

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no contienen toda la información necesaria para tomar XTANDI® de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa sobre XTANDI.

XTANDI® (enzalutamida) cápsulas, para administración por vía oral  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2012

### PRINCIPALES CAMBIOS RECIENTES

Indicaciones y uso (1)	7/2018
Posología y forma de administración, Instrucciones de administración importantes (2.3)	7/2018
Contraindicaciones (4)	7/2018
Advertencias y precauciones, convulsiones (5.1)	7/2018
Advertencias y precauciones, hipersensibilidad (5.3)	7/2018
Advertencias y precauciones, cardiopatía isquémica (5.4)	7/2018
Advertencias y precauciones, caídas y fracturas (5.5)	7/2018
Advertencias y precauciones, toxicidad embriofetal (5.6)	7/2018

### INDICACIONES Y USO

XTANDI es un inhibidor de los receptores de andrógenos indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. (1)

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

XTANDI 160 mg (cuatro cápsulas de 40 mg) administrado por vía oral una vez al día. Las cápsulas deben tragarse enteras. XTANDI puede tomarse con o sin alimentos. (2.1)

Los pacientes que reciben XTANDI también deben recibir simultáneamente un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral. (2.3)

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsula de 40 mg (3)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se produjeron convulsiones en el 0.4% de los pacientes que recibieron XTANDI. Se informaron convulsiones en el 2.2% de los pacientes con factores de predisposición. Debe suspenderse permanentemente la administración de XTANDI en los pacientes que presenten convulsiones durante el tratamiento. (5.1)

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR): Debe suspenderse la administración de XTANDI. (5.2)
- Hipersensibilidad: Debe suspenderse la administración de XTANDI. (5.3)
- Cardiopatía isquémica: Debe optimizarse el control de los factores de riesgo cardiovascular. Suspenda la administración de XTANDI para los eventos de grado 3-4. (5.4)
- Se produjeron caídas y fracturas en el 10 % y el 8 %, respectivamente, de los pacientes que recibieron XTANDI. Evalúe el riesgo de fracturas y caídas de los pacientes, y trátelos con agentes dirigidos a los huesos de acuerdo con las pautas establecidas. (5.5)
- Toxicidad embriofetal: XTANDI puede ser perjudicial para el feto y provocar la pérdida del embarazo. Advierta a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad para concebir que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz. (5.6, 8.1, 8.3)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) que se produjeron con mayor frecuencia ( $\geq 2\%$  en comparación con placebo) en los pacientes tratados con XTANDI son: astenia/fatiga, disminución del apetito, sofocos, artralgia, mareos/vértigo, hipertensión, dolor de cabeza y pérdida de peso. (6.1)

Para comunicar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a Astellas Pharma US, Inc. al 1-800-727-7003 o comuníquese con la FDA al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Deben evitarse los inhibidores potentes de CYP2C8, ya que pueden aumentar la exposición plasmática a XTANDI. Si se hace necesaria la coadministración, debe reducirse la dosis de XTANDI. (2.2, 7.1)
- Deben evitarse los inductores potentes de CYP3A4, ya que pueden disminuir la exposición plasmática a XTANDI. Si se hace necesaria la coadministración, debe aumentarse la dosis de XTANDI. (2.2, 7.2)
- Deben evitarse los sustratos de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19 que tengan un índice terapéutico estrecho, ya que XTANDI podría disminuir las exposiciones plasmáticas de estos fármacos. Si se va a coadministrar XTANDI con warfarina (sustrato de CYP2C9), debe vigilarse además el IIN. (7.3)

Consulte la sección 17, INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES, y el prospecto para los pacientes aprobado por la FDA.

Actualizado: 7/2018

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información sobre administración
- 2.2 Modificaciones de la dosis
- 2.3 Instrucciones importantes de administración

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Convulsiones
- 5.2 Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)
- 5.3 Hipersensibilidad
- 5.4 Cardiopatía isquémica
- 5.5 Caídas y fracturas
- 5.6 Toxicidad embriofetal

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Fármacos que inhiben CYP2C8
- 7.2 Fármacos que inducen CYP3A4
- 7.3 Efecto de XTANDI sobre las enzimas metabolizadoras de fármacos

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y mujeres con capacidad para concebir
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Pacientes con disfunción renal
- 8.7 Pacientes con disfunción hepática

### 10 SOBREDOSIS

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinamia
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia y afectación de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES

\*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

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

### 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Información sobre administración

La dosis recomendada de XTANDI es de 160 mg (cuatro cápsulas de 40 mg) administrados por vía oral una vez al día. XTANDI puede tomarse con o sin alimentos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Las cápsulas deben tragarse enteras. No mastique, disuelva ni abra las cápsulas [*consulte Presentación/conservación y manejo (16)*].

#### 2.2 Modificaciones de la dosis

Si un paciente presenta una toxicidad de grado  $\geq 3$  o un efecto secundario intolerable, suspenda el tratamiento durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado  $\leq 2$ ; a continuación reanude el tratamiento con la misma dosis o una reducida (120 u 80 mg), si se justifica [*consulte Advertencias y precauciones (5.1), (5.2)*].

#### Coadministración con inhibidores potentes de CYP2C8

Si es posible, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP2C8. Si es indispensable que los pacientes reciban simultáneamente un inhibidor potente de CYP2C8, reduzca la dosis de XTANDI a 80 mg una vez al día. Si se interrumpe la coadministración del inhibidor potente de CYP2C8, se deberá volver a la dosis de XTANDI que el paciente recibía antes de iniciar dicho inhibidor potente [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1) y Farmacología clínica (12.3)*].

#### Coadministración con inductores potentes de CYP3A4

Si es posible, se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4. Si es indispensable que los pacientes reciban simultáneamente un inductor potente de CYP3A4, aumente la dosis de XTANDI de 160 mg a 240 mg una vez al día. Si se interrumpe la coadministración del inductor potente de CYP3A4, se deberá volver a la dosis de XTANDI que el paciente recibía antes de iniciar dicho inductor potente de CYP3A4 [*consulte Interacciones farmacológicas (7.2) y Farmacología clínica (12.3)*].

#### 2.3 Instrucciones importantes de administración

Los pacientes que reciben XTANDI también deben recibir simultáneamente un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral.

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

XTANDI 40 mg se presenta en forma de cápsulas de gelatina blanda de color blanco a blancuzco, grabadas con ENZ en tinta negra.

### 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Convulsiones

Se produjeron convulsiones en el 0.4 % de los pacientes que recibieron XTANDI en estudios clínicos. En estos estudios, en general se excluyó a los pacientes con factores de predisposición a las convulsiones. Las convulsiones se produjeron entre 13 y 604 días después de iniciado el tratamiento con XTANDI. A los pacientes que sufrieron convulsiones se les suspendió permanentemente el tratamiento, y todos los casos de convulsiones se resolvieron.

En un ensayo de un solo grupo diseñado para evaluar el riesgo de convulsiones en pacientes con factores de predisposición a las convulsiones, 8 de 366 (2.2 %) de los pacientes tratados con XTANDI sufrieron una convulsión. Tres de los 8 pacientes sufrieron una segunda convulsión durante la continuación del tratamiento con XTANDI después de que se resolvió la primera convulsión. Se desconoce si los medicamentos antiepilépticos impedirán las convulsiones con la administración de XTANDI. Los pacientes en el estudio tenían uno o más de los siguientes factores de predisposición: el uso de medicamentos que pueden reducir el umbral de convulsiones (~ 54 %), antecedentes de lesión traumática en el cerebro o la cabeza (~ 28 %), antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (~ 24 %), y enfermedad de Alzheimer, meningioma o enfermedad leptomeníngea a causa de cáncer de próstata, pérdida del conocimiento de causa desconocida dentro de los últimos 12 meses, antecedentes de convulsiones, presencia de una lesión que ocupa espacio en el cerebro, antecedentes de malformación arteriovenosa o antecedentes de infección en el cerebro (en total < 5 %). Aproximadamente el 17 % de los pacientes tenían más de un factor de riesgo.

Advierta a los pacientes sobre el riesgo de presentar una convulsión al recibir XTANDI y de emprender actividades en las que la pérdida repentina del conocimiento pueda causarles daños graves o perjudicar seriamente a otras personas.

Debe suspenderse permanentemente la administración de XTANDI en los pacientes que presenten convulsiones durante el tratamiento.

### 5.2 Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han informado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que reciben XTANDI [*consulte Reacciones adversas (6.2)*]. El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con síntomas de rápida evolución, que incluyen convulsiones, dolor de cabeza, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM). Se debe suspender el tratamiento con XTANDI en pacientes que presenten SEPR.

### 5.3 Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluido edema de la cara (0.5 %), la lengua (0.1 %) o el labio (0.1 %) con la enzalutamida en cuatro ensayos clínicos aleatorizados [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Se ha informado la presencia de edema de faringe en casos posteriores a la comercialización. Aconseje a los pacientes que experimenten síntomas de hipersensibilidad que suspendan la administración de XTANDI temporalmente y que busquen atención médica de inmediato. Se debe suspender la administración de XTANDI en forma permanente en caso de reacciones de hipersensibilidad graves.

### 5.4 Cardiopatía isquémica

En los datos combinados de tres estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, se produjeron cardiopatías isquémicas con más frecuencia en los pacientes en el grupo de XTANDI que en los del grupo de placebo (2.7 % en comparación con 1.2 %). Se produjeron eventos isquémicos de grado 3-4 en el 1.2 % de los pacientes en el grupo de XTANDI, en comparación con el 0.5 % en el grupo de placebo. Los eventos isquémicos llevaron a la muerte en el 0.4 % de los pacientes en el grupo de XTANDI, en comparación con el 0.1 % en el grupo de placebo.

Esté atento a los signos y los síntomas de cardiopatía isquémica. Optimice el control de los factores de riesgo cardiovasculares, como hipertensión, diabetes o dislipidemia. Suspenda la administración de XTANDI para las cardiopatías isquémicas de grado 3-4.

## 5.5 Caídas y fracturas

Se produjeron caídas y fracturas en los pacientes que recibieron XTANDI. Evalúe a los pacientes para detectar el riesgo de que sufran fracturas y caídas. Vigile y controle a los pacientes con riesgo de sufrir fracturas de acuerdo con las pautas de tratamiento establecidas y considere el uso de agentes dirigidos a los huesos.

En los datos combinados de tres estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, se produjeron caídas en el 10 % de los pacientes tratados con XTANDI en comparación con el 4 % de los que recibieron placebo. Las caídas no estuvieron asociadas a pérdida de conocimiento ni convulsiones. Se produjeron fracturas en el 8 % de los pacientes tratados con XTANDI y en el 3 % de los pacientes tratados con placebo. Se produjeron fracturas de grado 3-4 en el 2 % de los pacientes tratados con XTANDI y en menos del 1 % de los que recibieron placebo. La mediana de tiempo para el inicio de las fracturas fue de 337 días (rango: 2 a 996 días) para los pacientes tratados con XTANDI. No se realizaron densitometrías óseas de rutina ni tratamiento de la osteoporosis con agentes dirigidos a los huesos en los estudios.

## 5.6 Toxicidad embriofetal

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XTANDI en las mujeres. De acuerdo con estudios reproductivos y el mecanismo de acción en animales, XTANDI puede ser perjudicial para el feto y provocar la pérdida del embarazo cuando se administra a una mujer embarazada. Advierta a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad para concebir que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con XTANDI y por 3 meses después de la última dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*]. No se debe administrar XTANDI a mujeres que están o que podrían quedar embarazadas [*consulte Presentación/conservación y manejo (16)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones se analizan con más detalle en otras secciones del prospecto:

- Convulsiones [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Cardiopatía isquémica [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Caídas y fracturas [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Cuatro ensayos clínicos controlados aleatorizados inscribieron a pacientes con CPRC que habían mejorado con terapia de privación de andrógenos (tratamiento con GnRH u orquiectomía bilateral previa). Tres ensayos estuvieron controlados con placebo y uno con bicalutamida. Los pacientes recibieron XTANDI 160 mg (2784 pacientes) o placebo por vía oral una vez al día (1708 pacientes), o bicalutamida 50 mg por vía oral una vez al día (189 pacientes). Todos los pacientes continuaron con la terapia de privación de andrógenos (ADT).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) que se produjeron con mayor frecuencia ( $\geq 2\%$  en comparación con placebo) en los pacientes tratados con XTANDI de los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo fueron: astenia/fatiga, disminución del apetito, sofocos, artralgia, mareos/vértigo, hipertensión, dolor de cabeza y pérdida de peso.

## Estudio AFFIRM (NCT00974311): XTANDI en comparación con placebo en el CPRC metastásico posterior a la quimioterapia

El estudio AFFIRM inscribió a 1199 pacientes con CPRC metastásico que previamente habían recibido docetaxel. La mediana de la duración del tratamiento fue de 8.3 meses con XTANDI y 3.0 meses con el placebo. Durante el ensayo, el 48 % de los pacientes del grupo de XTANDI y el 46 % de los del grupo de placebo recibieron glucocorticoides.

Se notificaron reacciones adversas de grado 3 o superior en el 47 % de los pacientes tratados con XTANDI y el 53 % de los que recibieron placebo. El 16 % de los pacientes tratados con XTANDI y el 18 % de los que recibieron placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos adversos. La reacción adversa que más frecuentemente motivó la suspensión del tratamiento fue la aparición de convulsiones, que afectaron al 0.9 % de los pacientes tratados con XTANDI y a ninguno (0%) de los que recibieron placebo. Tabla 1 muestra las reacciones adversas notificadas en el estudio AFFIRM que se produjeron con una frecuencia  $\geq 2$  % en el grupo de XTANDI que en el grupo de placebo.

**Tabla 1. Reacciones adversas en el estudio AFFIRM**

	XTANDI (N = 800)		Placebo (N = 399)	
	Grado 1-4 <sup>1</sup> (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos generales</b>				
Síndromes asténicos <sup>2</sup>	51	9.0	44	9.3
Edema periférico	15	1.0	13	0.8
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor de espalda	26	5.3	24	4.0
Artralgia	21	2.5	17	1.8
Dolor musculoesquelético	15	1.3	12	0.3
Debilidad muscular	9.8	1.5	6.8	1.8
Rigidez musculoesquelética	2.6	0.3	0.3	0.0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	22	1.1	18	0.3
<b>Trastornos vasculares</b>				
Sofocos	20	0.0	10	0.0
Hipertensión	6.4	2.1	2.8	1.3
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza	12	0.9	5.5	0.0
Mareos <sup>3</sup>	9.5	0.5	7.5	0.5
Compresión de la médula espinal y síndrome de cola de caballo	7.4	6.6	4.5	3.8
Parestesia	6.6	0.0	4.5	0.0
Trastornos de deterioro mental <sup>4</sup>	4.3	0.3	1.8	0.0
Hipoestesia	4.0	0.3	1.8	0.0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección de las vías respiratorias altas <sup>5</sup>	11	0.0	6.5	0.3
Infección de las vías respiratorias bajas e infección pulmonar <sup>6</sup>	8.5	2.4	4.8	1.3
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				

	<b>XTANDI (N = 800)</b>		<b>Placebo (N = 399)</b>	
	<b>Grado 1-4<sup>1</sup> (%)</b>	<b>Grado 3-4 (%)</b>	<b>Grado 1-4 (%)</b>	<b>Grado 3-4 (%)</b>
Insomnio	8.8	0.0	6.0	0.5
Ansiedad	6.5	0.3	4.0	0.0
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Hematuria	6.9	1.8	4.5	1.0
Polaquiuria	4.8	0.0	2.5	0.0
<b>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</b>				
Caída	4.6	0.3	1.3	0.0
Fracturas no patológicas	4.0	1.4	0.8	0.3
<b>Trastornos de los tejidos cutáneos y subcutáneos</b>				
Prurito	3.8	0.0	1.3	0.0
Piel seca	3.5	0.0	1.3	0.0
<b>Trastornos del aparato respiratorio</b>				
Epistaxis	3.3	0.1	1.3	0.3

1. CTCAE v4
2. Incluye astenia y fatiga.
3. Incluye mareos y vértigo.
4. Incluye amnesia, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo y alteración de la atención.
5. Incluye rinofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, sinusitis, rinitis, faringitis, y laringitis.
6. Incluye neumonía, infección de las vías respiratorias bajas, bronquitis e infección pulmonar.

**Estudio PREVAIL (NCT01212991): XTANDI en comparación con placebo en el CPRC metastásico sin quimioterapia previa**

El estudio PREVAIL inscribió a 1717 pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia antineoplásica previamente; de estos, 1715 recibieron al menos una dosis de fármaco en estudio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 17.5 meses con XTANDI y 4.6 meses con el placebo. Se notificaron reacciones adversas de grado 3-4 en el 44 % de los pacientes tratados con XTANDI y el 37 % de los que recibieron placebo. El 6 % de los pacientes tratados con XTANDI y el 6 % de los que recibieron placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos adversos. La reacción adversa que más frecuentemente motivó la suspensión del tratamiento fue la fatiga/astenia, que afectó al 1 % de los pacientes en cada grupo de tratamiento. Tabla 2 incluye las reacciones adversas notificadas en el estudio PREVAIL que se produjeron con una frecuencia  $\geq 2$  % en el grupo de XTANDI que en el grupo de placebo.

**Tabla 2. Reacciones adversas en el estudio PREVAIL**

	XTANDI (N = 871)		Placebo (N = 844)	
	Grado 1-4 <sup>1</sup> (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos generales</b>				
Síndromes asténicos <sup>2</sup>	47	3.4	33	2.8
Edema periférico	12	0.2	8.2	0.4
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor de espalda	29	2.5	22	3.0
Artralgia	21	1.6	16	1.1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Estreñimiento	23	0.7	17	0.4
Diarrea	17	0.3	14	0.4
<b>Trastornos vasculares</b>				
Sofocos	18	0.1	7.8	0.0
Hipertensión	14	7.2	4.1	2.3
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareos <sup>3</sup>	11	0.3	7.1	0.0
Dolor de cabeza	11	0.2	7.0	0.4
Disgeusia	7.6	0.1	3.7	0.0
Trastornos de deterioro mental <sup>4</sup>	5.7	0.0	1.3	0.1
Síndrome de las piernas inquietas	2.1	0.1	0.4	0.0
<b>Trastornos del aparato respiratorio</b>				
Disnea <sup>5</sup>	11	0.6	8.5	0.6
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección de las vías respiratorias altas <sup>6</sup>	16	0.0	11	0.0
Infección de las vías respiratorias bajas e infección pulmonar <sup>7</sup>	7.9	1.5	4.7	1.1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Insomnio	8.2	0.1	5.7	0.0
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Hematuria	8.8	1.3	5.8	1.3

	XTANDI (N = 871)		Placebo (N = 844)	
	Grado 1-4 <sup>1</sup> (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</b>				
Caída	13	1.6	5.3	0.7
Fractura no patológica	8.8	2.1	3.0	1.1
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	19	0.3	16	0.7
<b>Investigaciones</b>				
Pérdida de peso	12	0.8	8.5	0.2
<b>Trastornos mamarios y del sistema reproductor</b>				
Ginecomastia	3.4	0.0	1.4	0.0

1. CTCAE v4
2. Incluye astenia y fatiga.
3. Incluye mareos y vértigo.
4. Incluye amnesia, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo y alteración de la atención.
5. Incluye disnea, disnea de esfuerzo y disnea de reposo.
6. Incluye rinitis, infección de las vías respiratorias altas, sinusitis, rinitis, faringitis, y laringitis.
7. Incluye neumonía, infección de las vías respiratorias bajas, bronquitis e infección pulmonar.

### Estudio TERRAIN (NCT01288911): XTANDI en comparación con bicalutamida en el CPRC metastásico sin quimioterapia previa

El estudio TERRAIN inscribió a 375 pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia antineoplásica previamente; de estos, 372 recibieron al menos una dosis de fármaco en estudio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 11.6 meses con XTANDI y 5.8 meses con bicalutamida. Se informó que el 7.6 % de los pacientes tratados con XTANDI y el 6.3 % de los pacientes tratados con bicalutamida suspendieron el tratamiento con un evento adverso como razón principal. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión del tratamiento fueron: dolor de espalda y fractura patológica, lo que ocurrió en el 3.8 % de los pacientes tratados con XTANDI y en el 2.1 % y el 1.6 % de los pacientes tratados con bicalutamida, respectivamente. Tabla 3 muestra las reacciones adversas generales y comunes ( $\geq 10$  %) en los pacientes tratados con XTANDI.

**Tabla 3. Reacciones adversas en el estudio TERRAIN**

	XTANDI (N = 183)		Bicalutamida (N = 189)	
	Grado 1-4 <sup>1</sup> (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Global</b>	94	39	94	38
<b>Trastornos generales</b>				
Síndromes asténicos <sup>2</sup>	32	1.6	23	1.1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor de espalda	19	2.7	18	1.6
Dolor musculoesquelético <sup>3</sup>	16	1.1	14	0.5



	XTANDI (N = 183)		Bicalutamida (N = 189)	
	Grado 1-4 <sup>1</sup> (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos vasculares</b>				
Sofocos	15	0	11	0
Hipertensión	14	7.1	7.4	4.2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	14	0	18	0
Estreñimiento	13	1.1	13	0.5
Diarrea	12	0	9.0	1.1
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección de las vías respiratorias altas <sup>4</sup>	12	0	6.3	0.5
<b>Experimentales</b>				
Pérdida de peso	11	0.5	7.9	0.5

1. CTCAE v 4

2. Incluidas astenia y fatiga.

3. Incluidos dolor musculoesquelético y dolor en las extremidades.

4. Incluidos rinofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, sinusitis, rinitis, faringitis y laringitis.

#### Estudio PROSPER (NCT02003924): XTANDI en comparación con placebo en pacientes con CPRC no metastásico

El estudio PROSPER inscribió a 1401 pacientes con CPRC no metastásico, de los cuales 1395 recibieron al menos una dosis de fármaco en estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 y recibieron XTANDI a una dosis de 160 mg una vez al día (N = 930) o placebo (N = 465). La mediana de duración del tratamiento en el momento del análisis fue de 18.4 meses (rango: 0.0 a 42 meses) con XTANDI y 11.1 meses (rango: 0.0 a 43 meses) con placebo.

En conjunto, 32 de los pacientes (3.4 %) que recibieron XTANDI murieron a causa de eventos adversos. Los motivos de la muerte con  $\geq 2$  pacientes incluyeron trastornos de las arterias coronarias (n = 7), muerte súbita (n = 2), arritmias cardíacas (n = 2), deterioro general de la salud física (n = 2), accidente cerebrovascular (n = 2) y neoplasia maligna secundaria (n = 5; un caso de cada una, leucemia mieloide aguda, neoplasia cerebral, mesotelioma, cáncer de pulmón de células pequeñas y neoplasia maligna de sitio primario desconocido). Tres de los pacientes (0.6 %) que recibieron placebo murieron a causa de eventos adversos de paro cardíaco (n = 1), insuficiencia ventricular izquierda (n = 1) y carcinoma pancreático (n = 1). Se notificaron reacciones adversas de grado 3 o superior en el 31 % de los pacientes tratados con XTANDI y el 23 % de los que recibieron placebo. Se informó que el 9.4 % de los pacientes tratados con XTANDI y el 6.0 % de los pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento con un evento adverso como razón principal. De estos, el evento adverso que más frecuentemente motivó la suspensión del tratamiento fue la aparición de fatiga, que afectó al 1.6 % de los pacientes tratados con XTANDI y a ninguno de los que recibieron placebo. Tabla 4 muestra las reacciones adversas notificadas en el estudio PROSPER que se produjeron con una frecuencia  $\geq 2$  % mayor en el grupo de XTANDI que en el grupo de placebo.

**Tabla 4. Reacciones adversas en el estudio PROSPER**

	XTANDI (N = 930)	Placebo (N = 465)

	<b>Grado 1-4<sup>1</sup></b> <b>(%)</b>	<b>Grado 3-4</b> <b>(%)</b>	<b>Grado 1-4</b> <b>(%)</b>	<b>Grado 3-4</b> <b>(%)</b>
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	9.6	0.2	3.9	0.2
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareos <sup>2</sup>	12	0.5	5.2	0
Dolor de cabeza	9.1	0.2	4.5	0
Trastornos cognitivos y de la atención <sup>3</sup>	4.6	0.1	1.5	0
<b>Trastornos vasculares</b>				
Sofocos	13	0.1	7.7	0
Hipertensión	12	4.6	5.2	2.2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	11	0.3	8.6	0
Estreñimiento	9.1	0.2	6.9	0.4
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Síndromes asténicos <sup>4</sup>	40	4.0	20	0.9
<b>Investigaciones</b>				
Pérdida de peso	5.9	0.2	1.5	0
<b>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</b>				
Fracturas <sup>5</sup>	9.8	2.0	4.9	1.7
Caída	11	1.3	4.1	0.6
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Ansiedad	2.8	0.2	0.4	0

1. CTCAE v 4

2. Incluye mareos y vértigo.

3. Incluye amnesia, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo y alteración de la atención.

4. Incluye astenia y fatiga.

5. Incluye todas las fracturas óseas de todos los lugares.

### Anomalías en los análisis clínicos

En los estudios AFFIRM y PREVAIL en el CPRC metastásico, se observó neutropenia de grado 1-4 en el 15 % de los pacientes que recibieron XTANDI (1 % de grado 3-4) y en el 6 % de los que recibieron placebo (0.5 % de grado 3-4).

Tabla 5 muestra las anomalías en los análisis clínicos que se produjeron en el  $\geq 5$  % de los pacientes, y con mayor frecuencia ( $> 2$  %) en el grupo de XTANDI en comparación con placebo en el estudio PROSPER.

**Tabla 5. Anomalías en los análisis clínicos en PROSPER**

	<b>XTANDI</b> <b>(N = 930)</b>		<b>Placebo</b> <b>(N = 465)</b>	
	<b>Grado 1-4</b> <b>(%)</b>	<b>Grado 3-4</b> <b>(%)</b>	<b>Grado 1-4</b> <b>(%)</b>	<b>Grado 3-4</b> <b>(%)</b>
<b>Hematología</b>				
Neutropenia	8.2	0.5	5.4	0.2
<b>Bioquímica</b>				
Hiponatremia	16	1.3	8.8	1.5
Hiperglucemia	78	2.9	73	1.3
Hipermagnesemia	26	0	21	0

## Hipertensión

En los estudios AFFIRM y PREVAIL en el CPRC metastásico se observó hipertensión en el 11 % de los pacientes que recibieron XTANDI y en el 4 % de los que recibieron placebo. Los antecedentes médicos de hipertensión entre los dos grupos eran similares. La hipertensión indujo el abandono del estudio en menos del 1 % de los pacientes de cada grupo. En el estudio PROSPER en el CPRC metastásico se observó hipertensión en el 12 % de los pacientes que recibieron XTANDI y en el 5 % de los que recibieron placebo.

## 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso posterior a la aprobación de XTANDI se identificaron las siguientes reacciones adversas adicionales. Dado que estas reacciones han sido informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular la frecuencia de forma fiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

*En todo el cuerpo:* hipersensibilidad (edema de la cara, la lengua, los labios o la faringe)

*Trastornos gastrointestinales:* vómitos

*Trastornos neurológicos:* síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* erupción

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Fármacos que inhiben CYP2C8

La coadministración de un inhibidor potente de CYP2C8 (gemfibrozilo) produjo un aumento de 2.2 veces en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC) combinada de la enzalutamida más la N-desmetilenzalutamida. Si es posible, se debe evitar la coadministración de XTANDI con inhibidores potentes de CYP2C8. Si no es posible evitar la coadministración de XTANDI con un inhibidor potente de CYP2C8, reduzca la dosis de XTANDI [*consulte Posología y forma de administración (2.2) y Farmacología clínica (12.3)*].

### 7.2 Fármacos que inducen CYP3A4

La coadministración de rifampina (inductor potente de CYP3A4 e inductor moderado de CYP2C8) disminuyó la ABC combinada de la enzalutamida más la N-desmetilenzalutamida en un 37 %. La coadministración de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina) con XTANDI debería evitarse, de ser posible. La hierba de San Juan podría disminuir la exposición a la enzalutamida y debería evitarse. Si no es posible evitar la coadministración de un inductor potente de CYP3A4 con XTANDI, aumente la dosis de XTANDI [*consulte Posología y forma de administración (2.2) y Farmacología clínica (12.3)*].

### 7.3 Efecto de XTANDI sobre las enzimas metabolizadoras de fármacos

La enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19 en los seres humanos. En estado de equilibrio, XTANDI redujo la exposición plasmática al midazolam (sustrato de CYP3A4), la warfarina (sustrato de CYP2C9) y el omeprazol (sustrato de CYP2C19). Deberá evitarse la administración concomitante de XTANDI con fármacos de índice terapéutico estrecho que son metabolizados por CYP3A4 (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús y tacrolimús), CYP2C9 (p. ej., fenitoína, warfarina) y CYP2C19 (p. ej., S-mefenitoína, clopidogrel), ya que la enzalutamida puede disminuir la exposición a los mismos. Si no es posible evitar la coadministración con warfarina, debe vigilarse además el IIN [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XTANDI en las mujeres. De acuerdo con estudios reproductivos y el mecanismo de acción en animales, XTANDI puede ser perjudicial para el feto y provocar la pérdida del embarazo. No hay datos sobre el uso de XTANDI en mujeres embarazadas. En estudios reproductivos en animales, la administración de enzalutamida por vía oral en ratones gestantes durante la organogénesis provocó efectos adversos en el desarrollo a dosis más bajas que la dosis máxima recomendada en seres humanos (*ver Datos*). No se debe administrar XTANDI a mujeres que están o que podrían quedar embarazadas [*consulte Presentación/conservación y manejo (16)*].

#### Datos

##### *Datos de estudios en animales*

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embriofetal en ratones, la enzalutamida fue tóxica en dosis de 10 o 30 mg/kg/día administradas por vía oral a lo largo del período de organogénesis (días 6-15 de la gestación). Se observó letalidad embriofetal (aumento de las pérdidas posimplantación y reabsorciones) y disminución de la distancia anogenital en dosis  $\geq 10$  mg/kg/día, y paladar hendido y ausencia de hueso palatino en dosis de 30 mg/kg/día. En dosis de 30 mg/kg/día se observó toxicidad materna. Las dosis evaluadas en ratones (1, 10 y 30 mg/kg/día) produjeron exposiciones sistémicas (ABC) aproximadamente 0.04, 0.4 y 1.1 veces, respectivamente, las exposiciones en pacientes. La administración de enzalutamida a lo largo del período de organogénesis (días 6-18 de la gestación) no causó toxicidad en el desarrollo en conejos en niveles de dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 0.4 veces las exposiciones en pacientes según el ABC).

En un estudio farmacocinético en ratas preñadas con una sola administración de enzalutamida por vía oral de 30 mg/kg en el día 14 de la gestación, la enzalutamida y/o sus metabolitos estaban presentes en el feto a una  $C_{\text{máx}}$  que era aproximadamente 0.3 veces la concentración hallada en el plasma materno, y ocurría 4 horas después de la administración.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XTANDI en las mujeres. No existe información disponible sobre la presencia de XTANDI en la leche humana, los efectos del fármaco en el bebé amamantado o los efectos del fármaco sobre la producción de leche. La enzalutamida y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche de las ratas lactantes (*ver Datos*).

#### Datos

Después de una sola administración por vía oral en ratas lactantes en el día 14 después del nacimiento, la enzalutamida y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche a una  $C_{\text{máx}}$  que era 4 veces superior a las concentraciones en el plasma, y ocurrió 4 horas después de la administración.

## 8.3 Hombres y mujeres con capacidad para concebir

### Anticonceptivos

#### *Hombres*

De acuerdo con los hallazgos en estudios reproductivos en animales, advierta a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad para concebir que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con XTANDI y por 3 meses después de la última dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

### Infertilidad

#### *Hombres*

Basado en estudios en animales, XTANDI puede afectar la fertilidad de los hombres con capacidad para concebir [*consulte Toxicología no clínica (13.1)*].

## 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de XTANDI en pacientes pediátricos.

## 8.5 Uso geriátrico

De los 2784 pacientes que recibieron XTANDI en cuatro ensayos clínicos controlados aleatorizados, el 79 % tenía 65 años o más y el 36 %, 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes. En otras experiencias clínicas notificadas no se identificaron diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes; sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que algunas personas mayores presenten una mayor sensibilidad.

## 8.6 Pacientes con disfunción renal

No se ha llevado a cabo ningún estudio específico con XTANDI en la disfunción renal. El análisis farmacocinético poblacional con datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes con CPRC metastásico y voluntarios sanos no reveló ninguna diferencia significativa entre el aclaramiento de la enzalutamida de pacientes con disfunción renal preexistente de leve a moderada ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{aclaramiento de creatinina [CrCL]} \leq 89 \text{ ml/min}$ ) y los pacientes y voluntarios que tenían una función renal normal al inicio ( $\text{CrCL} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). No se requiere ajustar la dosis inicial de pacientes que tengan disfunción renal de leve a moderada. No se ha evaluado la disfunción renal grave ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) ni la nefropatía terminal [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

## 8.7 Pacientes con disfunción hepática

En ensayos específicos sobre disfunción hepática se comparó la exposición sistémica combinada de la enzalutamida más la N-desmetilenzalutamida en voluntarios que tenían disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C según Child-Pugh, respectivamente) al inicio con la de controles sanos que tenían una función hepática normal. La ABC combinada de la enzalutamida y la N-desmetilenzalutamida de los voluntarios con disfunción hepática leve, moderada o grave al inicio fue similar a la de los voluntarios con función hepática normal. No se requiere ajustar la dosis inicial de pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave al inicio [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

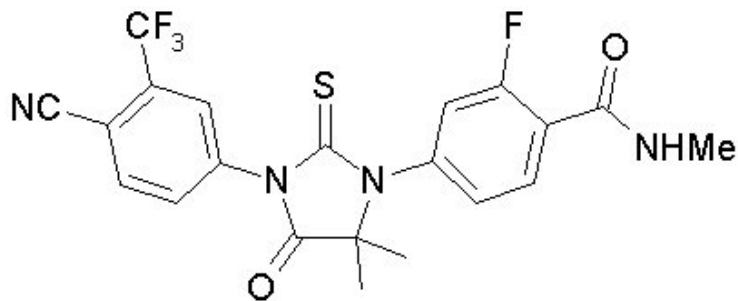
## 10 SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, interrumpa el tratamiento con XTANDI e inicie medidas de apoyo general teniendo en cuenta la semivida del fármaco (5.8 días). En un estudio de aumento escalonado de la dosis, no se comunicó ninguna convulsión con dosis diarias  $\leq 240 \text{ mg}$ ; sin embargo, se notificaron 3 convulsiones, una por cada una de las siguientes dosis: 360, 480 y 600 mg al día. Es posible que los pacientes corran un mayor riesgo de convulsiones después de una sobredosis.

## 11 DESCRIPCIÓN

La enzalutamida es un inhibidor de los receptores de andrógenos. Su nombre químico es 4-{3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il}-2-fluoro-N-metilbenzamida.

Su peso molecular es 464.44 y su fórmula molecular es  $C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$ . Su fórmula estructural es:



La enzalutamida es un sólido blanco cristalino no higroscópico. Es prácticamente insoluble en agua.

XTANDI se presenta en cápsulas de gelatina blanda llenas de líquido para administración por vía oral. Cada cápsula contiene 40 mg de enzalutamida en solución de polioxilglicéridos del caprilcaproílo. Los excipientes son: polioxilglicéridos de caprilcaproílo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, gelatina, solución de sorbitol sorbitán, glicerina, agua purificada, dióxido de titanio y óxido de hierro negro.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

La enzalutamida es un inhibidor de los receptores de andrógenos que actúa en distintas etapas de la vía de señalización de los receptores de andrógenos. Se ha demostrado que la enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a sus receptores y, como consecuencia, inhibe la translocación nuclear de los receptores de andrógenos y su interacción con el ADN. Uno de los principales metabolitos, la N-desmetilenzalutamida, presentó una actividad *in vitro* similar a la de la enzalutamida. La enzalutamida redujo la proliferación e indujo la muerte de células de cáncer de próstata *in vitro*, y redujo el volumen tumoral en un modelo murino de xenotrasplante de cáncer de próstata.

### 12.2 Farmacodinamia

#### Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de la enzalutamida en dosis de 160 mg/día en estado de equilibrio sobre el intervalo QTc en 796 pacientes con CPRC metastásico. Según el método de corrección de Fridericia no se observaron diferencias grandes (es decir, mayores de 20 ms) en la media de la variación del intervalo QT respecto al valor basal entre los pacientes tratados con XTANDI y los que recibieron placebo. Sin embargo, dadas las limitaciones del diseño del estudio, no se puede descartar la posibilidad de que la enzalutamida produzca pequeños aumentos (es decir, menos de 10 ms) del intervalo QTc medio.

### 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de la enzalutamida y su metabolito activo principal (N-desmetilenzalutamida) se evaluaron en pacientes con CPRC metastásico y voluntarios varones sanos. La farmacocinética de la enzalutamida en plasma se puede describir satisfactoriamente mediante un modelo bicompartimental lineal con absorción de primer orden.

## Absorción

Tras la administración por vía oral (XTANDI 160 mg diarios) a pacientes con CPRC metastásico, la mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar las máximas concentraciones de enzalutamida en plasma ( $C_{\text{máx}}$ ) es de 1 hora (rango: 0.5 a 3 horas). En estado de equilibrio, las medias de los valores de  $C_{\text{máx}}$  en plasma de la enzalutamida y la N-desmetilenzalutamida son de 16.6  $\mu\text{g/ml}$  (CV: 23 %) y 12.7  $\mu\text{g/ml}$  (CV: 30 %), respectivamente; las medias de los valores mínimos en plasma previos a la dosis son de 11.4  $\mu\text{g/ml}$  (CV: 26 %) y 13.0  $\mu\text{g/ml}$  (CV: 30 %), respectivamente.

Con el esquema de administración diario, la enzalutamida alcanza el estado de equilibrio alrededor del día 28 y se acumula en una concentración aproximadamente 8.3 veces mayor de la observada con una dosis única. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones de enzalutamida en plasma son bajas (media del cociente máximo-mínimo: 1.25). En estado de equilibrio, la enzalutamida presentó una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis a lo largo del rango de dosis diarias de 30 a 360 mg.

Se administró una única dosis de 160 mg de XTANDI por vía oral a voluntarios sanos junto con una comida rica en grasa o en ayunas. La presencia de comida con alto contenido de grasas no alteró el ABC de la enzalutamida ni el de la N-desmetilenzalutamida. Los resultados se resumen en Figura 1.

## Distribución y unión a proteínas

La media del volumen aparente de distribución (V/F) de la enzalutamida en pacientes después de una única dosis oral es de 110 l (CV: 29 %).

Entre el 97 % y el 98 % de la enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. La N-desmetilenzalutamida está unida a las proteínas plasmáticas en un 95 %. *In vitro*, no se observó ningún desplazamiento de la unión a proteínas entre la enzalutamida y otros fármacos de alta afinidad por las proteínas (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) en concentraciones de importancia clínica.

## Metabolismo

Se analizaron muestras de plasma para detectar la enzalutamida y sus metabolitos hasta 77 días después de la administración de una dosis oral única de 160 mg de  $^{14}\text{C}$ -enzalutamida. La enzalutamida, la N-desmetilenzalutamida y un importante metabolito inactivo de ácido carboxílico integraron el 88 % de la radiactividad del  $^{14}\text{C}$  en plasma, lo que representó el 30 %, 49 % y 10 %, respectivamente, del  $\text{ABC}_{0-\text{inf}}$  total de  $^{14}\text{C}$ .

*In vitro*, la enzalutamida es metabolizada por las enzimas humanas CYP2C8 y CYP3A4. Los datos *in vivo* e *in vitro* indican que CYP2C8 es la principal responsable de la formación del metabolito activo (N-desmetilenzalutamida). Los datos *in vitro* sugieren que la carboxilesterasa 1 metaboliza la N-desmetilenzalutamida y la enzalutamida al metabolito inactivo de ácido carboxílico.

*In vitro*, la N-desmetilenzalutamida no es un sustrato de las enzimas humanas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5.

## Eliminación

La enzalutamida se elimina principalmente a través del metabolismo hepático. Después de la administración de una dosis oral única de 160 mg de  $^{14}\text{C}$ -enzalutamida, el 85 % de la radiactividad se recupera al cabo de 77 días: el 71 % se recupera en la orina (con cantidades mínimas de enzalutamida y N-desmetilenzalutamida) y el 14 % en las heces (0.4 % de la dosis en forma de enzalutamida inalterada y 1 % en forma de N-desmetilenzalutamida).

La media del aclaramiento aparente (CL/F) de la enzalutamida en pacientes después de una única dosis oral es de 0.56 l/h (rango: 0.33 a 1.02 l/h).

La media de la semivida ( $t_{1/2}$ ) terminal de la enzalutamida en pacientes después de una única dosis oral es de 5.8 días (rango: 2.8 a 10.2 días). Después de una única dosis oral de 160 mg de enzalutamida en voluntarios sanos, la media de  $t_{1/2}$  terminal de la N-desmetilenzalutamida es aproximadamente 7.8 a 8.6 días.

## **Farmacocinética en poblaciones especiales**

### Disfunción renal:

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético poblacional (basado en la función renal preexistente) con datos procedentes de 59 voluntarios varones sanos y 926 pacientes con CPRC metastásico inscritos en ensayos clínicos, de los cuales 512 tenían una función renal normal ( $\text{CrCL} \geq 90$  ml/min); 332, disfunción renal leve ( $\text{CrCL}$  de 60 a  $< 90$  ml/min); 88, disfunción renal moderada ( $\text{CrCL}$  de 30 a  $< 60$  ml/min), y 1, disfunción renal grave ( $\text{CrCL} < 30$  ml/min). El aclaramiento aparente de la enzalutamida en pacientes con disfunción renal preexistente de leve a moderada ( $\text{CrCL}$  de 30 a  $< 90$  ml/min) fue similar al de los pacientes y voluntarios con función renal normal. No se puede determinar el efecto posible de la disfunción renal grave o la nefropatía terminal sobre la farmacocinética de la enzalutamida, ya que solo se dispone de datos clínicos y farmacocinéticos de un solo paciente [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

### Disfunción hepática:

Se examinó la farmacocinética en plasma de la enzalutamida y la N-desmetilenzalutamida en voluntarios con función hepática normal ( $N = 22$ ) y disfunción hepática preexistente leve ( $N = 8$ , clase A según Child-Pugh), moderada ( $N = 8$ , clase B según Child-Pugh) o grave ( $N = 8$ , clase C según Child-Pugh). Se administró XTANDI en una única dosis de 160 mg. La ABC combinada de la enzalutamida y la N-desmetilenzalutamida de los voluntarios con disfunción hepática leve, moderada o grave al inicio fue similar a la de los voluntarios con función hepática normal. Los resultados se resumen en Figura 1 [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

### Peso corporal y edad:

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que el peso (rango: 46 a 163 kg) y la edad (rango: 41 a 92 años) no tienen una influencia clínicamente significativa en la exposición a la enzalutamida.

### Sexo:

No se ha evaluado el efecto del sexo sobre la farmacocinética de la enzalutamida.

### Raza:

La mayoría (74 %) de los pacientes tratados con XTANDI en los ensayos clínicos aleatorizados eran de raza blanca. Según los datos farmacocinéticos procedentes de estudios en pacientes japoneses y chinos con cáncer de próstata, no hubo diferencias clínicamente importantes en la exposición entre las poblaciones. No hay datos suficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de la enzalutamida en otras razas.

## **Interacciones farmacológicas**

### Efecto de otros fármacos sobre XTANDI:

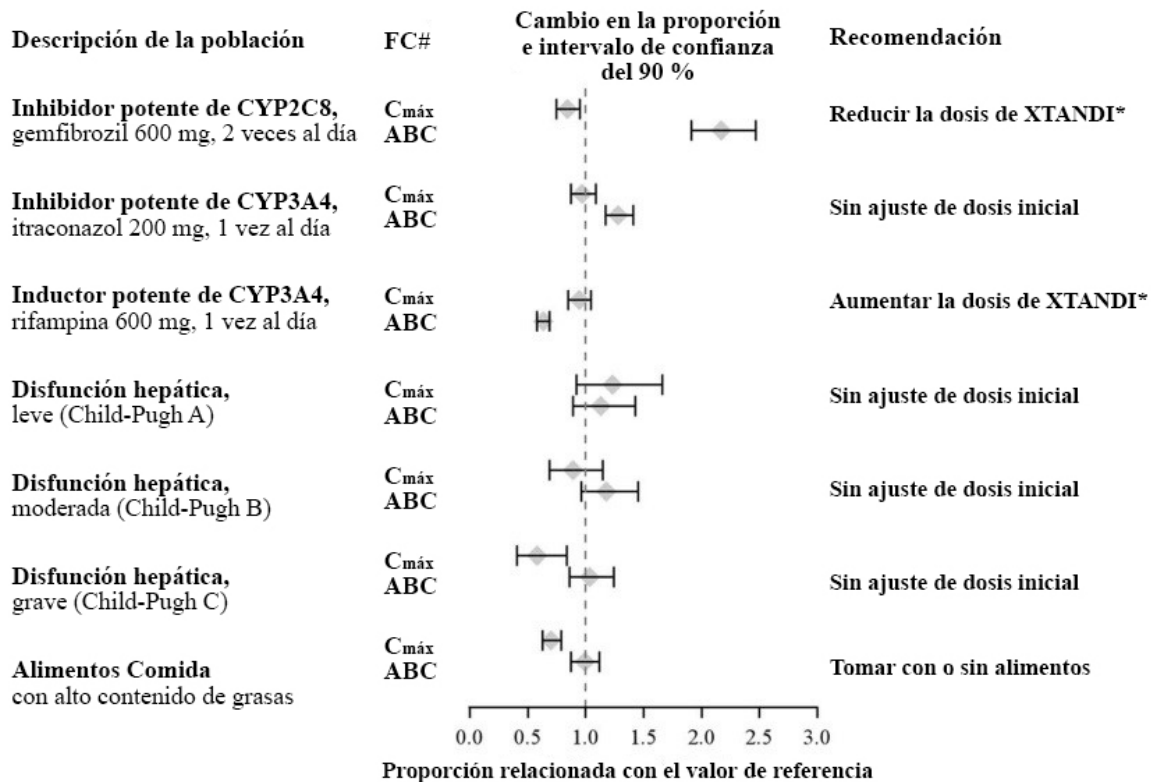
En un ensayo de interacciones farmacológicas efectuado en voluntarios sanos, se administró una única dosis oral de 160 mg de XTANDI sola o después de múltiples dosis orales de gemfibrozilo (inhibidor potente de CYP2C8). El gemfibrozilo produjo un aumento de 2.2 veces en el  $\text{ABC}_{0-\text{inf}}$  de la enzalutamida más la N-desmetilenzalutamida y un efecto mínimo sobre la  $C_{\text{máx}}$ . Los resultados se resumen en Figura 1 [*consulte Posología y forma de administración (2.2) e Interacciones farmacológicas (7.1)*].

En un ensayo de interacciones farmacológicas efectuado en voluntarios sanos, se administró una única dosis oral de 160 mg de XTANDI sola o después de múltiples dosis orales de rifampina (inductor potente de CYP3A4 y moderado de



CYP2C8). La rifampina produjo una disminución del 37 % en el  $ABC_{0-inf}$  de la enzalutamida más N-desmetilenzalutamida y ningún efecto sobre la  $C_{m\acute{a}x}$ . Los resultados se resumen en Figura 1 [consulte Posología y forma de administración (2.2) e Interacciones farmacológicas (7.2)].

En un ensayo de interacciones farmacológicas en voluntarios sanos, se administró una única dosis oral de 160 mg de XTANDI sola o después de múltiples dosis orales de itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4). El itraconazol produjo un aumento de 1.3 veces en el  $ABC_{0-inf}$  de la enzalutamida más N-desmetilenzalutamida y ningún efecto sobre la  $C_{m\acute{a}x}$ . Los resultados se resumen en Figura 1.



# Los parámetros FC ( $C_{m\acute{a}x}$  y  $ABC_{0-inf}$ ) corresponden a la enzalutamida más la N-desmetilenzalutamida en todos los casos menos en el ensayo sobre los efectos de los alimentos, que corresponden a la enzalutamida sola.

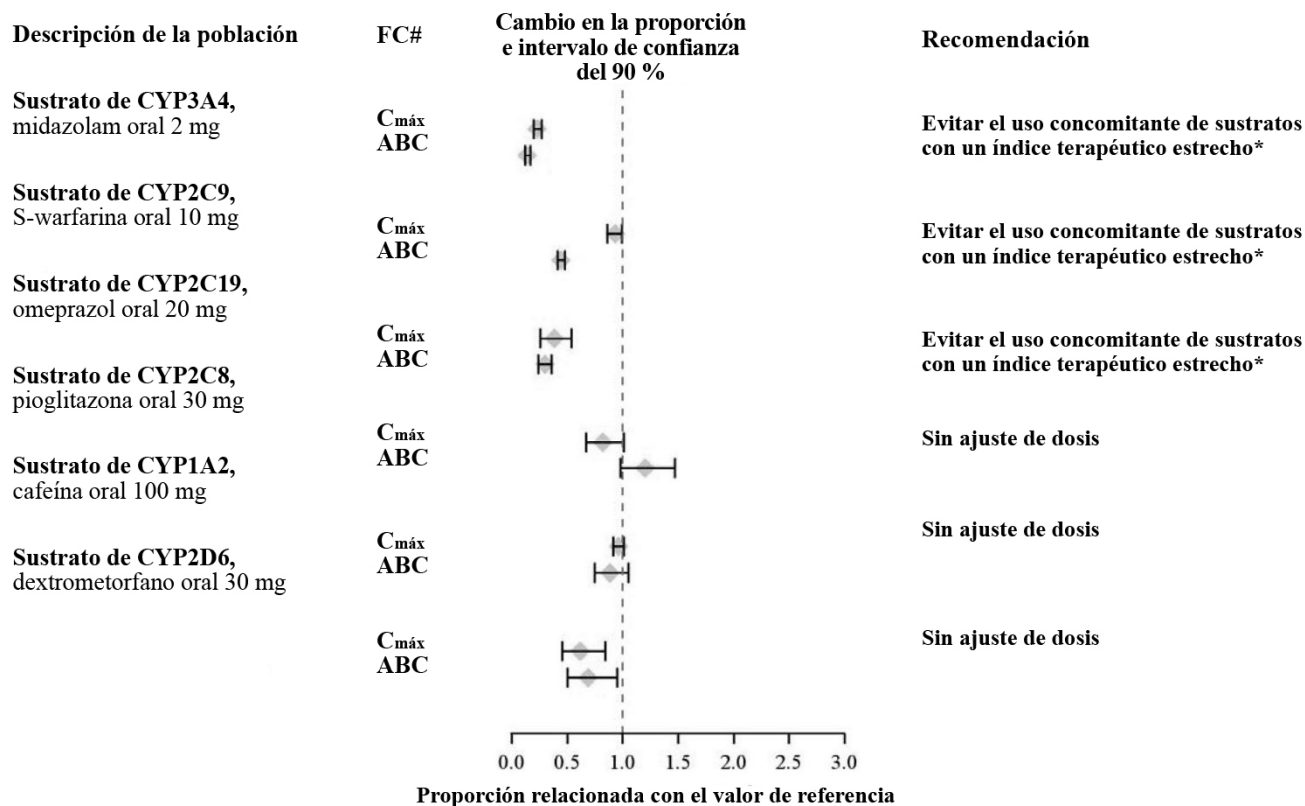
\* Consulte Posología y forma de administración (2.2).

**Figura 1. Efectos de otros fármacos y factores intrínsecos/extrínsecos sobre XTANDI**

#### Efecto de XTANDI sobre otros fármacos:

En un ensayo *in vivo* sobre interacciones farmacológicas fenotípicas con mezclas de fármacos realizado en pacientes con CPRC metastásico, se administró una única dosis oral de una mezcla de sustratos sonda de CYP (para CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4) antes de XTANDI y de manera concomitante (después de administrar 160 mg al día durante al menos 55 días). Los resultados se resumen en Figura 2. Los resultados demostraron que, *in vivo* y en estado de equilibrio, XTANDI es un inductor potente de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19 [consulte Interacciones farmacológicas (7.3)]. XTANDI no produjo cambios clínicamente importantes en la exposición al sustrato de CYP2C8.

En un ensayo *in vivo* sobre interacciones farmacológicas fenotípicas con mezclas de fármacos realizado en pacientes con CPRC, se administró una única dosis oral de una mezcla de sustratos sonda de CYP para CYP1A2 y CYP2D6 antes de XTANDI y de manera concomitante (después de administrar 160 mg al día durante al menos 49 días). Los resultados se resumen en Figura 2. Los resultados demostraron que, *in vivo* y en estado de equilibrio, XTANDI no produjo cambios clínicamente significativos en la exposición a los sustratos de CYP1A2 o CYP2D6.



\*Consulte Interacciones farmacológicas (7.3).

**Figura 2. Efecto de XTANDI sobre otros fármacos**

*In vitro*, la enzalutamida, la N-desmetilenzalutamida y el principal metabolito inactivo de ácido carboxílico inhibieron directamente múltiples enzimas del CYP, entre estas CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5; sin embargo, en datos clínicos subsiguientes se demostró que XTANDI es un inductor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 y que no produjo ningún efecto clínicamente significativo en CYP2C8 (consulte Figura 2). *In vitro*, la enzalutamida inhibió CYP1A2 de forma dependiente del tiempo.

En estudios *in vitro* se demostró que la enzalutamida induce CYP2B6 y CYP3A4 y que no induce CYP1A2 en concentraciones de importancia terapéutica.

*In vitro*, la enzalutamida, la N-desmetilenzalutamida y el principal metabolito inactivo de ácido carboxílico no son sustratos de la glicoproteína P humana. *In vitro*, la enzalutamida y la N-desmetilenzalutamida inhiben la glicoproteína P humana, mientras que el principal metabolito inactivo de ácido carboxílico no tiene este efecto.

*In vitro*, la enzalutamida y la N-desmetilenzalutamida no resultan ser sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM); sin embargo, la enzalutamida y N-desmetilenzalutamida inhiben la PRCM humana en concentraciones de importancia clínica.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogenia, mutagenia y afectación de la fertilidad

La administración de enzalutamida a 2 ratones macho y hembra con erupción transgénica por vía oral forzada todos los días durante 26 semanas no produjo un aumento en la incidencia de neoplasias a dosis de hasta 20 mg/kg/día.

La enzalutamida no presentó actividad mutágena en el ensayo de mutaciones bacterianas inversas (Ames); tampoco fue genotóxica en el ensayo *in vitro* de mutaciones del gen de la timidina-cinasa (Tk) en linfoma de ratón ni en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón.

Las observaciones preclínicas de los estudios toxicológicos de dosis reiteradas, que concordaron con la actividad farmacológica de la enzalutamida, sugieren que el tratamiento con XTANDI podría deteriorar la fertilidad masculina. En un estudio de 26 semanas realizado con ratas, se observó atrofia de la próstata y las vesículas seminales con dosis  $\geq 30$  mg/kg/día (equivalente a la exposición humana en función del ABC). En estudios de 4, 13 y 39 semanas realizados con perros, se observaron hipoespermatogénesis y atrofia de la próstata y los epidídimos con dosis  $\geq 4$  mg/kg/día (0.3 veces la exposición humana en función del ABC).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y la seguridad de XTANDI en 4692 pacientes con CPRC se demostraron en cuatro ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos. Todos los pacientes seguían recibiendo tratamiento con GnRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral previa. Se permitió a los pacientes continuar o iniciar un tratamiento con glucocorticoides, aunque esto no era obligatorio.

### Estudio AFFIRM (NCT00974311): XTANDI en comparación con placebo en el CPRC metastásico posterior a la quimioterapia

En el estudio AFFIRM, se aleatorizó en una proporción 2:1 a 1199 pacientes que habían recibido previamente quimioterapia con docetaxel para recibir XTANDI por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 800) o un placebo por vía oral una vez al día (N = 399). El tratamiento en estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiográfica, aparición de un evento de origen óseo o progresión clínica), el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, aparición de toxicidad inadmisibles o retiro del ensayo. Se excluyó del ensayo a pacientes que tenían antecedentes de convulsiones; tomaban medicamentos que han demostrado disminuir el umbral convulsivo, o presentaban otros factores de riesgo de convulsiones [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Los siguientes datos demográficos y características basales de la enfermedad de los pacientes estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 69 años (rango: 41-92), y la distribución racial fue: 92.7 % de raza blanca, 3.9 % de raza negra, 1.1 % de raza asiática y 2.1 % otra. El 92 % de los pacientes presentaba una puntuación de 0-1 en la escala ECOG de estado funcional y el 28 % presentaba una puntuación media  $\geq 4$  en el cuestionario breve del dolor (Brief Pain Inventory). El 91 % de los pacientes tenía metástasis óseas y el 23 % presentaba afectación visceral en el pulmón y/o el hígado. En el momento de ingreso en el estudio, el 59 % de los pacientes presentaba evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad y el 41 % presentaba progresión únicamente del APE. Todos los pacientes habían recibido previamente tratamiento con docetaxel, y el 24 % había recibido dos tratamientos antineoplásicos por quimioterapia. Durante el ensayo, el 48 % de los pacientes del grupo de XTANDI y el 46 % de los del grupo de placebo recibieron glucocorticoides.

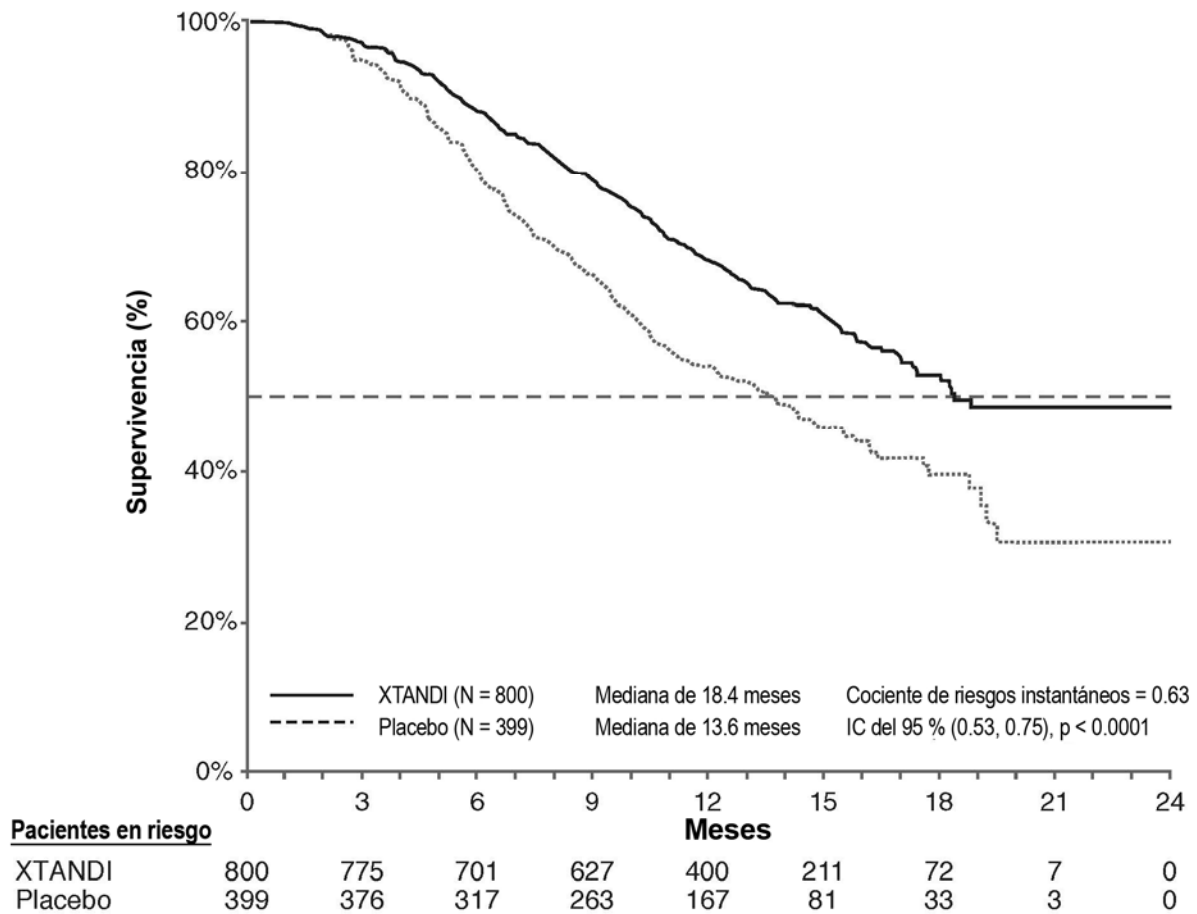
Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global en el análisis intermedio prespecificado en el momento de 520 muertes en los pacientes del grupo de XTANDI en comparación con los pacientes del grupo de placebo (Tabla 6 y Figura 3).

**Tabla 6. Supervivencia global de los pacientes tratados con XTANDI o placebo en el estudio AFFIRM**

	<b>XTANDI (N = 800)</b>	<b>Placebo (N = 399)</b>
Número de muertes (%)	308 (38.5)	212 (53.1)
Mediana de la supervivencia, meses (IC del 95%)	18.4 (17.3, NA)	13.6 (11.3, 15.8)
Valor de $p^1$	p < 0.0001	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %)²	0.63 (0.53, 0.75)	

NA: no alcanzado.

1. El valor de  $p$  se obtiene a partir de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación basal del estado funcional en la escala ECOG (0-1 frente a 2) y la media de la puntuación basal para el dolor (puntuación  $< 4$  frente a  $\geq 4$  en el BPI-SF).
2. El cociente de riesgos instantáneos se obtuvo a partir de un modelo de riesgos proporcionales estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos  $< 1$  favorece a XTANDI.



**Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en el estudio AFFIRM**

### **Estudio PREVAIL (NCT01212991): XTANDI en comparación con placebo en el CPRC metastásico sin quimioterapia previa**

En el estudio PREVAIL, se aleatorizó a 1717 pacientes sin quimioterapia previa en una proporción 1:1 para recibir XTANDI por vía oral en dosis de 160 mg una vez al día (N = 872) o un placebo por vía oral una vez al día (N = 845). Se aceptó a pacientes con metástasis viscerales; pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca de leve a moderada (clase I o II según la NYHA), y pacientes que recibían medicamentos para disminuir el umbral de convulsiones. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de convulsiones o con afecciones que pudieran predisponer a convulsiones, y a los pacientes con dolor moderado o intenso debido al cáncer de próstata. El tratamiento en estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiográfica, aparición de un evento de origen óseo o progresión clínica), el inicio de un nuevo tratamiento de quimioterapia antineoplásica o fármaco experimental, aparición de toxicidad inadmisibles o retiro del ensayo. Se evaluaron la supervivencia global y la supervivencia sin progresión radiográfica (SSPr). La progresión radiográfica se evaluó mediante estudios de imagen consecutivos y se definió como identificación por gammagrafía ósea de 2 o más nuevas lesiones óseas con confirmación por los criterios PCCTWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) y/o RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v 1.1 de progresión de las

lesiones de tejidos blandos. El análisis primario de la SSPr empleó evaluaciones radiográficas de progresión revisadas por una entidad central.

Las características basales de la enfermedad y los datos demográficos de los pacientes estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento en el momento de ingreso en el estudio. La mediana de la edad fue de 71 años (rango: 42-93) y la distribución racial fue de 77 % blanca, 10 % asiática, 2 % negra y 11 % de otras razas. La puntuación de estado funcional según la escala ECOG fue de 0 para el 68 % de los pacientes y 1 para el 32 % restante. La evaluación del dolor basal fue de 0-1 (asintomático) en el 67 % de los pacientes y 2-3 (levemente sintomático) en el 32 % de los pacientes, según el Brief Pain Inventory Short Form (peor dolor durante las últimas 24 horas en el momento de ingreso en el estudio). El 54 % de los pacientes presentaba evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad y el 43 % presentaba progresión únicamente del APE. El 12 % de los pacientes presentaba afectación visceral (pulmón y/o hígado). Durante el estudio, el 27 % de los pacientes del grupo de XTANDI y el 30 % de los del grupo de placebo recibieron glucocorticoides por una diversidad de razones.

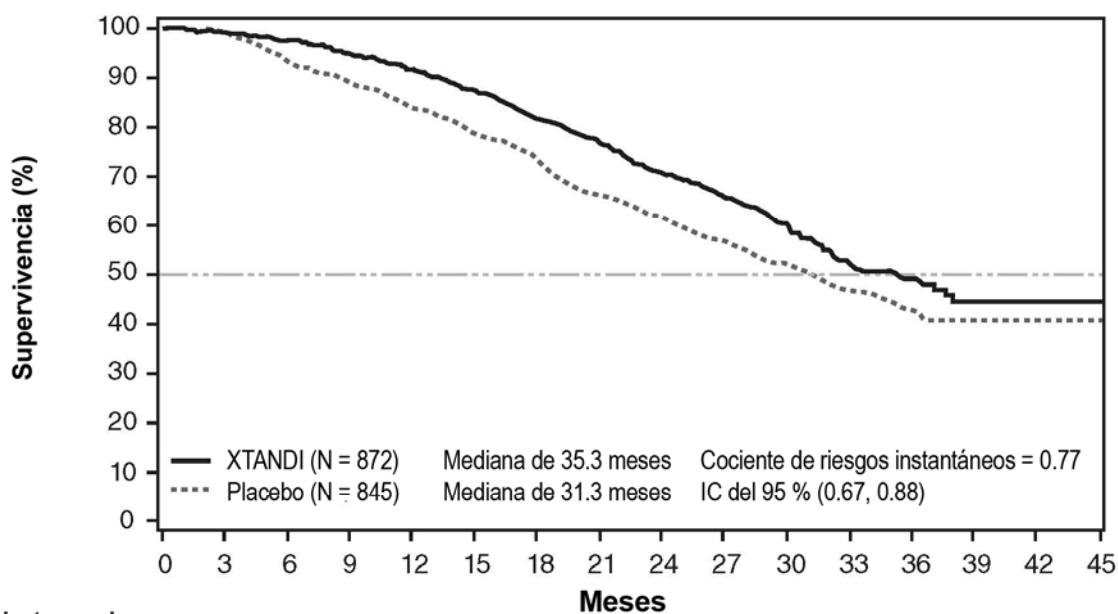
Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global en el análisis intermedio preespecificado, realizado después de 540 muertes en los pacientes tratados con XTANDI en comparación con los que recibieron placebo (Tabla 6). El 40 % de los pacientes tratados con XTANDI y el 70 % de los que tomaron placebo recibieron tratamientos subsiguientes contra el CPRC metastásico que pueden prolongar la supervivencia global. Se realizó un análisis de la supervivencia actualizado cuando se observaron 784 muertes. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 31 meses. Los resultados de este análisis fueron semejantes a los obtenidos en el análisis intermedio preespecificado (Tabla 7, Figura 4). En el análisis actualizado, el 52 % de los pacientes tratados con XTANDI y el 81 % de los pacientes tratados con placebo habían recibido tratamientos posteriores que podrían prolongar la supervivencia global en el CPRC metastásico. XTANDI se utilizó como tratamiento posterior en el 2 % de los pacientes tratados con XTANDI y el 29 % de los que recibieron placebo.

**Tabla 7. Supervivencia global de los pacientes tratados con XTANDI o placebo en el estudio PREVAIL**

	<b>XTANDI (N = 872)</b>	<b>Placebo (N = 845)</b>
<b>Análisis intermedio preespecificado<sup>1</sup></b>		
Número de muertes (%)	241 (28)	299 (35)
Mediana de la supervivencia, meses (IC del 95 %)	32.4 (30.1, NA)	30.2 (28.0, NA)
Valor de $p^2$	$p < 0.0001$	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) <sup>3</sup>	0.71 (0.60, 0.84)	
<b>Análisis de la supervivencia actualizado<sup>4</sup></b>		
Número de muertes (%)	368 (42)	416 (49)
Mediana de la supervivencia, meses (IC del 95 %)	35.3 (32.2, NA)	31.3 (28.8, 34.2)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) <sup>3</sup>	0.77 (0.67, 0.88)	

NA: no alcanzado.

1. La fecha de corte de los datos es el 16 de septiembre de 2013.
2. El valor de  $p$  se obtuvo a partir de una prueba de rangos logarítmicos no estratificada.
3. El cociente de riesgos instantáneos se obtuvo a partir de un modelo de riesgos proporcionales no estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos  $< 1$  favorece a XTANDI.
4. La fecha de corte de los datos es el 1 de junio de 2014. La cantidad prevista de muertes para el análisis final de supervivencia global fue de  $\geq 765$ .



**Pacientes en riesgo**

XTANDI	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Placebo	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

**Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en el estudio PREVAIL**

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SSPr en los pacientes tratados con XTANDI en comparación con los que recibieron placebo (Tabla 8, Figura 5).

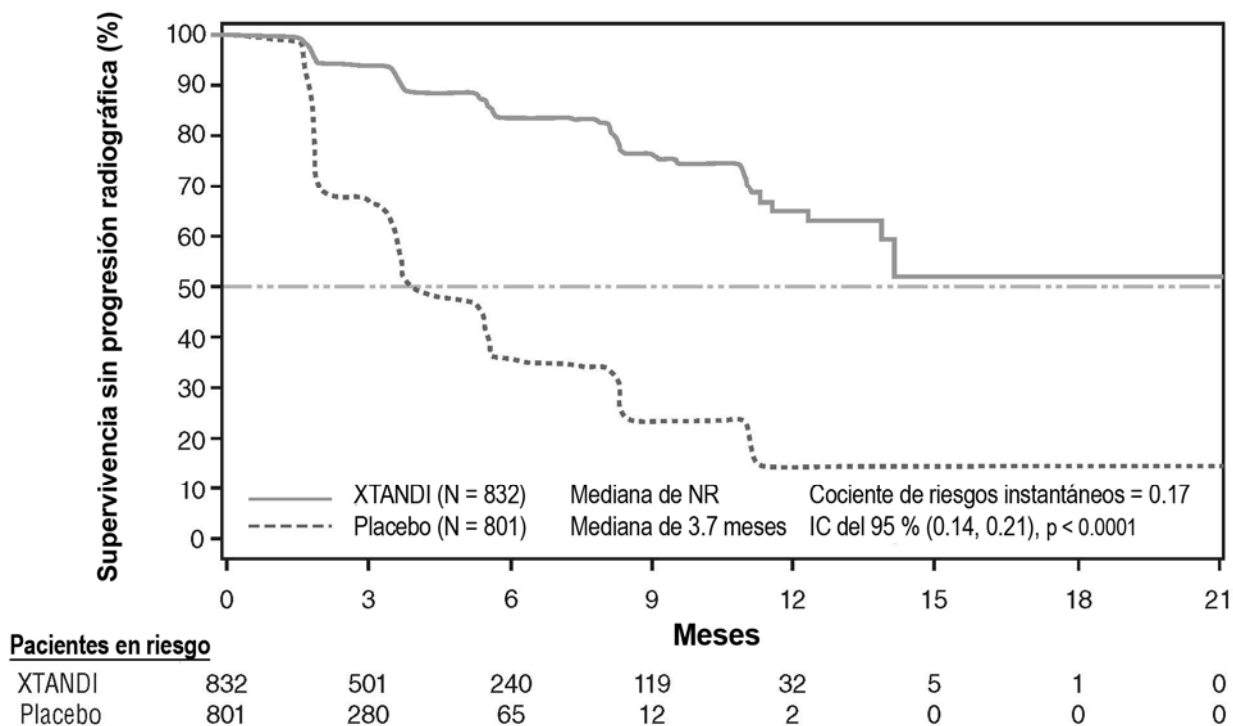
**Tabla 8. Supervivencia sin progresión radiográfica de los pacientes tratados con XTANDI o placebo en el estudio PREVAIL**

	<b>XTANDI (N = 832)</b>	<b>Placebo (N = 801)</b>
Número de progresiones o muertes (%)	118 (14)	320 (40)
Mediana de la SSPr (meses) (IC del 95 %)	NA (13.8, NA)	3.7 (3.6, 4.6)
Valor de $p^1$	$p < 0.0001$	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) <sup>2</sup>	0.17 (0.14, 0.21)	

NA: no alcanzado.

Aspecto: A la fecha de corte del análisis de SSPr, se había aleatorizado a 1633 pacientes.

1. El valor de  $p$  se obtuvo a partir de una prueba de rangos logarítmicos no estratificada.
2. El cociente de riesgos instantáneos se obtuvo a partir de un modelo de riesgos proporcionales no estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos  $< 1$  favorece a XTANDI.



**Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión radiográfica en el estudio PREVAIL**

El tiempo hasta el inicio de la quimioterapia antineoplásica se prolongó después del tratamiento con XTANDI: la mediana fue de 28.0 meses para los pacientes del grupo de XTANDI y de 10.8 meses para los del grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos = 0.35 [IC del 95 %: 0.30, 0.40],  $p < 0.0001$ ).

La mediana del tiempo hasta el primer evento de origen óseo fue de 31.1 meses para los pacientes del grupo de XTANDI y 31.3 meses para los del grupo de placebo [cociente de riesgos instantáneos = 0.72 (IC del 95 %: 0.61, 0.84),  $p < 0.0001$ ]. Un evento óseo se definió como la radioterapia ósea o cirugía ósea para el cáncer de próstata, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal, o cambio de tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo.

### **Estudio TERRAIN (NCT01288911): XTANDI en comparación con bicalutamida en el CPRC metastásico sin quimioterapia previa**

El estudio TERRAIN se realizó en 375 pacientes sin quimioterapia previa en una proporción 1:1 para recibir XTANDI por vía oral en dosis de 160 mg una vez al día (N = 184) o bicalutamida a una dosis de 50 mg una vez al día (N = 191). Se excluyó a los pacientes con antecedentes de convulsiones o con afecciones que pudieran predisponer a convulsiones, y a los pacientes con dolor moderado a intenso debido al cáncer de próstata. Los pacientes podían haber recibido bicalutamida con anterioridad, pero se excluyó a aquellos cuya enfermedad había avanzado luego de un tratamiento antiandrogénico previo (por ej., bicalutamida). El tratamiento en estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiográfica, un evento de origen óseo), el inicio de un tratamiento con un agente antineoplásico posterior, aparición de toxicidad inadmisibles o retiro del ensayo. La revisión central independiente (ICR) evaluó la progresión radiográfica de la enfermedad utilizando los criterios del Grupo de trabajo 2 de ensayos clínicos en cáncer de próstata y/o

los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v. 1.1) de progresión de las lesiones en tejidos blandos. La supervivencia sin progresión radiográfica (SSPr) se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiográfica evaluada por la ICR o la muerte, lo que ocurra primero.

Las características basales de la enfermedad y los datos demográficos de los pacientes estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento en el momento de ingreso en el estudio. La mediana de la edad fue de 71 años (rango: 48-96), y la distribución racial fue: 93 % de raza blanca, 5 % de raza negra, 1 % de raza asiática y 1% de otras razas. La puntuación de estado funcional según la escala ECOG fue de 0 para el 74 % de los pacientes y 1 para el 26 % restante. La evaluación del dolor basal fue de 0-1 (asintomático) en el 58 % de los pacientes y 2-3 (levemente sintomático) en el 36 % de los pacientes, según la pregunta 3 del *Brief Pain Inventory Short Form* (peor dolor durante las últimas 24 horas en el momento de ingreso en el estudio). El noventa y ocho por ciento de los pacientes tenían una evidencia objetiva de la progresión de la enfermedad al ingresar al estudio. El cuarenta y seis por ciento de los pacientes habían recibido tratamiento anterior con bicalutamida, mientras que ningún paciente había recibido tratamiento anterior con XTANDI.

Se demostró una mejoría de la SSPr en los pacientes tratados con XTANDI en comparación con los que recibieron bicalutamida (Tabla 9, Figura 6).

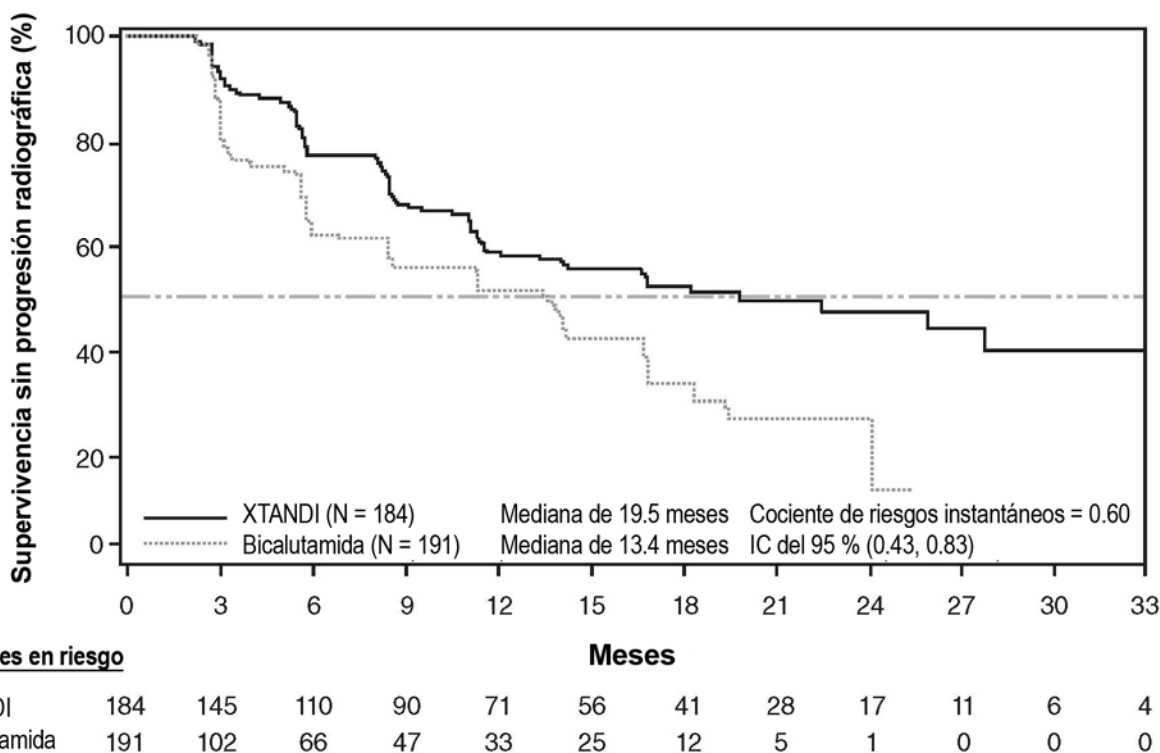
**Tabla 9. Supervivencia sin progresión radiográfica de los pacientes en el estudio TERRAIN**

	<b>XTANDI (N = 184)</b>	<b>Bicalutamida (N = 191)</b>
Número de progresiones o muertes (%)	72 (39)	74 (39)
Mediana de la SSPr (meses) (IC del 95 %)	19.5 (11.8, NA)	13.4 (8.2, 16.4)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) <sup>1</sup>	0.60 (0.43, 0.83)	

NA: no alcanzado.

1. El cociente de riesgos instantáneos se obtuvo a partir de un modelo de riesgos proporcionales no estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos < 1 favorece a XTANDI





**Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión radiográfica en el estudio TERRAIN**

### **Estudio PROSPER (NCT02003924): XTANDI en comparación con placebo en el CPRC no metastásico**

El estudio PROSPER inscribió a 1401 pacientes con CPRC no metastásico que fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir XTANDI por vía oral en dosis de 160 mg una vez al día (N = 933) o un placebo por vía oral una vez al día (N = 468). Todos los pacientes en el ensayo PROSPER recibieron un análogo de una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o se habían sometido a una orquiectomía bilateral previa. A los pacientes se los estratificó por el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (APE) y el uso de agentes dirigidos a los huesos. Los pacientes debían tener un tiempo de duplicación del APE de  $\leq 10$  meses, APE  $\geq 2$  ng/ml, y la confirmación de una enfermedad no metastásica de la revisión central independiente con enmascaramiento (BICR). Los resultados del APE estaban enmascarados y no se utilizaron para la suspensión del tratamiento. Los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos suspendieron el tratamiento por progresión radiográfica de la enfermedad confirmada por la BICR, inicio de un nuevo tratamiento, toxicidad inadmisibles o retiro del ensayo.

Los siguientes datos demográficos y características basales de los pacientes estuvieron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad en el momento de la aleatorización era de 74 años (rango de 50 a 95) y el 23 % tenía 80 años o más. La distribución racial era: 71 % caucásico, el 16 % asiático y el 2 % de raza negra. La mayoría de los pacientes tenía un puntaje de Gleason de 7 o más (77 %). La mediana del tiempo de duplicación del APE fue de 3.7 meses. Cincuenta y cuatro por ciento (54 %) de los pacientes recibieron tratamiento anterior para el cáncer de próstata con cirugía o radiación. Sesenta y tres por ciento (63 %) de los pacientes recibieron tratamiento anterior con un antiandrogénico; el 56 % de los pacientes recibieron bicalutamida y el 11 % de los pacientes recibieron flutamida. Todos los pacientes tuvieron un puntaje del estado funcional según el Grupo de Oncología Cooperativo del Este (ECOG PS) de 0 o 1 al ingresar al estudio.

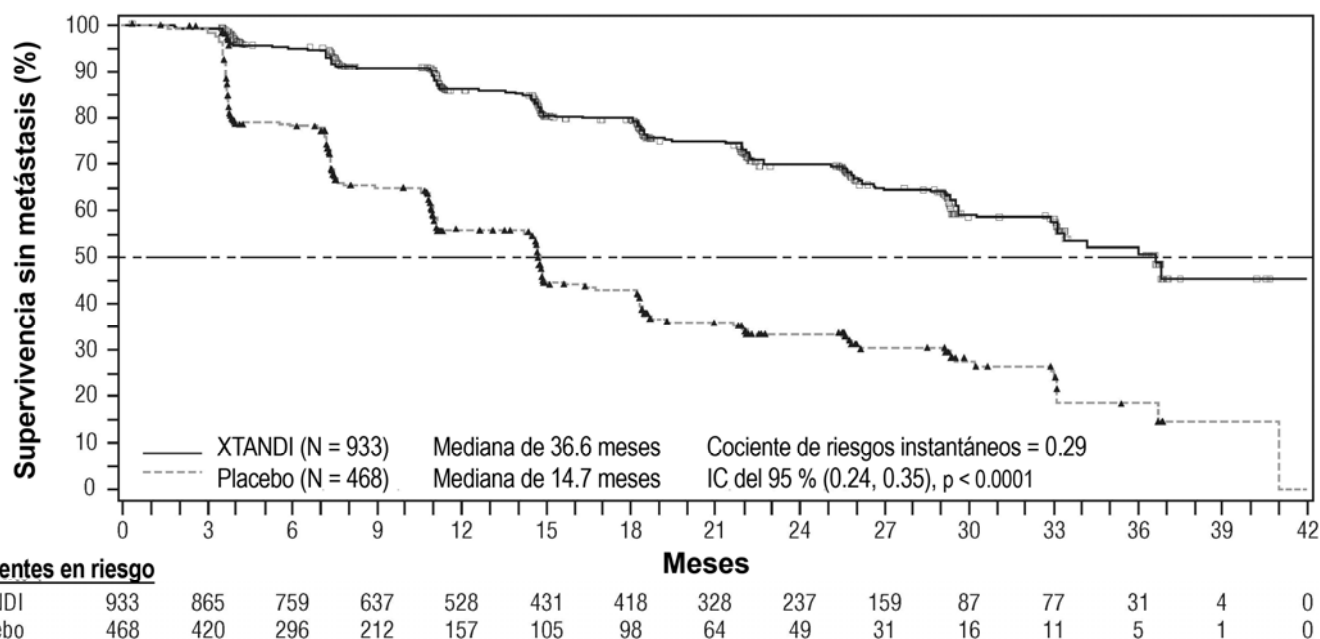
El principal resultado de eficacia del estudio fue supervivencia sin metástasis (SSM), definida como el período desde la aleatorización hasta que se producía el primero de cualquiera de los siguientes eventos: 1) progresión radiográfica locorregional y/o distante según la BICR, o 2) muerte hasta 112 días después de la suspensión del tratamiento sin evidencia de progresión radiográfica. Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SSM en pacientes aleatorizados para recibir XTANDI, en comparación con aquellos aleatorizados para recibir placebo. Se observaron resultados homogéneos de SSM al considerar únicamente los eventos de progresión radiográfica distante o las muertes, independientemente de la fecha de corte. Los resultados homogéneos de SSM también se observaron en subgrupos de pacientes preespecificados y estratificados de tiempo de duplicación del APE (< de 6 meses o ≥ de 6 meses) y el uso previo de un agente dirigido a los huesos (sí o no). Los datos de supervivencia global (SG) no estaban maduros a la fecha del análisis final de la SSM (se había informado el 28 % de la cantidad de eventos requeridos). Los resultados de eficacia para la SSM del estudio PROSPER se resumen en la Tabla 10 y en la Figura 7.

**Tabla 10. Resumen de los resultados de eficacia en el estudio PROSPER (población con intención de tratar)**

	<b>XTANDI (N = 933)</b>	<b>Placebo (N = 468)</b>
<b>Supervivencia sin metástasis</b>		
Cantidad de eventos (%)	219 (23.5)	228 (48.7)
Mediana, meses (IC de 95 %)	36.6 (33.1, NA)	14.7 (14.2, 15.0)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) <sup>2</sup>	0.29 (0.24, 0.35)	
Valor de $p^3$	$p < 0.0001$	

NA: no alcanzado.

1. Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier.
2. El cociente de riesgo instantáneo se basó en un modelo de regresión de Cox (con el tratamiento como única covariable) estratificado por tiempo de duplicación del APE y uso previo o concomitante de un agente dirigido a los huesos. El HR es relativo con respecto al placebo, donde un HR < 1 favorece a XTANDI
3. El valor de  $p$  se basó en una prueba del orden logarítmico estratificada por tiempo de duplicación del APE (< 6 meses, ≥ 6 meses) y uso previo o concomitante de un agente dirigido a los huesos (sí, no).



**Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin metástasis en el estudio PROSPER**

El resultado de eficacia principal estuvo respaldado por una demora estadísticamente significativa en el tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica (TTA) para los pacientes en el grupo de XTANDI en comparación con aquellos en el grupo de placebo. La mediana de TTA fue de 39.6 meses para los pacientes del grupo de XTANDI y 17.7 meses para los del grupo de placebo [HR = 0.21; IC del 95 %: [0.17, 0.26], p < 0.0001).

## 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

XTANDI (enzalutamida) cápsulas de 40 mg se suministra en cápsulas de color blanco a blancuzco de gelatina blanda grabadas con ENZ en tinta negra. XTANDI cápsulas está disponible en los siguientes tamaños de envase:

- Frascos de 120 cápsulas (NDC 0469-0125-99)

Recomendaciones de conservación: Guarde las cápsulas de XTANDI a temperaturas entre 20 y 25 °C (68 a 77 °F) en un lugar seco con el envase cerrado herméticamente. Se permiten oscilaciones entre 15 y 30 °C (59 a 86 °F).

Solo deben manejar XTANDI el paciente y sus cuidadores, y especialmente no deben hacerlo las mujeres que estén o que puedan quedar embarazadas. No disuelva ni abra las cápsulas.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES

Aconseje al paciente que lea el [Prospecto para el paciente aprobado por la FDA \(Información para el paciente\)](#).

### Convulsiones

- Informe a los pacientes que XTANDI se ha asociado a un mayor riesgo de convulsiones. Explique los factores que podrían predisponer a las convulsiones y los medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo. Advierta a los pacientes sobre el peligro de emprender actividades en las que la pérdida repentina del conocimiento pudiera causarles daños graves o perjudicar seriamente a otras personas. Indique a los pacientes que

se pongan en contacto con su proveedor de atención médica de inmediato si presentan pérdida del conocimiento o convulsiones [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

- Informe a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica de inmediato si tienen síntomas que empeoran con rapidez que puedan ser indicio del SEPR, como convulsiones, dolor de cabeza, disminución del estado de alerta, confusión, visión borrosa o disminución de la visión [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Hipersensibilidad

- Informe a los pacientes que XTANDI puede asociarse con reacciones de hipersensibilidad que incluyen hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]. Aconseje a los pacientes que experimentan estos tipos de síntomas de hipersensibilidad que suspendan XTANDI y que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica.

### Cardiopatía isquémica

- Informe a los pacientes que XTANDI se ha asociado a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si tienen síntomas que sugieren un evento cardiovascular [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

### Caídas y fracturas

- Informe a los pacientes que XTANDI se asocia con una mayor incidencia de mareos/vértigo, caídas y fracturas. Aconseje a los pacientes que informen estas reacciones adversas a su proveedor de atención médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

### Hipertensión

- Informe a los pacientes que XTANDI se asocia con una mayor incidencia de hipertensión [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

### Dosis y administración

- Informe a los pacientes que no se han sometido a una orquiectomía bilateral y que reciben tratamiento con GnRH que deberán seguir recibéndolos en el transcurso de su tratamiento con XTANDI.
- Indique a los pacientes que tomen sus dosis a la misma hora todos los días (una vez al día). XTANDI puede tomarse con o sin alimentos. Cada cápsula debe tragarse entera. No mastique, disuelva ni abra las cápsulas.
- Informe a los pacientes que no deben interrumpir, modificar o suspender el tratamiento con XTANDI sin antes consultarlo con su proveedor de atención médica.
- Informe a los pacientes que, si omiten una dosis, deben tomarla en cuanto lo recuerden. Si olvidan tomar la dosis durante un día completo, deben tomar su dosis habitual al día siguiente. No debe tomarse una dosis mayor de la recetada por día [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

### Toxicidad embriofetal

- Informe a los pacientes que XTANDI puede perjudicar a un feto en gestación y provocar la pérdida del embarazo. Advierta a las mujeres que estén o puedan quedar embarazadas que no utilicen XTANDI.

- Advierta a los pacientes varones con parejas de sexo femenino con capacidad para concebir que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con XTANDI y por 3 meses después de la última dosis. Advierta a los pacientes varones que deben utilizar un condón si tienen sexo con una mujer embarazada [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

#### Infertilidad

- Informe a los pacientes varones que XTANDI puede afectar la fertilidad [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

**Fabricado para y distribuido por:** Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062, EE. UU.

**Comercializado por:**

Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062    Pfizer Inc., New York, NY 10017  
198511-XTA-USA

**De venta únicamente con receta médica**

© 2018 Astellas Pharma US, Inc.

**XTANDI® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.**

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### XTANDI® (enzalutamida) cápsulas

#### ¿Qué es XTANDI®?

XTANDI es un medicamento de venta con receta indicado para el tratamiento de hombres que tienen un cáncer de próstata que ha dejado de responder a tratamientos médicos o quirúrgicos para reducir el nivel de testosterona.

No se sabe si XTANDI es seguro y eficaz en las mujeres.

No se sabe si XTANDI es seguro y eficaz en los niños.

#### **Antes de tomar XTANDI, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas las afecciones médicas que tenga, incluso si:**

- tiene antecedentes de convulsiones, lesión cerebral, accidente cerebrovascular o tumores cerebrales;
- tiene antecedentes de cardiopatías;
- tiene presión arterial alta;
- tiene cantidades anormales de grasa o colesterol en la sangre (dislipidemia);
- está embarazada o planea quedar embarazada. XTANDI puede ser perjudicial para el bebé en gestación y causar la pérdida del embarazo (aborto espontáneo). Las mujeres que están o que pueden quedar embarazadas no deben utilizar cápsulas de XTANDI;
- tiene una pareja que está o que puede quedar embarazada;
  - Los hombres que tienen parejas mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con XTANDI y por 3 meses después de la última dosis de XTANDI.
  - Los hombres deben usar un condón durante las relaciones sexuales con una mujer embarazada.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si XTANDI pasa a la leche materna.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que usted use, como los de venta con o sin receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. XTANDI puede afectar la acción de otros medicamentos y viceversa.

No inicie ni interrumpa ningún tratamiento con medicamentos antes de consultar con el proveedor de atención médica que le recetó XTANDI.

Familiarícese con los medicamentos que usa. Haga una lista de sus nombres para mostrársela a su proveedor de atención médica y al farmacéutico cada vez que adquiera un nuevo medicamento.

#### ¿Cómo debo tomar XTANDI?

- Tome XTANDI exactamente según las indicaciones de su proveedor de atención médica.
- Tome su dosis recetada de XTANDI 1 vez al día, a la misma hora todos los días.
- Su proveedor de atención médica le podría cambiar la dosis, de ser necesario.
- No cambie la dosis recetada de XTANDI ni deje de tomar el medicamento sin antes consultar con su proveedor de atención médica.
- XTANDI puede tomarse con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas de XTANDI enteras. No mastique, disuelva ni abra las cápsulas.
- Si está recibiendo tratamiento con una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), debe continuar con este tratamiento mientras reciba XTANDI, a menos que se haya sometido a una cirugía para reducir la cantidad de testosterona del cuerpo (castración quirúrgica).
- Solo deben manipular XTANDI usted o sus cuidadores, y especialmente no deben hacerlo las mujeres que estén o que puedan quedar embarazadas.
- Si se salta una dosis de XTANDI, tome la dosis recetada tan pronto lo recuerde ese día. Si se salta su dosis diaria, tome la dosis recetada a la hora habitual el día siguiente. No tome una dosis de XTANDI mayor de la que se le recetó por día.

Si toma un exceso de XTANDI, llame a su proveedor de atención médica o acuda inmediatamente a la sala de emergencias más cercana. Su riesgo de convulsiones podría aumentar si usted toma un exceso de XTANDI.

## ¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de XTANDI?

### XTANDI puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **Convulsiones.** Las personas que toman XTANDI podrían correr un mayor riesgo de convulsiones. Evite las actividades en las que la pérdida repentina del conocimiento pudiera causarle daños graves o perjudicar seriamente a otras personas. Informe al proveedor de atención médica inmediatamente si pierde el conocimiento o tiene convulsiones.
- **Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).** Si toma XTANDI, podría correr el riesgo de contraer una afección en el cerebro denominada SEPR. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene una convulsión o síntomas que empeoran con rapidez, como dolor de cabeza, disminución del estado de alerta, confusión, disminución de la visión, visión borrosa u otros problemas visuales. Su proveedor de atención médica le hará una prueba para detectar SEPR.
- **Reacciones alérgicas.** Se han producido reacciones alérgicas en personas que utilizaron XTANDI. Deje de tomar XTANDI y obtenga asistencia médica de inmediato si se le hincha la cara, la lengua, los labios o la garganta.
- **Cardiopatía.** Durante el tratamiento con XTANDI, algunas personas han experimentado un bloqueo de las arterias del corazón (cardiopatía isquémica) que puede llevar a la muerte. Su proveedor de atención médica le controlará para detectar signos y síntomas de problemas cardíacos durante su tratamiento con XTANDI. Llame de inmediato a su proveedor de atención médica o diríjase a la unidad de emergencias más cercana si tiene dolor de pecho o molestias en reposo o en actividad, o falta de aliento durante su tratamiento con XTANDI.
- **Caídas y fracturas.** El tratamiento con XTANDI puede aumentar su riesgo de sufrir caídas y fracturas. Las caídas no fueron causadas por pérdida de conocimiento (desmayos) ni convulsiones. Su proveedor de atención médica controlará sus riesgos de sufrir caídas y fracturas durante el tratamiento con XTANDI.

Si usted tiene efectos secundarios graves, su proveedor de atención médica suspenderá el tratamiento con XTANDI.

### Los efectos secundarios más frecuentes de XTANDI

#### son, entre otros:

- debilidad o cansancio mayor del habitual
- disminución del apetito
- sofocos
- dolor en las articulaciones
- mareos
- sensación de que usted o las cosas a su alrededor se mueven o giran (vértigo)
- presión arterial alta
- dolor de cabeza
- pérdida de peso

XTANDI puede producir problemas de fertilidad en los hombres, lo cual podría afectar su capacidad para engendrar niños. Si tiene inquietudes sobre la fertilidad, consulte con su proveedor de atención médica.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de XTANDI. Llame al médico para obtener asesoramiento acerca de los efectos secundarios. Puede comunicar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

## ¿Cómo debo conservar XTANDI?

- Conserve XTANDI a temperaturas de entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).
- Guarde las cápsulas de XTANDI en un lugar seco y en un envase cerrado herméticamente.

### Mantenga XTANDI y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

## Información general sobre el uso seguro y eficaz de XTANDI.

A veces los medicamentos se recetan para fines distintos de los que se mencionan en los folletos informativos para el paciente. No tome XTANDI para tratar una afección para la que no haya sido recetado. Tampoco les dé XTANDI a otras personas, ni siquiera si tienen los mismos síntomas que usted. Podría perjudicarlas.

Puede pedir a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre XTANDI dirigida a profesionales de la salud.

## ¿Cuáles son los ingredientes de XTANDI?

**Principio activo:** enzalutamida

**Excipientes:** polioxilglicéridos de caprilocaproílo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, gelatina, solución de sorbitol sorbitán, glicerina, agua purificada, dióxido de titanio, óxido de hierro negro

Fabricado para y distribuido por: Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062, EE. UU.

Comercializado por: Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062 Pfizer Inc., New York, NY 10017

198511-XTA-USA

© 2018 Astellas Pharma US, Inc.

XTANDI® es una marca comercial registrada de Astellas Pharma Inc. Para obtener más información, visite [www.Xtandi.com](http://www.Xtandi.com) o llame al 1-800-727-7003.