

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar XTANDI de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de XTANDI.

XTANDI® (enzalutamida) cápsulas, por vía oral

XTANDI® (enzalutamida) comprimidos, por vía oral

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2012

### ----- CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES -----

Indicaciones y uso (1)	11/2023
Posología y administración (2)	11/2023
Advertencias y Precauciones (5)	11/2023

### ----- INDICACIONES Y USO -----

XTANDI es un inhibidor del receptor de andrógenos indicado para el tratamiento de pacientes con:

- cáncer de próstata resistente a la castración. (1)
- cáncer de próstata sensible a la castración metastásico. (1)
- cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico con recurrencia bioquímica con riesgo elevado de metástasis. (1)

### ----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

160 mg de XTANDI administrados por vía oral una vez al día. (2.1)

Los pacientes que reciban XTANDI para el cáncer de próstata resistente a la castración o el cáncer de próstata sensible a la castración metastásico también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) de forma simultánea o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral. (2.1)

Los pacientes con cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico con recurrencia bioquímica con riesgo elevado de metástasis pueden ser tratados con o sin un análogo de la GnRH. (2.1)

### ----- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES -----

- Cápsulas: 40 mg (3)
- Comprimidos: 40 mg, 80 mg (3)

### ----- CONTRAINDICACIONES -----

Ninguna. (4)

### ----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Se produjeron convulsiones en el 0.6 % de los pacientes que recibieron XTANDI. En pacientes con factores de predisposición, se notificaron convulsiones en el 2.2 % de los pacientes. Interrumpir de forma permanente XTANDI en pacientes que experimenten una convulsión durante el tratamiento. (5.1)

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

<b>1</b>	<b>INDICACIONES Y USO</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN</b> .....	<b>2</b>
	2.1 Dosis recomendada.....	2
	2.2 Modificaciones de la posología por reacciones adversas.....	2
	2.3 Modificaciones de la posología para interacciones farmacológicas.....	2
<b>3</b>	<b>FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES</b> .....	<b>2</b>
<b>4</b>	<b>CONTRAINDICACIONES</b> .....	<b>3</b>
<b>5</b>	<b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b> .....	<b>3</b>
	5.1 Convulsiones.....	3
	5.2 Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).....	3
	5.3 Hipersensibilidad.....	3
	5.4 Cardiopatía isquémica.....	4
	5.5 Caídas y fracturas.....	4
	5.6 Toxicidad embriofetal.....	4
<b>6</b>	<b>REACCIONES ADVERSAS</b> .....	<b>4</b>
	6.1 Experiencia en ensayos clínicos.....	4
	6.2 Experiencia poscomercialización.....	13
<b>7</b>	<b>INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS</b> .....	<b>13</b>
	7.1 Efecto de otros fármacos sobre XTANDI.....	13
	7.2 Efecto de XTANDI sobre otros fármacos.....	14

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES): Interrumpa XTANDI. (5.2)
- Hipersensibilidad: Interrumpa XTANDI. (5.3)
- Cardiopatía Isquémica: Optimizar el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular. Interrumpir XTANDI en caso de reacciones adversas de grado 3-4 (5.4)
- Caídas y Fracturas: Evaluar a los pacientes en cuanto al riesgo de fracturas y caídas, y tratar a los pacientes con fármacos dirigidos al hueso de acuerdo con las directrices establecidas. (5.5)
- Toxicidad Embriofetal: XTANDI puede causar daño fetal y pérdida del embarazo. Aconsejar a los hombres con parejas mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces. (5.6, 8.1 8.3)

### ----- REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) que se produjeron con más frecuencia ( $\geq 2\%$  con respecto al placebo) en los pacientes tratados con XTANDI son dolor musculoesquelético, fatiga, sofocos, estreñimiento, disminución del apetito, diarrea, hipertensión, hemorragia, caída, fractura y cefalea. (6.1)

Para notificar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Astellas Pharma US, Inc. llamando al 1-800-727-7003 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### ----- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS -----

- Inhibidores potentes del CYP2C8: Evitar los inhibidores potentes del CYP2C8. Si no se puede evitar la administración conjunta, reducir la dosis de XTANDI. (2.3, 7.1)
- Inductores potentes del CYP3A4: Evitar los inductores potentes de CYP3A4. Si no se puede evitar la administración conjunta, aumentar la dosis de XTANDI. (2.3, 7.1)
- Evitar la administración conjunta con ciertos sustratos de CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19, para los cuales una disminución mínima de la concentración puede provocar el fracaso terapéutico del sustrato. En los casos en que se formen metabolitos activos, puede haber un aumento de la exposición a los metabolitos activos. (7.2)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y etiquetado del paciente aprobado por la FDA

Revisado: 11/2023

<b>8</b>	<b>USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS</b> .....	<b>14</b>
	8.1 Embarazo.....	14
	8.2 Lactancia.....	15
	8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductora.....	15
	8.4 Uso pediátrico.....	15
	8.5 Uso geriátrico.....	15
	8.6 Insuficiencia renal.....	15
	8.7 Insuficiencia hepática.....	15
<b>10</b>	<b>SOBREDOSIS</b> .....	<b>16</b>
<b>11</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>12</b>	<b>FARMACOLOGÍA CLÍNICA</b> .....	<b>16</b>
	12.1 Mecanismo de acción.....	16
	12.2 Farmacodinámica.....	16
	12.3 Farmacocinética.....	17
<b>13</b>	<b>TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA</b> .....	<b>18</b>
	13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad.....	18
<b>14</b>	<b>ESTUDIOS CLÍNICOS</b> .....	<b>19</b>
<b>16</b>	<b>CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA</b> .....	<b>28</b>
<b>17</b>	<b>INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES</b> .....	<b>29</b>

\*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

# 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)
- cáncer de próstata sensible a la castración metastásico (CPSCm)
- cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico (CPSCnm) con recurrencia bioquímica con riesgo elevado de metástasis (RBQ de alto riesgo)

## 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de XTANDI es de 160 mg administrada por vía oral una vez al día con o sin alimentos [*consultar Farmacología clínica (12.3)*] hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Tragar las cápsulas o los comprimidos enteros. No mastique, disuelva ni abra las cápsulas. No corte, triture ni mastique los comprimidos.

Los pacientes con CPRC o CPRCm que reciban XTANDI también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotrópicos (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) de forma simultánea o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral.

Los pacientes con CPSCnm con RBQ de alto riesgo pueden ser tratados con XTANDI con o sin un análogo de la GnRH. En el caso de los pacientes que reciban XTANDI con o sin un análogo de la GnRH, se puede suspender el tratamiento si el PSA es indetectable ( $<0.2$  ng/ml) después de 36 semanas de tratamiento. Reiniciar el tratamiento cuando el PSA haya aumentado a  $\geq 2.0$  ng/ml para los pacientes que se hayan sometido previamente a prostatectomía radical o  $\geq 5.0$  ng/ml para los pacientes que hayan recibido radioterapia primaria previa [*consultar Estudios clínicos (14)*].

### 2.2 Modificaciones de la posología por reacciones adversas

Si un paciente experimenta una reacción adversa de grado  $\geq 3$  o intolerable, no administrar XTANDI durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado  $\leq 2$ , reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida (120 mg u 80 mg) si está justificado [*consultar Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

### 2.3 Modificaciones de la posología para interacciones farmacológicas

#### Inhibidores potentes del CYP2C8

Evitar la administración conjunta de inhibidores potentes del CYP2C8. Si no puede evitarse la administración conjunta de un inhibidor potente del CYP2C8, reducir la dosis de XTANDI a 80 mg una vez al día. Si se interrumpe la administración conjunta del inhibidor potente, aumentar la dosis de XTANDI a la dosis utilizada antes del inicio del inhibidor potente del CYP2C8 [*consultar Farmacología clínica (12.3)*].

#### Inductores potentes del CYP3A4

Evitar la administración conjunta de inductores potentes del CYP3A4. Si no puede evitarse la administración conjunta de un inductor potente de CYP3A4, aumentar la dosis de XTANDI de 160 mg a 240 mg por vía oral una vez al día. Si se interrumpe la administración conjunta del inductor potente de CYP3A4, reducir la dosis de XTANDI a la dosis utilizada antes del inicio del inductor potente de CYP3A4 [*consultar Farmacología clínica (12.3)*].

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Las cápsulas de 40 mg de XTANDI son cápsulas de gelatina blandas oblongas de color blanco a blanquecino, impresas en

tinta negra con ENZ.

Los comprimidos de 40 mg de XTANDI son amarillos, redondos, recubiertos con película y grabados con E 40.

Los comprimidos de 80 mg de XTANDI son amarillos, ovalados, recubiertos con película y grabados con E 80.

## 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguno.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Convulsiones

Se produjeron convulsiones en el 0.6 % de los pacientes que recibieron XTANDI en ocho ensayos clínicos aleatorizados. En estos ensayos, generalmente se excluyó a los pacientes con factores de predisposición para las convulsiones. Se produjeron convulsiones entre 13 y 2250 días después del inicio de XTANDI. Se interrumpió permanentemente el tratamiento de los pacientes que experimentaron convulsiones y se resolvieron todos los acontecimientos convulsivos.

En un ensayo de un solo grupo diseñado para evaluar el riesgo de convulsiones en pacientes con factores de predisposición a convulsiones, 8 de 366 (2.2 %) pacientes tratados con XTANDI experimentaron una convulsión. Tres de los 8 pacientes experimentaron una segunda convulsión durante el tratamiento continuado con XTANDI después de que su primera convulsión se resolviera. Se desconoce si los medicamentos antiepilépticos evitarán las convulsiones con XTANDI. Los pacientes del estudio tenían uno o más de los siguientes factores de predisposición: el uso de medicamentos que puedan reducir el umbral de las convulsiones (~54 %), antecedentes de traumatismo craneoencefálico (~28 %), antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (~24 %), y la enfermedad de Alzheimer, meningioma, o enfermedad leptomeníngea por cáncer de próstata, pérdida de conciencia inexplicable en los últimos 12 meses, antecedentes de convulsiones, presencia de una lesión que ocupa espacio del cerebro, antecedentes de malformación arteriovenosa, o antecedentes de infección cerebral (todos <5 %). Aproximadamente el 17 % de los pacientes presentaba más de un factor de riesgo.

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo de experimentar una convulsión mientras reciben XTANDI y sobre participar en cualquier actividad en la que la pérdida repentina de la consciencia pueda causar graves daños a sí mismos o a otras personas.

Interrumpir de forma permanente XTANDI en pacientes que experimenten una convulsión durante el tratamiento.

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

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en pacientes que recibieron XTANDI [*consultar [Reacciones adversas \(6.2\)](#)]. PRES es un trastorno neurológico que puede presentarse con síntomas de rápida evolución, como convulsiones, dolor de cabeza, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente resonancia magnética (RM). Interrumpir XTANDI en pacientes que desarrollen PRES.*

### 5.3 Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluido edema facial (0.5 %), lengua (0.1 %) o labio (0.1 %) con enzalutamida en ocho ensayos clínicos aleatorizados. Se ha notificado edema faríngeo en casos posteriores a la comercialización. Aconsejar a los pacientes que experimenten cualquier síntoma de hipersensibilidad que interrumpan temporalmente el tratamiento con XTANDI y soliciten atención médica de inmediato. Interrumpir de forma permanente XTANDI en caso de reacciones de hipersensibilidad graves.

## 5.4 Cardiopatía isquémica

En los datos combinados de cinco estudios clínicos aleatorizados y controlados con un placebo, la cardiopatía isquémica se produjo con más frecuencia en los pacientes del grupo tratados con XTANDI que en los pacientes del grupo tratados con un placebo (3.5 % frente al 2 %). Se produjeron acontecimientos isquémicos de grado 3-4 en el 1.8 % de los pacientes del grupo tratado con XTANDI, en comparación con el 1.1 % del grupo tratado con un placebo. Los acontecimientos isquémicos provocaron la muerte en el 0.4 % de los pacientes del grupo tratado con XTANDI, en comparación con el 0.1 % del grupo tratado con un placebo.

Vigilar en busca de signos y síntomas de cardiopatía isquémica. Optimizar el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la diabetes o la dislipidemia. Interrumpir XTANDI por cardiopatía isquémica de grado 3-4.

## 5.5 Caídas y fracturas

Se produjeron caídas y fracturas en los pacientes que recibieron XTANDI. Evaluar a los pacientes para detectar posibles fracturas y riesgo de caídas. Supervisar y tratar a los pacientes en riesgo de fracturas de acuerdo con las pautas de tratamiento establecidas y considerar el uso de fármacos dirigidos al hueso.

En los datos combinados de cinco estudios clínicos aleatorizados y controlados con un placebo, se produjeron caídas en el 12 % de los pacientes tratados con XTANDI, en comparación con el 6 % de los pacientes tratados con un placebo. Las caídas no se asociaron a pérdida de conciencia ni convulsiones. Se produjeron fracturas en el 13 % de los pacientes tratados con XTANDI y en el 6 % de los pacientes tratados con un placebo. Se produjeron fracturas de grado 3-4 en el 3.4 % de los pacientes tratados con XTANDI y en el 1.9 % de los pacientes tratados con un placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición de la fractura fue de 420 días (intervalo: de 1 a 2348 días) para los pacientes tratados con XTANDI. En los estudios no se realizó una evaluación rutinaria de la densidad ósea ni tratamiento de la osteoporosis con fármacos dirigidos al hueso.

## 5.6 Toxicidad embriofetal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XTANDI en mujeres. Según los estudios reproductivos en animales y el mecanismo de acción, XTANDI puede causar daño fetal y pérdida del embarazo cuando se administra a una mujer embarazada. Aconsejar a los hombres con parejas mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con XTANDI y hasta 3 meses después de la última dosis de XTANDI [*consultar [Uso en Determinadas poblaciones](#) (8.1, 8.3)*].

# 6 REACCIONES ADVERSAS

Lo siguiente se comenta con más detalle en otras secciones del etiquetado:

- Convulsiones [*consultar [Advertencias y precauciones](#) (5.1)*]
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) [*consultar [Advertencias y precauciones](#) (5.2)*]
- Hipersensibilidad [*consultar [Advertencias y precauciones](#) (5.3)*]
- Cardiopatía Isquémica [*consultar [Advertencias y precauciones](#) (5.4)*]
- Caídas y Fracturas [*consultar [Advertencias y precauciones](#) (5.5)*]

## 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES reflejan ocho ensayos aleatorizados y controlados [AFFIRM, PREVAIL, TERRAIN, PROSPER, ARCHES, EMBARK, Asian PREVAIL (NCT02294461), y STRIVE

(NCT01664923)] que se agruparon para realizar análisis de seguridad en pacientes con CPRC (N = 3651), CPSCm (N = 752) o CPSCnm con RBQ de alto riesgo (N = 707) tratados con XTANDI. Los pacientes recibieron XTANDI 160 mg (N = 5110) o un placebo por vía oral una vez al día (N = 2829) o bicalutamida 50 mg por vía oral una vez al día (N = 387). En estos ocho ensayos, la mediana de la duración del tratamiento fue de 22.1 meses (intervalo: <0.1 a 95.0) en los pacientes que recibieron XTANDI.

En cinco ensayos controlados con un placebo (AFFIRM, PROSPER, PREVAIL, ARCHES y EMBARK), la mediana de la duración del tratamiento fue de 19.4 meses (intervalo: <0.1 a 90.4) en el grupo tratado con XTANDI [*consultar Estudios clínicos (14)*]. En estos cinco ensayos, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) que se produjeron con más frecuencia ( $\geq 2\%$  con respecto al placebo) en los pacientes tratados con XTANDI fueron dolor musculoesquelético, fatiga, sofocos, estreñimiento, disminución del apetito, diarrea, hipertensión, hemorragia, caída, fractura y cefalea.

#### AFFIRM: XTANDI frente a un placebo en el CPRC metastásico después de la quimioterapia

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

Se notificaron reacciones adversas de grado 3 y superior en el 47 % de los pacientes tratados con XTANDI. Se notificaron interrupciones debidas a reacciones adversas en el 16 % de los pacientes tratados con XTANDI. La reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción del tratamiento fueron convulsiones, que se produjeron en el 0.9 % de los pacientes tratados con XTANDI, en comparación con ninguno (0 %) de los pacientes tratados con un placebo. La [Tabla 1](#) muestra las reacciones adversas notificadas en AFFIRM que se produjeron con una frecuencia  $\geq 2\%$  mayor en el grupo tratado con XTANDI en comparación con el grupo tratado con un placebo.

**Tabla 1. Reacciones adversas en 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>				
Afecciones asténicas <sup>2</sup>	51	9	44	9
Edema periférico	15	1	13	0.8
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor de espalda	26	5	24	4
Artralgia	21	2.5	17	1.8
Dolor musculoesquelético	15	1.3	12	0.3
Debilidad muscular	10	1.5	7	1.8
Rigidez musculoesquelética	2.6	0.3	0.3	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	22	1.1	18	0.3
<b>Trastornos vasculares</b>				
Sofoco	20	0	10	0
Hipertensión	6	2.1	2.8	1.3
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza	12	0.9	5	0
Mareos <sup>3</sup>	9	0.5	7	0.5
Compresión de la médula espinal y síndrome de la cola de caballo	7	7	4.5	3.8
Parestesia	7	0	4.5	0
Trastornos del deterioro mental <sup>4</sup>	4.3	0.3	1.8	0

	XTANDI (N = 800)		Placebo (N = 399)	
	Grado 1-4 <sup>1</sup> (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Hipoestesia	4	0.3	1.8	0
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Infección de las vías respiratorias altas <sup>5</sup>	11	0	6	0.3
Infección pulmonar y de las vías respiratorias inferiores <sup>6</sup>	8	2.4	4.8	1.3
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Insomnio	9	0	6	0.5
Ansiedad	6	0.3	4	0
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Hematuria	7	1.8	4.5	1
Polaquiuria	4.8	0	2.5	0
<b>Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento</b>				
Caída	4.6	0.3	1.3	0
Fracturas no patológicas	4	1.4	0.8	0.3
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Prurito	3.8	0	1.3	0
Piel seca	3.5	0	1.3	0
<b>Trastornos respiratorios</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 alteraciones de la atención.
5. Incluye nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, sinusitis, rinitis, faringitis y laringitis.
6. Incluye neumonía, infección de las vías respiratorias inferiores, bronquitis e infección pulmonar.

#### PREVAIL: XTANDI frente a un placebo en el CPRC metastásico sin quimioterapia previa

PREVAIL incluyó a 1717 pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia citotóxica previa, de los cuales 1715 recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 17.5 meses con XTANDI y 4.6 meses con un placebo. Se notificaron reacciones adversas de grado 3-4 en el 44 % de los pacientes tratados con XTANDI y en el 37 % de los pacientes tratados con un placebo. Se notificaron interrupciones debidas a reacciones adversas en el 6 % de los pacientes tratados con XTANDI. La reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción del tratamiento fue fatiga/astenia, que se produjo en el 1 % de los pacientes de cada grupo de tratamiento. La [Tabla 2](#) incluye las reacciones adversas notificadas en PREVAIL que se produjeron con una frecuencia  $\geq 2$  % mayor en el grupo tratado con XTANDI en comparación con el grupo tratado con un placebo.

**Tabla 2. Reacciones adversas en 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>				
Afecciones asténicas <sup>2</sup>	47	3.4	33	2.8
Edema periférico	12	0.2	8	0.4
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor de espalda	29	2	22	3
Artralgia	21	1.6	16	1.1

	XTANDI (N = 871)		Placebo (N = 844)	
	Grado 1-4 <sup>1</sup> (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Estreñimiento	23	0.7	17	0.4
Diarrea	17	0.3	14	0.4
<b>Trastornos vasculares</b>				
Sofoco	18	0.1	8	0
Hipertensión	14	7	4.1	2.3
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareos <sup>3</sup>	11	0.3	7	0
Dolor de cabeza	11	0.2	7	0.4
Disgeusia	8	0.1	3.7	0
Trastornos del deterioro mental <sup>4</sup>	6	0	1.3	0.1
Síndrome de piernas inquietas	2.1	0.1	0.4	0
<b>Trastornos respiratorios</b>				
Disnea <sup>5</sup>	11	0.6	8	0.6
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección de las vías respiratorias altas <sup>6</sup>	16	0	11	0
Infección pulmonar y de las vías respiratorias inferiores <sup>7</sup>	8	1.5	4.7	1.1
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>				
Insomnio	8	0.1	6	0
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Hematuria	9	1.3	6	1.3
<b>Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento</b>				
Caída	13	1.6	5	0.7
Fractura no patológica	9	2.1	3	1.1
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	19	0.3	16	0.7
<b>Investigaciones</b>				
Disminución del peso	12	0.8	8	0.2
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>				
Ginecomastia	3.4	0	1.4	0

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

#### TERRAIN: XTANDI frente a bicalutamida en el CPRC metastásico sin quimioterapia previa

TERRAIN incluyó a 375 pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia citotóxica previa, de los cuales 372 recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 11.6 meses con XTANDI y de 5.8 meses con bicalutamida. Las interrupciones con una reacción adversa como motivo principal se notificaron en el 8 % de los pacientes tratados con XTANDI y en el 6 % de los pacientes tratados con bicalutamida. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción del tratamiento fueron dolor de espalda y fractura patológica, que se produjeron en el 3.8 % de los pacientes tratados con XTANDI para cada acontecimiento y en el 2.1 % y el 1.6 % de los pacientes tratados con bicalutamida, respectivamente. En la [Tabla 3](#) se muestran las reacciones adversas generales y frecuentes ( $\geq 10$  %) en los pacientes tratados con XTANDI.

**Tabla 3. Reacciones adversas en TERRAIN**

	XTANDI (N = 183)		Bicalutamida (N = 189)	
	Grado 1-4 <sup>1</sup> (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
<b>General</b>	94	39	94	38
<b>Trastornos generales</b>				
Afecciones asténicas <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
<b>Trastornos vasculares</b>				
Sofoco	15	0	11	0
Hipertensión	14	7	7	4.2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	14	0	18	0
Estreñimiento	13	1.1	13	0.5
Diarrea	12	0	9	1.1
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección de las vías respiratorias altas <sup>4</sup>	12	0	6	0.5
<b>En investigación</b>				
Pérdida de peso	11	0.5	8	0.5

1. CTCAE v 4.

2. Incluye astenia y fatiga.

3. Incluye dolor osteomuscular y dolor en las extremidades.

4. Incluye nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, sinusitis, rinitis, faringitis y laringitis.

PROSPER: XTANDI frente a un placebo en pacientes con CPRC no metastásico

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

En total, 32 pacientes (3.4 %) que recibieron XTANDI murieron por reacciones adversas. 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; cada uno de ellos de leucemia mieloide aguda, neoplasia cerebral, mesotelioma, cáncer de pulmón microcítico y neoplasia maligna de localización primaria desconocida). Tres pacientes (0.6 %) que recibieron un placebo murieron por reacciones adversas de parada cardíaca (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 en el 23 % de los pacientes tratados con un placebo. Las interrupciones con una reacción adversa como motivo principal se notificaron en el 9 % de los pacientes tratados con XTANDI y en el 6 % de los pacientes tratados con un placebo. De estos, la reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción del tratamiento fue la fatiga, que se produjo en el 1.6 % de los pacientes tratados con XTANDI, en comparación con ninguno de los pacientes tratados con un placebo. La [Tabla 4](#) muestra las reacciones adversas notificadas en PROSPER que se produjeron con una frecuencia  $\geq 2$  % mayor en el grupo tratado con XTANDI que en el grupo tratado con un placebo.

**Tabla 4. Reacciones adversas en PROSPER**

	<b>XTANDI (N = 930)</b>		<b>Placebo (N = 465)</b>	
	<b>Grado 1-4<sup>1</sup> (%)</b>	<b>Grado 3-4 (%)</b>	<b>Grado 1-4 (%)</b>	<b>Grado 3-4 (%)</b>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	10	0.2	3.9	0.2
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareos <sup>2</sup>	12	0.5	5	0
Dolor de cabeza	9	0.2	4.5	0
Trastornos cognitivos y de atención <sup>3</sup>	4.6	0.1	1.5	0
<b>Trastornos vasculares</b>				
Sofoco	13	0.1	8	0
Hipertensión	12	4.6	5	2.2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	11	0.3	9	0
Estreñimiento	9	0.2	7	0.4
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b>				
Afecciones asténicas <sup>4</sup>	40	4	20	0.9
<b>Investigaciones</b>				
Disminución del peso	6	0.2	1.5	0
<b>Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento</b>				
Caída	11	1.3	4.1	0.6
Fracturas <sup>5</sup>	10	2	4.9	1.7
<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 alteraciones de la atención.

4. Incluye astenia y fatiga.

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

#### ARCHES: XTANDI frente a un placebo en pacientes con CPSC metastásico

ARCHES aleatorizó a 1150 pacientes con CPSCm, de los cuales 1146 recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Todos los pacientes se sometieron a un análogo de la GnRH de forma simultánea o se sometieron a una orquiectomía bilateral. Los pacientes recibieron XTANDI a una dosis de 160 mg una vez al día (N = 572) o un placebo (N = 574). La mediana de la duración del tratamiento fue de 12.8 meses (intervalo: 0.2 a 26.6 meses) con XTANDI y de 11.6 meses (intervalo: 0.2 a 24.6 meses) con un placebo.

En total, 10 pacientes (1.7 %) que recibieron XTANDI murieron por reacciones adversas. Los motivos de muerte en  $\geq 2$  pacientes fueron cardiopatía (N = 3), septicemia (N = 2) y embolia pulmonar (N = 2). Ocho pacientes (1.4 %) que recibieron un placebo murieron por reacciones adversas. Los motivos de muerte en  $\geq 2$  pacientes incluyeron cardiopatía (N = 2) y muerte súbita (N = 2). Se notificaron reacciones adversas de grado 3 o superior en el 24 % de los pacientes tratados con XTANDI. La interrupción permanente debido a reacciones adversas como motivo principal se notificó en el 4.9 % de los pacientes tratados con XTANDI y en el 3.7 % de los pacientes tratados con un placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción permanente en los pacientes tratados con XTANDI fueron alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y convulsiones, cada una en el 0.3 %. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción permanente en los pacientes tratados con un placebo fueron artralgia y fatiga, cada una en el 0.3 %.

Se produjeron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 4.4 % de los pacientes que recibieron XTANDI.

La fatiga/astenia fue la reacción adversa más frecuente que requirió una reducción de la dosis en el 2.1 % de los pacientes tratados con XTANDI y el 0.7 % de los pacientes tratados con un placebo.

La [Tabla 5](#) muestra las reacciones adversas notificadas en ARCHES que se produjeron con una frecuencia  $\geq 2$  % mayor en el grupo tratado con XTANDI que en el grupo tratado con un placebo.

**Tabla 5. Reacciones adversas en ARCHES**

	XTANDI (N = 572)		Placebo (N = 574)	
	Grado 1-4 <sup>1</sup> (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	4.9	0.2	2.6	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Deterioro cognitivo y de la memoria <sup>2</sup>	4.5	0.7	2.1	0
Síndrome de piernas inquietas	2.4	0	0.3	0
<b>Trastornos vasculares</b>				
Sofoco	27	0.3	22	0
Hipertensión	8	3.3	6	1.7
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Afecciones asténicas <sup>3</sup>	24	1.7	20	1.6
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético	6	0.2	4	0.2
<b>Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento</b>				
Fracturas <sup>4</sup>	6	1.0	4.2	1

1. CTCAE v 4.03.

2. Incluye deterioro de la memoria, amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, amnesia global transitoria, demencia tipo de Alzheimer, deterioro mental, demencia senil y demencia vascular.

3. Incluye astenia y fatiga.

4. Incluye términos preferidos relacionados con fracturas bajo términos de alto nivel: fracturas CNE; fracturas y dislocaciones CNE; fracturas y dislocaciones de extremidades; fracturas y dislocaciones pélvicas; procedimientos terapéuticos craneales y cerebrales; fracturas craneales, fracturas y dislocaciones óseas faciales; fracturas y dislocaciones espinales; fracturas y dislocaciones de la caja torácica y dislocaciones.

#### EMBARC: XTANDI frente a un placebo en pacientes con CPSC no metastásico con RBQ de alto riesgo

EMBARC incluyó a 1068 pacientes con RBQ de alto riesgo, de los cuales 1061 recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Los pacientes recibieron XTANDI a una dosis de 160 mg una vez al día al mismo tiempo que leuprolida (N = 353), XTANDI a una dosis de 160 mg una vez al día en monoterapia abierta (N = 354) o un placebo al mismo tiempo que leuprolida (N = 354). En la semana 37, se suspendió el tratamiento de los pacientes cuyos valores de PSA eran indetectables (<0.2 ng/ml) en la semana 36. El tratamiento se reinició cuando los valores de PSA aumentaron a  $\geq 2.0$  ng/ml para los pacientes con prostatectomía previa o  $\geq 5.0$  ng/ml para los pacientes sin prostatectomía previa. En los pacientes cuyos valores de PSA eran detectables ( $\geq 0.2$  ng/ml) en la semana 36, el tratamiento continuó sin suspensión hasta que se cumplieron los criterios de interrupción permanente del tratamiento.

La Tabla 6 muestra la duración total del tratamiento para los tres grupos de tratamiento.

**Tabla 6. Tratamiento farmacológico y suspensión en EMBARK**

	<b>XTANDI + leuprolida (N = 353)</b>	<b>Placebo + leuprolida (N = 354)</b>	<b>XTANDI (N = 354)</b>
<b>Duración total del tratamiento<sup>1</sup></b>			
Mediana, meses	60.6	55.6	60.4
Intervalo, meses	0.1 – 90.4	0.7 – 94.1	0.4 – 95.0
<b>Duración de la recepción del tratamiento farmacológico</b>			
Mediana, meses	32.4	35.4	45.9
Intervalo, meses	0.1 – 83.4	0.7 – 85.7	0.4 – 88.9
<b>Duración de la suspensión del tratamiento farmacológico</b>			
Mediana, meses	20.2	16.8	11.1
Intervalo, meses	5.7 – 87.9	3.4 – 83.0	2.3 – 84.9
<b>Pacientes a los que se había suspendido el tratamiento farmacológico en la semana 37</b>			
Número de Pacientes (%)	321 (90.9)	240 (67.8)	304 (85.9)

1. Incluido el tiempo que se recibió el tratamiento farmacológico más cualquier momento durante el cual se suspendió el tratamiento farmacológico debido a niveles indetectables de PSA.

En general, se produjeron muertes por reacciones adversas durante la duración total del tratamiento en 6 pacientes (1.7 %) que recibieron XTANDI más leuprolida, 8 pacientes (2.3 %) que recibieron XTANDI en monoterapia y 3 pacientes (0.8 %) que recibieron un placebo más leuprolida. El motivo de muerte en  $\geq 2$  pacientes que recibieron XTANDI más leuprolida fue infección (N = 2) y el motivo de muerte en  $\geq 2$  pacientes que recibieron XTANDI en monoterapia fue tromboembolia arterial (N = 2).

Se notificaron reacciones adversas de grado 3 o superior durante la duración total del tratamiento en el 46 % de los pacientes tratados con XTANDI más leuprolida, el 50 % de los pacientes que recibieron XTANDI en monoterapia y el 43 % de los pacientes que recibieron un placebo más leuprolida. La interrupción permanente del tratamiento debido a reacciones adversas durante la duración total del tratamiento, ya que el motivo principal se notificó en el 21 % de los pacientes tratados con XTANDI más leuprolida, el 18 % de los pacientes que recibieron XTANDI en monoterapia y el 10 % de los pacientes que recibieron un placebo más leuprolida. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción permanente fueron fatiga (3.4 % de los pacientes tratados con XTANDI más leuprolida, 3.7 % de los pacientes que recibieron XTANDI en monoterapia, y el 1.4 % de los pacientes que recibieron un placebo más leuprolida), sofocos (2 % de los pacientes tratados con XTANDI más leuprolida, 0 % de los pacientes que recibieron XTANDI en monoterapia, y el 1.1 % de los pacientes que recibieron un placebo más leuprolida), náuseas (1.1 % de los pacientes tratados con XTANDI más leuprolida, 0.6 % de los pacientes que recibieron XTANDI en monoterapia, y el 0.3 % de los pacientes que recibieron un placebo más leuprolida), y el trastorno cognitivo (1.1 % de los pacientes tratados con XTANDI más leuprolida, 1.4 % de los pacientes que reciben XTANDI en monoterapia, y el 0.8 % de los pacientes que recibieron un placebo más leuprolida).

Se produjeron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 7 % de los pacientes que recibieron XTANDI más leuprolida, en el 16 % de los pacientes que recibieron XTANDI en monoterapia y en el 4.5 % de los pacientes que recibieron un placebo más leuprolida. La fatiga fue la reacción adversa más frecuente que requirió una reducción de la dosis en el 3.1 % de los pacientes tratados con XTANDI más leuprolida, el 10 % de los pacientes que recibieron XTANDI en monoterapia y el 1.7 % de los pacientes que recibieron un placebo más leuprolida.

La Tabla 7 muestra las reacciones adversas notificadas en EMBARK que se produjeron con una frecuencia  $\geq 5$  % (grado 1-4) o  $\geq 2$  % (grado 3-4) superior en cualquiera de los grupos de XTANDI que en el grupo tratado con un placebo.

**Tabla 7. Reacciones adversas en EMBARK**

	XTANDI + leuprolida (N = 353)		Placebo + leuprolida (N = 354)		XTANDI (N = 354)	
	Grado 1-4 <sup>1</sup> (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Trastorno cognitivo <sup>2</sup>	10	0.3	4.8	0.6	10	0.3
Síncope	4.8	4.2	2.3	1.7	2.5	2
<b>Trastornos vasculares</b>						
Sofoco	69	0.6	57	0.8	22	0.3
Hemorragia <sup>2</sup>	20	3.4	15	1.7	21	3.7
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea <sup>2</sup>	15	0.6	9	0.8	14	0.3
Náuseas	12	0.3	8	0.3	15	0.6
<b>Investigaciones</b>						
Disminución del peso	7	0.3	3.4	0	11	0.3
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>						
Fatiga <sup>2</sup>	50	4	38	1.7	54	4.8
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>						
Dolor Musculoesquelético <sup>2</sup>	50	4.8	43	2.3	48	3.1
Artrosis	6	2.8	4.2	0.6	5	0.6
<b>Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento</b>						
Caída	21	1.1	14	1.1	16	2
Fractura <sup>2</sup>	18	4	13	2.5	11	2
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>						
Ginecomastia <sup>2</sup>	9	0	10	0	49	0.8
Sensibilidad en las mamas <sup>2</sup>	5	0	2.8	0	35	0
<b>Trastornos cardíacos</b>						
Cardiopatía isquémica <sup>2</sup>	5	4	6	3.1	9	6

1. CTCAE v 4.03.

2. Incluye varios términos.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que no cumplieron los criterios de inclusión en la Tabla 7 incluyen hipertensión (XTANDI más leuprolida, 25 %; XTANDI en monoterapia, 21 %), angioedema (XTANDI más leuprolida, 2.5 %; XTANDI en monoterapia, 2 %) y convulsiones (XTANDI más leuprolida, 1.1 %; XTANDI en monoterapia, 0.8 %).

#### Anomalías analíticas

En la [Tabla 8](#) se muestran las anomalías analíticas que se produjeron en  $\geq 5$  % de los pacientes y con más frecuencia ( $>2$  %) en el grupo tratado con XTANDI en comparación con el placebo en los estudios agrupados, aleatorizados y controlados con un placebo.

**Tabla 8. Anomalías analíticas**

	<b>XTANDI (N = 3526)</b>		<b>Placebo (N = 2636)</b>	
	<b>Grado 1-4 (%)</b>	<b>Grado 3-4 (%)</b>	<b>Grado 1-4 (%)</b>	<b>Grado 3-4 (%)</b>
<b>Hematología</b>				
Disminución de la hemoglobina	50	1.8	47	1.5
Disminución del recuento de neutrófilos	20	1	17	0.5
Disminución de glóbulos blancos	18	0.5	11	0.2
<b>Bioquímica</b>				
Hiperglucemia	86	3.7	78	4.3
Hipermagnesemia	17	0.1	14	0.3
Hiponatremia	14	1.6	9	1.4
Hipofosfatemia	10	1.4	7	0.8
Hipercalcemia	8	0.1	5	0.1

### Hipertensión

En los datos combinados de cinco ensayos clínicos aleatorizados controlados con un placebo, se notificó hipertensión en el 14 % de los pacientes que recibieron XTANDI y en el 7 % de los pacientes que recibieron un placebo. Los antecedentes médicos de hipertensión estaban equilibrados entre los grupos. La hipertensión provocó la interrupción del estudio en <1 % de los pacientes de cada grupo.

## **6.2 Experiencia poscomercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso de XTANDI posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

*Trastornos gastrointestinales:* vómitos.

*Trastornos del sistema inmunitario:* hipersensibilidad (edema de la cara, la lengua, los labios o la faringe).

*Trastornos neurológicos:* síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), disgeusia.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* erupción cutánea, reacciones adversas cutáneas graves (incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

## **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **7.1 Efecto de otros fármacos sobre XTANDI**

#### Inhibidores potentes del CYP2C8

La administración conjunta de XTANDI con gemfibrozilo (un potente inhibidor del CYP2C8) aumenta las concentraciones plasmáticas de enzalutamida más N-desmetil enzalutamida, lo que puede aumentar la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas de XTANDI. Evitar la administración conjunta de XTANDI con inhibidores potentes del CYP2C8. Si no se puede evitar la administración conjunta de XTANDI con un inhibidor potente del CYP2C8, reducir la dosis de XTANDI [*consultar [Posología y administración \(2.3\)](#), [Farmacología clínica \(12.3\)](#)].*

## Inductores potentes del CYP3A4

La administración conjunta de XTANDI con rifampicina (un inductor potente de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C8) reduce las concentraciones plasmáticas de enzalutamida más N-desmetil enzalutamida, lo que puede reducir la eficacia de XTANDI. Evitar la administración conjunta de XTANDI con inductores potentes del CYP3A4. Si no se puede evitar la administración conjunta de XTANDI con un inductor potente de CYP3A4, aumentar la dosis de XTANDI [*consultar Posología y administración (2.3), Farmacología clínica (12.3)*].

## **7.2 Efecto de XTANDI sobre otros fármacos**

### Ciertos sustratos de CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19

XTANDI es un inductor potente de CYP3A4 y un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19. La administración conjunta de XTANDI reduce las concentraciones de determinados sustratos de CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 [*consultar Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede reducir la eficacia de estos sustratos. Evite la administración conjunta de XTANDI con ciertos sustratos de CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19, para los que una disminución mínima de la concentración puede provocar el fracaso terapéutico del sustrato. Si no se puede evitar la administración conjunta, aumente la dosis de estos sustratos de acuerdo con su información de prescripción. En los casos en que se formen metabolitos activos, puede haber un aumento de la exposición a los metabolitos activos.

# **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

## **8.1 Embarazo**

### Resumen de riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XTANDI en mujeres. Según los estudios reproductivos en animales y el mecanismo de acción, XTANDI puede causar daño fetal y pérdida del embarazo. No hay datos derivados de seres humanos sobre el uso de XTANDI en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de enzalutamida en ratonas preñadas durante la organogénesis causó efectos adversos en el desarrollo a dosis inferiores a la dosis máxima recomendada en humanos (*consultar Datos*).

### Datos

#### *Datos en animales*

En un estudio de toxicidad embriofetal para el desarrollo en ratones, enzalutamida causó toxicidad para el desarrollo cuando se administró a dosis orales de 10 o 30 mg/kg/día durante todo el periodo de organogénesis (días de gestación 6-15). Los hallazgos incluyeron letalidad embriofetal (aumento de la pérdida y reabsorción después de la implantación) y disminución de la distancia anogenital a  $\geq 10$  mg/kg/día, así como hendidura palatina y ausencia de hueso palatino a 30 mg/kg/día. Las dosis de 30 mg/kg/día causaron toxicidad materna. Las dosis analizadas en ratones (1, 10 y 30 mg/kg/día) dieron lugar a exposiciones sistémicas (ABC) de aproximadamente 0.04, 0.4 y 1.1 veces, respectivamente, las exposiciones en los pacientes. La enzalutamida no causó toxicidad para el desarrollo en conejos cuando se administró durante todo el periodo 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 ABC).

En un estudio farmacocinético en ratas preñadas con una única administración oral de 30 mg/kg de enzalutamida el día de gestación 14, la enzalutamida o sus metabolitos estuvieron presentes en el feto a un  $C_{m\acute{a}x}$  que fue aproximadamente 0.3 veces la concentración hallada en el plasma materno y se produjo 4 horas después de la administración.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XTANDI en mujeres. No hay información disponible sobre la presencia de XTANDI en la leche materna, los efectos del fármaco en el lactante o los efectos del fármaco en la producción de leche. La enzalutamida o sus metabolitos estaban presentes en la leche de ratas lactantes (*consultar Datos*).

### Datos

Tras una única administración oral en ratas lactantes el día 14 posterior al nacimiento, enzalutamida o sus metabolitos estaban presentes en la leche a un  $C_{\text{máx}}$  que era 4 veces superior a las concentraciones plasmáticas y se produjo 4 horas después de la administración.

## 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductora

### Anticoncepción

#### *Hombres*

Basados en los hallazgos de los estudios de reproducción en animales, aconsejar a los pacientes varones con parejas mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de XTANDI [*consultar [Uso en determinadas poblaciones \(8.1\)](#)*].

### Infertilidad

#### *Hombres*

Según estudios en animales, XTANDI puede afectar a la fertilidad en hombres con capacidad reproductora [*consultar [Toxicología preclínica \(13.1\)](#)*].

## 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de XTANDI en pacientes pediátricos.

## 8.5 Uso geriátrico

De los 5110 pacientes que recibieron XTANDI en ocho ensayos clínicos aleatorizados y controlados, el 78 % tenían 65 años o más, mientras que el 33 % tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica notificada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas de edad avanzada.

## 8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina [ACr]  $\geq 30$  ml/min). XTANDI no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr  $< 30$  ml/min) o enfermedad renal terminal [*consultar [FARMACOLOGÍA CLÍNICA \(12.3\)](#)*].

## 8.7 Insuficiencia hepática

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave [*consultar [FARMACOLOGÍA CLÍNICA \(12.3\)](#)*].

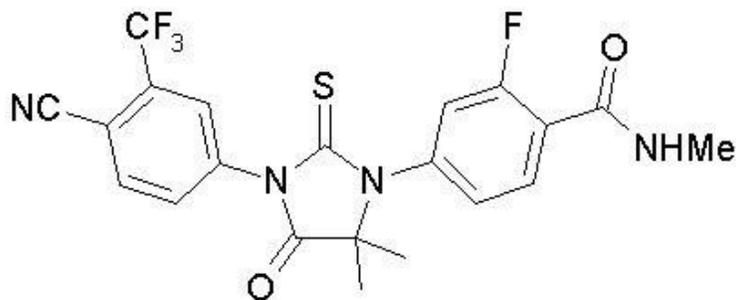
## 10 SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, interrumpir el tratamiento con XTANDI e iniciar medidas complementarias generales teniendo en cuenta la semivida de 5.8 días. En un estudio de incremento de la dosis, no se notificaron convulsiones con  $\leq 240$  mg diarios, mientras que se notificaron 3 convulsiones, 1 cada una con 360 mg, 480 mg y 600 mg diarios. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de convulsiones después de una sobredosis.

## 11 DESCRIPCIÓN

La enzalutamida es un inhibidor del receptor de andrógenos. El nombre químico es 4-{3-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro-N-methylbenzamide.

El peso molecular es de 464.44 y la fórmula molecular es  $C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$ . La fórmula estructural es:



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

XTANDI está disponible en forma de cápsulas blandas de gelatina llenas de líquido para administración oral. Cada cápsula contiene 40 mg de enzalutamida como solución en polioxilglicéridos de caprilcaproilo. Los ingredientes inactivos son los polioxilglicéridos de caprilcaproilo, el hidroxianisolo butilado, el hidroxitolueno butilado, la gelatina, la solución de sorbitol sorbitán, la glicerina, el agua purificada, el dióxido de titanio y el óxido de hierro negro.

XTANDI también está disponible en forma de comprimidos recubiertos con película para administración oral. Cada comprimido contiene 40 mg u 80 mg de enzalutamida. Los ingredientes inactivos son acetato de hipromelosa succinato, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. La película que recubre el comprimido contiene hipromelosa, talco, polietilenglicol, dióxido de titanio y óxido de hierro.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

La enzalutamida es un inhibidor del receptor de andrógenos que actúa en diferentes pasos de la vía de señalización del receptor de andrógenos. Se ha demostrado que la enzalutamida inhibe de forma competitiva la unión de andrógenos a los receptores de andrógenos y, en consecuencia, inhibe la translocación nuclear de los receptores de andrógenos y su interacción con el ADN. Un metabolito importante, N-desmetil enzalutamida, mostró una actividad *in vitro* similar a la enzalutamida. La enzalutamida redujo la proliferación y provocó la muerte celular de las células del cáncer de próstata *in vitro* y redujo el volumen tumoral en un modelo de xenoinjerto de cáncer de próstata de ratón.

### 12.2 Farmacodinámica

La administración una vez al día de 160 mg de enzalutamida además del TPA redujo los niveles de PSA a niveles indetectables ( $<0.2$  ng/ml) en el 68 % de los pacientes con CPSCm (ARCHES).

Basados en los resultados de eficacia de AFFIRM después de la administración una vez al día de 160 mg de enzalutamida, no se pudo identificar ninguna relación exposición-respuesta para el criterio de valoración de eficacia de la supervivencia

global. Además, no hubo una relación exposición-respuesta clínicamente significativa para los efectos adversos (p. ej., fatiga, rubor, cefalea o hipertensión) dentro del rango de exposición limitado de 160 mg/día.

### Electrofisiología cardíaca

Con la dosis recomendada, XTANDI no provoca grandes aumentos medios (es decir, >20 ms) en el intervalo QT.

## **12.3 Farmacocinética**

La enzalutamida alcanza un estado estacionario el día 28 y su ABC se acumula aproximadamente 8.3 veces en relación con una monodosis. En estado estacionario, la concentración máxima media (% CV) ( $C_{m\acute{a}x}$ ) para la enzalutamida y la N-desmetil enzalutamida es de 16.6 µg/ml (23 %) y 12.7 µg/ml (30 %), respectivamente, y las concentraciones mínimas medias (% CV) ( $C_{m\acute{i}n}$ ) son de 11.4 µg/ml (26 %) y 13.0 µg/ml (30 %), respectivamente.

La enzalutamida mostró una farmacocinética aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo de dosis diario de 30 (0.2 veces la dosis recomendada aprobada) a 360 mg (2.25 veces la dosis recomendada aprobada).

### Absorción

La mediana de  $T_{m\acute{a}x}$  es de 1 hora (de 0.5 a 3 horas) después de una monodosis de 160 mg de cápsulas y de 2 horas (de 0.5 a 6 horas) después de una monodosis de 160 mg de comprimidos.

### *Efecto de los alimentos*

No hubo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la enzalutamida o N-desmetil enzalutamida tras la administración de XTANDI con una comida con alto contenido en grasas (aproximadamente 150 calorías de proteína, 250 calorías de carbohidratos y 500 a 600 calorías de grasa).

### Distribución

El volumen medio (% CV) de distribución después de una única dosis oral es de 110 l (29 %).

La enzalutamida se une entre al 97 % y 98 % a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. La N-desmetil enzalutamida se une al 95 % a las proteínas plasmáticas.

### Eliminación

La enzalutamida se elimina principalmente por el metabolismo hepático.

El aclaramiento aparente ( $CL/F$ ) medio de enzalutamida después de una monodosis es de 0.56 l/h (de 0.33 a 1.02 l/h). La semivida terminal media ( $t_{1/2}$ ) de enzalutamida después de una única dosis oral es de 5.8 días (de 2.8 a 10.2 días). La  $t_{1/2}$  terminal media para la N-desmetil enzalutamida es de aproximadamente 7.8 a 8.6 días.

### *Metabolismo*

La enzalutamida es metabolizada por CYP2C8 y CYP3A4. CYP2C8 es el principal responsable de la formación del metabolito activo (N-desmetil enzalutamida). Carboxileterasa 1 metaboliza N-desmetil enzalutamida y enzalutamida al metabolito inactivo del ácido carboxílico.

### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de enzalutamida en función de la edad (de 41 a 92 años), la raza (blanca, china y japonesa), el peso corporal (de 46 kg a 163 kg), la insuficiencia renal de leve a moderada ( $ACr \geq 30$  ml/min) y la insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B y C). No se han estudiado la insuficiencia renal grave ni la insuficiencia renal terminal ( $ACr < 30$  ml/min).

## Estudios de interacción farmacológica

### *Estudios clínicos*

*Efecto de los Inhibidores de CYP2C8 sobre XTANDI:* La administración conjunta de XTANDI 160 mg con gemfibrozilo (inhibidor potente de CYP2C8) aumentó 2.2 veces el ABC de enzalutamida más N-desmetil enzalutamida con un efecto mínimo sobre el  $C_{m\acute{a}x}$ .

*Efecto de los inductores de CYP3A4 y CYP2C8 sobre XTANDI:* La administración conjunta de XTANDI 160 mg después de múltiples dosis orales de rifampicina (inductor potente de CYP3A4 y del CYP2C8 moderado) redujo el ABC de la enzalutamida más N-desmetil enzalutamida en un 37 % sin efecto sobre el  $C_{m\acute{a}x}$ .

*Efecto de los inhibidores de CYP3A4 sobre XTANDI:* La administración conjunta de XTANDI 160 mg después de múltiples dosis orales de itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4) aumentó 1.3 veces el ABC de enzalutamida más N-desmetil enzalutamida sin efecto sobre el  $C_{m\acute{a}x}$ .

### *Efecto de XTANDI sobre otros fármacos:*

La administración conjunta de XTANDI 160 mg por vía oral una vez al día con midazolam (un sustrato sensible de CYP3A4) redujo el ABC de midazolam en un 86 % y el  $C_{m\acute{a}x}$  en un 77 %.

La administración conjunta de XTANDI 160 mg por vía oral una vez al día con warfarina (un sustrato sensible del CYP2C9) redujo el ABC de la warfarina-S en un 56 % y el  $C_{m\acute{a}x}$  en un 17 %.

La administración conjunta de XTANDI 160 mg por vía oral una vez al día con omeprazol (un sustrato sensible del CYP2C19) redujo el ABC de omeprazol en un 72 % y el  $C_{m\acute{a}x}$  en un 62 %.

La administración conjunta de XTANDI 160 mg por vía oral una vez al día con digoxina (un sustrato de la glucoproteína P) aumentó el ABC de digoxina en un 33 % y  $C_{m\acute{a}x}$  en un 17 %.

No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición de pioglitazona (un sustrato sensible del CYP2C8), cafeína (un sustrato sensible del CYP1A2), dextrometorfano (un sustrato sensible del CYP2D6) o rosuvastatina (un sustrato de BCRP) tras la administración conjunta con XTANDI.

### *Estudios in vitro*

*Enzimas del citocromo P450 (CYP):* La enzalutamida induce CYP2B6 a concentraciones clínicamente alcanzables.

*Sistemas transportadores:* La enzalutamida, N-desmetil enzalutamida y el principal metabolito inactivo del ácido carboxílico no son sustratos de la glicoproteína P ni de la BCRP.

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas macho y hembra con dosis orales de enzalutamida de 10, 30 y 100 mg/kg/día. La enzalutamida aumentó la incidencia de tumores benignos de células de Leydig en los testículos en todos los niveles de dosis evaluados ( $\geq 0.3$  veces la exposición humana según el ABC) y la incidencia combinada de papiloma urotelial y carcinoma en la vejiga urinaria en ratas macho con 100 mg/kg/día (1.4 veces la exposición humana según el ABC). Los hallazgos en los testículos se consideran relacionados con la actividad farmacológica de enzalutamida. Las ratas se consideran más sensibles que los seres humanos al desarrollo de tumores de células intersticiales en los testículos. La administración diaria de enzalutamida a ratones transgénicos *rash2* machos y hembras mediante sonda oral durante 26 semanas no produjo un aumento de la incidencia de neoplasias a dosis de hasta 20 mg/kg/día.

La enzalutamida no indujo mutaciones en el análisis de mutación inversa bacteriana (Ames) y no fue genotóxica ni en el análisis de mutación genética de timidina cinasa (Tk) en linfoma murino *in vitro* ni en el análisis de micronúcleos murinos *in vivo*.

Basados en los hallazgos preclínicos de los estudios toxicológicos de dosis repetidas, que fueron coherentes con la actividad farmacológica de enzalutamida, la fertilidad masculina puede verse afectada por el tratamiento con XTANDI. En un estudio de 26 semanas en ratas, se observó atrofia de la próstata y vesículas seminales a  $\geq 30$  mg/kg/día (igual a la exposición humana basada en el ABC). En estudios de 4, 13 y 39 semanas en perros, se observó hipospermatogénesis y atrofia de la próstata y epidídimos con  $\geq 4$  mg/kg/día (0.3 veces la exposición humana según el ABC).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de XTANDI en pacientes con CPRC (N = 4692), CPSCm (N = 1150) o CPSCnm con RBQ de alto riesgo (N = 1068) se demostró en seis ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos. Los pacientes recibieron tratamiento concomitante con GnRH o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa, a menos que se indique lo contrario.

### AFFIRM (NCT00974311): XTANDI frente a un placebo en el CPRC metastásico después de la quimioterapia

En AFFIRM, un total de 1199 pacientes que habían recibido quimioterapia previa basada en docetaxel fueron aleatorizados 2:1 para recibir XTANDI por vía oral a 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 del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (indicios de progresión radiográfica, un acontecimiento relacionado con el sistema óseo o progresión clínica), el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, toxicidad inaceptable o la retirada. Los pacientes con antecedentes de convulsiones, que tomaban medicamentos que se sabe que reducen el umbral de convulsiones o que presentaban otros factores de riesgo de convulsiones no eran aptos [*consultar [Advertencias y precauciones](#)(5.1)*].

Los siguientes datos demográficos de los pacientes y características iniciales de la enfermedad estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. La edad promedio fue de 69 años (intervalo de 41-92) y la distribución racial fue del 92.7 % raza blanca, 3.9 % raza negra, 1.1 % raza asiática y 2.1 % otras. El 92 % de los pacientes tenía una puntuación del estado funcional (performance status, PS) del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0-1 y el 28 % tenía una puntuación media del cuestionario breve del dolor de  $\geq 4$ . El 91 % de los pacientes presentaba metástasis óseas y el 23 % presentaba afectación visceral en el pulmón o el hígado. El 59 % de los pacientes presentó evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad y el 41 % tuvo progresión solo con PSA en el momento de la inclusión en el estudio. Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con docetaxel y el 24 % habían recibido dos pautas de quimioterapia citotóxica. Durante el ensayo, el 48 % de los pacientes del grupo tratado con XTANDI y el 46 % de los pacientes del grupo tratado con un placebo recibieron glucocorticoides.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global en el análisis provisional especificado previamente en el momento de 520 muertes en pacientes del grupo tratado con XTANDI en comparación con pacientes del grupo tratado con un placebo ([Tabla 9](#) y [Figura 2](#)).

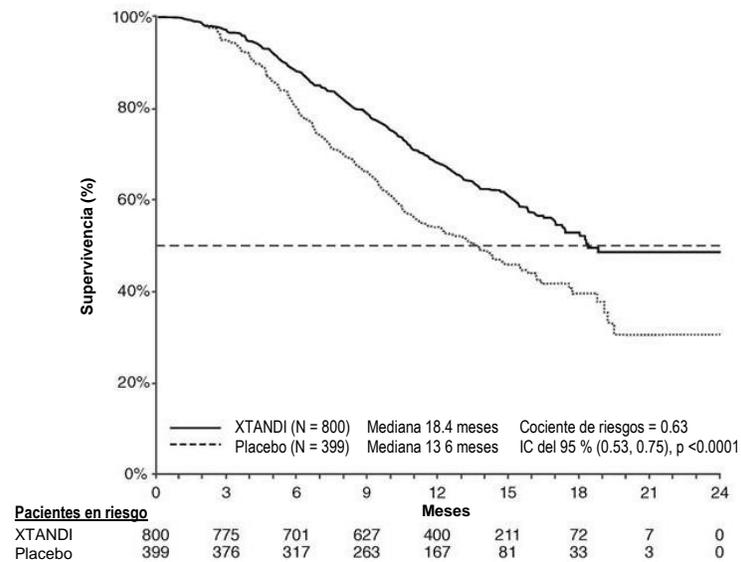
**Tabla 9. Supervivencia global de los pacientes tratados con XTANDI o un placebo en AFFIRM**

	<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 <sup>1</sup>	p <0.0001	
Cociente de riesgos (IC del 95 %) <sup>2</sup>	0.63 (0.53, 0.75)	

NA = No alcanzado.

1. El valor de P se deriva de una prueba del orden logarítmico estratificada por la puntuación inicial del estado funcional ECOG (0-1 frente a 2) y la puntuación media del dolor inicial (puntuación del BPI-SF <4 frente a  $\geq 4$ ).

2. El Cociente de riesgos se deriva de un modelo de riesgos proporcionales estratificado. El Cociente de riesgos <1 favorece a XTANDI.



**Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en AFFIRM**

PREVAIL (NCT01212991): XTANDI frente a un placebo en el CPRC metastásico sin quimioterapia previa

En PREVAIL, 1717 pacientes sin quimioterapia previa fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir XTANDI por vía oral a una dosis de 160 mg una vez al día (N = 872) o un placebo por vía oral una vez al día (N = 845). Se permitió el uso de pacientes con metástasis viscerales, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca de leve a moderada (clase I o II de la NYHA) y pacientes que tomaban medicamentos asociados con la reducción del umbral de convulsiones. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de convulsiones o una afección que pudiera predisponer a convulsiones y a los pacientes con dolor moderado o intenso por cáncer de próstata. El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiográfica, un acontecimiento relacionado con el sistema óseo o progresión clínica) y el inicio de una quimioterapia citotóxica o un fármaco en investigación, toxicidad inaceptable o retirada. Se evaluaron la supervivencia general y la supervivencia sin progresión radiográfica (SSPr). La progresión radiográfica se evaluó mediante imágenes secuenciales y se definió mediante la identificación por gammagrafía ósea de 2 o más lesiones óseas nuevas con confirmación (criterios del grupo de trabajo 2 de ensayos clínicos sobre cáncer de próstata) o criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v 1.1) para la progresión de las lesiones de tejidos blandos. El análisis principal de la SSPr utilizó la evaluación radiográfica revisada centralmente de la progresión.

Los datos demográficos de los pacientes y las características iniciales de la enfermedad estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento en el momento de la inclusión. La edad promedio fue de 71 años (intervalo 42–93) y la distribución racial fue del 77 % raza blanca, 10 % raza asiática, 2 % raza negra y 11 % otras. La puntuación del estado funcional ECOG fue de 0 para el 68 % de los pacientes y de 1 para el 32 % de los pacientes. La evaluación inicial del dolor fue de 0–1 (asintomática) en el 67 % de los pacientes y de 2–3 (levemente sintomática) en el 32 % de los pacientes, según la definición del cuestionario breve del dolor (el peor dolor durante las últimas 24 horas en el momento de la inclusión en el estudio). El 54 % de los pacientes presentó evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad y el 43 % tuvo progresión solo con PSA. El 12 % de las pacientes presentaba afectación visceral (pulmón o hígado). Durante el estudio, el 27 % de los pacientes del grupo tratado con XTANDI y el 30 % de los pacientes del grupo tratado con un placebo recibieron glucocorticoides por diversos motivos.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global en el análisis provisional especificado previamente, realizado después de 540 muertes, en pacientes tratados con XTANDI en comparación con los tratados con un placebo (Tabla 10). El 40 % de los pacientes tratados con XTANDI y el 70 % de los tratados con un placebo recibieron tratamientos posteriores para el CPRC metastásico que pueden prolongar la supervivencia general. Se realizó un análisis actualizado de la supervivencia cuando se observaron 784 muertes. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 31

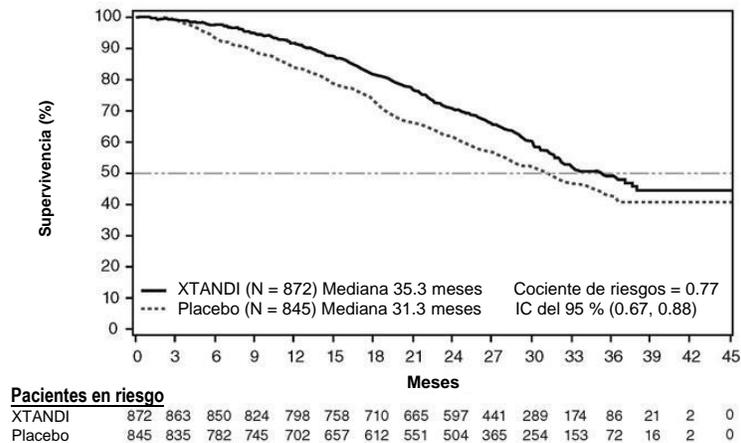
meses. Los resultados de este análisis fueron coherentes con los del análisis provisional especificado previamente ([Tabla 10 Figura 3](#)). En el análisis actualizado, el 52 % de los pacientes tratados con XTANDI y el 81 % de los pacientes tratados con un placebo habían recibido tratamientos posteriores que podrían prolongar la SG en el CPRC metastásico. XTANDI se utilizó como tratamiento posterior en el 2 % de los pacientes tratados con XTANDI y en el 29 % de los pacientes tratados con un placebo.

**Tabla 10. Supervivencia global de los pacientes tratados con XTANDI o un placebo en PREVAIL**

	<b>XTANDI (N = 872)</b>	<b>Placebo (N = 845)</b>
<b>Análisis provisional previamente especificado<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 <sup>2</sup>	p <0.0001	
Cociente de riesgos (IC del 95 %) <sup>3</sup>	0.71 (0.60, 0.84)	
<b>Actualización del análisis de supervivencia<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 (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 deriva de una prueba del orden logarítmico no estratificada.
3. El Cociente de riesgos se deriva de un modelo de riesgos proporcionales no estratificado. El Cociente de riesgos <1 favorece a XTANDI.
4. La fecha de corte de los datos es el 1.º de junio de 2014. El número previsto de muertes para el análisis final de la supervivencia global fue  $\geq 765$ .



**Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en PREVAIL**

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SSPr en los pacientes tratados con XTANDI en comparación con los pacientes tratados con un placebo ([Tabla 11 Figura 4](#)).

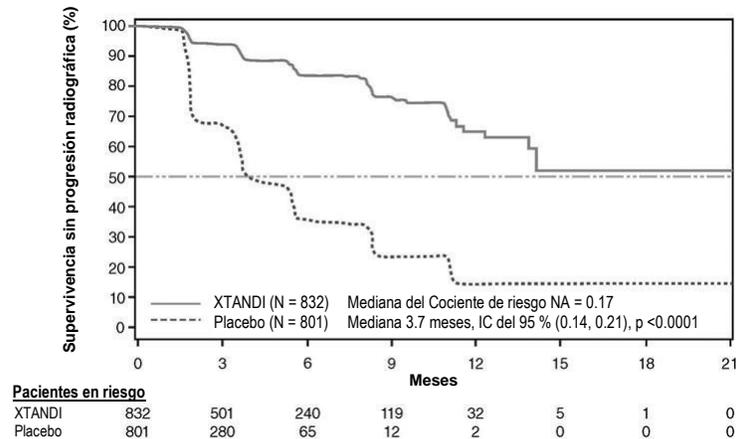
**Tabla 11. Supervivencia sin progresión radiográfica de los pacientes tratados con XTANDI o un placebo en PREVAIL**

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

NA = No alcanzado.

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

1. El valor de P se deriva de una prueba del orden logarítmico no estratificada.
2. El Cociente de riesgos se deriva de un modelo de riesgos proporcionales no estratificado. El Cociente de riesgos <1 favorece a XTANDI.



**Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión radiográfica en PREVAIL**

El tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica se prolongó después del tratamiento con XTANDI, con una mediana de 28.0 meses para los pacientes del grupo tratado con XTANDI frente a una mediana de 10.8 meses para los pacientes del grupo tratado con un placebo [CRI = 0.35 (IC del 95 %: 0.30, 0.40), p < 0.0001].

La mediana del tiempo hasta el primer acontecimiento relacionado con el sistema óseo fue de 31.1 meses para los pacientes del grupo tratado con XTANDI frente a 31.3 meses para los pacientes del grupo tratado con un placebo [CRI = 0.72 (IC del 95 %: 0.61, 0.84), p < 0.0001]. Un acontecimiento relacionado con el sistema óseo se definió como radioterapia 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.

#### TERRAIN (NCT01288911): XTANDI frente a bicalutamida en el CPRC metastásico sin quimioterapia previa

TERRAIN se realizó en 375 pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia que fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir XTANDI por vía oral a una dosis de 160 mg una vez al día (N = 184) o bicalutamida por vía oral a una dosis de 50 mg una vez al día (N = 191). Se excluyó a los pacientes con antecedentes de convulsiones o una afección que pudiera predisponer a convulsiones y a los pacientes con dolor de moderado a intenso por cáncer de próstata. Los pacientes podían haber recibido bicalutamida con anterioridad, pero se excluyó a aquellos cuya enfermedad había progresado con un tratamiento antiandrogénico previo (p. ej., bicalutamida). El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiográfica, un acontecimiento relacionado con el sistema óseo), el inicio de un agente antineoplásico posterior, toxicidad inaceptable o la retirada. La progresión radiográfica de la enfermedad se evaluó mediante la revisión central independiente (RCI) utilizando los criterios del grupo de trabajo 2 de los ensayos clínicos sobre cáncer de próstata o los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v 1.1) para la progresión de las lesiones de tejidos blandos. La SSPr se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiográfica evaluada mediante RCI o muerte, lo que

ocurriera antes.

Los datos demográficos de los pacientes y las características iniciales de la enfermedad estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento en el momento de la inclusión. La edad promedio fue de 71 años (intervalo de 48–96) y la distribución racial fue del 93 % raza blanca, 5 % raza negra, 1 % raza asiática y 1 % otras. La puntuación del estado funcional ECOG fue de 0 para el 74 % de los pacientes y de 1 para el 26 % de los pacientes. La evaluación inicial del dolor fue de 0–1 (asintomática) en el 58 % de los pacientes y de 2–3 (levemente sintomática) en el 36 % de los pacientes, según la definición de la pregunta abreviada 3 del formulario breve del inventario de dolor (peor dolor durante las últimas 24 horas en el momento de la inclusión en el estudio). El 98 % de los pacientes presentó evidencia objetiva de progresión de la enfermedad al momento de la inclusión en el estudio. El 46 % de los pacientes había recibido tratamiento previo con bicalutamida, mientras que ningún paciente había recibido tratamiento previo con XTANDI.

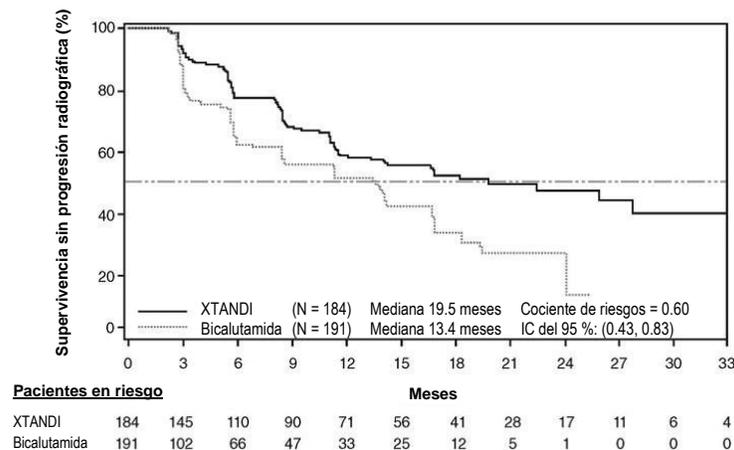
Se demostró una mejoría en la SSPr en los pacientes tratados con XTANDI en comparación con los pacientes tratados con bicalutamida ([Tabla 12](#) [Figura 5](#)).

**Tabla 12. Supervivencia sin progresión radiográfica de los pacientes en TERRAIN**

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

NA = No alcanzado.

1. El Cociente de riesgos se deriva de un modelo de riesgos proporcionales no estratificado. El Cociente de riesgos <1 favorece a XTANDI.



**Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión radiográfica en TERRAIN**

PROSPER (NCT02003924): XTANDI frente a un placebo en el CPRC no metastásico

PROSPER incluyó a 1401 pacientes con CPRC no metastásico que fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir XTANDI por vía oral a una 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 del ensayo PROSPER recibieron un análogo de la GnRH o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. Los pacientes se estratificaron según el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSA) (PSADT) y el uso de fármacos dirigidos al hueso. Los pacientes debían tener un tiempo de duplicación del PSA ≤10 meses, un PSA ≥2 ng/ml y confirmación de enfermedad no metastásica mediante revisión central independiente enmascarada (BICR). Los resultados del PSA fueron ciegos y no se utilizaron para la interrupción del tratamiento. Los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos interrumpieron el tratamiento por progresión radiográfica de la enfermedad confirmada por BICR, inicio de un nuevo tratamiento, toxicidad inaceptable o retirada.

Los siguientes datos demográficos y características iniciales de los pacientes estaban equilibrados entre los dos grupos de

tratamiento. La edad promedio en el momento de la aleatorización era de 74 años (intervalo de 50-95) y el 23 % tenía a partir de 80 años. La distribución racial fue del 71 % raza blanca, del 16 % raza asiática y del 2 % raza negra. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de Gleason de 7 o superior (77 %). La mediana del PSADT fue de 3.7 meses. El 54 % de los pacientes recibieron tratamiento previo para el cáncer de próstata con cirugía o radiación. El 63 % de los pacientes recibió tratamiento previo con un antiandrógeno; el 56 % de los pacientes recibió bicalutamida y el 11 % de los pacientes recibió flutamida. Todos los pacientes tenían una ECOG PS de 0 o 1 al momento de la inclusión en el estudio.

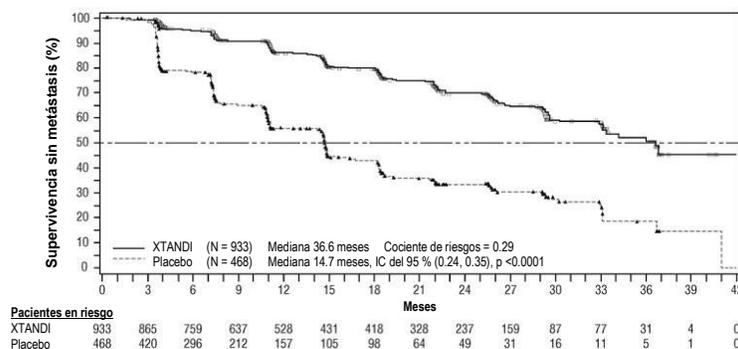
El criterio de valoración principal de la eficacia del estudio fue la supervivencia sin metástasis (SSM), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta lo que ocurriera primero de lo siguiente: 1) progresión locorregional o radiográfica a distancia según la BICR o 2) muerte hasta 112 días después de la interrupción del tratamiento sin evidencia de progresión radiográfica. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SSM y la supervivencia general (SG) en los pacientes aleatorizados para recibir XTANDI en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir un placebo. Se observaron resultados uniformes de la SSM al considerar solo acontecimientos de progresión radiográfica a distancia o muertes, independientemente de la fecha de corte. También se observaron resultados coherentes de SSM en subgrupos de pacientes especificados previamente y estratificados de PSADT (<6 meses o ≥6 meses) y uso de un fármaco dirigido al hueso previo (sí o no). Los resultados de eficacia de PROSPER se resumen en la [Tabla 13](#) la [Figura 6](#) y la [Figura 7](#).

**Tabla 13. Resumen de los resultados de eficacia en PROSPER (población con intención de tratar)**

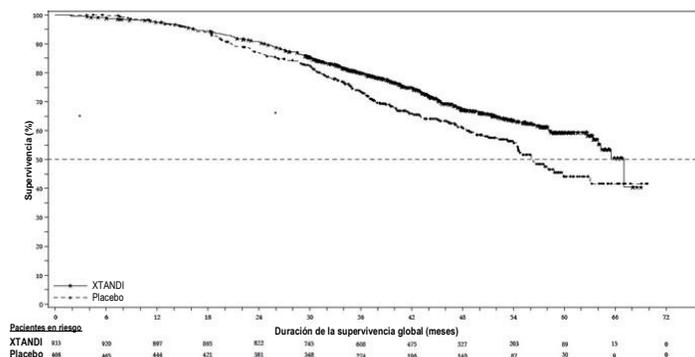
	<b>XTANDI (N = 933)</b>	<b>Placebo (N = 468)</b>
<b>Supervivencia sin metástasis</b>		
Número de acontecimientos (%)	219 (23.5)	228 (48.7)
Mediana, meses (IC del 95 %) <sup>1</sup>	36.6 (33.1, NA)	14.7 (14.2, 15.0)
Cociente de riesgos (IC del 95 %) <sup>2</sup>	0.29 (0.24, 0.35)	
Valor de P <sup>2</sup>	p <0.0001	
<b>Supervivencia global<sup>3</sup></b>		
Número de acontecimientos (%)	288 (30.9)	178 (38.0)
Mediana, meses (IC del 95 %) <sup>1</sup>	67.0 (64.0, NA)	56.3 (54.4, 63.0)
Cociente de riesgos (IC del 95 %) <sup>2</sup>	0.73 (0.61, 0.88)	
Valor de P <sup>2</sup>	p = 0.0011	

NA = No alcanzado.

1. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
2. El cociente de riesgos de un modelo de regresión de Cox (con el tratamiento como única covariable) y el valor de p de una prueba del orden logarítmico se estratifican por tiempo de duplicación del PSA y uso previo o concurrente de un fármaco dirigido al hueso.
3. El análisis final especificado previamente de la SG se realizó 27 meses después del análisis de la SSM.



**Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de la SSM en PROSPER**



**Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en PROSPER**

El criterio de valoración principal de la eficacia también se vio respaldado por un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta el primer uso de un nuevo tratamiento antineoplásico (TTA) para los pacientes del grupo tratado con XTANDI en comparación con los del grupo tratado con un placebo. La mediana de la TTA fue de 39.6 meses para los pacientes con XTANDI y de 17.7 meses para los pacientes con un placebo (CRI = 0.21; IC del 95 %: [0.17, 0.26],  $p < 0.0001$ ).

#### ARCHES (NCT02677896): XTANDI frente a un placebo en el CPSC metastásico

En ARCHES se incluyó a 1150 pacientes con CPSCm que fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir XTANDI por vía oral a una dosis de 160 mg una vez al día (N = 574) o un placebo por vía oral una vez al día (N = 576). Todos los pacientes del ensayo recibieron un análogo de la GnRH o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. Los pacientes se estratificaron por volumen de enfermedad (bajo frente a alto) y tratamiento anterior con docetaxel para el cáncer de próstata (sin docetaxel previo, 1–5 ciclos o 6 ciclos previos). El alto volumen de la enfermedad se define como metástasis que afectan a las vísceras o, en ausencia de lesiones viscerales, debe haber 4 o más lesiones óseas, al menos 1 de las cuales debe estar en una estructura ósea más allá de la columna vertebral y el hueso pélvico. No se permitió el tratamiento con docetaxel concomitante. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión radiográfica de la enfermedad, el inicio de un nuevo tratamiento, la aparición de toxicidad inaceptable o la retirada.

Los siguientes datos demográficos y características iniciales de los pacientes estaban equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La edad promedio en el momento de la aleatorización era de 70 años (intervalo: 42–92) y el 30 % tenía a partir de 75 años. La distribución racial fue del 81 % raza blanca, del 14 % raza asiática y del 1 % raza negra. El 66 % de los pacientes tuvieron una puntuación de Gleason  $\geq 8$ . El 37 % de los pacientes presentaban un volumen bajo de enfermedad y el 63 % de los pacientes presentaban un volumen elevado de enfermedad. El 82 % de los pacientes no habían recibido tratamiento previo con docetaxel; el 2 % de los pacientes habían recibido de 1 a 5 ciclos de docetaxel y el 16 % de los pacientes habían recibido 6 ciclos previos de tratamiento con docetaxel. El 12 % de los pacientes recibió fármacos dirigidos al hueso concomitantes (bifosfonatos o inhibidores del RANKL) que incluían indicaciones tanto de cáncer de próstata como de no próstata. La ECOG PS fue 0 para el 78 % de los pacientes y 1 para el 22 % de los pacientes al momento de la inclusión en el estudio.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la SSPr basada en la revisión central independiente enmascarada (BICR). La supervivencia sin progresión radiográfica se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión radiográfica de la enfermedad en cualquier momento o la muerte en las 24 semanas posteriores a la interrupción del fármaco del estudio. La progresión radiográfica de la enfermedad se definió mediante la identificación de 2 o más lesiones óseas nuevas en una gammagrafía ósea con confirmación (criterios del grupo de trabajo 2 del cáncer de próstata) o progresión en la enfermedad de las partes blandas. El tiempo hasta el nuevo tratamiento antineoplásico y la SG fueron criterios de valoración de la eficacia adicionales.

XTANDI demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SSPr y la SG en comparación con el placebo. Se observaron resultados coherentes en la SSPr en los pacientes con un volumen de la enfermedad elevado o bajo y en los

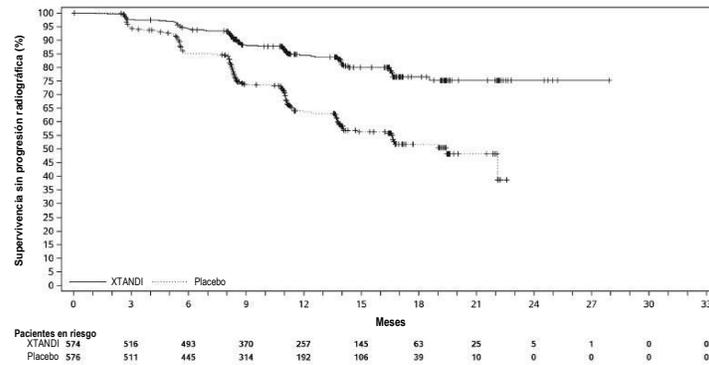
pacientes con y sin tratamiento previo con docetaxel. Los resultados de eficacia para la SSPr y la SG de ARCHES se resumen en la [Tabla 14](#), la [Figura 8](#) y la [Figura 9](#).

**Tabla 14. Resultados de eficacia en ARCHES (análisis con intención de tratar)**

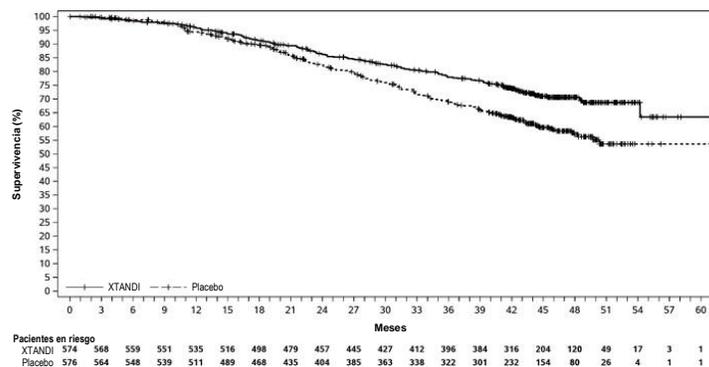
	<b>XTANDI (N = 574)</b>	<b>Placebo (N = 576)</b>
<b>Supervivencia sin progresión radiográfica<sup>1</sup></b>		
Número de acontecimientos (%)	89 (15.5)	198 (34.4)
Progresión radiográfica de la enfermedad	77 (13.4)	185 (32.1)
Muerte en las 24 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento	12 (2.1)	13 (2.3)
Mediana, meses (IC del 95 %) <sup>2</sup>	NA	19.4 (16.6, NA)
Cociente de riesgos (IC del 95 %) <sup>3</sup>	0.39 (0.30, 0.50)	
Valor de P <sup>4</sup>	p <0.0001	
<b>Supervivencia global</b>		
Número de acontecimientos (%)	154 (26.8)	202 (35.1)
Mediana, meses (IC del 95 %) <sup>2</sup>	NA (NA, NA)	NA (49.7, NA)
Cociente de riesgos (IC del 95 %) <sup>3</sup>	0.66 (0.53, 0.81)	
Valor de P <sup>4</sup>	p <0.0001	

NA = No alcanzado.

1. Según la BICR.
2. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
3. El Cociente de riesgos se basa en un modelo de regresión de Cox estratificado por volumen de enfermedad (bajo frente a alto) y uso previo de docetaxel (sí frente a no).
4. El valor de P se basa en una prueba del orden logarítmico estratificada por volumen de enfermedad (bajo frente a alto) y uso previo de docetaxel (sí o no).



**Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier de la SSPr en ARCHES (análisis con intención de tratar)**



## Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en ARCHES

También se notificó una mejoría estadísticamente significativa en el grupo tratado con XTANDI en comparación con el placebo en el tiempo hasta el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico (HR = 0.28 [IC del 95 %: 0.20, 0.40]; p <0.0001).

### EMBARK (NCT02319837): XTANDI frente a un placebo en el CPSC no metastásico con RBQ de alto riesgo

EMBARK incluyó a 1068 pacientes con CPSCnm con RBQ de alto riesgo que fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir XTANDI por vía oral a una dosis de 160 mg una vez al día en combinación con leuprolida (N = 355), XTANDI por vía oral a una dosis de 160 mg una vez al día en abierto en monoterapia (N = 355) o un placebo por vía oral una vez al día en combinación con leuprolida (N = 358). Todos los pacientes habían recibido tratamiento definitivo previo con prostatectomía radical o radioterapia (incluida la braquiterapia) con intención curativa, o ambos. Los pacientes no eran candidatos para radioterapia de rescate en el momento de la inscripción. Los pacientes debían tener confirmación de enfermedad no metastásica mediante BICR, RBQ de alto riesgo (definido por un tiempo de duplicación del PSA  $\leq 9$  meses) y valores del PSA  $\geq 1$  ng/ml si se habían sometido a una prostatectomía radical previa (con o sin radioterapia) como tratamiento principal para el cáncer de próstata o valores del PSA al menos 2 ng/ml por encima del nadir si se habían sometido únicamente a radioterapia previa.

Los pacientes se estratificaron por PSA en la selección ( $\leq 10$  ng/ml frente a  $>10$  ng/ml), tiempo de duplicación del PSA ( $\leq 3$  meses frente a  $>3$  meses a  $\leq 9$  meses) y tratamiento hormonal previo. En el caso de los pacientes cuyos valores de PSA eran indetectables ( $<0.2$  ng/ml) en la semana 36, el tratamiento se suspendió en la semana 37 y luego se reinició cuando los valores de PSA aumentaron a  $\geq 2.0$  ng/ml para los pacientes con prostatectomía previa o  $\geq 5.0$  ng/ml para los pacientes sin prostatectomía previa. En los pacientes cuyos valores de PSA eran detectables ( $\geq 2.0$  ng/ml) en la semana 36, el tratamiento continuó sin suspensión hasta que se cumplieron los criterios de interrupción permanente del tratamiento. Para todos los pacientes, el tratamiento se interrumpió de forma permanente tras la progresión radiográfica de la enfermedad confirmada por BICR, el inicio de un nuevo tratamiento, toxicidad inaceptable o retirada.

La edad promedio en el momento de la aleatorización fue de 69 años (intervalo: 49–93) y el 23 % tenía a partir de 75 años. La distribución racial fue del 83 % raza blanca, 7 % raza asiática, 4 % raza negra, 2.3 % otras y 2.7 % no notificada; el 5.5 % de los pacientes eran hispanos o latinos. La mediana del PSADT fue de 4.9 meses. El 74 % de los pacientes habían recibido tratamiento definitivo previo con prostatectomía radical, el 34 % de los pacientes habían recibido radioterapia primaria previa (incluida braquiterapia) y el 49 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con cirugía y radioterapia (incluida radioterapia complementaria y de rescate). El 32 % de los pacientes tuvieron una puntuación de Gleason  $\geq 8$ . La puntuación ECOG PS fue de 0 para el 92 % de los pacientes y de 1 para el 8 % de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la SSM en los pacientes aleatorizados para recibir XTANDI más leuprolida en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir un placebo más leuprolida. La SSM se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta lo que se produjera primero 1) progresión radiográfica según la BICR o 2) muerte. La SSM en los pacientes aleatorizados para recibir XTANDI en monoterapia en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir un placebo más leuprolida y la SG fueron criterios de valoración de eficacia adicionales.

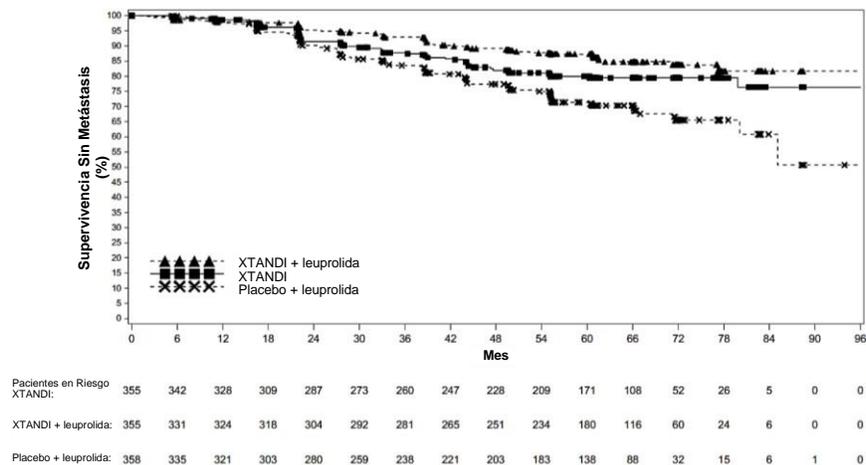
Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SSM en los pacientes aleatorizados para recibir XTANDI más leuprolida en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir un placebo más leuprolida. También se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SSM en los pacientes aleatorizados para recibir XTANDI en monoterapia en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir un placebo más leuprolida. Los resultados se resumen en [Tabla 15](#) y la [Figura 10](#).

**Tabla 15. Supervivencia Sin Metástasis basada en la BICR en EMBARK (población con intención de tratar)**

	<b>XTANDI + leuprolida (N = 355)</b>	<b>Placebo + leuprolida (N = 358)</b>	<b>XTANDI (N = 355)</b>
<b>Supervivencia sin metástasis</b>			
Número de Acontecimientos (%) <sup>1</sup>	45 (12.7)	92 (25.7)	63 (17.7)
Mediana, meses (IC del 95 %) <sup>2</sup>	NA (NA, NA)	NA (85.1, NA)	NA (NA, NA)
Cociente de riesgos relativo al placebo más leuprolida (IC del 95 %) <sup>3</sup>	0.42 (0.30, 0.61)	--	0.63 (0.46, 0.87)
Valor de P para la comparación con un placebo + leuprolida <sup>4</sup>	p <0.0001	--	p = 0.0049

NA = No alcanzado.

1. Según el primer acontecimiento contribuyente (progresión radiográfica o muerte).
2. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
3. El Cociente de riesgos se basa en un modelo de regresión de Cox estratificado por el PSA de la selección, el tiempo de duplicación del PSA y el tratamiento hormonal previo.
4. El valor de P bilateral se basa en una prueba del orden logarítmico estratificada según el PSA de la selección, el tiempo de duplicación del PSA y el tratamiento hormonal previo.



**Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier de la SSM en los grupos de tratamiento con XTANDI más leuprolida frente a un placebo más leuprolida frente a XTANDI en EMBARK**

Los datos de la SG no eran definitivos en el momento del análisis de la SSM (12.2 % de las muertes en la población general de 1068 pacientes).

## 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

Las cápsulas de 40 mg de XTANDI (enzalutamida) se suministran en forma de cápsulas de gelatina blandas oblongas de color blanco a blanquecino impresas en tinta negra con ENZ y están disponibles en el siguiente tamaño de envase:

- Frascos de 120 cápsulas con cierres a prueba de niños (NDC 0469-0125-99)

Los comprimidos de 40 mg de XTANDI (enzalutamida) se suministran en forma de comprimidos recubiertos con película, redondos y amarillos con la marca E 40 y están disponibles en el siguiente tamaño de envase:

- Frascos de 120 comprimidos con cierres a prueba de niños (NDC 0469-0625-99)

Los comprimidos de 80 mg de XTANDI (enzalutamida) se suministran como comprimidos recubiertos con película, ovalados y amarillos con la marca E 80, y están disponibles en el siguiente tamaño de envase:

- Frascos de 60 comprimidos con cierres a prueba de niños (NDC 0469-0725-60)

Conservación recomendada: Conservar las cápsulas y los comprimidos de XTANDI a entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F) en un lugar seco y mantener el envase perfectamente cerrado. Se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F).

Tragar las cápsulas o los comprimidos enteros. No mastique, disuelva ni abra las cápsulas. No corte, triture ni mastique los comprimidos.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

**Indicar al paciente que lea la ficha técnica aprobada por la FDA (información para el paciente).**

### Convulsiones

- Informar a los pacientes de que XTANDI se ha asociado a un aumento del riesgo de convulsiones. Comentar las afecciones que puedan predisponer a las convulsiones y los medicamentos que puedan reducir el umbral de las convulsiones. Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo de participar en cualquier actividad en la que la pérdida repentina de la consciencia pueda causar graves daños a sí mismos o a otras personas. Indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional sanitario inmediatamente si tienen pérdida de conciencia o convulsiones [*consultar [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)*].

### Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

- Indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional sanitario de inmediato si experimentan síntomas de empeoramiento rápido posiblemente indicativos de PRES, como convulsiones, dolor de cabeza, disminución de la alerta, confusión, visión reducida o visión borrosa [*consultar [Advertencias y precauciones \(5.2\)](#)*].

### Hipersensibilidad

- Informar a los pacientes que XTANDI puede estar asociado a reacciones de hipersensibilidad que incluyen hinchazón de cara, labios, lengua o garganta [*consultar [Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)*]. Aconsejar a los pacientes que experimenten este tipo de síntomas de hipersensibilidad que interrumpan el tratamiento con XTANDI y que se pongan en contacto con su profesional sanitario de inmediato.

### Cardiopatía Isquémica

- Informar a los pacientes que XTANDI se ha asociado a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica. Indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se produce algún síntoma que sugiera un acontecimiento cardiovascular [*consultar [Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)*].

### Caídas y Fracturas

- Informar a los pacientes que XTANDI se asocia a un aumento de la incidencia de mareos/vértigo, caídas y fracturas. Indicar a los pacientes que notifiquen estas reacciones adversas a su profesional sanitario [*consultar [Advertencias y precauciones \(5.5\)](#)*].

## Hipertensión

- Informar a los pacientes que XTANDI se asocia a un aumento de la incidencia de hipertensión [*consultar [Reacciones adversas \(6.1\)](#)*].

## Posología y Administración

- Informar a los pacientes que no se hayan sometido a una orquiectomía bilateral y estén recibiendo tratamiento con GnRH de que deben mantener este tratamiento durante el transcurso del tratamiento con XTANDI.
- Indicar a los pacientes que tomen su dosis a la misma hora cada día (una vez al día). XTANDI se puede tomar con o sin alimentos. Cada cápsula o comprimido debe tragarse entero. No mastique, disuelva ni abra las cápsulas. No corte, triture ni mastique los comprimidos.
- Informar a los pacientes que no deben interrumpir, modificar la dosis ni interrumpir XTANDI sin consultar antes con su profesional sanitario.
- Informar a los pacientes que si olvidan una dosis, deben tomarla tan pronto como se acuerden. Si olvidan tomar la dosis durante todo el día, entonces deben tomar su dosis normal al día siguiente. No deben tomar más dosis de las prescritas al día [*consultar [Posología y administración \(2.1\)](#)*].

## Toxicidad Embrionofetal

- Informar a los pacientes que XTANDI puede ser perjudicial para el feto en desarrollo y puede causar pérdida del embarazo.
- Indicar a los pacientes varones con parejas mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de XTANDI. Indicar a los pacientes varones que utilicen condón si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada [*consultar [Advertencias y precauciones \(5.6\)](#)*].

## Infertilidad

- Informar a los pacientes varones que XTANDI puede afectar a la fertilidad [*consultar [Uso en determinadas poblaciones \(8.3\)](#)*].

**Fabricado y Distribuido Por:** Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062

### **Comercializado por:**

Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062      Pfizer Inc., Nueva York, NY 10017  
392224-XTA-USA

### **Solo Rx**

© 2012-2023 Astellas Pharma US, Inc.

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

## INFORMACIÓN DEL PACIENTE

**XTANDI® (ex TAN di)**  
**(enzalutamida)**  
**cápsulas**

**XTANDI® (ex TAN di)**  
**(enzalutamida)**  
**comprimidos**

### ¿Qué es XTANDI®?

XTANDI es un medicamento con receta que se utiliza para tratar a hombres con cáncer de próstata que:

- ya no responde a un tratamiento hormonal o quirúrgico para reducir la testosterona  
O
- se ha extendido a otras partes del cuerpo y responde a un tratamiento hormonal o quirúrgico para reducir la testosterona  
O
- no se ha extendido a otras partes del cuerpo y responde a un tratamiento hormonal o quirúrgico para reducir la testosterona, y que tienen un alto riesgo de que el cáncer se disemine a otras partes del cuerpo

Se desconoce si XTANDI es seguro y eficaz en mujeres.

Se desconoce si XTANDI es seguro y eficaz en niños.

### Antes de tomar XTANDI, informe a su profesional sanitario de todas sus afecciones médicas, incluido si:

- tienen antecedentes de convulsiones, lesión cerebral, accidente cerebrovascular o tumores cerebrales;
- tienen antecedentes de cardiopatía;
- tiene la presión arterial alta;
- tiene cantidades anómalas de grasa o colesterol en la sangre (dislipidemia);
- está embarazada o planifica quedar embarazada; XTANDI puede causar daños al feto y pérdida del embarazo (aborto espontáneo);
- tiene una pareja embarazada o que pueda quedar embarazada.
  - Los hombres que tengan parejas mujeres que puedan quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción) durante el tratamiento con XTANDI y hasta 3 meses después de la última dosis de XTANDI.
  - Los hombres deben usar condón durante las relaciones sexuales con mujeres embarazadas.
- que está dando el pecho o planifica hacerlo. Se desconoce si XTANDI pasa a la leche materna.

Informe a su profesional sanitario sobre todos los medicamentos que tome, incluidos los medicamentos con y sin receta, vitaminas y suplementos a base de hierbas. XTANDI puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de XTANDI. No debe iniciar ni interrumpir ningún medicamento antes de hablar con el profesional sanitario que le recetó XTANDI.

Conozca los medicamentos que toma. Lleve consigo una lista de los medicamentos para mostrársela a su profesional sanitario y farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

### ¿Cómo debo tomar XTANDI?

- Tome XTANDI exactamente como le indique su profesional sanitario.
- Tome la dosis prescrita de XTANDI 1 vez al día, a la misma hora cada día.
- Su profesional sanitario puede cambiarle la dosis si es necesario.
- No cambie ni deje de tomar la dosis prescrita de XTANDI sin hablar primero con su profesional sanitario.
- XTANDI se puede tomar con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas o los comprimidos de XTANDI enteros. No mastique, disuelva ni abra las cápsulas. No corte, triture ni mastique los comprimidos.
- Si está recibiendo tratamiento con GnRH, debe continuar con este tratamiento durante su tratamiento con XTANDI a menos que se haya sometido a una intervención quirúrgica para reducir la cantidad de testosterona en su organismo (castración quirúrgica).
- Si se salta una dosis de XTANDI, tome la dosis prescrita en cuanto se acuerde ese día. Si olvida tomar su dosis diaria, tome la dosis prescrita a la hora habitual al día siguiente. No tome más dosis de las prescritas de XTANDI cada día.
- Si toma demasiado XTANDI, llame a su profesional sanitario o acuda inmediatamente al servicio de urgencias más cercano. Es posible que tenga un mayor riesgo de sufrir convulsiones si toma demasiado XTANDI.

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

### XTANDI puede causar efectos secundarios graves, como:

- **Convulsiones.** Si toma XTANDI, es posible que corra el riesgo de sufrir una convulsión. Debe evitar actividades en las que una pérdida repentina de la consciencia pueda causarle daños graves a usted o a otras personas. Informe a su profesional sanitario de inmediato si tiene pérdida de conciencia o convulsiones.
- **Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).** Si toma XTANDI, puede correr el riesgo de desarrollar una afección que afecta al cerebro llamada PRES. Informe a su profesional sanitario de inmediato si tiene una convulsión o síntomas de empeoramiento rápido, como dolor de cabeza, disminución de la alerta, confusión, visión reducida, visión borrosa u otros problemas visuales. Su profesional sanitario le hará una prueba para comprobar la presencia de PRES.
- **Reacciones alérgicas.** Se han producido reacciones alérgicas en personas que toman XTANDI. Deje de tomar XTANDI y obtenga ayuda médica inmediatamente si desarrolla hinchazón de la cara, la lengua, los labios o la garganta.
- **Cardiopatía.** En algunas personas durante el tratamiento con XTANDI se ha producido un bloqueo de las arterias del corazón (cardiopatía isquémica) que puede provocar la muerte. Su profesional sanitario lo supervisará para detectar signos y síntomas de problemas cardíacos durante su tratamiento con XTANDI. Llame a su profesional sanitario o acuda inmediatamente al servicio de urgencias más cercano si siente dolor o molestias en el pecho en reposo o con actividad o falta de aliento durante el tratamiento con XTANDI.
- **Caídas y fracturas óseas.** El tratamiento con XTANDI puede aumentar el riesgo de caídas y fracturas óseas. Las caídas no fueron causadas por la pérdida de conciencia (desmayo) ni por convulsiones. Su profesional sanitario controlará los riesgos de caídas y fracturas óseas durante el tratamiento con XTANDI.

Su profesional sanitario interrumpirá el tratamiento con XTANDI si presenta efectos secundarios graves.

### Los efectos secundarios más frecuentes de XTANDI incluyen:

- dolor muscular y articular
- sensación de más cansancio de lo habitual
- sofocos
- estreñimiento
- disminución del apetito
- diarrea
- presión arterial alta
- problemas hemorrágicos
- caídas
- fracturas óseas
- dolor de cabeza

XTANDI puede causar problemas de fertilidad en los hombres, lo que puede afectar a la capacidad de engendrar hijos. Hable con su profesional sanitario si tiene dudas sobre la fertilidad.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de XTANDI. Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede notificar efectos secundarios a la FDA en el 1-800-FDA-1088.

## ¿Cómo debo conservar XTANDI?

- Las cápsulas y los comprimidos de XTANDI vienen en un frasco a prueba de niños.
- Conserve las cápsulas y los comprimidos de XTANDI entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F).
- Mantenga las cápsulas y los comprimidos de XTANDI secos y en un recipiente bien 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 para fines distintos de los que se enumeran en el prospecto para el paciente. No utilice XTANDI para una afección para la que no se haya prescrito. No administre XTANDI a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede dañarlos.

Puede pedirles a su profesional sanitario o farmacéutico información sobre XTANDI escrita para profesionales sanitarios.

## ¿Cuáles son los ingredientes de XTANDI?

### Cápsulas XTANDI

**Principio activo:** enzalutamida

**Ingredientes inactivos:** polioxilglicéridos de caprilcaproil, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, gelatina, solución de sorbitol sorbitán, glicerina, agua purificada, dióxido de titanio, óxido de hierro negro.

### Comprimidos de XTANDI

**Principio activo:** enzalutamida

**Ingredientes inactivos:** succinato de acetato de hipromelosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

La película que recubre el comprimido contiene hipromelosa, talco, polietilenglicol, dióxido de titanio y óxido de hierro.

Fabricado y Distribuido Por: Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062

Comercializado por: Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, IL 60062 Pfizer Inc., Nueva York, NY 10017  
392224-XTA-USA

© 2012-2023 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.