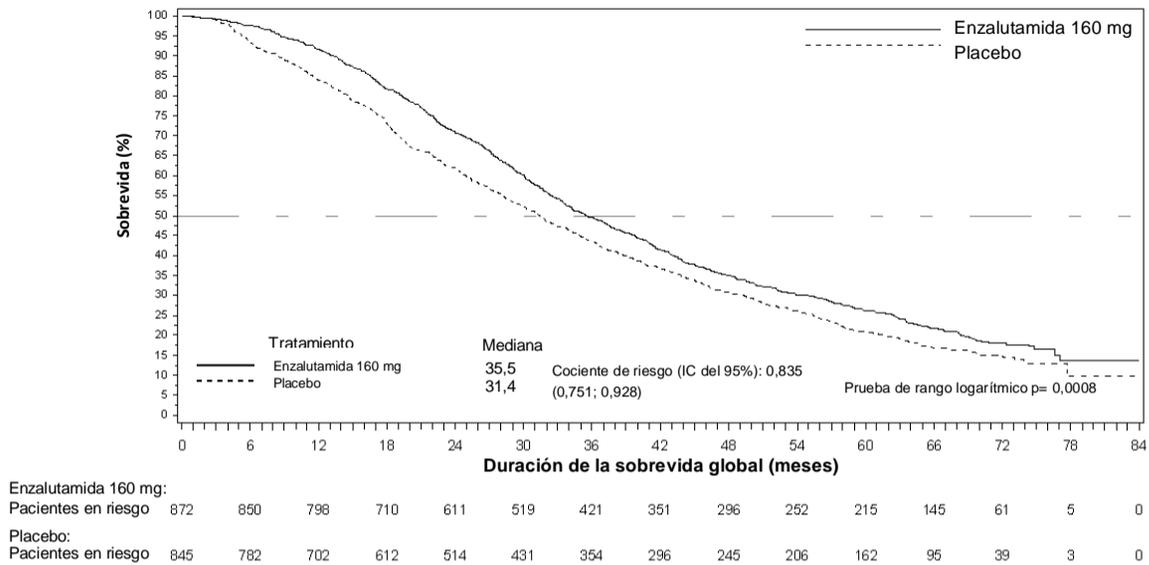
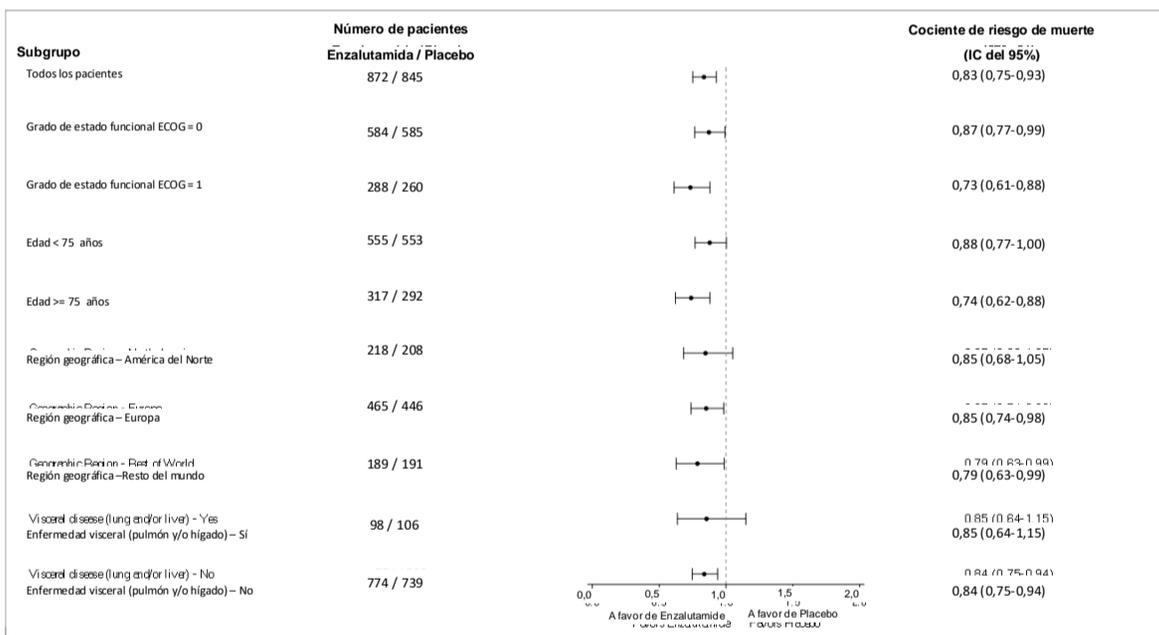
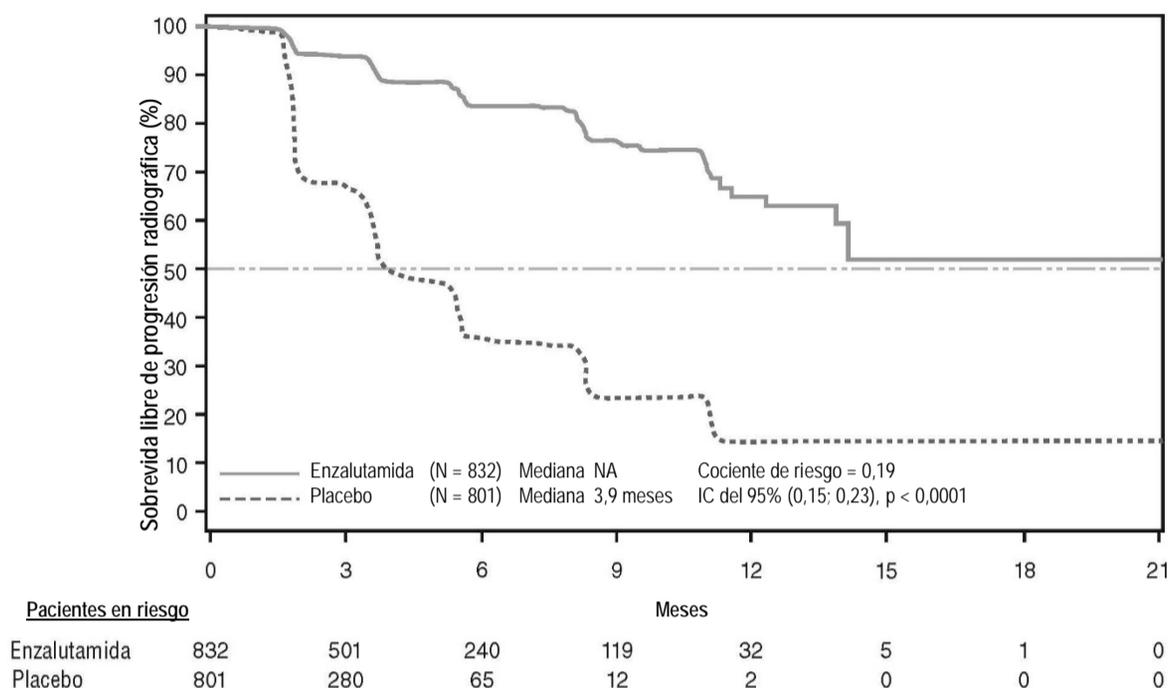


Figura 8: Análisis Actualizado de Sobrevida Global a 5 años por Subgrupo: Cociente de Riesgo e Intervalo de Confianza del 95% en el Estudio PREVAIL (Análisis por Intención de Tratar)



En el análisis rPFS pre-especificado, una mejoría estadísticamente significativa fue demostrada entre los grupos de tratamiento con una reducción del 81,4% en el riesgo de progresión radiográfica o muerte [cociente de riesgo = 0,19 (IC del 95%: 0,15, 0,23), $p < 0,0001$]. Ciento dieciocho (14%) de los pacientes tratados con enzalutamida y 321 (40%) de los pacientes tratados con placebo tuvo un evento. La mediana del rPFS no se alcanzó (IC del 95%: 13,8, no alcanzado) en el grupo tratado con enzalutamida y fue de 3,9 meses (IC del 95%: 3,7, 5,4) en el grupo tratado con placebo (Figura 9). Se observó un beneficio consistente en el rPFS en todos los subgrupos pre-especificados de pacientes (por ejemplo, edad, rendimiento ECOG basal, PSA y LDH basales, puntuación Gleason al diagnóstico, y enfermedad visceral en la selección). Un análisis rPFS pre-especificado de seguimiento basado en la evaluación del investigador de la progresión radiográfica demostró una mejoría estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con una reducción del 69,3% en el riesgo de progresión radiográfica o muerte [HR = 0,31 (IC del 95%: 0,27, 0,35), $p < 0,0001$]. La mediana de los rPFS fue de 19,7 meses en el grupo con enzalutamida y 5,4 meses en el grupo placebo.

Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Libre de Progresión Radiográfica en el Estudio PREVAIL (Análisis por Intención de Tratar)



En el momento del análisis primario había 1633 pacientes aleatorizados.

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

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

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

Enzalutamida disminuyó significativamente el riesgo del primer evento óseo relacionado en un 28% [HR = 0,72 (IC del 95%: 0,61, 0,84), p < 0,0001]. Un evento óseo relacionado se definió como radioterapia o cirugía ósea por cáncer de próstata, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal, o cambio de la terapia antineoplásica para tratar el dolor de huesos. El análisis incluyó 587 eventos óseos relacionados, de los cuales 389 eventos (66,3%) eran radiación al hueso, 79 eventos (13,5%) fueron compresión de la médula espinal, 70 eventos (11,9%) eran fractura ósea patológica, 45 eventos (7,6%) fueron cambio en la terapia antineoplásica para tratar el dolor de hueso, y 22 eventos (3,7%) fueron cirugía ósea.

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

La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA por los criterios del PCWG2 fue de 11,2 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y 2,8 meses para los pacientes que recibieron placebo [HR = 0,17 (IC del 95%: 0,15, 0,20), p < 0,0001].

El tratamiento con enzalutamida disminuyó el riesgo de degradación FACT-P en un 37,5%

en comparación con placebo ($p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta la degradación en FACT-P fue de 11,3 meses en el grupo con enzalutamida y de 5,6 meses en el grupo placebo.

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

En un ensayo clínico en fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, se evaluaron la eficacia y la seguridad de enzalutamida en pacientes con CPRC metastásico que habían recibido docetaxel y estuvieron usando un análogo de LHRH o habían sido sometidos a orquiectomía. En total, se aleatorizó a 1199 pacientes en una proporción 2:1 para recibir enzalutamida por vía oral en dosis de 160 mg una vez al día ($N = 800$) o placebo por vía oral una vez al día ($N = 399$). Los pacientes podían utilizar prednisona, aunque esto no era un requisito (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 basales de la enfermedad de los pacientes estaban equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 69 años (intervalo: 41-92), y la distribución racial fue: 93% de raza blanca, 4% de raza negra, 1% de raza asiática y 2% otra. La puntuación del estado funcional del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fue de 0-1 en el 91,5% de los pacientes y de 2 en el 8,5% de los pacientes; el 28% tuvo una puntuación media en el *Brief Pain Inventory* (Cuestionario breve de dolor) ≥ 4 (media del peor dolor comunicado por el paciente durante las 24 horas previas calculado durante los siete días previos a la aleatorización). La mayoría de los pacientes (91%) tenía metástasis en los huesos y el 23% tenía afectación visceral, pulmonar y/o hepática. Al momento del ingreso al estudio, 41% de los pacientes aleatorizados tenían progresión PSA solamente, mientras que el 59% de los pacientes tuvieron progresión radiográfica. Cincuenta y un por ciento (51%) de los pacientes tomaban bifosfonato en el estado basal.

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 cardíaca 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 intermedio pre-establecido 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) (IC del 95%)	18,4 (17,3, NA)	13,6 (11,3, 15,8)
Valor p^1	$< 0,0001$	
Cociente de riesgo (IC del 95%) ²	0,63 (0,53, 0,75)	

NA, no alcanzada

- El valor p se obtiene a partir de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación del estado funcional ECOG (0-1 frente a 2) y la puntuación media para el dolor (< 4 frente a ≥ 4).
- El cociente de riesgo se obtiene a partir de un modelo de riesgos proporcionales estratificado. Un cociente de riesgo < 1 favorece a enzalutamida.

Figura 10: Curvas de Kaplan-Meier para la Sobrevida Global en el Estudio AFFIRM (Análisis por Intención de Tratar)

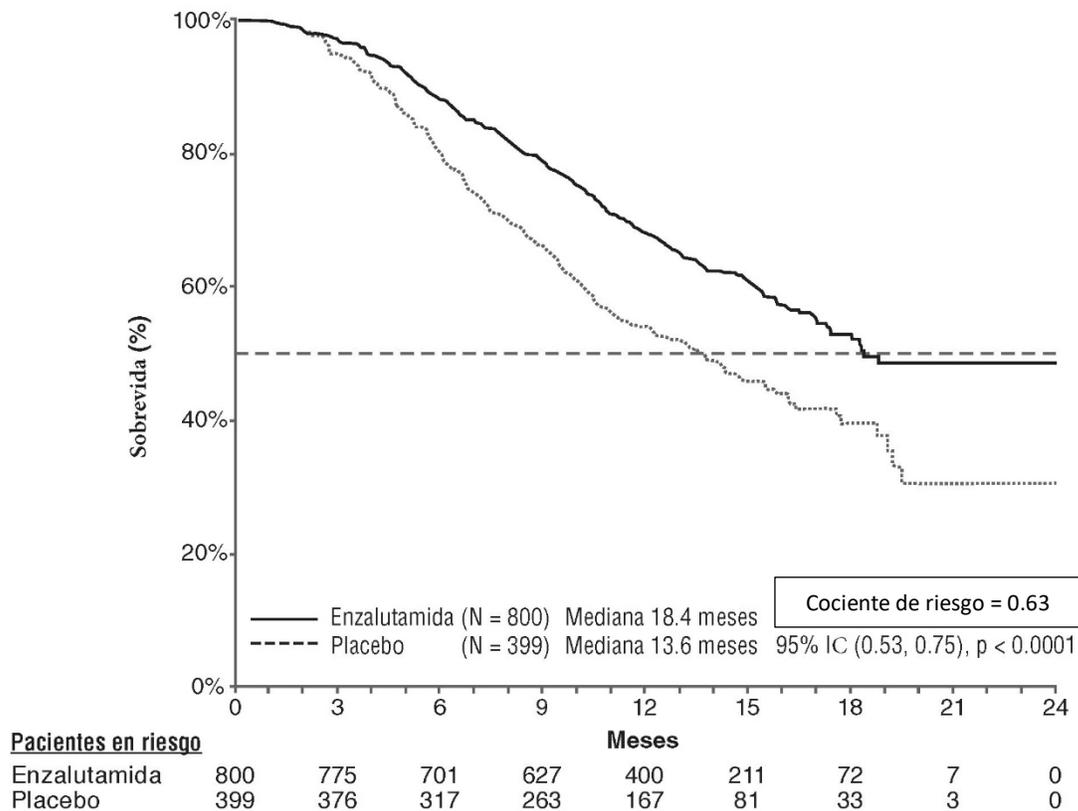
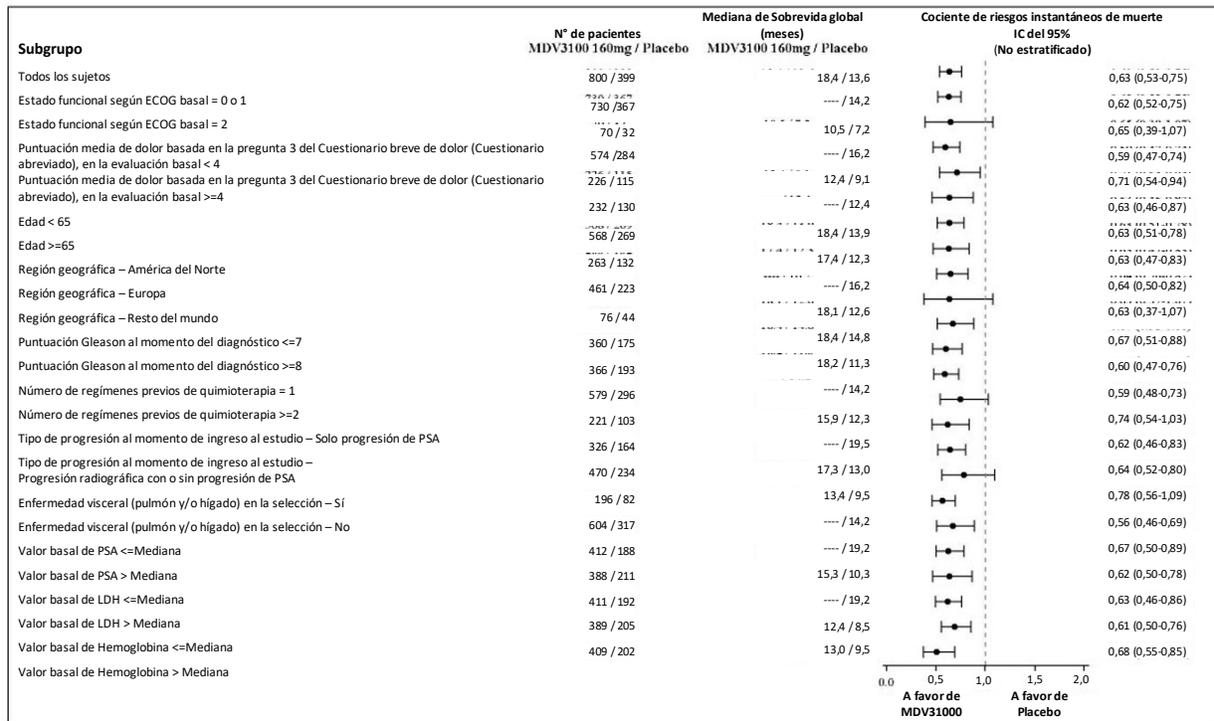


Figura 11: Sobrevida Global por Subgrupos en el Estudio AFFIRM - Cociente de Riesgo e Intervalo de Confianza del 95%



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 mejoría observada en la sobrevida global, las variables secundarias principales (progresión PSA, sobrevida sin progresión radiográfica y el tiempo hasta el primer evento óseo) favorecieron a enzalutamida y fueron estadísticamente significativos después de realizar los ajustes necesarios para múltiples análisis, como se muestra a continuación:

La sobrevida sin progresión radiográfica, evaluada por el investigador usando RECIST v 1.1 para tejido blando y aparición de 2 o más lesiones óseas en la exploración ósea fue de 8,3 meses para pacientes tratados con enzalutamida y de 2,9 meses para pacientes que recibieron placebo (HR = 0,40; IC del 95%: [0,35; 0,47]); $p < 0,0001$). El análisis involucró 216 muertes sin progresión documentada y 645 eventos documentados de progresión, de los cuales 303 (47%) se debieron a progresión del tejido blando, 268 (42%) se debieron a progresión de lesión ósea y 74 (11%) se debieron a lesiones óseas y del tejido blando.

La disminución confirmada del antígeno prostático específico (PSA) del 50% o 90% fue del 54,0% y el 24,8% en pacientes tratados con enzalutamida y del 1,5% y 0,9% en pacientes que recibieron el placebo ($p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 8,3 meses para pacientes tratados con enzalutamida y de 3,0

meses para pacientes que recibieron placebo [HR = 0,25; IC del 95%: (0,20, 0,30); $p < 0,0001$].

La mediana de tiempo hasta el primer evento óseo fue de 16,7 meses para pacientes tratados con enzalutamida y de 13,3 meses para pacientes que recibieron placebo [HR = 0,69; IC del 95%: (0,57, 0,84); $p < 0,0001$. Se definió evento óseo como radioterapia o cirugía ósea, fractura ósea patológica, compresión medular o cambio de tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. El análisis involucró 448 eventos relacionados con el sistema óseo, de los cuales 277 eventos (62%) fueron radiación al hueso, 95 eventos (21%) fueron compresión de la médula espinal, 47 eventos (10%) fueron fractura ósea patológica, 36 eventos (8%) fueron cambio en la terapia antineoplásica para tratar el dolor óseo y 7 eventos (2%) fueron cirugía ósea.

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

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

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

Poblaciones especiales

Ancianos

De los 4168 pacientes de los ensayos clínicos controlados que recibieron enzalutamida, 3265 pacientes (78%) tenían 65 o más años de edad y 1469 (35%) tenían 75 o más años. No se observaron diferencias generales respecto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes.

ACCIÓN FARMACOCINÉTICA

La enzalutamida es poco soluble en agua. En este producto, 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 vida media terminal media ($t_{1/2}$) para la enzalutamida en pacientes luego de una única dosis oral es de 5,8 días (intervalo de 2,8 a 10,2 días), y en aproximadamente un mes se alcanza un estado de equilibrio. Con la administración oral diaria, la enzalutamida se acumula aproximadamente 8,3 veces en relación con una dosis única. Las fluctuaciones diarias en las concentraciones plasmáticas son bajas (cociente pico- valle: 1,25). El aclaramiento de la enzalutamida se realiza principalmente a través del metabolismo hepático, mediante la producción de un metabolito activo, 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 enzalutamida en pacientes se observan entre 1 y 2 horas después de la administración. Según un estudio de equilibrio de masa en seres humanos, se calcula que la absorción oral de la enzalutamida es, como mínimo, del 84,2%. La enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de eflujo gp-P o BCRP. En estado de equilibrio, los valores medios de $C_{máx}$ para la enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 $\mu\text{g/mL}$ (coeficiente de variación [CV] del 23%) y 12,7 $\mu\text{g/mL}$ (CV del 30%), respectivamente.

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

Distribución

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

Entre el 97% y el 98% de la enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. El metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas en un 95%. No hubo un desplazamiento del enlace proteínico entre enzalutamida y otros medicamentos altamente enlazados (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) *in vitro*.

Metabolismo

Enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado de ácido carboxílico (inactivo). Enzalutamida es metabolizada por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5, los cuales participan en la formación del metabolito activo.

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

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

Eliminación y excreción

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

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

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

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

Linealidad

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto marcado en la exposición total a la enzalutamida

o a su metabolito activo. La vida media 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) (clase 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 $C_{máx}$ de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 5% y un 24%, respectivamente, y el AUC y la $C_{máx}$ de la enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 29% y disminuyó 11%, respectivamente, y el AUC y la $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 14% y 19%, respectivamente, y el AUC aumentó 14% y la $C_{máx}$ disminuyó el 17% en sujetos con insuficiencia moderada, y el AUC aumentó el 34% y la $C_{máx}$ disminuyó el 27%, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos de control sanos.

Raza

La mayoría de los pacientes de los estudios clínicos aleatorizados eran caucásicos (> 77%). En base a los datos farmacocinéticos de estudios en pacientes japoneses y chinos con cáncer de próstata, no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre la población. Los datos 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 el análisis realizado en ancianos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

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

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

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

Si un paciente experimenta una toxicidad \geq Grado 3 o una reacción adversa intolerable, la dosificación debería retirarse por una semana o hasta que los síntomas mejoren hasta \leq

Grado 2, y luego debería reiniciarse a la misma dosis o a una dosis reducida (120 mg o 80 mg) si es necesario.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

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

Poblaciones especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis para pacientes ancianos.

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 vida media del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

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

Género

Enzalutamida no está indicada para uso en mujeres.

Población pediátrica

Enzalutamida no está indicada para uso en niños. No hay uso relevante de enzalutamida en la población pediátrica en la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC y mCPHS.

Método de administración

XTANDI® es para uso oral. No se debe masticar, disolver ni abrir las cápsulas blandas, sino que se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Este medicamento no debe partirse, abrirse ni masticarse.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de convulsiones

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida 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 enzalutamida. En general, se debe evitar el uso concomitante de la enzalutamida 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 el CYP2C9 (como warfarina o acenocumarol), se deben realizar monitoreos adicionales del Índice Internacional Normalizado (IIN).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática grave

Se ha observado un aumento en la vida media 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.

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 que se manifiestan con síntomas que incluyen pero no están limitados a, edema facial, lingual, labial o faríngeo y erupción cutánea con el uso de enzalutamida. Indique a los pacientes que presenten síntomas de hipersensibilidad que suspendan enzalutamida y busquen atención médica de inmediato.

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas

Debido al riesgo de convulsiones asociado al uso de XTANDI, se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de manejar vehículos o usar cualquier herramienta o máquina en que la pérdida repentina del conocimiento pudiera causar un daño grave a ellos mismos o a los demás. 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 del CYP2C8, a hombres sanos, el AUC de la enzalutamida aumentó el 326%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ de la enzalutamida disminuyó un 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 en 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.

Inhibidores de CYP3A4

El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de la enzalutamida. Luego de la administración oral en sujetos sanos masculinos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de la enzalutamida aumentó 41% mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se mantuvo inalterada. Para la suma de enzalutamida no enlazada más el metabolito activo no enlazado, el AUC aumentó en 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 del 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

Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática

Enzalutamida es un potente inductor enzimático e incrementa la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por tanto, se espera la interacción con muchos productos medicinales comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas pueden ser substanciales, y conducir a la pérdida del efecto clínico o a su reducción. Existe también un riesgo de formación incrementada de metabolitos activos. Las enzimas que pudieran ser inducidas incluyen CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, y uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (enzimas conjugantes de UGTs - glucurónido). La proteína de transporte gp-P podría también ser inducida, y probablemente otros transportadores también, por ejemplo, la proteína 2 asociada a la resistencia multidroga (MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mamas (BCRP) y el polipéptido de transporte de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Estudios *in vivo* han demostrado que enzalutamida es un fuerte inductor de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. La administración concomitante de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP en pacientes con cáncer de próstata produjo una disminución de un 86% del AUC del midazolam (sustrato del CYP3A4), 56% del AUC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y un 70% de disminución del AUC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También es posible que se haya producido la inducción de la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGT1A1).

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 de docetaxel administrado intravenosamente (75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó en 12% [cociente medio geométrico (GMR) = 0,882 (IC del 90%: 0,767, 1,02)] mientras que C_{máx} disminuyó en 4% [GMR = 0,963 (IC del 90%: 0,834, 1,11)].

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

Los grupos de medicamentos que pueden ser afectados incluyen, pero no se limitan a:

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



- valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Betabloqueadores (p. ej., bisoprolol, propanolol)
- Benzodiazepinas (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Bloqueadores del canal de calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)
- Glicósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticosteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivirales para el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Inmuno moduladores (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)

El potencial de inducción completa de enzalutamida no puede producirse hasta aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, cuando se alcanzan las concentraciones plasmáticas de estado estacionario de enzalutamida, aunque algunos efectos de inducción pueden ser evidentes antes. Los pacientes que toman medicamentos que son sustratos de CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 deben ser evaluados respecto a una posible pérdida de efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se forman metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida, y el ajuste de la dosis debe ser considerado si es necesario. En consideración de la larga vida media de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de dejar la enzalutamida. Una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante puede ser necesaria cuando se interrumpe el tratamiento de enzalutamida.

Sustratos de CYP1A2 y sustratos de CYP2C8

La enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó un cambio clínicamente significativos en el AUC ni en la $C_{m\acute{a}x}$ de la cafeína (sustrato de CYP1A2) o de la pioglitazona (sustrato del 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 XTANDI de manera concomitante con sustratos de CYP1A2 o de CYP2C8.

Sustratos de la gp-P

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

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de BCRP y MRP2 (en el intestino) ni del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) o el transportador de cationes

orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). En teoría, la inducción de estos transportadores también es posible, y el efecto neto se desconoce actualmente.

Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida

Los alimentos no tienen un efecto de importancia clínica sobre el grado de exposición a XTANDI. En ensayos 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 XTANDI o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, deberá utilizar un preservativo durante el tratamiento con XTANDI y en los 3 meses posteriores. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer que pueda tener hijos, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Embarazo

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

Lactancia

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

Basado en los estudios en animales, enzalutamida puede dañar la fertilidad en los machos con potencial reproductivo.

Carcinogénesis, mutagénesis y fototoxicidad

El tratamiento con enzalutamida de ratones preñados resultó en una mayor incidencia de muertes embriofetales y cambios externos y cambios óseos. Estudios de fertilidad no se llevaron a cabo con enzalutamida, pero en los estudios en ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), la atrofia, aspermia/hipospermia, e hipertrofia/hiperplasia se

observaron en el sistema reproductivo, en consonancia con la actividad farmacológica de enzalutamida. En estudios en ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), los cambios en los órganos reproductivos asociados con enzalutamida fueron disminución en el peso de los órganos con atrofia de la próstata y epidídimo. En ratones (4 semanas) y perros (39 semanas), se observó hipertrofia y/o hiperplasia de las células de Leydig. Cambios adicionales en los tejidos reproductivos incluyen hipertrofia/hiperplasia de la glándula pituitaria y atrofia en las vesículas seminales en ratas e hipospermia testicular y la degeneración de los túbulos seminíferos en perros. Se observaron diferencias de género en las glándulas mamarias de rata (atrofia en el macho e hiperplasia lobular en la hembra). Los cambios en los órganos reproductores en ambas especies fueron consistentes con la actividad farmacológica de enzalutamida y se revirtieron o se resolvieron parcialmente después de un período de recuperación de 8 semanas. No hubo otros cambios importantes en la patología clínica o histopatología en ningún otro sistema de órganos, incluyendo el hígado, en 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 embarazo en una dosis de 30 mg/kg (~ 1.9 veces la dosis máxima indicada en 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, la radioactividad 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.

En un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, enzalutamida no demostró potencial carcinógeno (ausencia de hallazgos neoplásicos) en dosis de hasta 20 mg/kg diarios (AUC_{24h} ~317 µg•h/mL), lo que resultó en niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica (AUC_{24h} 322 µg•h/mL) en los pacientes con CPRC metastásico que reciben 160 mg diarios.

La dosificación diaria de ratas por dos años con enzalutamida produjo un aumento de la incidencia de hallazgos neoplásico. Estos incluyeron timoma benigno, fibroadenoma en las glándulas mamarias, tumores benignos de células de Leydig en los testículos y papiloma del urotelio y carcinoma de vejiga urinaria en hombres; tumor benigno de células de la granulosa en los ovarios en mujeres y adenoma en la pars distalis de la pituitaria en ambos sexos. La relevancia humana de timoma, adenoma pituitario y fibroadenoma mamario así como papiloma del urotelio y carcinoma de vejiga urinaria no puede ser descartada.

Enzalutamida no indujo mutaciones en la prueba de mutagénesis con salmonellas (prueba de Ames), no fue mutagénica ni clastogénica en células de mamíferos, y no fue genotóxica *in vivo* en ratones. Enzalutamida no indujo fototoxicidad en cultivos de células

REACCIONES ADVERSAS

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

Las convulsiones se produjeron en el 0,54% de los pacientes tratados con enzalutamida 0,1% de los pacientes tratados con placebo y 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida.

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos y durante la comercialización se enumeran a continuación por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); desconocida (no puede calcularse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5: Reacciones Adversas Identificadas en los Ensayos Clínicos Controlados y Posteriores a la Comercialización

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia Desconocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida*: edema del rostro, lingual, labial o faríngeo
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: dolor de cabeza, deterioro de la memoria, amnesia, trastorno de la atención, disgeusia, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsiones* Desconocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible

Trastornos cardíacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica [†]
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: bochornos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito Desconocida*: reacciones cutáneas severas**, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes: fracturas [‡]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones, intoxicación y complicaciones de los procedimientos	Muy frecuentes: caídas

* Informes espontáneos procedentes de la experiencia después de la comercialización

¥ Evaluada en función de la consulta normalizada MedRA (SMQ) restringida "Convulsiones", que incluye convulsiones, convulsiones tónico-clónicas generalizada, convulsiones parciales complejas, convulsiones parciales y estatus epiléptico. Esto incluye casos raros de convulsiones con complicaciones que provocan la muerte.

† Evaluada en función de la consulta normalizada MedRA (SMQ) restringida "Infarto del miocardio" y "Otra cardiopatía isquémica", que incluyen los siguientes términos preferidos observados en al menos dos pacientes de estudio en fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho, arteriopatía coronaria, infartos de miocardio, infarto agudo del miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia miocárdica y arteriosclerosis de las arterias coronarias.

‡ Incluyen todos los términos preferidos que tienen la palabra "fractura" en huesos

** Evaluada en función de la consulta normalizada MedRA (SMQ) restringida, "Reacciones adversas cutáneas severas". Se ha informado de casos 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 (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea tóxica en casos de postcomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Convulsiones

En estudios clínicos controlados, 22 (0.54%) de los 4168 pacientes tratados con una dosis

diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una convulsión, 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 ensayo 9785-CL-0403 (UPWARD) con un solo grupo para evaluar la incidencia de convulsiones en pacientes con factores predisponentes de convulsión (1,6% tenía 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.

El mecanismo por el cual enzalutamida puede disminuir el umbral de convulsiones no se conoce, pero podría estar relacionado con datos de estudios in vitro que muestran que enzalutamida y su metabolito activo se unen al canal de cloruro cerrado por GABA y pueden inhibir su actividad.

Cardiopatía isquémica

En los estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, 3,7% de los pacientes tratados con enzalutamida más ADT presentó una cardiopatía isquémica, en comparación con 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.

Informe de presuntas reacciones adversas

El informe de presuntas reacciones adversas luego de que el medicamento ha sido aprobado es importante, ya que posibilita la supervisión constante del perfil riesgo/beneficio del medicamento. Solicitamos a los profesionales de la salud que informen cualquier presunta reacción adversa por teléfono al (+56 2) 2594 9212 y/o por correo electrónico: farmacovigilancia@tecnofarma.cl.

SOBREDOSIS

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIS, ACUDIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.

CONSERVACIÓN

Conservar a no más de 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.

Las cápsulas blandas no deben disolverse ni abrirse.

XTANDI® no deben manipularlo personas que no sean el paciente o sus cuidadores. Basado en su mecanismo de acción y toxicidad embriofetal observada en ratones, XTANDI® puede dañar a un feto en desarrollo. Las mujeres que estén embarazadas o puedan quedar embarazadas no deben manipular cápsulas dañadas o abiertas de XTANDI® sin usar protección, p. ej., guantes.

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 o materiales residuales que no se utilicen deben desecharse de manera conforme con las normas locales.

PRESENTACIÓN

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. Se presentan en envases que contienen 30 sobres; cada sobre contiene un blíster de dosis unitaria con 4 cápsulas blandas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.