

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar XTANDI® de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de XTANDI.

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

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Contraindicaciones (4)	10/2016
Advertencias y precauciones (5.1)	07/2017

INDICACIONES Y USO

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

XTANDI 160 mg (cuatro cápsulas de 40 mg) de administración oral una vez por día. Las cápsulas se deben tragar enteras. XTANDI se puede tomar con o sin alimentos. (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsula de 40 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Embarazo (4, 8.1)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se produjeron convulsiones en el 0.5% de los pacientes que recibieron XTANDI. En pacientes con factores predisponentes, se comunicaron convulsiones en el 2.2% de los pacientes. Suspenda XTANDI de manera permanente en los pacientes que presenten convulsiones durante el tratamiento. (5.1)
- Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP): Suspender la administración de XTANDI. (5.2)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) son astenia/fatiga, dolor de espalda, disminución del apetito, estreñimiento, artralgia, diarrea, sofoco, infección de las vías respiratorias superiores, edema periférico, disnea, artromialgias, pérdida de peso, dolor de cabeza, hipertensión y mareos/vértigo. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Astellas Pharma US, Inc. al 1-800-727-7003 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Evitar inhibidores fuertes de CYP2C8, dado que pueden aumentar la exposición plasmática a XTANDI. Si es necesaria la administración conjunta, se debe reducir la dosis de XTANDI. (2.2, 7.1)
- Evitar inductores fuertes de CYP3A4, dado que pueden disminuir la exposición plasmática a XTANDI. (7.1, 7.2). Si es necesaria la administración concomitante, aumentar la dosis de XTANDI (2.2, 7.2)
- Evitar los sustratos de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19 con un índice terapéutico estrecho, dado que XTANDI puede reducir las exposiciones plasmáticas a estos fármacos. Si XTANDI se administra conjuntamente con warfarina (sustrato de CYP2C9), se debe llevar a cabo un control complementario del índice internacional normalizado (*international normalized ratio*, INR). (7.3)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Varones y mujeres con capacidad reproductiva: Asesorar a los varones con parejas de sexo femenino que tengan capacidad reproductiva para que usen métodos anticonceptivos eficaces (8.3).

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 07/2017

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

- INDICACIONES Y USO
- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
 - Información sobre la administración de la dosis
 - Modificaciones de la dosis
- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
- CONTRAINDICACIONES
- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - Convulsiones
 - Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)
- REACCIONES ADVERSAS
 - Experiencia en ensayos clínicos
 - Experiencia posterior a la comercialización
- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
 - Fármacos inhibidores de CYP2C8
 - Fármacos inductores de CYP3A4
 - Efecto de XTANDI en las enzimas metabolizadoras de fármacos
- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - Embarazo

- Lactancia
- Varones y mujeres con capacidad reproductiva
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- Pacientes con insuficiencia renal
- Pacientes con insuficiencia hepática
- SOBREDOSIS
- DESCRIPCIÓN
- FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - Mecanismo de acción
 - Farmacodinamia
 - Farmacocinética
- TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
 - Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad
- ESTUDIOS CLÍNICOS
- PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO
- INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A 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 para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) metastásico.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información sobre la administración de la dosis

La dosis recomendada de XTANDI es de 160 mg (cuatro cápsulas de 40 mg) administrados por vía oral una vez por día. XTANDI se puede tomar con o sin alimentos [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. Las cápsulas se deben tragar enteras. No mastique, disuelva ni abra las cápsulas.

2.2 Modificaciones de la dosis

Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 o un efecto secundario intolerable, se debe suspender la administración de la dosis durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2 ; luego, se reanuda el tratamiento con la misma dosis o con una dosis menor (120 mg u 80 mg), si se justifica.

Uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP2C8

Se debe evitar en lo posible el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP2C8. Si a los pacientes se les debe administrar conjuntamente un inhibidor fuerte de CYP2C8, se debe reducir la dosis de XTANDI a 80 mg una vez por día. Si se suspende la administración conjunta del inhibidor fuerte, se debe volver a la dosis de XTANDI utilizada antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor fuerte de CYP2C8 [ver *Interacciones farmacológicas (7.1)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

Uso concomitante de inductores fuertes de CYP3A4

En lo posible, se debe evitar el uso concomitante de inductores fuertes de CYP3A4. Si a los pacientes se les debe administrar conjuntamente un inductor fuerte de CYP3A4, se debe aumentar la dosis de XTANDI de 160 mg a 240 mg una vez por día. Si se suspende la administración conjunta del inductor fuerte de CYP3A4, se debe volver a la dosis de XTANDI utilizada antes de iniciar el tratamiento con el inductor fuerte de CYP3A4 [ver *Interacciones farmacológicas (7.2)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Las cápsulas de 40 mg de XTANDI son cápsulas oblongas de gelatina blanda, de color blanco a blanquecino, que tienen ENZ impreso en tinta negra.

4 CONTRAINDICACIONES

Embarazo

XTANDI puede causar daño fetal y la posible pérdida del embarazo [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Convulsiones

Se produjeron convulsiones en el 0.5% de los pacientes que recibieron XTANDI en estudios clínicos. En general, los pacientes con factores predisponentes a las convulsiones quedaron excluidos de estos ensayos. Las convulsiones ocurrieron entre 31 y 603 días después del inicio del tratamiento con XTANDI. A los pacientes que sufrieron convulsiones se les suspendió permanentemente el tratamiento, y todos los eventos de convulsiones se resolvieron.

En un ensayo con grupo único diseñado para evaluar el riesgo de convulsiones en pacientes con factores predisponentes a convulsiones, 8 de 366 (2.2%) pacientes tratados con XTANDI tuvieron una convulsión. Tres de los 8 pacientes tuvieron una segunda convulsión durante el tratamiento continuado con XTANDI después de haberse solucionado la primera convulsión. No se sabe si los medicamentos antiepilépticos evitarán las convulsiones producidas con XTANDI. Los pacientes del estudio tenían uno o varios de los siguientes factores predisponentes: uso de medicamentos que pueden bajar el umbral convulsivo (~ 54%), antecedentes de lesión en la cabeza o lesión cerebral por traumatismo (~ 28%), antecedentes de accidente

cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (~ 24%) y enfermedad de Alzheimer, meningioma o enfermedad leptomenígea producida por el cáncer de próstata, pérdida de conocimiento sin motivo aparente en los últimos 12 meses, antecedentes de convulsiones, presencia de una lesión que ocupa espacio cerebral, antecedentes de malformaciones arteriovenosas o antecedentes de infección cerebral (todos < 5%). Aproximadamente el 17% de los pacientes tenía más de un factor de riesgo.

Informe a los pacientes acerca del riesgo de tener convulsiones mientras reciben XTANDI y de participar en cualquier actividad en la que la pérdida de conocimiento súbita podría causarles daños graves o perjudicar gravemente a otras personas.

Suspenda XTANDI de manera permanente en los pacientes que desarrollen convulsiones durante el tratamiento.

5.2 Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

Se han informado casos de síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) en pacientes que reciben XTANDI [consultar *Reacciones adversas (6.2)*]. El SERP es un trastorno neurológico que puede presentarse con síntomas de evolución acelerada como: convulsiones, dolor de cabeza, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Todo diagnóstico de SERP debe confirmarse mediante la obtención de imágenes del cerebro, preferentemente por resonancia magnética (RM). Debe suspenderse el uso de XTANDI en pacientes que presentan SERP.

6 REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes temas se analizan más detalladamente en otras secciones de la ficha técnica:

- Convulsiones [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) [consultar *Advertencias y precauciones (5.2)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a 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 de manera directa con las tasas de los ensayos clínicos correspondientes a otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se realizaron tres ensayos clínicos aleatorizados con pacientes con cáncer de próstata metastásico que había progresado con un tratamiento de privación de andrógenos (tratamiento con HLGn u orquiectomía bilateral), una configuración de la enfermedad que también se define como CPRC metastásico. Dos ensayos fueron controlados con placebo (estudios 1 y 2), y un ensayo fue controlado con bicalutamida (estudio 3). En los estudios 1 y 2, los pacientes recibieron XTANDI en dosis de 160 mg o placebo por vía oral una vez por día. En el estudio 3, los pacientes recibieron XTANDI en dosis de 160 mg o bicalutamida en dosis de 50 mg por vía oral una vez por día. Todos los pacientes continuaron el tratamiento de privación de andrógenos. Los pacientes podían recibir glucocorticoides, pero no era un requisito.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) que ocurrieron más comúnmente ($\geq 2\%$ más que con el placebo) en los pacientes que recibieron XTANDI en los dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo fueron astenia/fatiga, dolor de espalda, disminución del apetito, estreñimiento, artralgia, diarrea, sofoco, infección de las vías respiratorias superiores, edema periférico, disnea, artromialgias, pérdida de peso, dolor de cabeza, hipertensión y mareos/vértigo.

Estudio 1: XTANDI frente al placebo en cáncer de próstata resistente a la castración metastásico después de la quimioterapia

En el Estudio 1 participaron 1199 pacientes con CPRC metastásico que habían recibido docetaxel previamente. La duración mediana del tratamiento fue de 8.3 meses con XTANDI y de 3.0 meses con el placebo. Durante el ensayo, el 48% de los pacientes en el grupo de XTANDI y el 46% de los pacientes en el grupo de placebo recibieron glucocorticoides.

En el 47% de los pacientes tratados con XTANDI y el 53% de los pacientes tratados con placebo, se describieron reacciones adversas de grado 3 o mayor. Se notificaron suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos en el 16% de los pacientes tratados con XTANDI y el 18% de los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa más común que provocó la suspensión del tratamiento consistió en convulsiones, que se produjeron en el 0.9% de los pacientes tratados con XTANDI, en comparación con ningún caso (0%) entre los pacientes tratados con placebo. La tabla 1 muestra las reacciones adversas notificadas en el Estudio 1 que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ mayor en el grupo de XTANDI en comparación con el grupo de placebo.

Tabla 1. Reacciones adversas en el Estudio 1

	XTANDI N = 800		Placebo N = 399	
	Grado 1-4 ^a (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos generales				
Trastornos asténicos ^b	50.6	9.0	44.4	9.3
Edema periférico	15.4	1.0	13.3	0.8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	26.4	5.3	24.3	4.0
Artralgia	20.5	2.5	17.3	1.8
Artromialgias	15.0	1.3	11.5	0.3
Debilidad muscular	9.8	1.5	6.8	1.8
Rigidez osteomuscular	2.6	0.3	0.3	0.0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	21.8	1.1	17.5	0.3
Trastornos vasculares				
Sofoco	20.3	0.0	10.3	0.0
Hipertensión	6.4	2.1	2.8	1.3
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	12.1	0.9	5.5	0.0
Mareos ^c	9.5	0.5	7.5	0.5
Compresión de la médula espinal y síndrome de la cola de caballo	7.4	6.6	4.5	3.8
Parestesia	6.6	0.0	4.5	0.0
Trastornos de deterioro mental ^d	4.3	0.3	1.8	0.0
Hipoestesia	4.0	0.3	1.8	0.0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^e	10.9	0.0	6.5	0.3
Infección pulmonar y de las vías respiratorias inferiores ^f	8.5	2.4	4.8	1.3
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	8.8	0.0	6.0	0.5
Ansiedad	6.5	0.3	4.0	0.0
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	6.9	1.8	4.5	1.0
Polaquiuria	4.8	0.0	2.5	0.0
Lesiones, envenenamientos y complicaciones de procedimiento				
Caída	4.6	0.3	1.3	0.0
Fracturas no patológicas	4.0	1.4	0.8	0.3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito	3.8	0.0	1.3	0.0
Piel seca	3.5	0.0	1.3	0.0

	XTANDI N = 800		Placebo N = 399	
	Grado 1-4 ^a (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos respiratorios				
Epistaxis	3.3	0.1	1.3	0.3
a CTCEA versión 4 b Incluye astenia y fatiga. c Incluye mareos y vértigo. d Incluye amnesia, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo y alteración de la atención. e Incluye nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, rinitis, faringitis y laringitis. f Incluye neumonía, infección de las vías respiratorias inferiores, bronquitis e infección pulmonar.				

Estudio 2: XTANDI frente al placebo en cáncer de próstata resistente a la castración metastásico sin tratamiento previo con quimioterapia

En el Estudio 2 participaron 1717 pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia citotóxica previa, de los cuales 1715 recibieron por lo menos una dosis del medicamento del estudio. La duración mediana del tratamiento fue de 17.5 meses con XTANDI y de 4.6 meses con el placebo. Se informaron reacciones adversas de grado 3-4 en el 44% de los pacientes tratados con XTANDI y en el 37% de los pacientes tratados con placebo. Se informaron suspensiones debido a eventos adversos en el 6% de los pacientes tratados con XTANDI y en el 6% de los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa más común que llevó a la suspensión del tratamiento fue la fatiga/astenia, que ocurrió en el 1% de los pacientes en cada grupo de tratamiento. La tabla 2 incluye las reacciones adversas informadas en el Estudio 2 que ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ mayor en el grupo de XTANDI en comparación con el grupo de placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas en el Estudio 2

	XTANDI N = 871		Placebo N = 844	
	Grado 1-4 ^a (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos generales				
Trastornos asténicos ^b	46.9	3.4	33.0	2.8
Edema periférico	11.5	0.2	8.2	0.4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	28.6	2.5	22.4	3.0
Artralgia	21.4	1.6	16.1	1.1
Trastornos gastrointestinales				
Estreñimiento	23.2	0.7	17.3	0.4
Diarrea	16.8	0.3	14.3	0.4
Trastornos vasculares				
Sofocos	18.0	0.1	7.8	0.0
Hipertensión	14.2	7.2	4.1	2.3
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^c	11.3	0.3	7.1	0.0
Dolor de cabeza	11.0	0.2	7.0	0.4
Disgeusia	7.6	0.1	3.7	0.0
Trastornos de deterioro mental ^d	5.7	0.0	1.3	0.1
Síndrome de piernas inquietas	2.1	0.1	0.4	0.0
Trastornos respiratorios				
Disnea ^e	11.0	0.6	8.5	0.6

	XTANDI N = 871		Placebo N = 844	
	Grado 1-4 ^a (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^f	16.4	0.0	10.5	0.0
Infección pulmonar y de las vías respiratorias inferiores ^g	7.9	1.5	4.7	1.1
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	8.2	0.1	5.7	0.0
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	8.8	1.3	5.8	1.3
Lesiones, envenenamientos y complicaciones de procedimiento				
Caída	12.7	1.6	5.3	0.7
Fractura no patológica	8.8	2.1	3.0	1.1
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	18.9	0.3	16.4	0.7
Investigaciones				
Pérdida de peso	12.4	0.8	8.5	0.2
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo				
Ginecomastia	3.4	0.0	1.4	0.0
a CTCEA versión 4 b Incluye astenia y fatiga. c Incluye mareos y vértigo. d Incluye amnesia, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo y alteración de la atención. e Incluye disnea, disnea de esfuerzo y disnea en reposo. f Incluye nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, rinitis, faringitis y laringitis. g Incluye neumonía, infección de las vías respiratorias inferiores, bronquitis e infección pulmonar.				

Estudio 3: XTANDI frente a bicalutamida en cáncer de próstata resistente a la castración metastásico sin tratamiento previo con quimioterapia

En el Estudio 3 participaron 375 pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia citotóxica previa, de los cuales 372 recibieron por lo menos una dosis del fármaco del estudio. La duración mediana del tratamiento fue de 11.6 meses con XTANDI y de 5.8 meses con bicalutamida. Se informaron suspensiones cuyo motivo principal fue un evento adverso en el 7.6% de los pacientes tratados con XTANDI y en el 6.3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión del tratamiento fueron dolor de espalda y fractura patológica, que se presentaron en el 3.8% de los pacientes tratados con XTANDI para cada evento y en el 2.1% y el 1.6% de los pacientes tratados con bicalutamida, respectivamente. La tabla 3 muestra las reacciones adversas en general y comunes ($\geq 10\%$) en pacientes tratados con XTANDI.

Tabla 3. Reacciones adversas en el Estudio 3

	XTANDI (N = 183)		Bicalutamida (N = 189)	
	Grado 1-4 ^a (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 ^a (%)	Grado 3-4 (%)
En general	94.0	38.8	94.2	37.6
Trastornos generales				
Trastornos asténicos ^b	31.7	1.6	22.8	1.1
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	19.1	2.7	18.0	1.6
Artromialgias ^c	16.4	1.1	14.3	0.5
Trastornos vasculares				
Sofocos	14.8	0	11.1	0
Hipertensión	14.2	7.1	7.4	4.2
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	14.2	0	17.5	0
Estreñimiento	12.6	1.1	13.2	0.5
Diarrea	11.5	0	9.0	1.1
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^d	12.0	0	6.3	0.5
De investigación				
Pérdida de peso	10.9	0.5	7.9	0.5

a CTCEA versión 4
b Incluye astenia y fatiga.
c Incluye artromialgias y dolor en las extremidades.
d Incluye nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, rinitis, faringitis y laringitis.

Anomalías en los análisis de laboratorio

En los dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, se observaron casos de neutropenia de grado 1-4 (1% de grado 3-4) en el 15% de los pacientes tratados con XTANDI y en el 6% de los pacientes tratados con placebo (0.5% de grado 3-4). La incidencia de trombocitopenia de grado 1-4 fue del 6% en los pacientes tratados con XTANDI (0.3% de grado 3-4) y del 5% en los pacientes tratados con placebo (0.5% de grado 3-4). Se produjeron elevaciones de grado 1-4 en los valores de ALT en el 10% de los pacientes tratados con XTANDI (0.2% de grado 3-4) y el 16% de los pacientes tratados con placebo (0.2% de grado 3-4). Se produjeron elevaciones de grado 1-4 en los valores de bilirrubina en el 3% de los pacientes tratados con XTANDI (0.1% de grado 3-4) y el 2% de los pacientes tratados con placebo (ninguno de grado 3-4).

Infecciones

En el Estudio 1, el 1% de los pacientes tratados con XTANDI murieron a causa de infecciones o septicemia, en comparación con el 0.3% de los pacientes tratados con placebo. En el Estudio 2, 1 paciente en cada grupo de tratamiento (0.1%) tuvo una infección con resultado letal.

Caídas y lesiones relacionadas con caídas

En los dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, se produjeron caídas incluidas las lesiones relacionadas con caídas en el 9% de los pacientes tratados con XTANDI, en comparación con el 4% de los pacientes tratados con placebo. Las caídas no estuvieron asociadas con pérdida de conocimiento ni convulsiones. Las lesiones relacionadas con caídas fueron más graves en los pacientes tratados con XTANDI, y consistieron en fracturas no patológicas, lesiones articulares y hematomas.

Hipertensión

En los dos ensayos aleatorizados controlados con placebo, se informó de hipertensión en el 11% de los pacientes que recibieron XTANDI y en el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente experimentó una crisis hipertensiva. Los antecedentes médicos de hipertensión fueron parejos entre los grupos. La hipertensión llevó a la suspensión del estudio en < 1% de los pacientes en cada grupo.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso de XTANDI posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se informaron de forma voluntaria y corresponden a una población de un tamaño incierto, no siempre se puede estimar confiablemente la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

En todo el cuerpo: hipersensibilidad (edema de lengua, de labios y de faringe)

Trastornos gastrointestinales: vómitos

Trastornos neurológicos: Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: erupción

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Fármacos inhibidores de CYP2C8

La administración conjunta de un inhibidor fuerte de CYP2C8 (gemfibrozilo) aumentó en 2,2 veces el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (*area under the curve*, AUC) combinada de la enzalutamida más la N-desmetil enzalutamida en voluntarios sanos. Se debe evitar en lo posible la administración conjunta de XTANDI con inhibidores fuertes de CYP2C8. Si no puede evitarse la administración conjunta de XTANDI con un inhibidor fuerte de CYP2C8, se debe reducir la dosis de XTANDI [*ver Posología y administración (2.2) y Farmacología clínica (12.3)*].

7.2 Fármacos inductores de CYP3A4

La coadministración de rifampicina (inductor fuerte de CYP3A4 e inductor moderado de CYP2C8) disminuyó un 37% el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (*area under the curve*, AUC) combinada de enzalutamida más la N-desmetil enzalutamida. Se debe evitar en lo posible la coadministración de inductores fuertes de CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina) con XTANDI. La hierba de San Juan puede reducir la exposición plasmática a enzalutamida y debe evitarse. Si no es posible evitar la coadministración de un inductor fuerte de CYP3A4 con XTANDI, aumentar la dosis de XTANDI [*ver Posología y administración (2.2) y Farmacología clínica (12.3)*].

7.3 Efecto de XTANDI en las enzimas metabolizadoras de fármacos

La enzalutamida es un inductor fuerte 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). Se debe evitar el uso concomitante de XTANDI con fármacos de índice terapéutico estrecho que sean 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), dado que la enzalutamida puede reducir su exposición. Si no puede evitarse la administración conjunta con warfarina, se debe llevar a cabo un control complementario del INR [*ver Farmacología clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

El uso de XTANDI está contraindicado en las embarazadas ya que el fármaco puede causar daño fetal y la posible pérdida del embarazo. XTANDI no está indicado para su uso en mujeres. No hay datos sobre el uso humano de XTANDI en embarazadas. En estudios sobre reproducción animal, la administración oral de enzalutamida en ratonas preñadas durante la organogénesis produjo efectos adversos en el desarrollo con dosis más bajas que la dosis máxima recomendada para uso en seres humanos (*ver Datos*).

Datos

Datos de animales

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embriofetal en ratones, la enzalutamida causó toxicidad durante el desarrollo cuando se administró a dosis orales de 10 ó 30 mg/kg/día a lo largo del período de organogénesis (días de gestación 6-15). Los resultados incluyeron letalidad embriofetal (aumento en las pérdidas y reabsorciones posimplantación) y disminución en la distancia anogenital a ≥ 10 mg/kg/día, así como paladar hendido y ausencia del hueso palatino a 30 mg/kg/día. Las dosis de 30 mg/kg/día causaron toxicidad materna. Las dosis probadas en ratones (1, 10 y 30 mg/kg/día) produjeron exposiciones sistémicas (AUC) de aproximadamente 0.04, 0.4 y 1.1 veces, respectivamente, las exposiciones en pacientes. La enzalutamida no causó toxicidad durante el desarrollo en conejos cuando se administró a lo largo del período de organogénesis (días de gestación 6-18) a niveles de dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 0.4 veces las exposiciones en pacientes según el AUC).

En un estudio de farmacocinética en ratas preñadas, con una única administración oral de 30 mg/kg de enzalutamida el día 14 de gestación, se encontró enzalutamida y/o sus metabolitos en los fetos a un valor de $C_{\text{máx}}$ que era de aproximadamente 0.3 veces la concentración detectada en el plasma materno y se produjo 4 horas después de la administración.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

El uso de XTANDI no está indicado en mujeres. No hay información disponible sobre la presencia de XTANDI en la leche materna humana, los efectos del fármaco en el lactante alimentado con leche materna o los efectos del fármaco en la producción de leche. Se encontró la presencia de enzalutamida y/o sus metabolitos en la leche de ratas en período de lactancia (*ver Datos*).

Datos

Luego de una única administración oral en ratas en período de lactancia el día 14 posterior al nacimiento, se encontró la presencia de enzalutamida y/o sus metabolitos en la leche a un valor de $C_{\text{máx}}$ que era 4 veces superior a las concentraciones detectada en plasma y se produjo 4 horas después de la administración.

8.3 Varones y mujeres con capacidad reproductiva

Anticoncepción

Varones

Teniendo en cuenta los hallazgos obtenidos en estudios sobre reproducción animal, se debe asesorar a los pacientes varones que tienen parejas de sexo femenino con capacidad reproductiva para que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la dosis final de XTANDI [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Infertilidad

Teniendo en cuenta los estudios en animales, XTANDI puede perjudicar la fertilidad de los varones con capacidad reproductiva [*ver Toxicología preclínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

De 1671 pacientes que recibieron XTANDI en los dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, el 75% tenía 65 años o más, mientras que el 31% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. En las demás experiencias clínicas notificadas, no se identificaron diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y las de los pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una sensibilidad más pronunciada en algunas personas de mayor edad.

8.6 Pacientes con insuficiencia renal

No se ha llevado a cabo un ensayo especializado con XTANDI sobre la insuficiencia renal. De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional realizado con datos provenientes de ensayos clínicos en los que participaron pacientes con CPRC metastásico y voluntarios sanos, no se observaron diferencias significativas en el aclaramiento de la enzalutamida en los pacientes con insuficiencia renal preexistente de leve a moderada ($30 \text{ ml/min} \leq$ aclaramiento de creatinina $[\text{CrCL}] \leq 89 \text{ ml/min}$) en comparación con los pacientes y voluntarios que tenían una función renal normal en la situación basal ($\text{CrCL} \geq 90 \text{ ml/min}$). No es necesario el ajuste de la dosis inicial en el caso de pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se evaluaron la insuficiencia renal grave ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) ni la nefropatía en etapa terminal [ver *Farmacología clínica* (12.3)].

8.7 Pacientes con insuficiencia hepática

Ensayos especializados sobre la insuficiencia hepática compararon la exposición sistémica combinada a la enzalutamida más la N-desmetil enzalutamida en voluntarios con insuficiencia hepática basal leve, moderada o grave (clases A, B y C de Child-Pugh, respectivamente) en comparación con controles sanos que tenían función hepática normal. El AUC combinada de la enzalutamida más la N-desmetil enzalutamida fue similar en los voluntarios con insuficiencia hepática basal leve, moderada o grave en comparación con los voluntarios que tenían función hepática normal. No es necesario el ajuste de la dosis inicial en el caso de pacientes con insuficiencia hepática basal leve, moderada o grave [ver *Farmacología clínica* (12.3)].

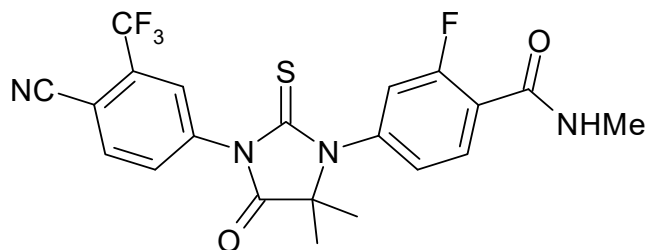
10 SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con XTANDI e iniciar medidas de apoyo generales teniendo en cuenta la semivida de 5.8 días. En un estudio con aumento escalonado de la dosis, no se notificaron convulsiones con dosis diarias $\leq 240 \text{ mg}$, pero al administrar 360 mg , 480 mg y 600 mg diarios se informaron 3 casos de convulsiones, uno por cada nivel de dosis. Es posible que los pacientes tengan un mayor riesgo de convulsiones luego de una sobredosis.

11 DESCRIPCIÓN

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

El peso molecular es 464.44, y la fórmula molecular es $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. La fórmula estructural es:



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

XTANDI se presenta en forma de cápsulas de gelatina blanda rellenas de líquido para administración oral. Cada cápsula contiene 40 mg de enzalutamida como solución en polioxilglicéridos de caprilocaproilo. Los excipientes son polioxilglicéridos de caprilocaproilo, 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 sobre diferentes etapas de la vía de señalización de los receptores de andrógenos. Se ha demostrado que la enzalutamida inhibe competitivamente la unión de los andrógenos a los receptores de andrógenos, además de inhibir la translocación nuclear de los receptores de andrógenos y la interacción con el ADN. El metabolito principal, la N-desmetil enzalutamida, presentó una actividad *in vitro* similar a la de la enzalutamida. La enzalutamida disminuyó la proliferación e indujo la muerte celular de las células de cáncer de próstata *in vitro*, y redujo el volumen del tumor en un modelo de xenotrasplante de cáncer de próstata en ratón.

12.2 Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de 160 mg/día de enzalutamida en estado de equilibrio sobre el intervalo QT corregido (QTc) en 796 pacientes con CPRC metastásico. No se observó una diferencia considerable (es decir, superior a 20 ms) en el cambio medio del intervalo QT con respecto al valor basal entre los pacientes tratados con XTANDI y los pacientes tratados con placebo, según el método de corrección de Fridericia. Sin embargo, debido a las limitaciones del diseño del estudio, no pueden excluirse incrementos pequeños en el intervalo QTc medio (es decir, inferior a 10 ms) causados por la enzalutamida.

12.3 Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética (FC) de la enzalutamida y de su principal metabolito activo (la N-desmetil enzalutamida) en pacientes con CPRC metastásico y voluntarios sanos de sexo masculino. La farmacocinética de la enzalutamida plasmática se describe adecuadamente mediante un modelo bicompartimental lineal con absorción de primer orden.

Absorción

Después de la administración oral (160 mg diarios de XTANDI) en pacientes con CPRC metastásico, la mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de enzalutamida es de 1 hora (intervalo de 0.5 a 3 horas). En estado de equilibrio, los valores plasmáticos medios de $C_{m\acute{a}x}$ para la enzalutamida y la N-desmetil enzalutamida son de 16.6 µg/ml (CV del 23%) y 12.7 µg/ml (CV del 30%), respectivamente, y los valores plasmáticos medios de concentración valle previos a la dosis son de 11.4 µg/ml (CV del 26%) y 13.0 µg/ml (CV del 30%), respectivamente.

Con el régimen posológico diario, el estado de equilibrio de la enzalutamida se alcanza cerca del día 28, y la enzalutamida se acumula aproximadamente 8.3 veces en relación con una dosis única. Las fluctuaciones diarias en las concentraciones plasmáticas de enzalutamida son bajas (índice valle-pico medio de 1.25). En estado de equilibrio, la farmacocinética de la enzalutamida fue aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo de dosis diarias de 30 a 360 mg.

Se administró una dosis oral única de 160 mg de XTANDI a voluntarios sanos junto con una comida con alto contenido de grasas o en ayunas. La comida con alto contenido de grasas no alteró el AUC de la enzalutamida ni el de la N-desmetil enzalutamida. Los resultados se resumen en la figura 1.

Distribución y unión a proteínas

El volumen aparente de distribución (V/F) medio de la enzalutamida en los pacientes después de una dosis oral única es de 110 litros (CV del 29%).

Entre el 97% y el 98% de la enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. La N-desmetil enzalutamida se une en un 95% a las proteínas plasmáticas. *In vitro*, no hubo desplazamiento por unión de proteínas entre la enzalutamida y otros medicamentos con alta tasa de unión a proteínas (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) en concentraciones clínicamente pertinentes.

Metabolismo

Luego de la administración oral de una dosis única de 160 mg de ¹⁴C-enzalutamida, se analizaron muestras plasmáticas para detectar la enzalutamida y sus metabolitos hasta 77 días después de la dosis. La enzalutamida, la N-desmetil enzalutamida y el principal metabolito ácido carboxílico inactivo originaron el 88% de la radiactividad del ¹⁴C en plasma, lo que representa el 30%, 49% y 10%, respectivamente, del ¹⁴C-AUC_{0-inf} total.

In vitro, las enzimas humanas CYP2C8 y CYP3A4 son responsables del metabolismo de la enzalutamida. De acuerdo con los datos *in vivo* e *in vitro*, la CYP2C8 es la principal responsable de la formación del metabolito activo (la N-desmetil enzalutamida). Los datos *in vitro* sugieren que la carboxilesterasa 1 metaboliza a la N-desmetil enzalutamida y la enzalutamida en el metabolito ácido carboxílico inactivo.

In vitro, la N-desmetil enzalutamida no es un sustrato de CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5 humanos.

Eliminación

La enzalutamida se elimina principalmente por el metabolismo hepático. Luego de la administración oral de una dosis única de 160 mg de ¹⁴C-enzalutamida, el 85% de la radiactividad se recupera dentro de los 77 días posteriores a la dosis: el 71% se recupera en la orina (incluso solo cantidades mínimas de enzalutamida y N-desmetil enzalutamida) y el 14% se recupera en las heces (0.4% de la dosis como enzalutamida inalterada y 1% como N-desmetil enzalutamida).

El aclaramiento aparente (CL/F) medio de la enzalutamida en los pacientes después de una dosis oral única es de 0.56 l/h (intervalo de 0.33 a 1.02 l/h).

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético poblacional (basado en la función renal preexistente) con datos provenientes de 59 voluntarios sanos de sexo masculino y 926 pacientes con CPRC metastásico inscritos en los ensayos clínicos, que incluían 512 con función renal normal (CrCL \geq 90 ml/min), 332 con insuficiencia renal leve (CrCL de 60 a $<$ 90 ml/min), 88 con insuficiencia renal moderada (CrCL de 30 a $<$ 60 ml/min) y 1 con insuficiencia renal grave (CrCL $<$ 30 ml/min). El aclaramiento aparente de la enzalutamida fue similar en los pacientes con insuficiencia renal preexistente leve y moderada (CrCL de 30 a $<$ 90 ml/min) en comparación con los pacientes y voluntarios que tenían función renal normal. No puede determinarse el posible efecto de la insuficiencia renal grave o la nefropatía en etapa terminal sobre la farmacocinética de la enzalutamida debido a que los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles corresponden a un solo paciente [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Insuficiencia hepática:

Se examinó la farmacocinética plasmática de la enzalutamida y la N-desmetil enzalutamida en voluntarios con función hepática normal (N = 22) y con insuficiencia hepática preexistente leve (N = 8, clase A de Child-Pugh), moderada (N = 8, clase B de Child-Pugh) o grave (N = 8, clase C de Child-Pugh). Se administró XTANDI en forma de dosis única de 160 mg. El AUC combinada de la enzalutamida más la N-desmetil enzalutamida fue similar en los voluntarios con insuficiencia hepática basal leve, moderada o grave en comparación con los voluntarios que tenían función hepática normal. Los resultados se resumen en la figura 1 [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Peso corporal y edad:

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que el peso (intervalo de 46 a 163 kg) y la edad (intervalo de 41 a 92 años) no influyen de manera significativa desde el punto de vista clínico sobre la exposición a la enzalutamida.

Sexo:

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

Raza:

La mayoría de los pacientes tratados con XTANDI de los ensayos clínicos aleatorizados eran de raza blanca (85%). Según datos farmacocinéticos de un estudio en pacientes japoneses con cáncer de próstata, no hubo diferencias clínicamente pertinentes en la exposición entre japoneses y blancos. Los datos son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de la enzalutamida en otras razas.

Interacciones farmacológicas

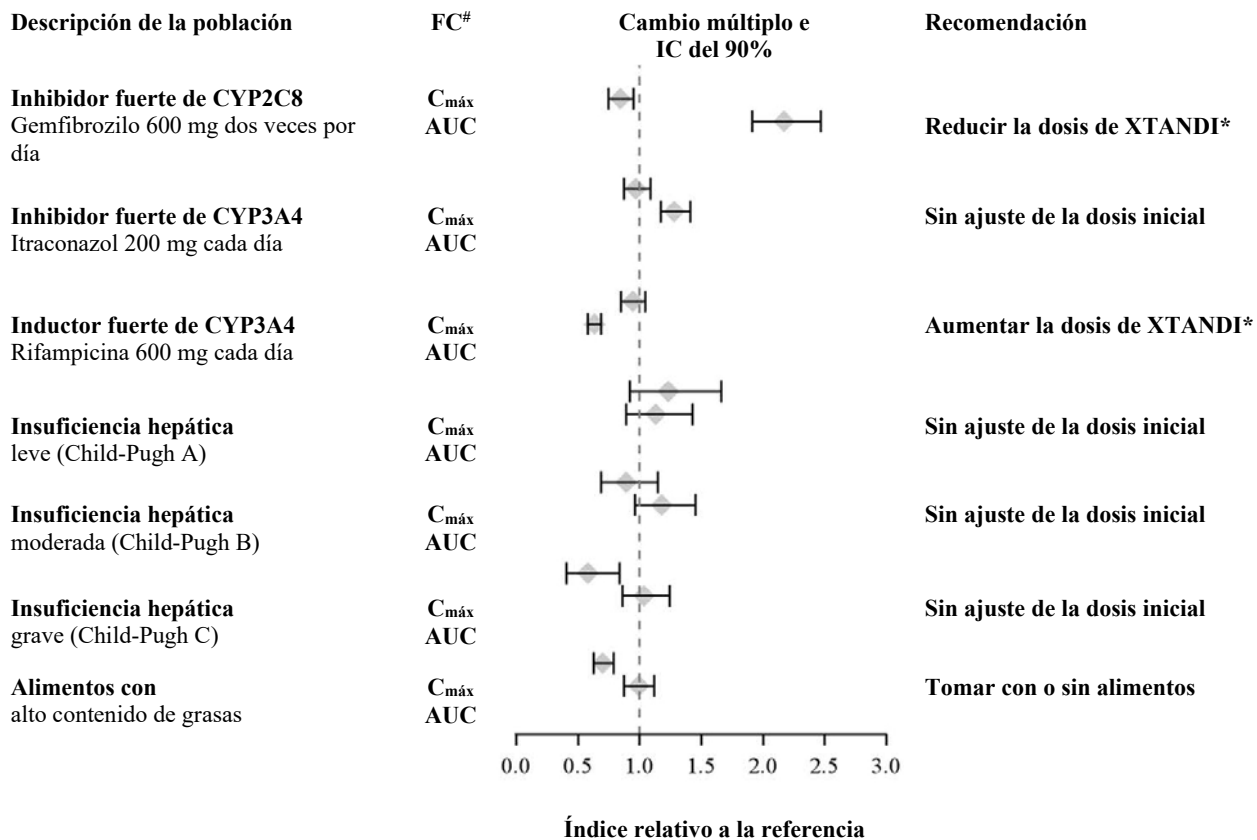
Efectos de otros fármacos sobre XTANDI:

En un ensayo sobre interacciones farmacológicas realizado en voluntarios sanos, se administró una dosis oral única de 160 mg de XTANDI sola o después de dosis orales múltiples de gemfibrozilo (un inhibidor fuerte de CYP2C8). El gemfibrozilo aumentó 2.2 veces el AUC_{0-inf} de la enzalutamida más la N-desmetil enzalutamida, con un efecto mínimo sobre la $C_{máx}$. Los resultados se resumen en la figura 1 [*ver Posología y administración (2.2) e Interacciones farmacológicas (7.1)*].

En un ensayo sobre interacciones farmacológicas en voluntarios sanos, se administró una dosis oral única de 160 mg de XTANDI sola o después de dosis orales múltiples de rifampicina (un inductor fuerte de CYP3A4 e inductor moderado de CYP2C8). La rifampicina disminuyó un 37% el AUC_{0-inf} de enzalutamida más la N-desmetil enzalutamida, sin efecto sobre la $C_{máx}$. Los resultados se resumen en la figura 1 [*ver Posología y administración (2.2) e Interacciones farmacológicas (7.2)*].

En un ensayo sobre interacciones farmacológicas realizado en voluntarios sanos, se administró una dosis oral única de 160 mg de XTANDI sola o después de dosis orales múltiples de itraconazol (un inhibidor fuerte de CYP3A4). El itraconazol aumentó 1.3 veces el AUC_{0-inf} de la enzalutamida más la N-desmetil enzalutamida, sin ningún efecto sobre la $C_{máx}$. Los resultados se resumen en la figura 1.

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



[#] Los parámetros FC (C_{máx} y AUC_{0-inf}) corresponden a la enzalutamida más la N-desmetil enzalutamida, salvo en el ensayo sobre el efecto de los alimentos, donde corresponden a la enzalutamida sola.

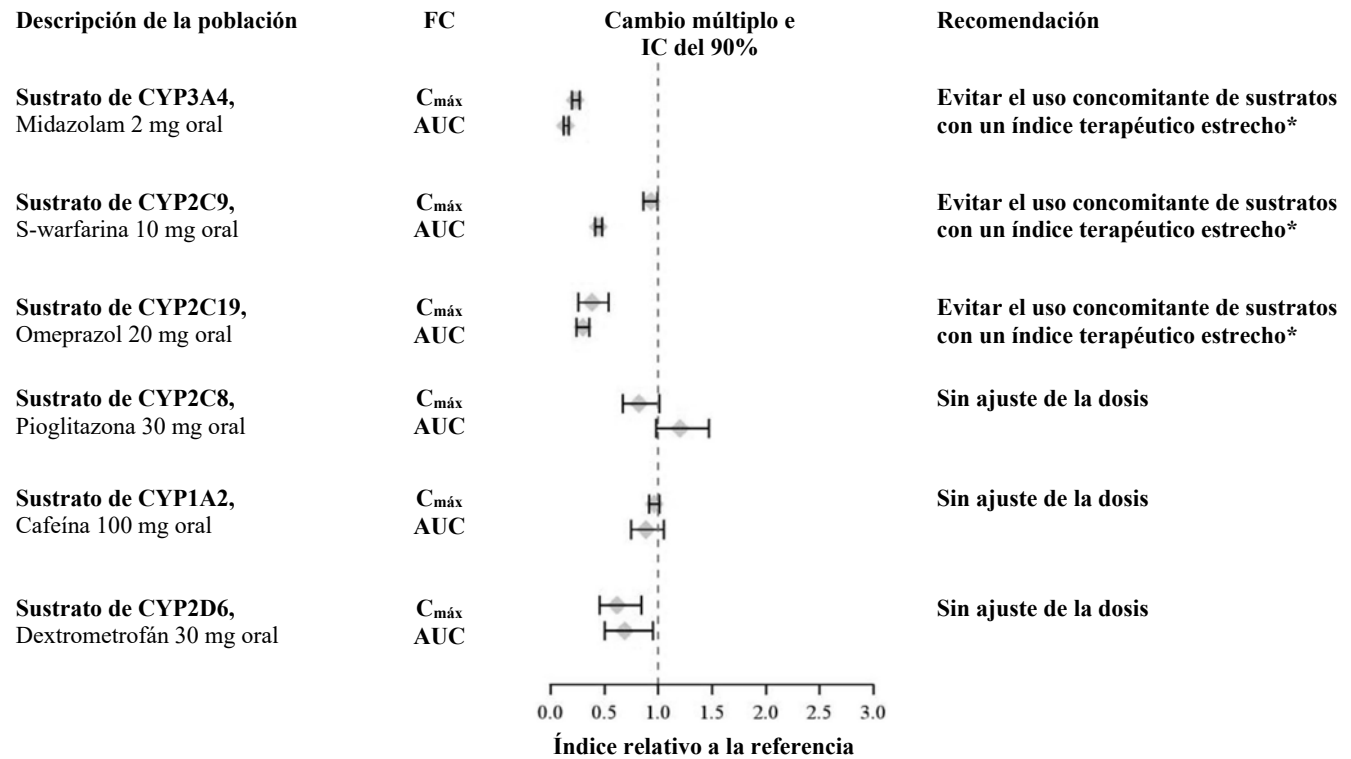
* Consultar Posología y administración (2.2).

Efecto de XTANDI sobre otros fármacos:

En un ensayo fenotípico sobre interacciones farmacológicas con mezcla de fármacos *in vivo* realizado en pacientes con CPRC metastásico, se administró una dosis oral única de la mezcla de sustratos de prueba de CYP (para CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4) antes de XTANDI y de manera concomitante (después de al menos 55 días de administración de dosis diarias de 160 mg). Los resultados se resumen en la figura 2. Se demostró *in vivo* que XTANDI en estado de equilibrio es un inductor fuerte de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19 [ver *Interacciones farmacológicas* (7.3)]. XTANDI no causó cambios significativos desde el punto de vista clínico en la exposición al sustrato de CYP2C8.

En un ensayo fenotípico sobre interacciones farmacológicas con mezcla de fármacos *in vivo* realizado en pacientes con CPRC metastásico, se administró una dosis oral única de la mezcla de sustratos de prueba CYP para CYP1A2 y CYP2D6 antes y de manera concomitante con XTANDI (después de al menos 49 días de administración de dosis diarias de 160 mg). Los resultados se resumen en la figura 2. Se demostró *in vivo* que XTANDI en estado de equilibrio no causó cambios clínicamente significativos en la exposición a los sustratos CYP1A2 o CYP2D6.

Figura 2. Efecto de XTANDI sobre otros fármacos



* Consultar Interacciones farmacológicas (7.3).

In vitro, la enzalutamida, la N-desmetil enzalutamida y el principal metabolito ácido carboxílico inactivo causaron la inhibición directa de múltiples enzimas CYP, que incluyen CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5; sin embargo, los datos clínicos posteriores mostraron que XTANDI es un inductor de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, y no tuvo ningún efecto significativo desde el punto de vista clínico sobre CYP2C8 (ver figura 2). *In vitro*, la enzalutamida causó una inhibición dependiente del tiempo de CYP1A2.

Los estudios *in vitro* mostraron que la enzalutamida induce los CYP2B6 y CYP3A4 y que no induce el CYP1A2 en concentraciones terapéuticamente pertinentes.

In vitro, la enzalutamida, la N-desmetil enzalutamida y el principal metabolito ácido carboxílico inactivo no son sustratos de la glicoproteína P humana. *In vitro*, la enzalutamida y la N-desmetil enzalutamida son inhibidores de la glicoproteína P humana, mientras que el principal metabolito ácido carboxílico inactivo no lo es.

In vitro, la enzalutamida y la N-desmetil enzalutamida no parecen ser sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM) humana; sin embargo, ambas son inhibidores de la PRCM humana a concentraciones clínicamente pertinentes.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la enzalutamida.

La enzalutamida no indujo mutaciones en el ensayo de retromutación bacteriana (Ames), y tampoco fue genotóxica en el ensayo *in vitro* de mutación génica de la timidina cinasa (Tk) en linfoma de ratón ni el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón.

De acuerdo con los hallazgos preclínicos observados en estudios de toxicología con dosis repetidas, que concordaron con la actividad farmacológica de la enzalutamida, es posible que el tratamiento con XTANDI deteriore la fertilidad masculina. En un estudio de 26 semanas de duración realizado en ratas, se observó atrofia de la próstata y las vesículas seminales con dosis ≥ 30 mg/kg/día (equivalente a la exposición humana en función del AUC). En estudios de 4, 13 y 39 semanas de duración realizados en perros, se observaron hipoespermatogénesis y atrofia de la próstata y los epidídimos con dosis ≥ 4 mg/kg/día (0.3 veces la exposición humana en función del AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

En tres ensayos clínicos, multicéntricos y aleatorizados, se demostraron la eficacia y la seguridad de XTANDI en 3291 pacientes con CPRC metastásico. Todos los pacientes continuaron en tratamiento con HLGn o tuvieron una orquiectomía bilateral previa. Los pacientes podían continuar o iniciar la toma de glucocorticoides, pero no era un requisito.

Estudio 1: XTANDI frente al placebo en cáncer de próstata resistente a la castración metastásico después de la quimioterapia

En total, 1199 pacientes que habían recibido quimioterapia basada en docetaxel se asignaron de forma aleatoria en una proporción 2:1 para recibir XTANDI por vía oral en dosis de 160 mg una vez por día (N = 800) o placebo por vía oral una vez por día (N = 399). El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad, evento relacionado con el sistema óseo o progresión clínica), el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, la aparición de toxicidad inaceptable o el retiro. Los pacientes con antecedentes previos de convulsiones, en tratamiento con medicamentos que se sabe que disminuyen el umbral convulsivo o con otros factores de riesgo de convulsiones no eran elegibles [ver *Advertencias y precauciones* (5.1)].

Los siguientes datos demográficos y características basales de la enfermedad de los pacientes estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 69 años (intervalo: 41-92), y la distribución racial fue la siguiente: 92.7% raza blanca, 3.9% raza negra, 1.1% asiática y 2.1% otra. El 92% de los pacientes tenía un puntaje de 0-1 en la escala de estado funcional de ECOG, y el 28% tenía un puntaje medio ≥ 4 en el Cuestionario breve del dolor (*Brief Pain Inventory*, BPI). El 91% de los pacientes tenía metástasis en los huesos, y el 23% presentaba afectación visceral en los pulmones y/o el hígado. En el momento del ingreso en el estudio, el 59% de los pacientes presentaba evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad, y el 41% presentaba progresión solo del antígeno prostático específico. Todos los pacientes habían recibido previamente tratamiento con docetaxel, y el 24% había recibido dos regímenes quimioterápicos citotóxicos. Durante el ensayo, el 48% de los pacientes del grupo de XTANDI y el 46% de los pacientes del grupo de placebo recibieron glucocorticoides.

El análisis provisional predefinido en el momento de 520 muertes demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global de los pacientes en el grupo de XTANDI en comparación con los pacientes en el grupo de placebo (tabla 4 y figura 3).

Tabla 4. Supervivencia global de los pacientes tratados con XTANDI o placebo en el Estudio 1

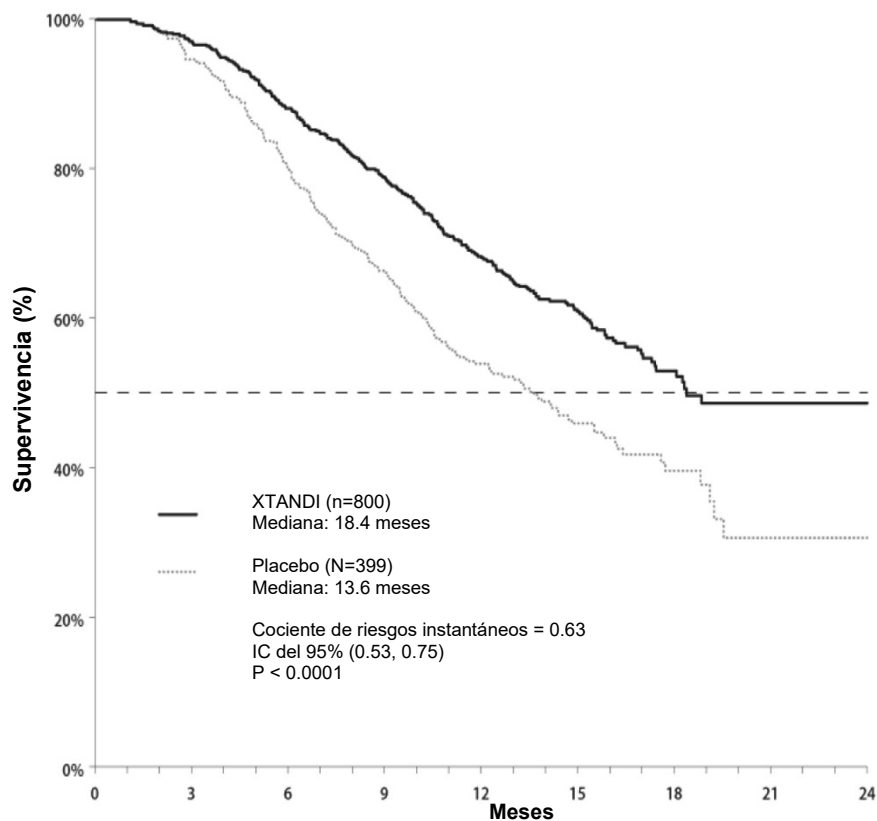
	XTANDI N = 800	Placebo N = 399
Número de muertes (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
Mediana de la supervivencia en meses (IC del 95%)	18.4 (17.3, NA)	13.6 (11.3, 15.8)
Valor p ^a	< 0.0001	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ^b	0.63 (0.53, 0.75)	

^a El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con el puntaje basal en la escala de estado funcional de ECOG (0-1 frente a 2) y el puntaje basal medio para el dolor (puntaje < 4 frente a ≥ 4 en el BPI-SF).

^b El cociente de riesgos instantáneos se deriva de un modelo de riesgo proporcional estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos < 1 favorece a XTANDI.

NA indica “no alcanzado”.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el Estudio 1



XTANDI	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Estudio 2: XTANDI frente al placebo en cáncer de próstata resistente a la castración metastásico sin tratamiento previo con quimioterapia

En el Estudio 2, 1717 pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia fueron aleatorizados 1:1 para recibir XTANDI a una dosis de 160 mg por vía oral una vez al día (N = 872) o placebo por vía oral una vez al día (N = 845). Se permitió la participación de pacientes con metástasis viscerales, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca leve a moderada (NYHA clase I o II) y pacientes que tomaban medicamentos asociados con una reducción en el umbral de convulsiones. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de convulsiones o con una afección que podría predisponer a las convulsiones, así como a los pacientes con dolor moderado o severo debido al cáncer de próstata. El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia radiográfica de progresión, evento óseo relacionado o progresión clínica) y el inicio

de una quimioterapia citotóxica o de un agente en fase de investigación, toxicidad inaceptable o retirada. Se evaluaron la supervivencia global y la supervivencia sin progresión radiográfica (SSPr). La progresión radiográfica se evaluó mediante el uso de imágenes secuenciales y estuvo definida mediante la identificación en una gammagrafía ósea de dos o más lesiones óseas nuevas con confirmación (criterios del Grupo de trabajo 2 de ensayos clínicos sobre el cáncer de próstata) y/o criterios para la evaluación de respuesta en tumores sólidos (CERETS v 1.1) para la progresión de lesiones en tejidos blandos. El análisis primario de la SSPr utilizó la evaluación radiográfica de la progresión revisada en el centro de evaluación central.

Las características demográficas y de enfermedad de los pacientes al inicio del estudio fueron parejas entre los grupos de tratamiento a su ingreso. La mediana de la edad fue de 71 años (intervalo de 42-93 años) y la distribución racial fue 77% blancos, 10% asiáticos, 2% negros y 11% otros. El resultado del estado de rendimiento según ECOG fue de 0 para el 68% de los pacientes y de 1 para el 32% de los pacientes. La evaluación del dolor al inicio del estudio fue de 0-1 (asintomático) en el 67% de los pacientes y de 2-3 (ligeramente sintomático) en el 32% de los pacientes, según se define en la versión resumida del Inventario Breve del Dolor (el peor dolor en las 24 horas anteriores al ingreso al estudio). El 54% de los pacientes tuvo evidencia radiográfica de la progresión de la enfermedad y el 43% tuvo progresión solamente de AEP. El 12% de los pacientes tenían compromiso visceral (pulmón y/o hígado) de la enfermedad. Durante el estudio, el 27% de los pacientes en el grupo de XTANDI y el 30% de los pacientes en el grupo de placebo recibieron glucocorticoides por diversas razones.

En el análisis interino preespecificado, realizado después de 540 muertes en pacientes tratados con XTANDI en comparación con aquellos tratados con placebo, se demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global (tabla 5). El 40% de los pacientes tratados con XTANDI y el 70% de aquellos tratados con placebo recibieron tratamientos posteriores para el CPRC metastásico, que pueden prolongar la supervivencia global. Se llevó a cabo un análisis de supervivencia actualizado cuando se observaron 784 muertes. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 31 meses. Los resultados de este análisis concordaron con los del análisis interino preespecificado (tabla 6, 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 pueden prolongar la supervivencia global en el CPRC metastásico. XTANDI se usó como tratamiento posterior en el 2% de los pacientes tratados con XTANDI y el 29% de los pacientes tratados con placebo.

Tabla 5. Supervivencia global de los pacientes tratados con XTANDI o placebo en el Estudio 2

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

^a) La fecha de cierre de los datos es el 16 de septiembre de 2013.

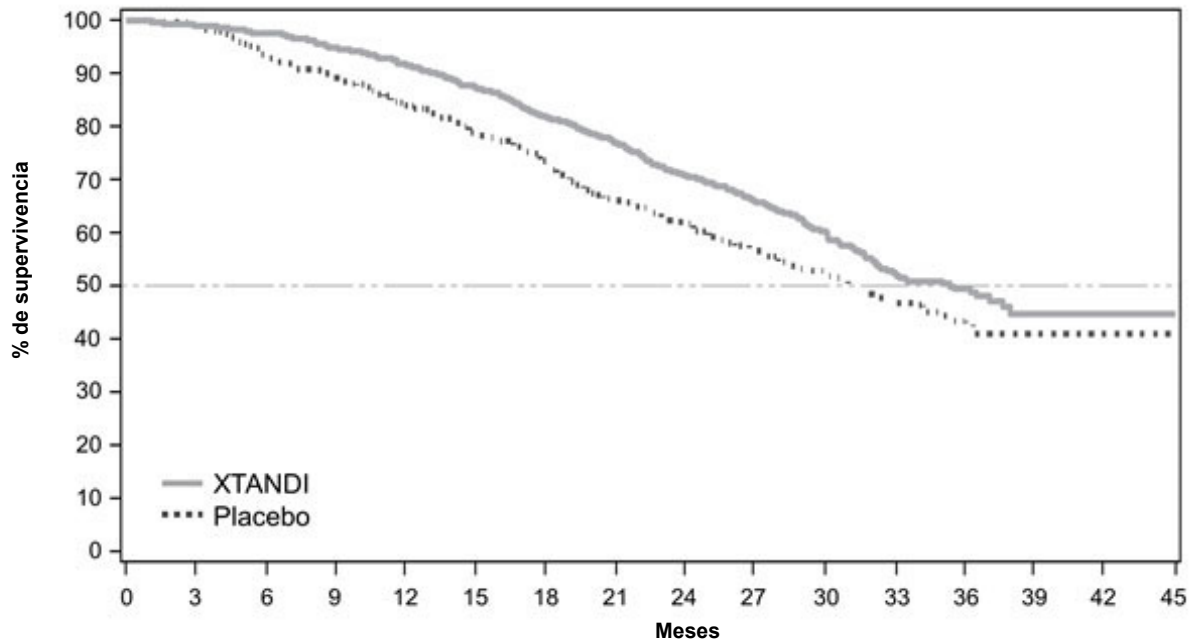
^b) El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos no estratificada.

^c) El cociente de riesgos instantáneos se deriva de un modelo de riesgo proporcional no estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos < 1 favorece a XTANDI.

^d) La fecha de cierre de los datos es el 1 de junio de 2014. La cantidad de muertes prevista para el análisis de supervivencia global final era \geq 765.

NA indica "no alcanzado".

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el Estudio 2



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

En los pacientes tratados con XTANDI se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SSPr en comparación con los pacientes tratados con placebo (tabla 6, figura 5).

Tabla 6. Supervivencia sin progresión radiográfica de los pacientes tratados con XTANDI o placebo en el Estudio 2

	XTANDI N = 832	Placebo N = 801
Número de progresión 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 p ^a	< 0.0001	
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) ^b	0.17 (0.14, 0.21)	

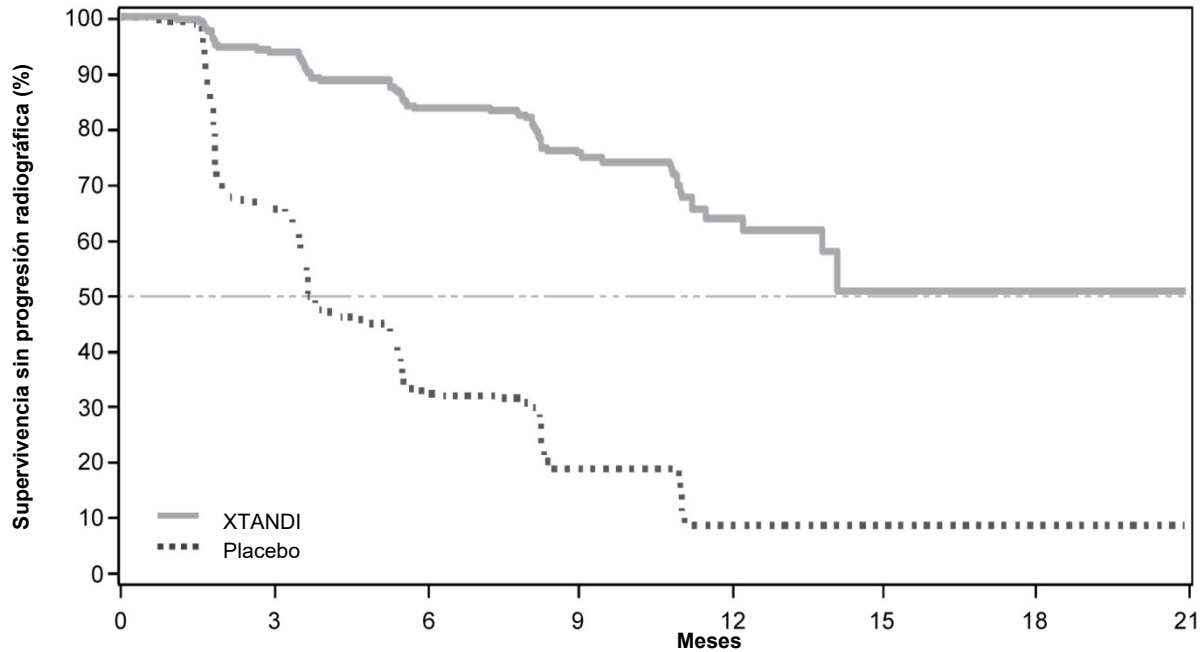
^a) El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos no estratificada

^b) El cociente de riesgos instantáneos se deriva de un modelo de riesgo proporcional no estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos < 1 favorece a XTANDI

NA indica "no alcanzado".

Nota: a la fecha de corte para el análisis de la SSPr, se habían aleatorizado 1633 pacientes.

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier para la duración de la supervivencia sin progresión radiográfica en el Estudio 2



Pacientes en riesgo

XTANDI	832	501	240	119	32	5	1	0
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0

El tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica fue prolongado después del tratamiento con XTANDI, con una mediana de 28.0 meses para los pacientes en el grupo de XTANDI en comparación con una mediana de 10.8 meses para los pacientes en el grupo de placebo [HR=0.35 (IC del 95%: 0.30, 0.40), $p < 0.0001$].

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

Estudio 3: XTANDI frente a bicalutamida en cáncer de próstata resistente a la castración metastásico sin tratamiento previo con quimioterapia

El estudio 3 se realizó en 375 pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia que fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir XTANDI por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 184) o bicalutamida por vía oral en una dosis de 50 mg una vez al día (N = 191). Se excluyó a los pacientes con antecedentes de convulsiones o con una afección que pudiera predisponer a las convulsiones, así como a los pacientes con dolor de moderado a intenso debido al cáncer de próstata. Los pacientes podían haber recibido tratamiento anterior con bicalutamida, pero aquellos cuya enfermedad hubiera avanzado con la terapia antiandrogénica anterior (por ejemplo, bicalutamida) quedaron excluidos. El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia radiográfica de progresión, evento óseo relacionado), el inicio de un agente antineoplásico posterior, toxicidad inaceptable o retirada. La progresión radiográfica de la enfermedad fue evaluada mediante revisión central independiente (Independent Central Review, ICR) utilizando los criterios del Grupo de trabajo 2 de ensayos clínicos sobre el cáncer de próstata) y/o los criterios para la evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST v 1.1) para la progresión de lesiones en tejidos blandos. La supervivencia sin progresión radiográfica (SSPr) se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiográfica evaluada por ICR o hasta la muerte (lo que ocurriera primero).

Las características demográficas y de enfermedad de los pacientes al inicio del estudio fueron parejas entre los grupos de tratamiento a su ingreso. La mediana de la edad fue de 71 años (intervalo de 48-96 años) y la distribución racial fue 93% caucásicos, 5% negros, 1% asiáticos y 1% otros. El resultado del estado de rendimiento según ECOG fue de 0 para el 74%

de los pacientes y de 1 para el 26% de los pacientes. La evaluación del dolor al inicio del estudio fue de 0-1 (asintomático) en el 58% de los pacientes y de 2-3 (ligeramente sintomático) en el 36% de los pacientes, según se define en la versión resumida del Inventario breve del dolor, pregunta 3 (el peor dolor en las últimas 24 horas al momento del ingreso al estudio). El 98% de los pacientes tuvo evidencia objetiva de la progresión de la enfermedad al momento del ingreso al estudio. El 46% de los pacientes había recibido tratamiento anterior con bicalutamida, mientras que ningún paciente recibió tratamiento anterior con enzolutamida.

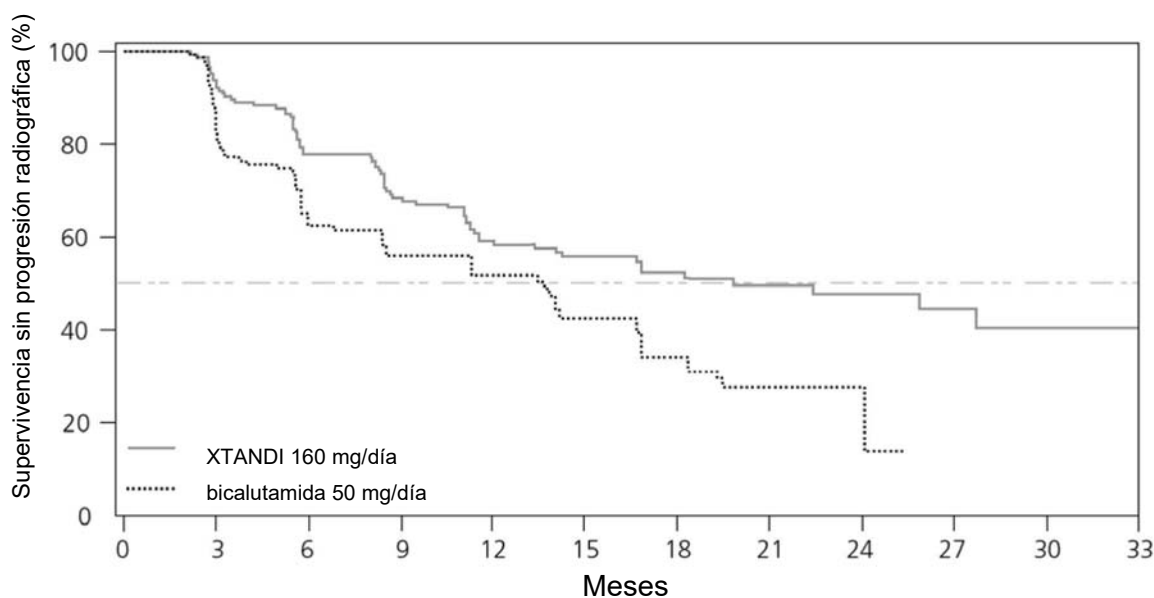
Se demostró una mejora en la supervivencia sin progresión radiográfica (SSPr) en los pacientes tratados con XTANDI en comparación con los pacientes tratados con bicalutamida (Tabla 7, Figura 6).

Tabla 7: Supervivencia sin progresión radiográfica de los pacientes del estudio 3

	XTANDI N = 184	Bicalutamida N = 191
Número de progresión 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%) ^a	0.60 (0.43, 0.83)	

^a) El cociente de riesgos instantáneos se deriva de un modelo de riesgo proporcional no estratificado. Un cociente de riesgos instantáneos < 1 favorece a XTANDI. NA indica "no alcanzado".

Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión radiográfica en el estudio 3



Pacientes en riesgo

XTANDI	184	145	110	90	71	56	41	28	17	11	6	4
bicalutamida	191	102	66	47	33	25	12	5	1	0	0	0

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

- Las cápsulas de 40 mg de XTANDI (enzolutamida) se presentan en forma de cápsulas oblongas de gelatina blanda, de color blanco a blanquecino, que tienen ENZ impreso en tinta negra. Las cápsulas de XTANDI están disponibles en los siguientes tamaños de envases:
 - Frascos de 120 cápsulas (NDC 0469-0125-99)

Recomendaciones de conservación: Conservar las cápsulas de XTANDI entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F) en ambiente seco y mantener el envase herméticamente cerrado. Se permiten variaciones entre 15 °C y 30 °C (59 °F a 86 °F).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES

Asesore al paciente para que consulte el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Convulsiones

- Informe a los pacientes que XTANDI se ha asociado con un aumento del riesgo de convulsiones. Explique las condiciones que pueden predisponer a la aparición de convulsiones y los medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo. Advierta a los pacientes acerca del riesgo de participar en cualquier actividad en la que la pérdida de conocimiento súbita podría causarles daños graves o perjudicar gravemente a otras personas. Informe a los pacientes que deben ponerse en contacto con su profesional sanitario en seguida si sufren pérdida de conciencia o convulsiones [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

- Informe a los pacientes que deben ponerse en contacto con su profesional sanitario de inmediato si presentan síntomas que empeoren de forma acelerada y que posiblemente indiquen la presencia de SERP tales como convulsiones, dolor de cabeza, disminución de la vigilia, confusión, disminución de la visión o visión borrosa [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Caídas y lesiones relacionadas con caídas

- Informe a los pacientes que XTANDI se asocia con una mayor incidencia de mareos/vértigo, caídas y lesiones relacionadas con caídas [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

Hipertensión

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

Infecciones

- Informe a los pacientes que XTANDI se puede asociar con una mayor incidencia de infecciones. Indique a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su profesional sanitario si manifiestan signos y síntomas de infección [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

Dosis y administración

- Informe a los pacientes que reciben un tratamiento con HLGn que deben continuar este tratamiento durante el tratamiento con XTANDI.
- Indique a los pacientes que tomen su dosis a la misma hora todos los días (una vez por día). XTANDI se puede tomar con o sin alimentos. Cada cápsula se debe tragar entera. No mastique, disuelva ni abra las cápsulas.
- Informe a los pacientes que no deben interrumpir, suspender ni modificar la dosis de XTANDI sin antes consultar al profesional sanitario.
- Informe a los pacientes que, si omiten una dosis, deben tomarla en cuanto lo recuerden. Si olvidan tomar la dosis durante todo un día, deben tomar su dosis habitual al día siguiente. No deben tomar una dosis mayor que la que se les recetó por día [ver *Posología y administración (2.1)*].

Toxicidad embriofetal

- Informe a los pacientes que XTANDI puede ser perjudicial para un feto en desarrollo. Asesore a los pacientes varones que tengan parejas de sexo femenino con capacidad reproductiva para que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de XTANDI. Indique a los pacientes varones que usen preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada. [ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

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

Comercializado por:

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

16K089-XTA-SPA_WPI

Solo con receta médica

© 2017 Astellas Pharma US, Inc.

XTANDI® es una marca comercial registrada de Astellas Pharma, Inc.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
XTANDI®
(enzalutamida)
cápsulas

¿Qué es XTANDI®?

XTANDI es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar a los hombres con cáncer de próstata que ya no responde a tratamientos médicos ni quirúrgicos que reducen la testosterona y que se ha propagado a otras partes del cuerpo.

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

¿Quiénes no deben usar XTANDI?

XTANDI no se debe usar en mujeres.

No use XTANDI si está embarazada o puede quedar embarazada. XTANDI puede dañar a su bebé en gestación.

Antes de usar XTANDI, informe a su profesional sanitario acerca de todas las afecciones médicas que tenga, incluso si usted:

- tiene antecedentes de convulsiones, lesión cerebral, accidente cerebrovascular o tumores cerebrales;
- tiene una pareja que está embarazada o puede quedar embarazada. Los hombres sexualmente activos con una mujer embarazada deben usar un condón durante el tratamiento con XTANDI y por 3 meses después del tratamiento. Si su pareja sexual puede quedar embarazada, se debe usar un condón junto con otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por 3 meses después del tratamiento. Hable con su profesional sanitario si tiene preguntas sobre el método anticonceptivo. Consulte “¿Quiénes no deben usar XTANDI?”.

Informe a su profesional sanitario acerca de todos los medicamentos que usa, incluidos los medicamentos recetados y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. XTANDI puede afectar la manera en que funcionan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la manera en que funciona XTANDI.

Usted no debe comenzar ni interrumpir el uso de ningún medicamento sin antes hablar con el profesional sanitario que le recetó XTANDI.

Sepa qué medicamentos usa. Tenga una lista de sus medicamentos y muéstrasela a su profesional sanitario y al farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar XTANDI?

- Tome XTANDI exactamente como se lo indique su profesional sanitario.
- Tome su dosis recetada de XTANDI 1 vez por día, a la misma hora cada día.
- Su profesional sanitario puede modificarle la dosis si es necesario.
- No cambie ni deje de tomar la dosis recetada de XTANDI sin antes hablar con su profesional sanitario.
- XTANDI se puede tomar con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas de XTANDI enteras. No mastique, disuelva ni abra las cápsulas.
- Si omite una dosis de XTANDI, tome su dosis recetada en cuanto lo recuerde ese mismo día. Si omite su dosis diaria, tome la dosis recetada a la hora habitual el día siguiente. No tome en un mismo día una dosis de XTANDI mayor que la que se le recetó.

Si toma una cantidad mayor de XTANDI, inmediatamente llame a su profesional sanitario o diríjase a la sala de urgencias más cercana. Si toma demasiado XTANDI, puede aumentar su riesgo de convulsiones.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de XTANDI?

XTANDI puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

- **Convulsiones.** Si toma XTANDI, puede correr el riesgo de sufrir convulsiones. Debe evitar las actividades en las que la pérdida de conocimiento súbita podría causarle daños graves o perjudicar gravemente a otras personas. Informe de inmediato a su profesional sanitario si sufre pérdida de conocimiento o convulsiones. Su profesional sanitario suspenderá XTANDI si usted sufre convulsiones durante el tratamiento.
- **Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP).** Si toma XTANDI, puede correr el riesgo de presentar una enfermedad que afecta al cerebro que se llama SERP. Dígame de inmediato a su profesional sanitario si sufre

convulsiones o síntomas de empeoramiento acelerado tales como dolor de cabeza, disminución de la vigilia, confusión, disminución de la visión o visión borrosa, u otros problemas de la vista. Su profesional sanitario le hará una prueba para detectar el SERP y le suspenderá el uso de XTANDI si usted presenta SERP.

Los efectos secundarios más comunes de XTANDI comprenden:

- debilidad o cansancio mayor del habitual
- dolor de espalda
- disminución del apetito
- estreñimiento
- dolor en las articulaciones
- diarrea
- sofocos
- infección de las vías respiratorias superiores
- hinchazón en las manos, los brazos, las piernas o los pies
- dificultad para respirar
- dolor muscular u óseo
- pérdida de peso
- dolor de cabeza
- presión arterial alta
- mareos
- sensación de que usted o las cosas a su alrededor se están moviendo o girando (vértigo)

XTANDI puede causar infecciones, caídas y lesiones por caídas. Informe a su profesional sanitario si tiene signos o síntomas de una infección o si sufre una caída.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de XTANDI. Llame a su profesional sanitario para obtener asesoramiento profesional sobre los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar a XTANDI?

- Conserve XTANDI entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).
- Conserve las cápsulas de XTANDI en ambiente seco y mantenga el envase herméticamente cerrado.

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

Información general sobre el uso seguro y eficaz de XTANDI

En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines distintos de los que se mencionan en un folleto de Información para el paciente. No use XTANDI para una afección para la cual no se recetó. No administre XTANDI a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño.

Puede pedirle al profesional sanitario o farmacéutico que le proporcionen la información sobre XTANDI escrita para profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los ingredientes de XTANDI?

Principio activo: enzalutamida

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

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

16K089-XTA-SPA-WPI

© 2017 Astellas Pharma US, Inc.

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