

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xtandi 40 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Xtandi 40 mg cápsulas blandas

Cada cápsula blanda contiene 40 mg de enzalutamida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula blanda contiene 57,8 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsulas blandas oblongas (de aproximadamente 20 mm x 9 mm), de color blanco a blanquecino, con “ENZ” impreso en tinta negra en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xtandi está indicado:

- en monoterapia o en combinación con la terapia de privación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible no metastásico (CPHSnm) con recurrencia bioquímica (RBQ) de alto riesgo que no son candidatos a radioterapia de rescate (ver sección 5.1).
- en combinación con la terapia de privación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) (ver sección 5.1).
- para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo (ver sección 5.1).
- para el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de la terapia de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada (ver sección 5.1).
- para el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata.

Posología

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

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en los pacientes con CPRC o CPHSm no sometidos a castración quirúrgica.

Los pacientes con CPHSnm con RBQ de alto riesgo pueden ser tratados con Xtandi con o sin un análogo de la LHRH. Para los pacientes que reciben Xtandi con o sin un análogo de la LHRH, es posible interrumpir el tratamiento si el PSA es indetectable ($< 0,2$ ng/ml) después de 36 semanas de tratamiento. El tratamiento se debe reiniciar cuando el PSA haya aumentado a $\geq 2,0$ ng/ml para pacientes que se sometieron a prostatectomía radical previa o $\geq 5,0$ ng/ml para pacientes que recibieron radioterapia primaria previa. El tratamiento debe continuar si el PSA es detectable ($\geq 0,2$ ng/ml) después de 36 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

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

Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2 , y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8 (ver sección 4.5).

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 4.4).

Población pediátrica

El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC, CPHSm o CPHSnm con RBQ de alto riesgo no es apropiado.

Población con dificultades para tragar o antecedentes de disfagia

Enzalutamida también está disponible en comprimidos (40 mg y 80 mg) para pacientes que presentan dificultades para tragar cápsulas grandes o para pacientes con antecedentes de disfagia.

Forma de administración

Xtandi se administra por vía oral. Las cápsulas blandas no se deben masticar, disolver ni abrir, se deben tragar enteras con una cantidad suficiente de agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.6 y 6.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de crisis epilépticas

El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas (ver sección 4.8). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Xtandi (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Xtandi en los pacientes que desarrollen SEPR.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes tratados con enzalutamida en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de fase 3, los eventos que se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con enzalutamida, y con una frecuencia mayor que con placebo, fueron cáncer de vejiga (0,3%), adenocarcinoma de colon (0,2%), carcinoma de células transicionales (0,2%) y melanoma maligno (0,2%).

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si notan signos de sangrado gastrointestinal, hematuria macroscópica u otros síntomas como disuria o urgencia urinaria durante el tratamiento con enzalutamida.

Uso concomitante con otros medicamentos

Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchos enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Xtandi se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Índice Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal

Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática grave

Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática (ver sección 4.5).

Enfermedad cardiovascular reciente

En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes.

El tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), los

médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi.

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección 4.5); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (SCAR, por sus siglas en inglés) asociadas al tratamiento con enzalutamida, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas.

Si aparecen signos o síntomas indicativos de esta reacción, se debe suspender de inmediato enzalutamida y considerar un tratamiento alternativo adecuado.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.8), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o edema de cara, lengua, labio o faríngeo.

Xtandi en monoterapia en pacientes con CPHSnm con RBQ de alto riesgo

Los resultados del estudio EMBARK sugieren que Xtandi en monoterapia y en combinación con la terapia de privación de andrógenos no son opciones terapéuticas equivalentes en los pacientes con CPHSnm con RBQ de alto riesgo (ver secciones 4.8 y 5.1). Xtandi en combinación con la terapia de privación de andrógenos se considera la opción preferente de tratamiento excepto en aquellos casos en los que la adición de la terapia de privación de andrógenos suponga una toxicidad o un riesgo inaceptables.

Disfagia relacionada con la formulación del producto

Se han notificado casos de pacientes que han experimentado dificultad para tragar Xtandi, incluidos casos de atragantamiento. Las dificultades para tragar y los episodios de atragantamiento se notificaron principalmente con la formulación en cápsulas, lo que podría estar relacionado con un mayor tamaño del producto. Se debe aconsejar a los pacientes tragar las cápsulas enteras con una cantidad suficiente de agua.

En pacientes que presentan dificultades para tragar cápsulas grandes o en pacientes con antecedentes de disfagia, en su lugar, se recomienda el uso de enzalutamida en comprimidos.

Excipientes

Xtandi contiene 57,8 mg de sorbitol (E420) en cada cápsula blanda.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la $C_{\text{máx}}$ de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la $C_{\text{máx}}$ disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozilo) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe

administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (ver sección 4.2).

Inhibidores del CYP3A4

El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de enzalutamida. Tras la administración oral a hombres sanos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida aumentó un 41%, mientras que la $C_{\text{máx}}$ se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la $C_{\text{máx}}$ se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la $C_{\text{máx}}$ no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4.

Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática

Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchos enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). Algunos transportadores también pueden ser inducidos, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19. La administración simultánea de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1. En un ensayo clínico en pacientes con CPRC metastásico, Xtandi (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) = 0,882 (IC 90%: 0,767, 1,02)], mientras que la $C_{\text{máx}}$ disminuyó un 4% [GMR = 0,963 (IC 90%: 0,834, 1,11)].

Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos.

Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran, entre otros, los siguientes:

- Analgésicos (p. ej. fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina)
- Agentes anticancerosos (p. ej. cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej. haloperidol)
- Antitrombóticos (p. ej. acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol)

- Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nifedipino, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej. digoxina)
- Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisolona)
- Antivirales frente al VIH (p. ej. indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunosupresores (p. ej. tacrolimus)
- Inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina)
- Medicamentos tiroideos (p. ej. levotiroxina)

Puede que todo el potencial de inducción de enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento, al alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de enzalutamida, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días, ver sección 5.2), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa del AUC o de la $C_{\text{máx}}$ de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la $C_{\text{máx}}$ disminuyó un 18%. El AUC y la $C_{\text{máx}}$ de cafeína disminuyeron un 11% y un 4%, respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Xtandi.

Sustratos de gp-P

Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. En un estudio en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de digoxina (sustrato de la sonda de gp-P) antes de enzalutamida y de forma concomitante, se observó en gp-P, en estado estacionario, un efecto inhibitorio leve de enzalutamida (la administración concomitante se realizó después de al menos 55 días de administración de 160 mg de enzalutamida una vez al día). Las concentraciones plasmáticas de digoxina se midieron mediante un ensayo validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrografía de masas en tándem. El AUC y la $C_{\text{máx}}$ de digoxina aumentaron un 33% y un 17%, respectivamente. Se deben usar con precaución los medicamentos con estrecho margen terapéutico que sean sustratos de gp-P (p. ej. colchicina, dabigatrán etexilato o digoxina) cuando se administran simultáneamente con Xtandi y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

Interferencia en las pruebas de laboratorio

Se han identificado resultados falsamente elevados de concentraciones plasmáticas de digoxina con el inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes (CMIA, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con enzalutamida, independientemente de que estén siendo tratados con digoxina. Por lo tanto, los resultados de las concentraciones plasmáticas de digoxina obtenidos por CMIA deben interpretarse con precaución y confirmarse mediante otro tipo de ensayo antes de tomar cualquier medida con las dosis de digoxina.

Sustratos de BCRP

En estado estacionario, enzalutamida no causó ningún cambio clínicamente significativo en la exposición a rosuvastatina (sustrato de la sonda de la proteína de resistencia al cáncer de mama, BCRP, por sus siglas en inglés) en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de rosuvastatina antes de enzalutamida y de forma concomitante (la administración concomitante se realizó después de al menos 55 días de administración de 160 mg de enzalutamida una vez al día). El AUC de rosuvastatina disminuyó un 14% mientras que la $C_{\text{máx}}$ aumentó un 6%. No es necesario ajustar la dosis cuando un sustrato de BCRP se administra junto con Xtandi.

Sustratos de MRP2, OAT3 y OCT1

Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de MRP2 (en el intestino), así como la del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y la del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). Teóricamente, la inducción de estos transportadores también es posible, y actualmente el efecto neto se desconoce.

Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT

Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Xtandi con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir *Torsades de pointes*, tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4).

Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida

Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, Xtandi se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No hay datos relativos al uso de Xtandi en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada (ver las secciones 4.3, 5.3 y 6.6).

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Embarazo

Enzalutamida no está indicado en mujeres. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.3, 5.3 y 6.6).

Lactancia

Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata (ver sección 5.3).

Fertilidad

Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Xtandi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico mientras conducen o utilizan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, hipertensión, fracturas y caídas. Otras reacciones adversas importantes incluyen enfermedad isquémica cardíaca y crisis epiléptica.

Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,6% de los pacientes tratados con enzalutamida, el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida.

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida (ver sección 4.4).

Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia Frecuencia no conocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida*: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida*: apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, disgeusia, síndrome de piernas inquietas, trastorno cognitivo Poco frecuentes: crisis epiléptica* Frecuencia no conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes: enfermedad isquémica cardíaca† Frecuencia no conocida*: prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida*: disfagia [∞] , náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes: enzimas hepáticas elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito Frecuencia no conocida*: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas‡ Frecuencia no conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia, dolor de pezón#, dolor mamario a la palpación#
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización.

¥ Evaluado según las SMQ específicas de “Convulsiones”, incluyendo convulsiones, crisis tónico-clónica generalizada, crisis parcial compleja, crisis parciales y estatus epiléptico. Incluye los casos raros de crisis epilépticas con complicaciones que conducen a la muerte.

† Evaluado según las SMQ específicas de “Infarto de miocardio” y “Otras enfermedades isquémicas cardíacas”, incluyendo los siguientes términos preferentes observados al menos en dos pacientes de estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia de miocardio y arteriosclerosis de la arteria coronaria.

‡ Incluye todos los términos preferentes con la palabra “fractura” en huesos.

Reacciones adversas en enzalutamida en monoterapia.

[∞] Se han notificado casos de disfagia, incluidos atragantamientos. Ambos eventos se notificaron principalmente con la formulación en cápsulas, lo que podría estar relacionado con un mayor tamaño del producto (ver sección 4.4).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Crisis epiléptica

En los ensayos clínicos controlados hubo 31 (0,6%) de los 5 110 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que cuatro pacientes (0,1%) que recibían placebo y un paciente (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalado de dosis. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas.

En el ensayo 9785-CL-0403 (UPWARD) de un único grupo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses.

Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios *in vitro* que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA.

Enfermedad isquémica cardiaca

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron enfermedad isquémica cardiaca el 3,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 2% de los pacientes tratados con placebo más TDA. Catorce (0,4%) pacientes tratados con enzalutamida más TDA y 3 (0,1%) pacientes tratados con placebo más TDA presentaron un acontecimiento de enfermedad isquémica cardiaca que causó la muerte.

En el estudio EMBARK, presentaron enfermedad isquémica cardiaca el 5,4% de los pacientes tratados con enzalutamida más leuprorelina y el 9% de los pacientes tratados con enzalutamida en monoterapia. Ningún paciente tratado con enzalutamida más leuprorelina y un paciente (0,3%) tratado con enzalutamida en monoterapia presentó un acontecimiento de enfermedad isquémica cardiaca que causó la muerte.

Ginecomastia

En el estudio EMBARK, se observó ginecomastia (todos los grados) en 29 de los 353 pacientes (8,2%) que fueron tratados con enzalutamida más leuprorelina y en 159 de los 354 pacientes (44,9%) que fueron tratados con enzalutamida en monoterapia. No se observó ginecomastia de grado 3 o superior en los pacientes tratados con enzalutamida más leuprorelina, y se observó en 3 pacientes (0,8%) tratados con enzalutamida en monoterapia.

Dolor de pezón

En el estudio EMBARK, se observó dolor de pezón (todos los grados) en 11 de los 353 pacientes (3,1%) que fueron tratados con enzalutamida más leuprorelina y en 54 de los 354 pacientes (15,3%) que fueron tratados con enzalutamida en monoterapia. No se observó dolor de pezón de grado 3 o superior en los pacientes tratados con enzalutamida más leuprorelina o con enzalutamida en monoterapia.

Dolor mamario a la palpación

En el estudio EMBARK, se observó dolor mamario a la palpación (todos los grados) en 5 de los 353 pacientes (1,4%) que fueron tratados con enzalutamida más leuprorelina y en 51 de los 354 pacientes (14,4%) que fueron tratados con enzalutamida en monoterapia. No se observó dolor mamario a la palpación de grado 3 o superior en los pacientes tratados con enzalutamida más leuprorelina o con enzalutamida en monoterapia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos, código ATC: L02BB04.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

En un ensayo clínico de fase 3 (AFFIRM) de pacientes que fracasaron con la quimioterapia previa con docetaxel, el 54% de los pacientes tratados con enzalutamida, en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo, presentó una disminución de las concentraciones de PSA como mínimo del 50% con respecto a los valores basales.

En otro ensayo clínico fase 3 (PREVAIL) en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior (definida como una reducción $\geq 50\%$ desde el inicio), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 78,0% frente al 3,5% (diferencia = 74,5%, $p < 0,0001$).

En un ensayo clínico fase 2 (TERRAIN) en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior (definida como una reducción $\geq 50\%$ desde el inicio), en comparación con los pacientes que recibieron bicalutamida, 82,1% frente al 20,9% (diferencia = 61,2%, $p < 0,0001$).

En un ensayo de un único grupo (9785-CL-0410) en pacientes tratados previamente con abiraterona (más prednisona) durante al menos 24 semanas, el 22,4% tuvo una reducción $\geq 50\%$ desde el inicio en los niveles de PSA. Según los antecedentes de quimioterapia previa, los resultados de la proporción de pacientes con una disminución $\geq 50\%$ en los niveles de PSA fueron del 22,1% y 23,2%, para el grupo de pacientes sin quimioterapia previa y con quimioterapia previa, respectivamente.

En el ensayo clínico MDV3100-09 (STRIVE) en CPRC metastásico y no metastásico, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total confirmada del PSA significativamente superior (definida como una reducción $\geq 50\%$ desde el inicio) comparado con los pacientes que recibieron bicalutamida, 81,3% frente al 31,3% (diferencia = 50,0%, $p < 0,0001$).

En el ensayo clínico MDV3100-14 (PROSPER) en CPRC no metastásico, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta del PSA confirmada significativamente superior (definida como una reducción $\geq 50\%$ desde el inicio) comparado con los pacientes que recibieron placebo, 76,3% frente al 2,4% (diferencia = 73,9%, $p < 0,0001$).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de enzalutamida quedó demostrada en tres ensayos clínicos de fase 3 multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], realizados en pacientes con cáncer de próstata en los que la enfermedad había progresado a la terapia de deprivación de andrógenos (análogo de la LHRH o tras haberse sometido a una orquiectomía bilateral). El ensayo PREVAIL incluyó pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia; mientras que el ensayo AFFIRM incluyó pacientes con CPRC metastásico que habían recibido previamente docetaxel y el ensayo PROSPER incluyó pacientes con CPRC no metastásico. Se ha demostrado su eficacia en pacientes con CPHSm en un ensayo clínico fase 3 multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Otro ensayo clínico de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo [MDV3100-13 (EMBARC)] demostró la eficacia en pacientes con CPHSnm con RBQ de alto riesgo. Todos los pacientes fueron tratados con un análogo de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral, a menos que se indique lo contrario.

En los grupos de tratamiento activo, se administró Xtandi por vía oral a una dosis de 160 mg al día. En los cinco ensayos clínicos (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM y PREVAIL), los pacientes del grupo control recibieron placebo y a los pacientes no se les exigió que tomaran prednisona.

Los cambios en la concentración sérica de PSA de forma independiente, no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en los cinco ensayos se recomendó que los pacientes continuaran con los tratamientos en estudio hasta que se cumplieran los criterios de suspensión o interrupción que se especifican más adelante para cada ensayo.

Estudio MDV3100-13 (EMBARC) (pacientes con CPHS no metastásico con RBQ de alto riesgo)

El estudio EMBARK incluyó a 1 068 pacientes con CPHSnm con RBQ de alto riesgo que fueron asignados aleatoriamente 1:1:1 para recibir tratamiento con enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día simultáneamente con TDA (N = 355), enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día en monoterapia, grupo abierto, (N = 355) o placebo por vía oral una vez al día simultáneamente con TDA (N = 358) (TDA definida como leuprorelina). Todos los pacientes habían recibido tratamiento definitivo previo con prostatectomía radical o radioterapia (incluida la braquiterapia) o ambas, con intención curativa. Los pacientes debían presentar enfermedad no metastásica confirmada mediante revisión central independiente y ciega (BICR, por sus siglas en inglés), y recurrencia bioquímica de alto riesgo (definida como tiempo de duplicación del PSA ≤ 9 meses). Los pacientes también debían presentar valores de PSA ≥ 1 ng/ml si se habían sometido a prostatectomía radical previa (con o sin radioterapia) como tratamiento primario para el cáncer de próstata, o valores de PSA de al menos 2 ng/ml por encima del nadir si solo habían recibido radioterapia previa. Se excluyó del estudio a los pacientes que se habían sometido a una prostatectomía previa y eran candidatos a radioterapia de rescate según el criterio del investigador.

Se estratificó a los pacientes al evaluar el PSA (≤ 10 ng/ml frente a > 10 ng/ml), tiempo de duplicación del PSA (≤ 3 meses frente a > 3 a ≤ 9 meses) y hormonoterapia previa (hormonoterapia previa frente a no hormonoterapia previa). En pacientes con valores de PSA indetectables ($< 0,2$ ng/ml) en la semana 36, el tratamiento se interrumpió en la semana 37 y posteriormente se reinició cuando los valores de PSA aumentaron a $\geq 2,0$ ng/ml para pacientes con prostatectomía previa o $\geq 5,0$ ng/ml para pacientes sin prostatectomía previa. En pacientes con valores de PSA detectables en la semana 36 ($\geq 0,2$ ng/ml), el tratamiento continuó sin interrupción hasta que se cumplieron los criterios de suspensión permanente del tratamiento. El tratamiento se suspendió de forma permanente tras la confirmación de desarrollo de progresión radiológica mediante revisión central tras una primera revisión local inicial.

Las características demográficas y basales de los pacientes estuvieron equilibradas entre los tres grupos de tratamiento. La mediana de edad global en el momento de la aleatorización era de 69 años (rango: 49,0 –

93,0). La mayoría de los pacientes de la población total eran de raza caucásica (83,2%), el 7,3% eran de raza asiática y el 4,4% eran de raza negra. La mediana de tiempo de duplicación del PSA fue de 4,9 meses. El setenta y cuatro por ciento de los pacientes recibieron tratamiento definitivo previo con prostatectomía radical, el 75% de los pacientes recibieron terapia previa con radioterapia (incluida braquiterapia) y el 49% de los pacientes recibieron terapia previa con ambas. El treinta y dos por ciento de los pacientes presentaron una puntuación Gleason ≥ 8 . La puntuación del estado funcional según la Escala de valoración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) fue 0 para el 92% de los pacientes y 1 para el 8% de los pacientes al inicio del estudio.

La supervivencia libre de metástasis (SLM) en los pacientes aleatorizados para recibir enzalutamida más TDA en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo más TDA fue la variable primaria. Se definió como supervivencia libre de metástasis el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o la muerte en el estudio, lo que ocurriese antes.

Las variables secundarias ajustadas por multiplicidad que se evaluaron fueron el tiempo hasta la progresión del PSA, tiempo hasta el primer uso de una terapia antineoplásica y la supervivencia global. Otra variable secundaria ajustada por multiplicidad fue la SLM en pacientes aleatorizados para recibir enzalutamida en monoterapia en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo más TDA.

Enzalutamida más TDA y en monoterapia demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLM en comparación con placebo más TDA. Los resultados de eficacia principales se presentan en la Tabla 2.

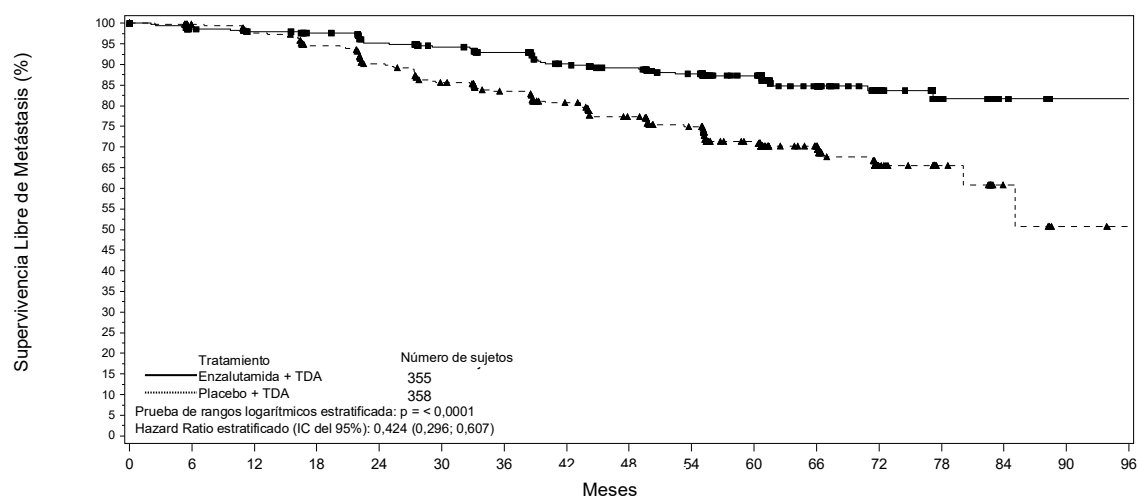
Tabla 2: Resumen de la eficacia en pacientes tratados con enzalutamida más TDA, placebo más TDA o enzalutamida en monoterapia, en el estudio EMBARK (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida más TDA (N = 355)	Placebo más TDA (N = 358)	Enzalutamida en monoterapia (N = 355)
Supervivencia libre de metástasis¹			
Número de eventos (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediana, meses (IC del 95%) ³	NA (NA; NA)	NA (85,1; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
Valor p en comparación con placebo más TDA ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Tiempo hasta la progresión del PSA⁶			
Número de eventos (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediana, meses (IC del 95%) ³	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
Valor p en comparación con placebo más TDA ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Tiempo hasta el inicio de una nueva terapia antineoplásica			
Número de eventos (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediana, meses (IC del 95%) ³	NA (NA; NA)	76,2 (71,3; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
Valor p en comparación con placebo más TDA ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001

	Enzalutamida más TDA (N = 355)	Placebo más TDA (N = 358)	Enzalutamida en monoterapia (N = 355)
Supervivencia global⁸			
Número de eventos (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediana, meses (IC del 95%) ³	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
Valor p en comparación con placebo más TDA ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

NA = no alcanzado.

1. Mediana de tiempo de seguimiento de 61 meses.
2. Basado en el primer evento contribuyente (progresión radiológica o muerte).
3. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
4. El Hazard Ratio se basa en un modelo de regresión de Cox estratificado en función de la evaluación del PSA, el tiempo de duplicación del PSA y la hormonoterapia previa.
5. El valor p bilateral se basa en una prueba de rangos logarítmicos estratificada según la evaluación del PSA, el tiempo de duplicación del PSA y la hormonoterapia previa.
6. Basado en la progresión del PSA según se define en los criterios del grupo Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
7. Basado en el primer uso posterior al inicio de terapia antineoplásica para el cáncer de próstata.
8. Basado en un análisis intermedio preestablecido con fecha de corte de los datos del 31 de enero de 2023 y una mediana de tiempo de seguimiento de 65 meses.
9. El resultado no cumplió con el nivel significativo bilateral preestablecido de $p \leq 0,0001$.



Enzalutamida +TDA:																	
Pacientes en riesgo	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Placebo + TDA:																	
Pacientes en riesgo	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la SLM en los grupos de tratamiento de enzalutamida más TDA frente a placebo más TDA del estudio EMBARK (análisis por intención de tratar)

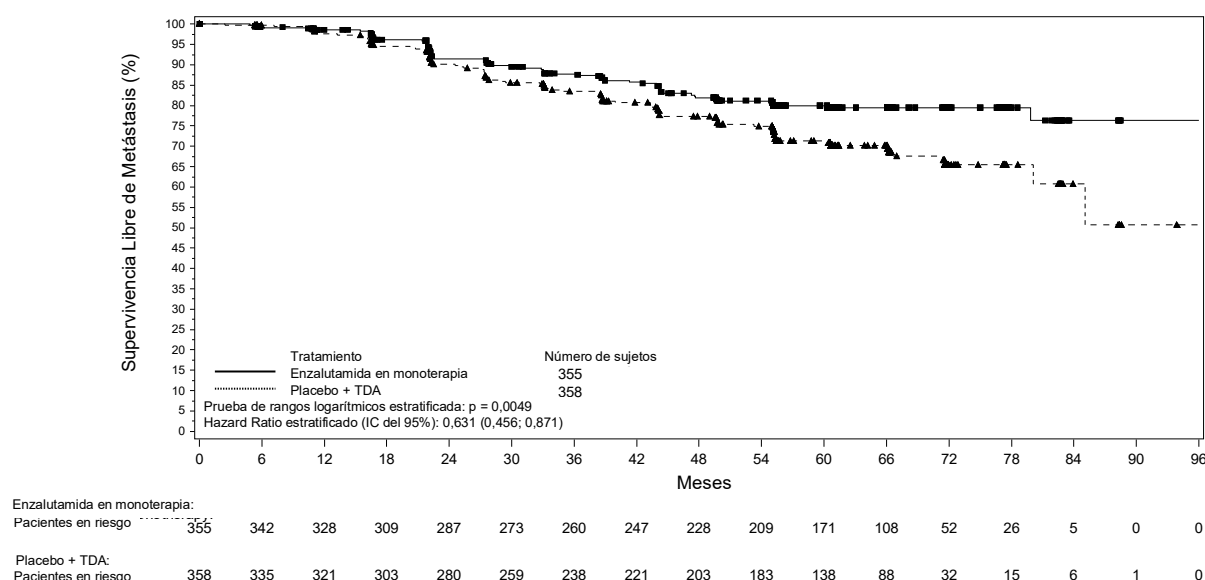


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la SLM en los grupos de tratamiento de enzalutamida en monoterapia frente a placebo más TDA del estudio EMBARK (análisis por intención de tratar)

Después de la administración de TDA en enzalutamida más TDA o placebo más TDA, los niveles de testosterona disminuyeron rápidamente a niveles de castración y permanecieron bajos hasta la interrupción del tratamiento a las 37 semanas. Después de la interrupción, los niveles de testosterona aumentaron gradualmente a niveles cercanos al basal. Al reiniciar el tratamiento, volvieron a descender a niveles de castración. En el grupo de enzalutamida en monoterapia, los niveles de testosterona aumentaron después de iniciar el tratamiento y volvieron a niveles basales tras la interrupción del tratamiento. Volvieron a aumentar tras reiniciar el tratamiento con enzalutamida.

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

El ensayo ARCHES incluyó 1 150 pacientes con CPHSm que fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir tratamiento con enzalutamida más TDA o placebo más TDA (TDA, definida como uso de un análogo de la LHRH u orquiectomía bilateral previa). Los pacientes recibieron enzalutamida a una dosis de 160 mg una vez al día (N = 574) o placebo (N = 576).

Fueron aptos para ser incluidos en el estudio los pacientes con cáncer de próstata metastásico documentado mediante gammagrafía ósea positiva (en caso de afectación ósea) o lesiones metastásicas en la imagen de TC o RM (en caso de afectación de tejidos blandos). Los pacientes con diseminación de la enfermedad limitada a los ganglios pélvicos regionales no fueron aptos. Los pacientes podían recibir hasta 6 ciclos de terapia con docetaxel, con la administración final del tratamiento completada dentro de los 2 meses previos al día 1 y sin evidencia de progresión de la enfermedad durante la terapia con docetaxel ni después de haberla completado. Se excluyeron los pacientes con sospecha o confirmación de metástasis cerebrales o enfermedad leptomeníngea activa o con antecedentes de crisis epiléptica o de cualquier factor que pudiera predisponer a las crisis epilépticas.

Las características demográficas y basales de los pacientes estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad en el momento de la aleatorización era de 70 años en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes de la población total eran de raza caucásica (80,5%), el 13,5% eran de raza asiática y el 1,4% eran de raza negra. Al inicio del estudio, el 78% de los pacientes tenía una puntuación del estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 y el 22% de los pacientes de 1. Se estratificó a los pacientes según el volumen de enfermedad bajo o alto y el uso de terapia previa con docetaxel para cáncer de próstata. El 37% de los pacientes presentaba bajo volumen de enfermedad y el 63% de los pacientes presentaba alto volumen de enfermedad. El 82% de los pacientes no había recibido terapia previa con docetaxel, el 2% recibió entre 1-5 ciclos y el 16% recibió 6 ciclos previos. El tratamiento simultáneo con docetaxel no estaba permitido.

La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), en base a una revisión central independiente, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiológica o la muerte (por cualquier causa, desde el momento de la aleatorización hasta 24 semanas después de la interrupción del fármaco en estudio), lo que primero ocurriera.

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

Tabla 3. Resumen de los resultados de eficacia en pacientes tratados con enzalutamida o placebo en el ensayo ARCHES (análisis por intención de tratar)

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

NA = no alcanzado.

1. Calculada con el método de Brookmeyer y Crowley.

2. Estratificado según el volumen de enfermedad (bajo o alto) y el uso previo de docetaxel (sí o no).

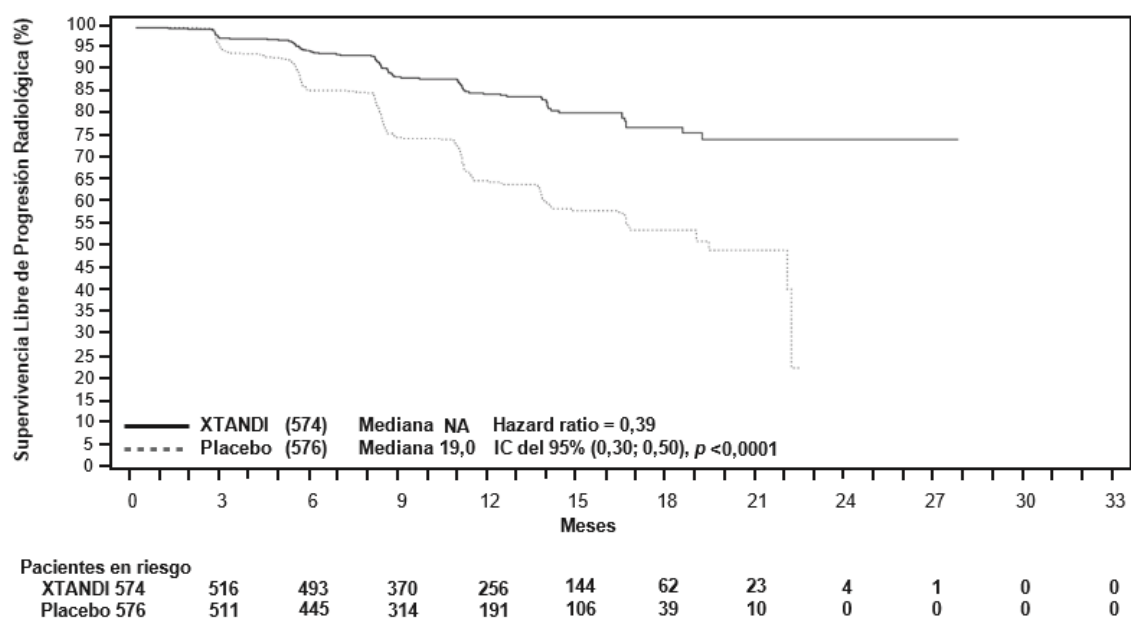


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de SLPr en el ensayo ARCHES (análisis por intención de tratar)

Las variables secundarias principales de eficacia evaluadas en el estudio fueron tiempo hasta la progresión del PSA, tiempo hasta el inicio de una nueva terapia antineoplásica, tasa de PSA indetectable (disminución hasta $< 0,2 \mu\text{g/l}$) y tasa de respuesta objetiva (RECIST 1.1 según una revisión independiente). Se demostraron mejoras estadísticamente significativas para todas estas variables secundarias en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con placebo.

Otra variable secundaria principal de eficacia evaluada en el estudio fue la supervivencia global. En el análisis final pre-especificado de la supervivencia global, realizado cuando se observaron 356 muertes, se

demostró una reducción estadísticamente significativa del 34% en el riesgo de muerte en el grupo aleatorizado para recibir enzalutamida en comparación con el grupo aleatorizado para recibir placebo [HR = 0,66, (IC del 95%: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. La mediana de tiempo de la supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los dos grupos de tratamiento. La mediana de tiempo de seguimiento estimada para todos los pacientes fue de 44,6 meses (ver Figura 4).

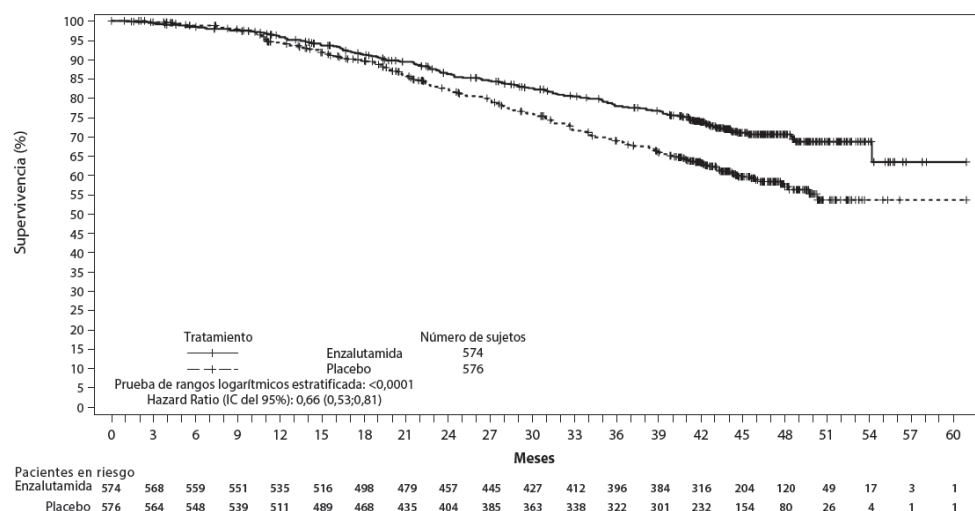


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en el ensayo ARCHES (análisis por intención de tratar)

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

El ensayo PROSPER incluyó 1 401 pacientes con CPRC no metastásico de alto riesgo, asintomático, que continuaron con la terapia de deprivación de andrógenos (TDA, definida como uso de un análogo de la LHRH u orquiectomía bilateral previa). Los pacientes debían presentar un tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses, PSA ≥ 2 ng/ml y confirmación de enfermedad no metastásica mediante revisión central independiente enmascarada (RCIE).

Se admitieron pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca leve o moderada (clase I o II NYHA) y pacientes que tomaban medicamentos asociados con una disminución del umbral epiléptico. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, alguna enfermedad que pudiese predisponerles a sufrir crisis epilépticas o determinados tratamientos previos para el cáncer de próstata (como quimioterapia, ketoconazol, abiraterona acetato, aminoglutetimida y/o enzalutamida).

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en una proporción 2:1 para recibir enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 933) o placebo (N = 468). Se estratificó a los pacientes según el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (TD-PSA) (< 6 meses o ≥ 6 meses) y el uso de fármacos dirigidos al hueso (sí o no).

Los datos demográficos y las características basales estuvieron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad en el momento de la aleatorización era de 74 años en el grupo de enzalutamida y de 73 años en el grupo de placebo. La mayoría de los pacientes del estudio (71%, aproximadamente) eran de raza caucásica, el 16% eran de raza asiática y el 2% eran de raza negra. El ochenta y uno por ciento (81%) de los pacientes tenía una puntuación del estado funcional ECOG de 0 y el 19% de los pacientes de 1.

La supervivencia libre de metástasis (SLM) fue la variable primaria, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o la muerte en los 112 días siguientes a la interrupción del tratamiento sin evidencia de progresión radiológica, lo que ocurriese antes. Las variables secundarias principales evaluadas en el estudio fueron el tiempo hasta la progresión del PSA, el tiempo hasta la primera

utilización de una nueva terapia antineoplásica (TTA) y la supervivencia global (SG). Otras variables secundarias fueron el tiempo hasta la primera utilización de quimioterapia citotóxica y la supervivencia sin quimioterapia. Ver los resultados más adelante (Tabla 4).

Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 71% en el riesgo relativo de progresión radiológica o muerte comparado con placebo [HR = 0,29 (IC del 95%: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. La mediana de la SLM fue 36,6 meses (IC del 95%: 33,1; NA) en el grupo de enzalutamida frente a 14,7 meses (IC del 95%: 14,2; 15,0) en el grupo de placebo. Se observaron también resultados uniformes de SLM en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos TD-PSA (< 6 meses o ≥ 6 meses), región demográfica (Norteamérica, Europa, resto del mundo), edad (< 75 o ≥ 75), uso previo de un fármaco dirigido al hueso (sí o no) (ver Figura 5).

Tabla 4. Resumen de los resultados de eficacia del ensayo PROSPER (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (N = 933)	Placebo (N = 468)
Variable primaria		
Supervivencia libre de metástasis		
Número de eventos (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	36,6 (33,1; NA)	14,7 (14,2; 15,0)
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
Valor p ³	p < 0,0001	
Variables secundarias principales de eficacia		
Supervivencia global ⁴		
Número de eventos (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	67,0 (64,0; NA)	56,3 (54,4; 63,0)
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
Valor p ³	p = 0,0011	
Tiempo hasta la progresión del PSA		
Número de eventos (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	37,2 (33,1; NA)	3,9 (3,8; 4,0)
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
Valor p ³	p < 0,0001	
Tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica		
Número de eventos (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	39,6 (37,7; NA)	17,7 (16,2; 19,7)
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
Valor p ³	p < 0,0001	

NA = No alcanzado.

1. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
2. El HR se basa en un modelo de regresión de Cox (con el tratamiento como única covariable) estratificado en función del tiempo de duplicación del PSA y el uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso. El HR es relativo a placebo y favorece a enzalutamida si es < 1.
3. El valor p se basa en una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el tiempo de duplicación del PSA (< 6 meses, ≥ 6 meses) y el uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso (sí, no).
4. Basado en un análisis intermedio preestablecido con fecha de corte de los datos del 15 de octubre de 2019.

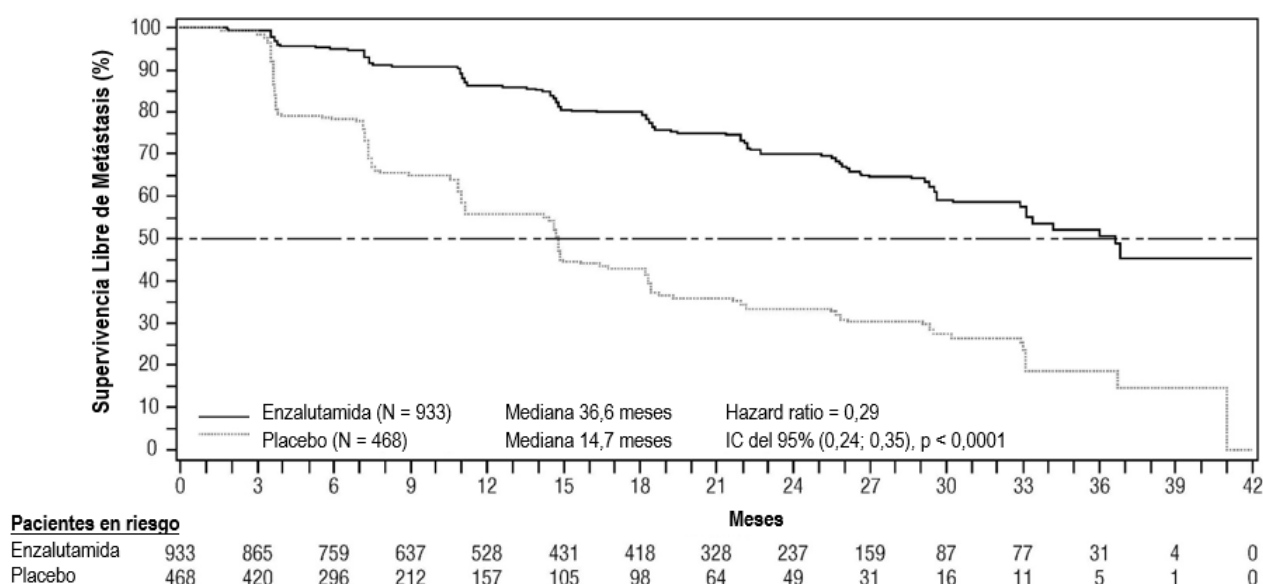


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de metástasis en el ensayo PROSPER (análisis por intención de tratar)

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

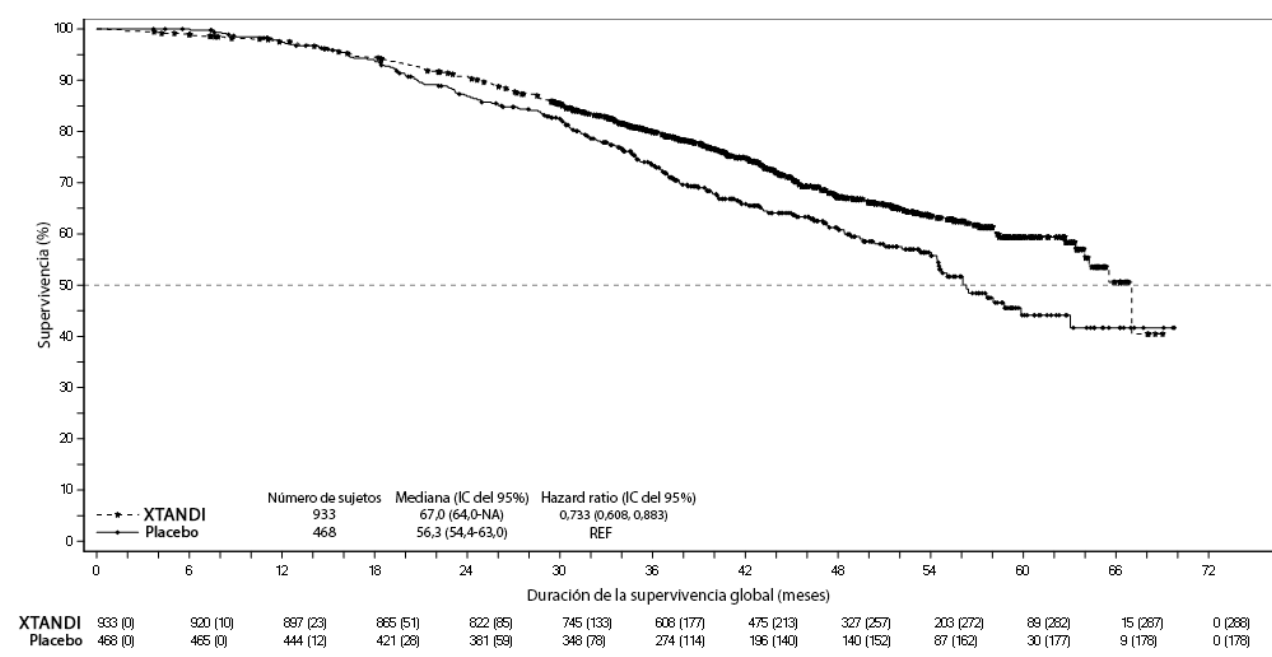


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en el ensayo PROSPER (análisis por intención de tratar)

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

Enzalutamida demostró un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica comparado con placebo [HR = 0,21 (IC del 95%: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. La mediana del tiempo hasta el primer uso de nueva terapia antineoplásica fue 39,6 meses (IC del 95%: 37,7; NA) en el grupo de enzalutamida frente a 17,7 meses (IC del 95%: 16,2; 19,7) en el grupo de placebo (ver Figura 7).

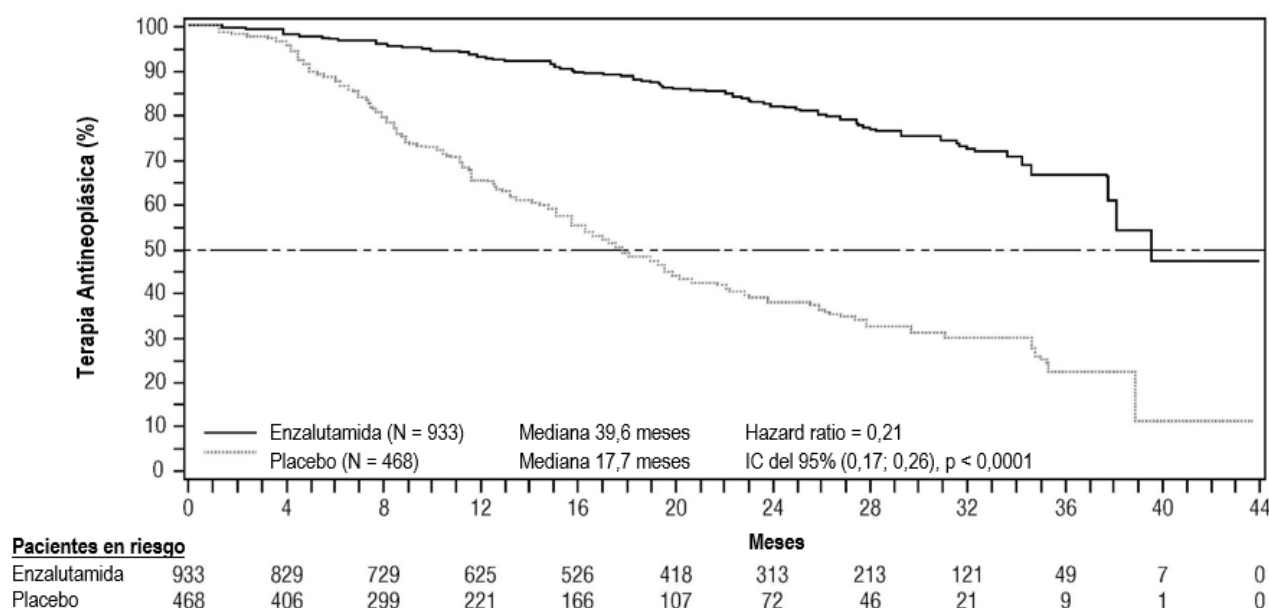


Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica en el ensayo PROSPER (análisis por intención de tratar)

Ensayo MDV3100-09 (STRIVE) (pacientes con CPRC metastásico/no metastásico que no habían recibido quimioterapia previa)

El ensayo STRIVE incluyó 396 pacientes con CPRC metastásico o no metastásico que presentaban progresión serológica o radiológica de la enfermedad a pesar de la terapia de deprivación de andrógenos primaria, que fueron asignados aleatoriamente para recibir enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 198) o bicalutamida en una dosis de 50 mg una vez al día (N = 198). La variable primaria fue la SLP, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiológica, progresión del PSA o muerte durante el estudio. La mediana de la SLP fue de 19,4 meses (IC del 95%: 16,5; no alcanzado) en el grupo de enzalutamida frente a 5,7 meses (IC del 95%: 5,6; 8,1) en el grupo de bicalutamida [HR = 0,24 (IC del 95%: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Se observó un beneficio constante de la SLP con enzalutamida frente a bicalutamida en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos. En el subgrupo no metastásico (N = 139), un total de 19 de 70 pacientes (27,1%) tratados con enzalutamida y 49 de 69 pacientes (71,0%) tratados con bicalutamida (68 casos en total) tuvieron eventos SLP. El hazard ratio fue 0,24 (IC del 95%: 0,14; 0,42) y la mediana del tiempo hasta un evento SLP no se alcanzó en el grupo de enzalutamida y fue de 8,6 meses en el grupo de bicalutamida (ver Figura 8).

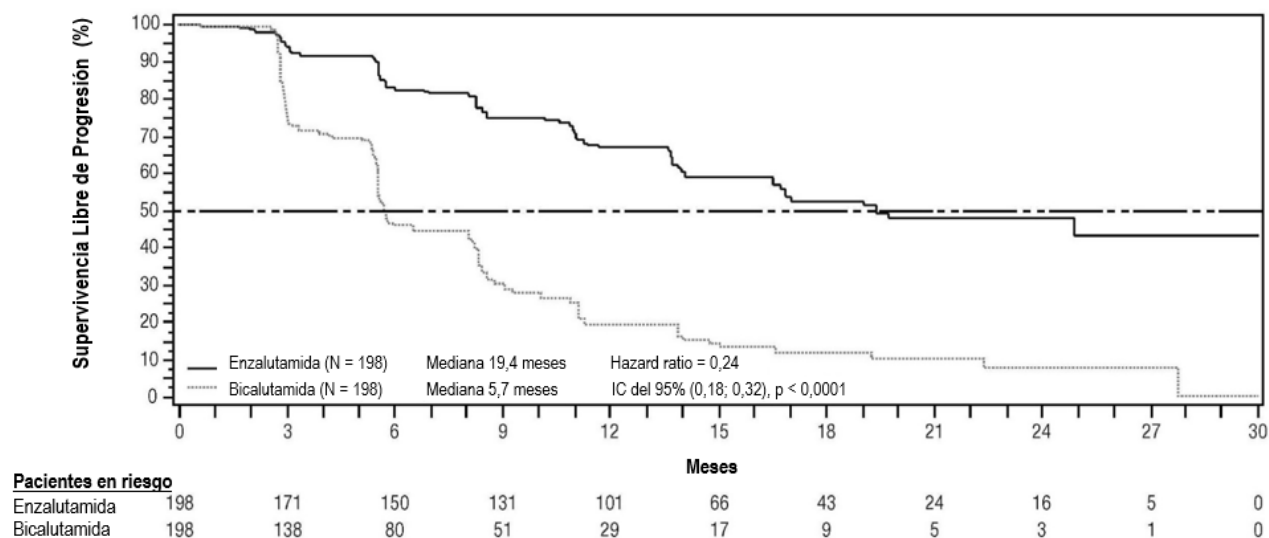


Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en el ensayo STRIVE (análisis por intención de tratar)

Ensayo 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia)

El ensayo TERRAIN incluyó 375 pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido tratamiento antiandrogénico o quimioterapia previamente, que fueron asignados de forma aleatoria para recibir enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 184) o bicalutamida en una dosis de 50 mg una vez al día (N = 191). La mediana de la SLP fue de 15,7 meses para los pacientes con enzalutamida frente a 5,8 meses para los pacientes con bicalutamida [HR = 0,44, (IC del 95%: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Se definió supervivencia libre de progresión como evidencia radiológica objetiva de la progresión de la enfermedad por revisión centralizada independiente, eventos óseos, inicio de nuevo tratamiento antineoplásico o muerte por cualquier causa, lo que primero ocurriera. Se observó un efecto beneficioso constante en la SLP en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos.

Ensayo MDV3100-03 (PREVAIL) (pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia)

Un total de 1 717 pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos que no habían recibido quimioterapia previamente, fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 872) o placebo por vía oral una vez al día (N = 845). Se admitieron pacientes con afectación visceral, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca leve o moderada (clase I o II NYHA) y pacientes que tomaban medicamentos asociados con una disminución del umbral epiléptico. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de crisis epiléptica o de enfermedad que pudiera predisponer a las crisis epilépticas, y pacientes con dolor moderado o intenso debido al cáncer de próstata. El tratamiento en estudio se continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiológica, un evento óseo o progresión clínica) y el inicio de una quimioterapia citotóxica o un medicamento en investigación, o hasta una toxicidad inaceptable.

Los datos demográficos de los pacientes y las características basales de la enfermedad estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 71 años (intervalo 42 - 93) y la distribución racial fue 77% de raza caucásica, 10% de raza asiática, 2% de raza negra y 11% de otras razas o de raza desconocida. El sesenta y ocho por ciento (68%) de los pacientes tenía una puntuación del estado funcional ECOG de 0 y el 32% de los pacientes de 1. La puntuación del dolor basal fue de 0 - 1 (asintomático) en el 67% de los pacientes y de 2 - 3 (levemente sintomático) en el 32% de los pacientes según la escala resumida del dolor *Brief Pain Inventory Short Form* (peor dolor en las 24 horas anteriores medido en una escala del 0 al 10). En el momento de la inclusión en el ensayo, aproximadamente el 45% de los pacientes presentaba enfermedad apreciable en tejidos blandos y el 12% de los pacientes tenían metástasis viscerales (pulmón y/o hígado).

Las co-variables primarias de eficacia fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Además de las co-variables primarias, también se determinó el beneficio en base al tiempo hasta el comienzo de la quimioterapia citotóxica, la respuesta objetiva en tejidos blandos, el tiempo hasta el primer evento óseo, la respuesta del PSA (disminución $\geq 50\%$ desde el inicio), tiempo hasta la progresión del PSA y el tiempo hasta el empeoramiento de la escala FACT-P (puntuación total).

La progresión radiológica se evaluó utilizando estudios secuenciales por imagen según se definen en los criterios del grupo *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* (PCWG2) (para lesiones óseas) y/o los criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST v 1.1) (para las lesiones en tejidos blandos). El análisis de la SLPr se realizó mediante revisión centralizada de la determinación de progresión radiológica.

En el análisis intermedio preestablecido de la supervivencia global cuando se observaron 540 muertes, el tratamiento con enzalutamida demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global en comparación con el tratamiento con placebo, con una reducción del 29,4% en el riesgo de muerte [HR = 0,706 (IC del 95%: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Se realizó un análisis de supervivencia actualizado cuando se observaron 784 muertes. Los resultados de este análisis fueron consistentes con los obtenidos en el análisis intermedio (Tabla 5). En el análisis actualizado, el 52% de los pacientes tratados con enzalutamida y el 81% de los pacientes tratados con placebo habían recibido tratamientos posteriores para el CPRC metastásico que pueden prolongar la supervivencia global.

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

Tabla 5. Supervivencia global de los pacientes tratados con enzalutamida o con placebo en el ensayo PREVAIL (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (N = 872)	Placebo (N = 845)
Análisis intermedio preestablecido		
Número de muertes (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediana de supervivencia, meses (IC del 95%)	32,4 (30,1; NA)	30,2 (28,0; NA)
Valor p ¹	p < 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Análisis de supervivencia actualizado		
Número de muertes (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediana de supervivencia, meses (IC del 95%)	35,3 (32,2, NA)	31,3 (28,8; 34,2)
Valor p ¹	p = 0,0002	
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Análisis de supervivencia a 5 años		
Número de muertes (%)	689 (79)	693 (82)
Mediana de la supervivencia, meses (IC del 95 %)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
Valor p ¹	p = 0,0008	
Hazard ratio (IC del 95 %) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

- NA: No alcanzado.
1. El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos no estratificada.
 2. El Hazard ratio se deriva de un modelo no estratificado de riesgos proporcionales. Un Hazard ratio < 1 favorece a enzalutamida.

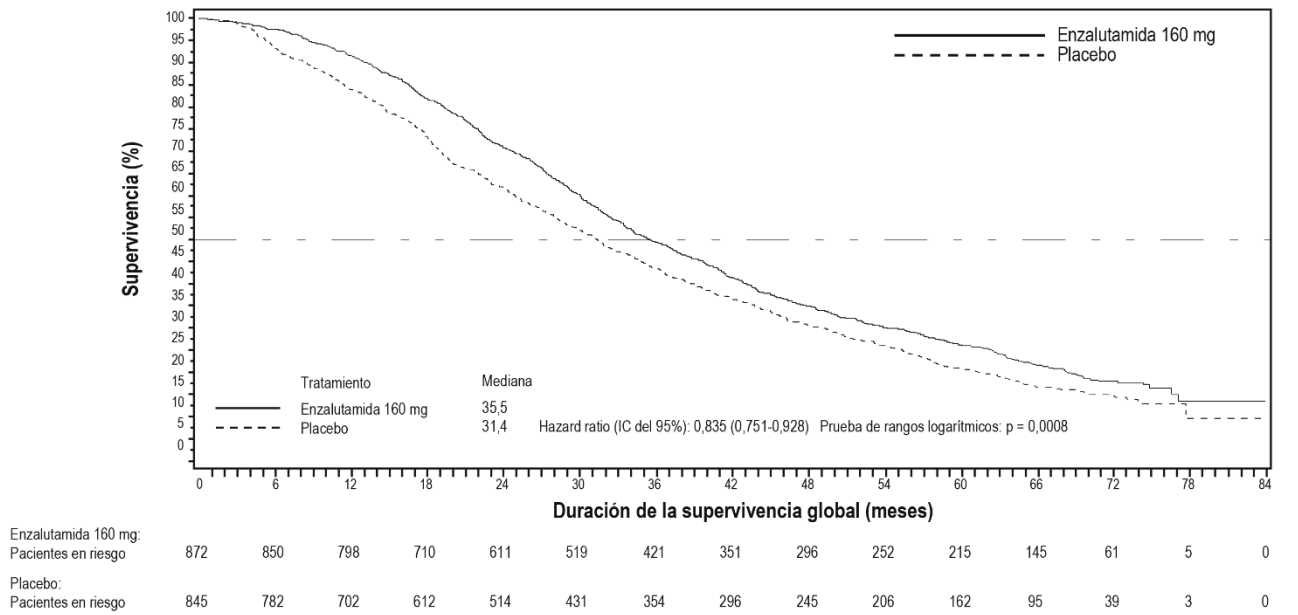


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global basadas en el análisis de supervivencia a 5 años del ensayo PREVAIL (análisis por intención de tratar)

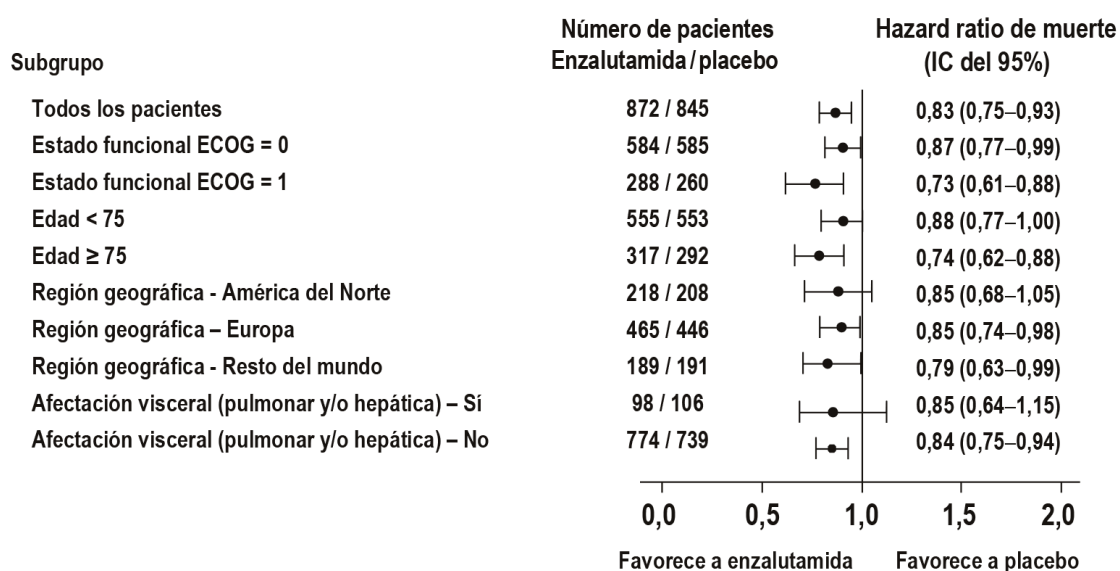
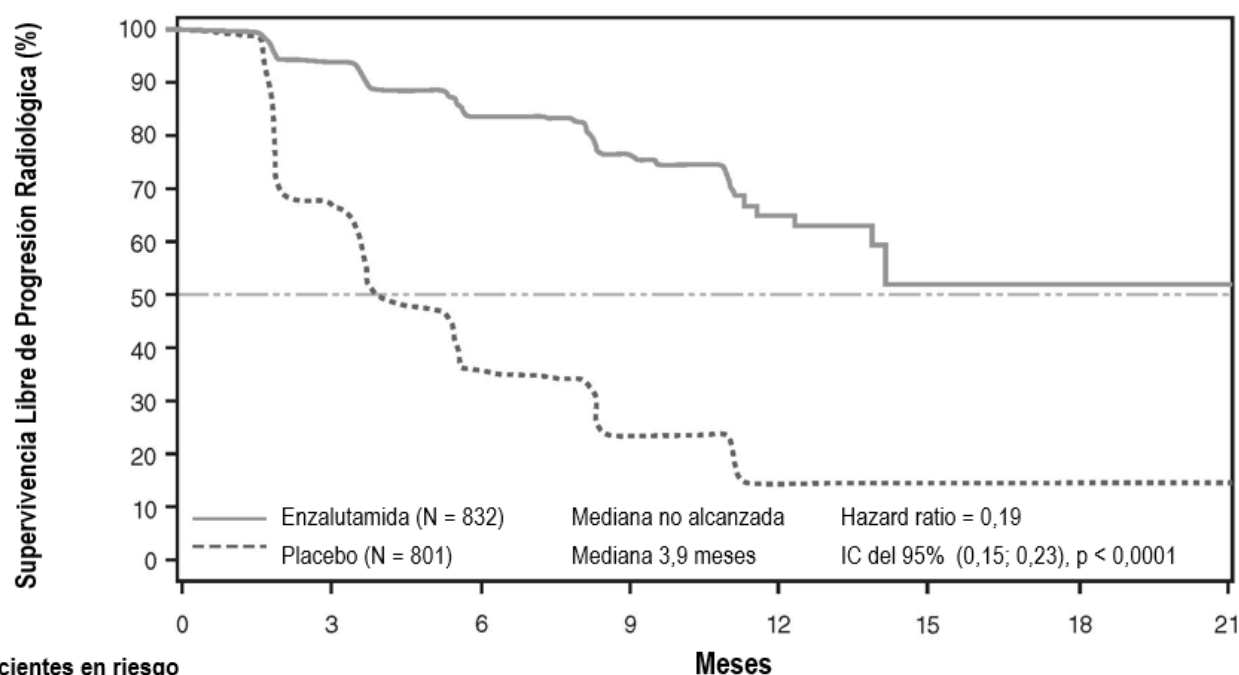


Figura 10. Análisis de supervivencia global a 5 años por subgrupos. Hazard ratio e intervalo de confianza del 95% en el ensayo PREVAIL (análisis por intención de tratar)

En el análisis preestablecido de la SLPr se demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con una reducción del 81,4% en el riesgo de progresión radiológica o muerte [HR = 0,19 (IC del 95%: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Ciento dieciocho pacientes (14%) tratados con enzalutamida y 321 (40%) pacientes tratados con placebo experimentaron un evento. La mediana de la SLPr no se alcanzó (IC del 95%: 13,8-no alcanzado) en el grupo tratado con enzalutamida y fue de 3,9 meses (IC del 95%: 3,7; 5,4) en el grupo tratado con placebo (Figura 11). Se observó un beneficio constante en la SLPr en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos (p. ej., edad, estado funcional ECOG basal, valores de PSA y LDH basales, puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico, y afectación visceral en la selección). Un análisis preestablecido de seguimiento de la SLPr basado en la evaluación de la progresión radiológica por parte del investigador, demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con una reducción del 69,3% en el riesgo de progresión radiológica o muerte [HR = 0,31 (IC del 95%: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. La mediana de la SLPr fue de 19,7 meses en el grupo de enzalutamida y de 5,4 meses en el grupo de placebo.



En el momento del análisis primario había 1.633 pacientes asignados aleatoriamente.

Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión radiológica en el ensayo PREVAIL (análisis por intención de tratar)

Además de las co-variables primarias de eficacia, también se demostraron mejoras estadísticamente significativas en las siguientes variables definidas prospectivamente.

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

La proporción de pacientes tratados con enzalutamida con enfermedad medible basal que lograron una respuesta objetiva en tejidos blandos fue del 58,8% (IC del 95%: 53,8; 63,7) en comparación con el 5,0% (IC del 95%: 3,0; 7,7) de pacientes que recibieron placebo. La diferencia absoluta en la respuesta objetiva en tejidos blandos entre los grupos de enzalutamida y de placebo fue del [53,9% (IC del 95%: 48,5; 59,1, p < 0,0001]. Se notificaron respuestas completas en el 19,7% de los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el 1,0% de los pacientes tratados con placebo, y se notificaron respuestas parciales en el 39,1% de los pacientes tratados con enzalutamida, en comparación con el 3,9% de los pacientes tratados con placebo.

Enzalutamida disminuyó significativamente el riesgo de primer evento óseo en un 28% [HR = 0,718 (IC del 95%: 0,61; 0,84), p < 0,0001]. Un evento óseo se definió como tratamiento de radioterapia o cirugía ósea para el cáncer de próstata, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal o cambio en el tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. El análisis incluyó 587 eventos óseos, de los cuales 389 (66,3%) eventos fueron radiación en el hueso, 79 (13,5%) eventos fueron compresión de la médula espinal, 70 (11,9%) eventos fueron fractura ósea patológica, 45 (7,6%) eventos fueron cambio en el tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo y 22 (3,7%) eventos fueron cirugía ósea.

Los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior (definida como una reducción $\geq 50\%$ desde el inicio), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 78,0% frente al 3,5% (diferencia = 74,5%, p < 0,0001).

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

El tratamiento con enzalutamida redujo el riesgo de empeoramiento de la FACT-P en un 37,5% en comparación con placebo ($p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta el empeoramiento de la FACT-P fue de 11,3 meses en el grupo de enzalutamida y de 5,6 meses en el grupo de placebo.

Ensayo CRPC2 (AFFIRM) (pacientes con CRPC metastásico que habían recibido quimioterapia previa)

La eficacia y la seguridad de enzalutamida en pacientes con CRPC metastásico que habían recibido docetaxel y estaban utilizando un análogo de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía, se evaluaron en un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. Se asignó aleatoriamente a un total de 1 199 pacientes en una proporción 2:1 para recibir enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 800) o placebo una vez al día (N = 399). Se permitió a los pacientes, aunque no se les exigió, que tomaran prednisona (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente). Los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos tenían que continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como progresión radiológica confirmada o aparición de un evento óseo) y el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, toxicidad inaceptable, o retirada del ensayo.

Los datos demográficos de los pacientes y características basales de la enfermedad estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 69 años (intervalo, 41 - 92) y la distribución racial fue 93% de raza caucásica, 4% de raza negra, 1% asiática y 2% de otras razas. La puntuación funcional ECOG fue de 0 - 1 en el 91,5% y 2 en el 8,5% de los pacientes; el 28% tuvo una puntuación media en la escala del dolor *Brief Pain Inventory* ≥ 4 (media del peor dolor notificado por el paciente en las 24 horas previas calculadas durante los siete días antes de la aleatorización). La mayoría (91%) de los pacientes presentaba metástasis óseas y el 23% presentaba afectación visceral pulmonar y/o hepática. En el momento de la inclusión en el estudio, el 41% de los pacientes aleatorizados presentaba sólo progresión del PSA, mientras que el 59% presentaba progresión radiológica. El cincuenta y uno por ciento (51%) de los pacientes recibía bifosfonatos al inicio del estudio.

En el ensayo AFFIRM se excluyó a los pacientes con enfermedades que pudieran predisponerlos a sufrir crisis epilépticas (ver sección 4.8) y medicamentos que disminuyen el umbral epiléptico, así como con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como hipertensión incontrolada, antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable, insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (a menos que la fracción de eyección fuera $\geq 45\%$), arritmias ventriculares clínicamente significativas o bloqueo AV (sin marcapasos permanente).

El análisis intermedio tras 520 muertes preestablecido en el protocolo, mostró una superioridad estadísticamente significativa en cuanto a supervivencia global en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con placebo (Tabla 6 y Figuras 12 y 13).

Tabla 6. Supervivencia global de los pacientes tratados con enzalutamida o con placebo en el ensayo AFFIRM (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (N = 800)	Placebo (N = 399)
Muertes (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 95%)	18,4 (17,3; NA)	13,6 (11,3; 15,8)
Valor p^1	$p < 0,0001$	
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NA: No alcanzado.

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

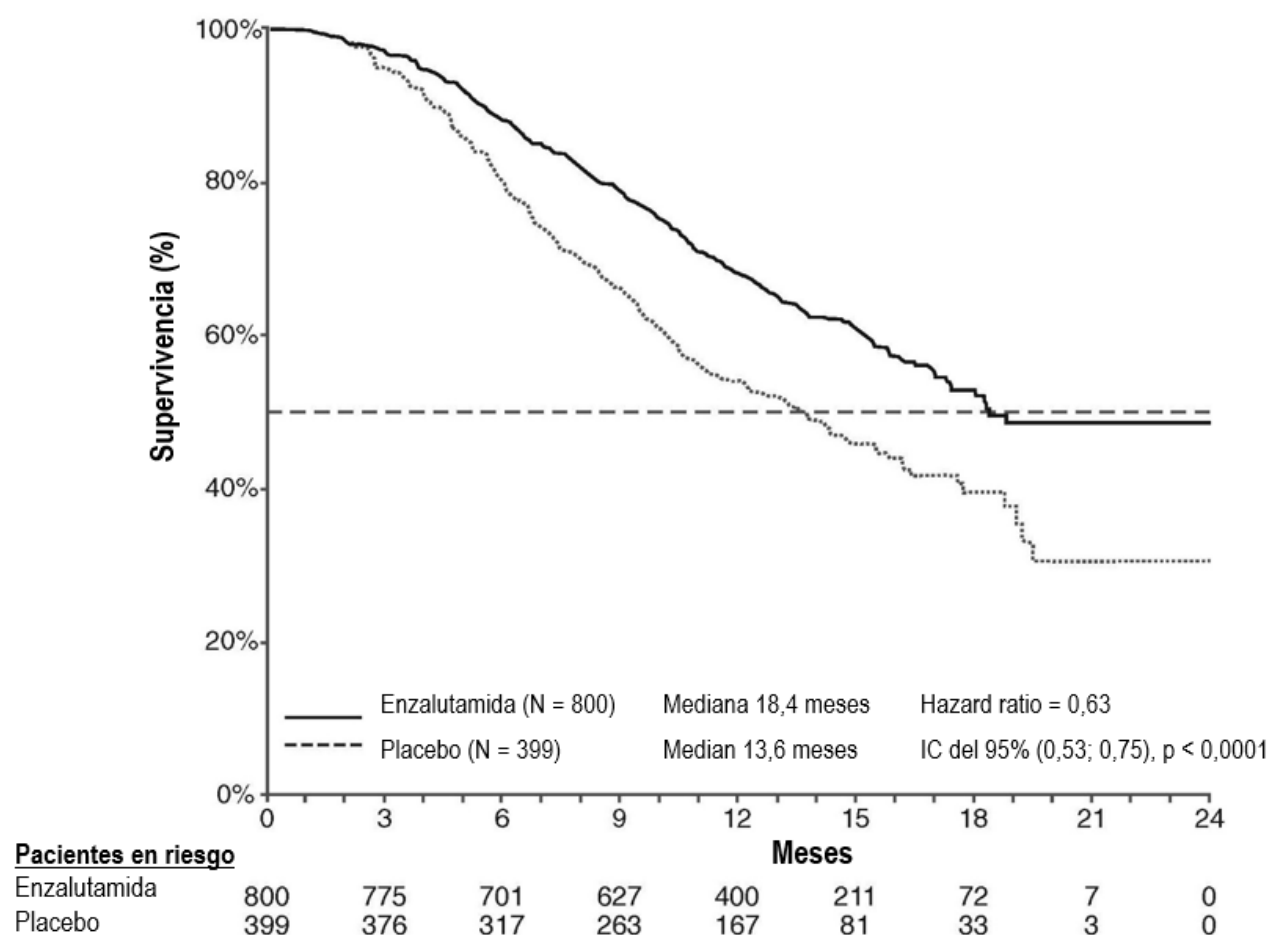


Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en el ensayo AFFIRM (análisis por intención de tratar)

Subgrupo	Numero de Pacientes Enzalutamida/Placebo		Hazard Ratio de muerte (IC del 95%)	Mediana de supervivencia global (mes) Enzalutamida/Placebo
Todos los Pacientes	800/399		0,63 (0,53–0,75)	18,4/13,6
Edad				
<65	232/130		0,63 (0,46–0,87)	—/12,4
≥65	568/269		0,63 (0,51–0,78)	18,4/13,9
Puntuación Basal del Estado Funcional ECOG				
0–1	730/367		0,62 (0,52–0,75)	—/14,2
2	70/32		0,65 (0,39–1,07)	10,5/7,2
Puntuación Media Dolor Basal escala BPI-SF (Pregunta nº 3)				
<4	574/284		0,59 (0,47–0,74)	—/16,2
≥4	226/115		0,71 (0,54–0,94)	12,4/9,1
Número de Esquemas Previos de Quimioterapia				
1	579/296		0,59 (0,48–0,73)	—/14,2
≥2	221/103		0,74 (0,54–1,03)	15,9/12,3
Tipo de Progresión en el Momento de la Inclusión				
Solo Progresión del PSA	326/164		0,62 (0,46–0,83)	—/19,5
Progresión Radiológica ± Progresión del PSA	470/234		0,64 (0,52–0,80)	17,3/13,0
Valor Basal del PSA				
≤mediana (111,2 µg/l)	412/188		0,67 (0,50–0,89)	—/19,2
>mediana (111,2 µg/l)	388/211		0,62 (0,50–0,78)	15,3/10,3
Valor Basal de LDH				
≤mediana (211 U/l)	411/192		0,63 (0,46–0,86)	—/19,2
>mediana (211 U/l)	389/205		0,61 (0,50–0,76)	12,4/8,5
Puntuación Total Gleason en el Momento del Diagnóstico				
≤7	360/175		0,67 (0,51–0,88)	18,4/14,8
≥8	366/193		0,60 (0,47–0,76)	18,2/11,3
Afectación Visceral Pulmonar y/o Hepática en la Selección				
Sí	196/82		0,78 (0,56–1,09)	13,4/9,5
No	604/317		0,56 (0,46–0,69)	—/14,2

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: Cuestionario breve de dolor-edición corta; PSA: Antígeno Prostático Específico

Figura 13. Supervivencia global por subgrupos en el ensayo AFFIRM - Hazard ratio e intervalo de confianza del 95%

Además de la mejoría observada en la supervivencia global, las variables secundarias principales (progresión del PSA, supervivencia libre de progresión radiológica y tiempo hasta el primer evento óseo) favorecieron a enzalutamida y fueron estadísticamente significativas después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis.

La supervivencia libre de progresión radiológica evaluada por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1 para tejidos blandos y la aparición de 2 o más lesiones óseas en una gammagrafía ósea, fue de 8,3 meses en los pacientes tratados con enzalutamida y de 2,9 meses en los que recibieron placebo [HR = 0,40 (IC del 95%: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. En el análisis se incluyeron 216 muertes sin progresión documentada y 645 acontecimientos con progresión documentada, de los que 303 (47%) se debieron a progresión en tejidos blandos, 268 (42%) se debieron a progresión de lesiones óseas y 74 (11%) se debieron a ambas, lesiones en tejidos blandos y lesiones óseas.

La disminución confirmada del PSA del 50% o 90% fue del 54,0% y 24,8%, respectivamente, en los pacientes tratados con enzalutamida y del 1,5% y 0,9%, respectivamente, en los que recibieron placebo ($p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 8,3 meses en los pacientes tratados con enzalutamida y de 3,0 meses en los que recibieron placebo [HR = 0,25 (IC del 95%: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

La mediana del tiempo hasta el primer evento óseo fue de 16,7 meses en los pacientes tratados con enzalutamida y de 13,3 meses en los que recibieron placebo [HR = 0,69 (IC del 95%: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. Se definió evento óseo como radioterapia o cirugía ósea, fractura ósea patológica, compresión medular o modificación del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. En el análisis se incluyeron 448 eventos óseos, de los que 277 eventos (62%) fueron radioterapia ósea, 95 eventos (21%) fueron compresión medular, 47 eventos (10%) fueron fractura ósea patológica, 36 eventos (8%) fueron modificación del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo y 7 eventos (2%) fueron cirugía ósea.

Estudio 9785-CL-0410 (enzalutamida después de abiraterona en pacientes con CPRC metastásico)

El estudio fue un estudio de un único grupo en 214 pacientes con CPRC metastásico en progresión, que recibieron enzalutamida (160 mg una vez al día) después de al menos 24 semanas de tratamiento con abiraterona acetato más prednisona. La mediana de la SLPr (supervivencia libre de progresión radiológica, la variable primaria del estudio) fue de 8,1 meses (IC del 95%: 6,1; 8,3). La mediana de la SG no se alcanzó. La respuesta del PSA (definida como una disminución $\geq 50\%$ desde el inicio) fue del 22,4% (IC del 95%: 17,0; 28,6). Para los 69 pacientes que habían recibido previamente quimioterapia, la mediana de la SLPr fue de 7,9 meses (IC del 95%: 5,5; 10,8). La respuesta del PSA fue del 23,2% (IC del 95%: 13,9; 34,9). Para los 145 pacientes que no habían recibido quimioterapia previa, la mediana de la SLPr fue de 8,1 meses (IC del 95%: 5,7; 8,3). La respuesta del PSA fue del 22,1% (IC del 95%: 15,6; 29,7).

Aunque en algunos pacientes hubo una respuesta limitada al tratamiento con enzalutamida después de abiraterona, la razón de este hallazgo actualmente se desconoce. El diseño del estudio no pudo ni identificar los pacientes que probablemente se beneficiarán, ni el orden en el que enzalutamida y abiraterona se deben secuenciar de manera óptima.

Personas de edad avanzada

De los 5 110 pacientes de los ensayos clínicos controlados que recibieron enzalutamida, 3 988 pacientes (78%) tenían 65 años o más, y 1 703 pacientes (33%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre estos pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con enzalutamida en todos los grupos de la población pediátrica en el carcinoma de próstata (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Enzalutamida es poco soluble en agua. Los macroglicéridos de caprilcaproílo, como emulsionantes/surfactantes, aumentan la solubilidad de enzalutamida. En estudios preclínicos, la absorción de enzalutamida aumentó cuando se disolvió en macroglicéridos de caprilcaproílo.

La farmacocinética de enzalutamida se ha evaluado en pacientes con cáncer de próstata y en hombres sanos. La semivida terminal ($t_{1/2}$) media de enzalutamida en pacientes que han recibido una dosis oral única, es de 5,8 días (intervalo de 2,8 a 10,2 días), y el estado estacionario se alcanza en, aproximadamente, un mes. Con la administración diaria por vía oral, enzalutamida se acumula, aproximadamente, 8,3 veces más que una dosis única. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas son bajas (cociente entre concentración máxima y mínima de 1,25). El aclaramiento de enzalutamida se realiza, principalmente, por metabolismo hepático, produciendo un metabolito activo que es igual de activo que enzalutamida y que circula aproximadamente en la misma concentración plasmática que enzalutamida.

Absorción

La concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de enzalutamida en los pacientes se observa entre 1 y 2 horas después de la administración. Según un estudio de balance de masa en seres humanos, se estima que la absorción oral de enzalutamida es, como mínimo, del 84,2%. Enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de salida gp-P o BCRP. En estado estacionario, los valores medios de $C_{\text{máx}}$ para enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 µg/ml (23% de coeficiente de variación [CV]) y 12,7 µg/ml (30% de CV), respectivamente.

Los alimentos carecen de efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción. En los ensayos clínicos, Xtandi se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Distribución

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

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

Biotransformación

Enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). Enzalutamida se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5 (ver sección 4.5), los cuales participan en la formación del metabolito activo. *In vitro*, N-desmetil enzalutamida se metaboliza al metabolito del ácido carboxílico a través de la carboxilesterasa 1, que también desempeña un papel menor en el metabolismo de enzalutamida al metabolito del ácido carboxílico. N-desmetil enzalutamida no fue metabolizada por los CYP *in vitro*.

En condiciones de uso clínico, enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4, un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos clínicamente significativos sobre el CYP2C8 (ver sección 4.5).

Eliminación

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

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

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

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

Linealidad

No se observan desviaciones importantes en el intervalo de dosis de 40 a 160 mg con respecto a la proporcionalidad de la dosis. Los valores de C_{min} de enzalutamida y su metabolito activo en estado estacionario en pacientes concretos, permanecieron constantes durante más de un año de tratamiento crónico, lo que demuestra una farmacocinética lineal con el tiempo una vez que se alcanza el estado estacionario.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto pronunciado sobre la exposición total a enzalutamida o a su metabolito activo. Sin embargo, la semivida de enzalutamida fue el doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave comparado con los controles sanos (10,4 días comparado con 4,7 días), posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular.

La farmacocinética de enzalutamida se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática basal leve ($N = 6$), moderada ($N = 8$) o grave ($N = 8$) (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente) comparados con 22 sujetos de control con una función hepática normal. Tras administrar una dosis oral única de 160 mg de enzalutamida, el AUC y la C_{max} de enzalutamida en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 5% y un 24%, respectivamente, el AUC y la C_{max} de enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 29% y disminuyó un 11%, respectivamente, y el AUC y la C_{max} de enzalutamida en sujetos con insuficiencia grave aumentó un 5% y disminuyó un 41%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC y la C_{max} en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 14% y un 19%, respectivamente, el AUC y la C_{max} en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 14% y disminuyó un 17%, respectivamente, y el AUC y la C_{max} en sujetos con insuficiencia hepática grave aumentó un 34% y disminuyó un 27%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos.

Raza

La mayoría de los pacientes de los estudios clínicos controlados ($> 75\%$) eran de raza caucásica. Según los datos farmacocinéticos de los estudios realizados en pacientes japoneses y chinos con cáncer de próstata, no hay diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre las poblaciones. Los datos disponibles son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de enzalutamida en otras razas.

Personas de edad avanzada

No se observó en el análisis farmacocinético en población de edad avanzada un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de enzalutamida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El tratamiento de ratones gestantes con enzalutamida dio lugar a un aumento de la incidencia de muertes embrionofetales y alteraciones externas y esqueléticas. No se han realizado estudios de fertilidad con enzalutamida, pero en los estudios efectuados en ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas) se observó atrofia, aspermia/hipospermia e hipertrofia/hiperplasia en el aparato reproductor, consecuente con la actividad farmacológica de enzalutamida. En los estudios realizados en ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), las alteraciones de los órganos reproductores asociadas a enzalutamida fueron disminuciones del peso de los órganos con atrofia de la próstata y del epidídimo. Se

observaron hipertrofia y/o hiperplasia de las células de Leydig en ratones (4 semanas) y perros (39 semanas). Otras alteraciones de los tejidos reproductores incluyeron hipertrofia/hiperplasia de la hipófisis y atrofia de las vesículas seminales en ratas, e hipospermia testicular y degeneración de los túbulos seminíferos en perros. Se observaron diferencias en función del sexo en las glándulas mamarias de la rata (atrofia en los machos e hiperplasia lobulillar en las hembras). Las alteraciones de los órganos reproductores en ambas especies fueron consecuentes con la actividad farmacológica de enzalutamida y fueron reversibles o se resolvieron parcialmente tras un periodo de recuperación de 8 semanas. No se produjeron otras alteraciones importantes en patología clínica o histopatología en ningún otro sistema orgánico, incluido el hígado, en ninguna de las especies.

Estudios en ratas gestantes han mostrado que enzalutamida y/o sus metabolitos pasan al feto. Después de la administración oral a ratas de enzalutamida radiomarcada con ^{14}C , el día 14 del embarazo, en una dosis de 30 mg/kg (~ 1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radioactividad máxima en el feto se alcanzó 4 horas después de la administración y fue menor que la alcanzada en el plasma materno, con una proporción tejido/plasma de 0,27. La radioactividad en los fetos disminuyó a 0,08 veces la concentración máxima a las 72 horas tras la administración.

Estudios en ratas lactantes han mostrado que enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata. Después de la administración oral a ratas lactantes de enzalutamida radiomarcada con ^{14}C , en una dosis de 30 mg/kg (~ 1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radioactividad máxima en la leche se alcanzó 4 horas después de la administración y fue de hasta 3,54 veces mayor que la alcanzada en el plasma materno. Los resultados de los estudios también han mostrado que enzalutamida y/o sus metabolitos pasan a los tejidos de la cría de rata a través de la leche y se eliminan posteriormente.

Enzalutamida dio resultados negativos en las pruebas de genotoxicidad en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*. En un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, enzalutamida no mostró potencial carcinogénico (ausencia de hallazgos neoplásicos) a dosis de hasta 20 mg/kg al día ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), dando lugar a niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) en pacientes con CPRCm que recibieron 160 mg diarios.

La dosificación diaria en ratas durante dos años con enzalutamida produjo un aumento en la incidencia de hallazgos neoplásicos. Estos incluyeron el timoma benigno, el fibroadenoma de las glándulas mamarias, el tumor de células de Leydig benigno en los testículos y el papiloma urotelial y carcinoma de vejiga urinaria en el sexo masculino; los tumores ováricos de células granulosas benignos en el sexo femenino y el adenoma del lóbulo anterior de la hipófisis en ambos sexos. No se puede descartar la relevancia en humanos del timoma, el adenoma hipofisario y el fibroadenoma de las glándulas mamarias así como el papiloma urotelial y el carcinoma de vejiga urinaria.

Enzalutamida no presentó fototoxicidad *in vitro*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Macrogol-8 glicéridos de caprilcaproílo

Butilhidroxianisol (E320)

Butilhidroxitolueno (E321)

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Solución de sorbitán sorbitol

Glicerol

Dióxido de titanio (E171)

Agua purificada

Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E172)

ftalato de acetato de polivinilo

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blíster de PVC/PCTFE/aluminio con 28 cápsulas blandas. Cada envase contiene 4 estuches de bolsillo (112 cápsulas blandas).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Xtandi no lo deben manipular otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores. Considerando su mecanismo de acción y la toxicidad embriofetal observada en ratones, Xtandi podría dañar al feto en desarrollo. Las mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas no deben manipular sin protección (p. ej., guantes) las cápsulas de Xtandi abiertas o dañadas. Ver la sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/846/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/Junio/2013

Fecha de la última renovación: 08/Febrero/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película

Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de enzalutamida.

Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de enzalutamida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo, con el grabado “E 40”.

Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo, con el grabado “E 80”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xtandi está indicado:

- en monoterapia o en combinación con la terapia de privación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible no metastásico (CPHSnm) con recurrencia bioquímica (RBQ) de alto riesgo que no son candidatos a radioterapia de rescate (ver sección 5.1).
- en combinación con la terapia de privación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) (ver sección 5.1).
- para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo (ver sección 5.1).
- para el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de la terapia de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada (ver sección 5.1).
- para el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro comprimidos recubiertos con película de 40 mg o dos comprimidos recubiertos con película de 80 mg) en una sola dosis diaria oral.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en los pacientes con CPRC o CPHSm no sometidos a castración quirúrgica.

Los pacientes con CPHSnm con RBQ de alto riesgo pueden ser tratados con Xtandi con o sin un análogo de la LHRH. Para los pacientes que reciben Xtandi con o sin un análogo de la LHRH, es posible interrumpir el tratamiento si el PSA es indetectable ($< 0,2$ ng/ml) después de 36 semanas de tratamiento. El tratamiento se debe reiniciar cuando el PSA haya aumentado a $\geq 2,0$ ng/ml para pacientes que se sometieron a prostatectomía radical previa o $\geq 5,0$ ng/ml para pacientes que recibieron radioterapia primaria previa. El tratamiento debe continuar si el PSA es detectable ($\geq 0,2$ ng/ml) después de 36 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

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

Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2 , y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8 (ver sección 4.5).

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 4.4).

Población pediátrica

El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC, CPHSm o CPHSnm con RBQ de alto riesgo no es apropiado.

Forma de administración

Xtandi se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir, triturar ni masticar; se deben tragar enteros con una cantidad suficiente de agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.6 y 6.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de crisis epilépticas

El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas (ver sección 4.8). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Xtandi (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Xtandi en los pacientes que desarrollen SEPR.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes tratados con enzalutamida en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de fase 3, los eventos que se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con enzalutamida, y con una frecuencia mayor que con placebo, fueron cáncer de vejiga (0,3%), adenocarcinoma de colon (0,2%), carcinoma de células transicionales (0,2%) y melanoma maligno (0,2%).

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si notan signos de sangrado gastrointestinal, hematuria macroscópica u otros síntomas como disuria o urgencia urinaria durante el tratamiento con enzalutamida.

Uso concomitante con otros medicamentos

Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchos enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Xtandi se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Índice Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal

Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática grave

Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática (ver sección 4.5).

Enfermedad cardiovascular reciente

En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes.

El tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi.

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección 4.5); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (SCAR, por sus siglas en inglés) asociadas al tratamiento con enzalutamida, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas.

Si aparecen signos o síntomas indicativos de esta reacción, se debe suspender de inmediato enzalutamida y considerar un tratamiento alternativo adecuado.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.8), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o edema de cara, lengua, labio o faríngeo.

Xtandi en monoterapia en pacientes con CPHSnm con RBQ de alto riesgo

Los resultados del estudio EMBARK sugieren que Xtandi en monoterapia y en combinación con la terapia de privación de andrógenos no son opciones terapéuticas equivalentes en los pacientes con CPHSnm con RBQ alto riesgo (ver secciones 4.8 y 5.1). Xtandi en combinación con la terapia de privación de andrógenos se considera la opción preferente de tratamiento excepto en aquellos casos en los que la adición de la terapia de privación de andrógenos suponga una toxicidad o un riesgo inaceptables.

Disfagia relacionada con la formulación del producto

Se han notificado casos de pacientes que han experimentado dificultad para tragar Xtandi, incluidos casos de atragantamiento. Las dificultades para tragar y los episodios de atragantamiento se notificaron principalmente con la formulación en cápsulas, lo que podría estar relacionado con un mayor tamaño del producto. Se debe aconsejar a los pacientes tragar los comprimidos enteros con una cantidad suficiente de agua.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozilo) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (ver sección 4.2).

Inhibidores del CYP3A4

El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de enzalutamida. Tras la administración oral a hombres sanos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida aumentó un 41%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el

metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la $C_{\text{máx}}$ se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la $C_{\text{máx}}$ no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4.

Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos

Inducción enzimática

Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchos enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). Algunos transportadores también pueden ser inducidos, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19. La administración simultánea de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1. En un ensayo clínico en pacientes con CPRC metastásico, Xtandi (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) = 0,882 (IC 90%: 0,767, 1,02)], mientras que la $C_{\text{máx}}$ disminuyó un 4% [GMR = 0,963 (IC 90%: 0,834, 1,11)].

Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos.

Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran, entre otros, los siguientes:

- Analgésicos (p. ej. fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina)
- Agentes anticancerosos (p. ej. cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej. haloperidol)
- Antitrombóticos (p. ej. acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol)
- Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej. digoxina)
- Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisolona)
- Antivirales frente al VIH (p. ej. indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunosupresores (p. ej. tacrolimus)
- Inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol)

- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina)
- Medicamentos tiroideos (p. ej. levotiroxina)

Puede que todo el potencial de inducción de enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento, al alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de enzalutamida, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días, ver sección 5.2), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa del AUC o de la $C_{\text{máx}}$ de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la $C_{\text{máx}}$ disminuyó un 18%. El AUC y la $C_{\text{máx}}$ de cafeína disminuyeron un 11% y un 4%, respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Xtandi.

Sustratos de gp-P

Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. En un estudio en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de digoxina (sustrato de la sonda de gp-P) antes de enzalutamida y de forma concomitante, se observó en gp-P, en estado estacionario, un efecto inhibitorio leve de enzalutamida (la administración concomitante se realizó después de al menos 55 días de administración de 160 mg de enzalutamida una vez al día). Las concentraciones plasmáticas de digoxina se midieron mediante un ensayo validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrografía de masas en tándem. El AUC y la $C_{\text{máx}}$ de digoxina aumentaron un 33% y un 17%, respectivamente. Se deben usar con precaución los medicamentos con estrecho margen terapéutico que sean sustratos de gp-P (p. ej. colchicina, dabigatrán etexilato o digoxina) cuando se administran simultáneamente con Xtandi y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

Interferencia en las pruebas de laboratorio

Se han identificado resultados falsamente elevados de concentraciones plasmáticas de digoxina con el inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes (CMIA, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con enzalutamida, independientemente de que estén siendo tratados con digoxina. Por lo tanto, los resultados de las concentraciones plasmáticas de digoxina obtenidos por CMIA deben interpretarse con precaución y confirmarse mediante otro tipo de ensayo antes de tomar cualquier medida con las dosis de digoxina.

Sustratos de BCRP

En estado estacionario, enzalutamida no causó ningún cambio clínicamente significativo en la exposición a rosuvastatina (sustrato de la sonda de la proteína de resistencia al cáncer de mama, BCRP, por sus siglas en inglés) en pacientes con cáncer de próstata que recibieron una dosis oral única de rosuvastatina antes de enzalutamida y de forma concomitante (la administración concomitante se realizó después de al menos 55 días de administración de 160 mg de enzalutamida una vez al día). El AUC de rosuvastatina disminuyó un 14% mientras que la $C_{\text{máx}}$ aumentó un 6%. No es necesario ajustar la dosis cuando un sustrato de BCRP se administra junto con Xtandi.

Sustratos de MRP2, OAT3 y OCT1

Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de MRP2 (en el intestino), así como la del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y la del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). Teóricamente, la inducción de estos transportadores también es posible, y actualmente el efecto neto se desconoce.

Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Xtandi con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir *Torsades de pointes*, tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4).

Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida

Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, Xtandi se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No hay datos relativos al uso de Xtandi en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada (ver las secciones 4.3, 5.3 y 6.6).

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Embarazo

Enzalutamida no está indicado en mujeres. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.3, 5.3 y 6.6).

Lactancia

Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata (ver sección 5.3).

Fertilidad

Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Xtandi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico mientras conducen o utilizan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, hipertensión, fracturas y caídas. Otras reacciones adversas importantes incluyen enfermedad isquémica cardíaca y crisis epiléptica.

Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,6% de los pacientes tratados con enzalutamida, el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida.

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida (ver sección 4.4).

Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia Frecuencia no conocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida*: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida*: apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, disgeusia, síndrome de piernas inquietas, trastorno cognitivo Poco frecuentes: crisis epiléptica* Frecuencia no conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes: enfermedad isquémica cardíaca [†] Frecuencia no conocida*: prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida*: disfagia [∞] , náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes: enzimas hepáticas elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito Frecuencia no conocida*: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas [‡] Frecuencia no conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia, dolor de pezón [#] , dolor mamario a la palpación [#]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización.

∞ Evaluado según las SMQ específicas de “Convulsiones”, incluyendo convulsiones, crisis tónico-clónica generalizada, crisis parcial compleja, crisis parciales y estatus epiléptico. Incluye los casos raros de crisis epilépticas con complicaciones que conducen a la muerte.

† Evaluado según las SMQ específicas de “Infarto de miocardio” y “Otras enfermedades isquémicas cardíacas”, incluyendo los siguientes términos preferentes observados al menos en dos pacientes de estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia de miocardio y arteriosclerosis de la arteria coronaria.

‡ Incluye todos los términos preferentes con la palabra “fractura” en huesos.

Reacciones adversas en enzalutamida en monoterapia.

∞ Se han notificado casos de disfagia, incluidos atragantamientos. Ambos eventos se notificaron principalmente con la formulación en cápsulas, lo que podría estar relacionado con un mayor tamaño del producto (ver sección 4.4).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Crisis epiléptica

En los ensayos clínicos controlados hubo 31 (0,6%) de los 5 110 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que cuatro pacientes (0,1%) que recibían placebo y un paciente (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalado de dosis. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas.

En el ensayo 9785-CL-0403 (UPWARD) de un único grupo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses.

Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios *in vitro* que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA.

Enfermedad isquémica cardíaca

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron enfermedad isquémica cardíaca el 3,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 2% de los pacientes tratados con placebo más TDA. Catorce (0,4%) pacientes tratados con enzalutamida más TDA y 3 (0,1%) pacientes tratados con placebo más TDA presentaron un acontecimiento de enfermedad isquémica cardíaca que causó la muerte.

En el estudio EMBARK, presentaron enfermedad isquémica cardíaca el 5,4% de los pacientes tratados con enzalutamida más leuprorelina y el 9% de los pacientes tratados con enzalutamida en monoterapia. Ningún paciente tratado con enzalutamida más leuprorelina y un paciente (0,3%) tratado con enzalutamida en monoterapia presentó un acontecimiento de enfermedad isquémica cardíaca que causó la muerte.

Ginecomastia

En el estudio EMBARK, se observó ginecomastia (todos los grados) en 29 de los 353 pacientes (8,2%) que fueron tratados con enzalutamida más leuprorelina y en 159 de los 354 pacientes (44,9%) que fueron tratados con enzalutamida en monoterapia. No se observó ginecomastia de grado 3 o superior en los pacientes tratados con enzalutamida más leuprorelina, y se observó en 3 pacientes (0,8%) tratados con enzalutamida en monoterapia.

Dolor de pezón

En el estudio EMBARK, se observó dolor de pezón (todos los grados) en 11 de los 353 pacientes (3,1%) que fueron tratados con enzalutamida más leuprorelina y en 54 de los 354 pacientes (15,3%) que fueron tratados con enzalutamida en monoterapia. No se observó dolor de pezón de grado 3 o superior en los pacientes tratados con enzalutamida más leuprorelina o con enzalutamida en monoterapia.

Dolor mamario a la palpación

En el estudio EMBARK, se observó dolor mamario a la palpación (todos los grados) en 5 de los 353 pacientes (1,4%) que fueron tratados con enzalutamida más leuprorelina y en 51 de los 354 pacientes (14,4%) que fueron tratados con enzalutamida en monoterapia. No se observó dolor mamario a la palpación de grado 3 o superior en los pacientes tratados con enzalutamida más leuprorelina o con enzalutamida en monoterapia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos, código ATC: L02BB04.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

En un ensayo clínico de fase 3 (AFFIRM) de pacientes que fracasaron con la quimioterapia previa con docetaxel, el 54% de los pacientes tratados con enzalutamida, en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo, presentó una disminución de las concentraciones de PSA como mínimo del 50% con respecto a los valores basales.

En otro ensayo clínico fase 3 (PREVAIL) en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA

significativamente superior (definida como una reducción $\geq 50\%$ desde el inicio), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 78,0% frente al 3,5% (diferencia = 74,5%, $p < 0,0001$).

En un ensayo clínico fase 2 (TERRAIN) en pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior (definida como una reducción $\geq 50\%$ desde el inicio), en comparación con los pacientes que recibieron bicalutamida, 82,1% frente al 20,9% (diferencia = 61,2%, $p < 0,0001$).

En un ensayo de un único grupo (9785-CL-0410) en pacientes tratados previamente con abiraterona (más prednisona) durante al menos 24 semanas, el 22,4% tuvo una reducción $\geq 50\%$ desde el inicio en los niveles de PSA. Según los antecedentes de quimioterapia previa, los resultados de la proporción de pacientes con una disminución $\geq 50\%$ en los niveles de PSA fueron del 22,1% y 23,2%, para el grupo de pacientes sin quimioterapia previa y con quimioterapia previa, respectivamente.

En el ensayo clínico MDV3100-09 (STRIVE) en CPRC metastásico y no metastásico, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total confirmada del PSA significativamente superior (definida como una reducción $\geq 50\%$ desde el inicio) comparado con los pacientes que recibieron bicalutamida, 81,3% frente al 31,3% (diferencia = 50,0%, $p < 0,0001$).

En el ensayo clínico MDV3100-14 (PROSPER) en CPRC no metastásico, los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta del PSA confirmada significativamente superior (definida como una reducción $\geq 50\%$ desde el inicio) comparado con los pacientes que recibieron placebo, 76,3% frente al 2,4% (diferencia = 73,9%, $p < 0,0001$).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de enzalutamida quedó demostrada en tres ensayos clínicos de fase 3 multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], realizados en pacientes con cáncer de próstata en los que la enfermedad había progresado a la terapia de privación de andrógenos (análogo de la LHRH o tras haberse sometido a una orquiectomía bilateral). El ensayo PREVAIL incluyó pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia; mientras que el ensayo AFFIRM incluyó pacientes con CPRC metastásico que habían recibido previamente docetaxel y el ensayo PROSPER incluyó pacientes con CPRC no metastásico. Se ha demostrado su eficacia en pacientes con CPHSm en un ensayo clínico fase 3 multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Otro ensayo clínico de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo [MDV3100-13 (EMBARC)] demostró la eficacia en pacientes con CPHSnm con RBQ de alto riesgo. Todos los pacientes fueron tratados con un análogo de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral, a menos que se indique lo contrario.

En los grupos de tratamiento activo, se administró Xtandi por vía oral a una dosis de 160 mg al día. En los cinco ensayos clínicos (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM y PREVAIL), los pacientes del grupo control recibieron placebo y a los pacientes no se les exigió que tomaran prednisona.

Los cambios en la concentración sérica de PSA de forma independiente, no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en los cinco ensayos se recomendó que los pacientes continuaran con los tratamientos en estudio hasta que se cumplieran los criterios de suspensión o interrupción que se especifican más adelante para cada ensayo.

Estudio MDV3100-13 (EMBARC) (pacientes con CPHS no metastásico con RBQ de alto riesgo)

El estudio EMBARK incluyó a 1 068 pacientes con CPHSnm con RBQ de alto riesgo que fueron asignados aleatoriamente 1:1:1 para recibir tratamiento con enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día simultáneamente con TDA (N = 355), enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día en monoterapia, grupo abierto, (N = 355) o placebo por vía oral una vez al día simultáneamente con TDA (N = 358) (TDA definida como leuprorelina). Todos los pacientes habían recibido tratamiento definitivo previo con prostatectomía radical o radioterapia (incluida la braquiterapia) o ambas, con intención curativa. Los pacientes debían presentar enfermedad no metastásica confirmada mediante revisión central independiente y ciega (BICR, por sus siglas en inglés), y recurrencia bioquímica de alto riesgo (definida

como tiempo de duplicación del PSA ≤ 9 meses). Los pacientes también debían presentar valores de PSA ≥ 1 ng/ml si se habían sometido a prostatectomía radical previa (con o sin radioterapia) como tratamiento primario para el cáncer de próstata, o valores de PSA de al menos 2 ng/ml por encima del nadir si solo habían recibido radioterapia previa. Se excluyó del estudio a los pacientes que se habían sometido a una prostatectomía previa y eran candidatos a radioterapia de rescate según el criterio del investigador.

Se estratificó a los pacientes al evaluar el PSA (≤ 10 ng/ml frente a > 10 ng/ml), tiempo de duplicación del PSA (≤ 3 meses frente a > 3 a ≤ 9 meses) y hormonoterapia previa (hormonoterapia previa frente a no hormonoterapia previa). En pacientes con valores de PSA indetectables ($< 0,2$ ng/ml) en la semana 36, el tratamiento se interrumpió en la semana 37 y posteriormente se reinició cuando los valores de PSA aumentaron a $\geq 2,0$ ng/ml para pacientes con prostatectomía previa o $\geq 5,0$ ng/ml para pacientes sin prostatectomía previa. En pacientes con valores de PSA detectables en la semana 36 ($\geq 0,2$ ng/ml), el tratamiento continuó sin interrupción hasta que se cumplieron los criterios de suspensión permanente del tratamiento. El tratamiento se suspendió de forma permanente tras la confirmación de desarrollo de progresión radiológica mediante revisión central tras una primera revisión local inicial.

Las características demográficas y basales de los pacientes estuvieron equilibradas entre los tres grupos de tratamiento. La mediana de edad global en el momento de la aleatorización era de 69 años (rango: 49,0 – 93,0). La mayoría de los pacientes de la población total eran de raza caucásica (83,2%), el 7,3% eran de raza asiática y el 4,4% eran de raza negra. La mediana de tiempo de duplicación del PSA fue de 4,9 meses. El setenta y cuatro por ciento de los pacientes recibieron tratamiento definitivo previo con prostatectomía radical, el 75% de los pacientes recibieron terapia previa con radioterapia (incluida braquiterapia) y el 49% de los pacientes recibieron terapia previa con ambas. El treinta y dos por ciento de los pacientes presentaron una puntuación Gleason ≥ 8 . La puntuación del estado funcional según la Escala de valoración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) fue 0 para el 92% de los pacientes y 1 para el 8% de los pacientes al inicio del estudio.

La supervivencia libre de metástasis (SLM) en los pacientes aleatorizados para recibir enzalutamida más TDA en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo más TDA fue la variable primaria. Se definió como supervivencia libre de metástasis el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o la muerte en el estudio, lo que ocurriese antes.

Las variables secundarias ajustadas por multiplicidad que se evaluaron fueron el tiempo hasta la progresión del PSA, tiempo hasta el primer uso de una terapia antineoplásica y la supervivencia global. Otra variable secundaria ajustada por multiplicidad fue la SLM en pacientes aleatorizados para recibir enzalutamida en monoterapia en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo más TDA.

Enzalutamida más TDA y en monoterapia demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLM en comparación con placebo más TDA. Los resultados de eficacia principales se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Resumen de la eficacia en pacientes tratados con enzalutamida más TDA, placebo más TDA o enzalutamida en monoterapia, en el estudio EMBARK (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida más TDA (N = 355)	Placebo más TDA (N = 358)	Enzalutamida en monoterapia (N = 355)
Supervivencia libre de metástasis¹			
Número de eventos (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediana, meses (IC del 95%) ³	NA (NA; NA)	NA (85,1; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
Valor p en comparación con placebo más TDA ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049

	Enzalutamida más TDA (N = 355)	Placebo más TDA (N = 358)	Enzalutamida en monoterapia (N = 355)
Tiempo hasta la progresión del PSA⁶			
Número de eventos (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediana, meses (IC del 95%) ³	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
Valor p en comparación con placebo más TDA ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Tiempo hasta el inicio de una nueva terapia antineoplásica			
Número de eventos (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediana, meses (IC del 95%) ³	NA (NA; NA)	76,2 (71,3; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
Valor p en comparación con placebo más TDA ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Supervivencia global⁸			
Número de eventos (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediana, meses (IC del 95%) ³	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
Valor p en comparación con placebo más TDA ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

NA = no alcanzado.

1. Mediana de tiempo de seguimiento de 61 meses.
2. Basado en el primer evento contribuyente (progresión radiológica o muerte).
3. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
4. El Hazard Ratio se basa en un modelo de regresión de Cox estratificado en función de la evaluación del PSA, el tiempo de duplicación del PSA y la hormonoterapia previa.
5. El valor p bilateral se basa en una prueba de rangos logarítmicos estratificada según la evaluación del PSA, el tiempo de duplicación del PSA y la hormonoterapia previa.
6. Basado en la progresión del PSA según se define en los criterios del grupo Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
7. Basado en el primer uso posterior al inicio de la terapia antineoplásica para el cáncer de próstata.
8. Basado en un análisis intermedio preestablecido con fecha de corte de los datos del 31 de enero de 2023 y una mediana de tiempo de seguimiento de 65 meses.
9. El resultado no cumplió con el nivel significativo bilateral preestablecido de $p \leq 0,0001$.

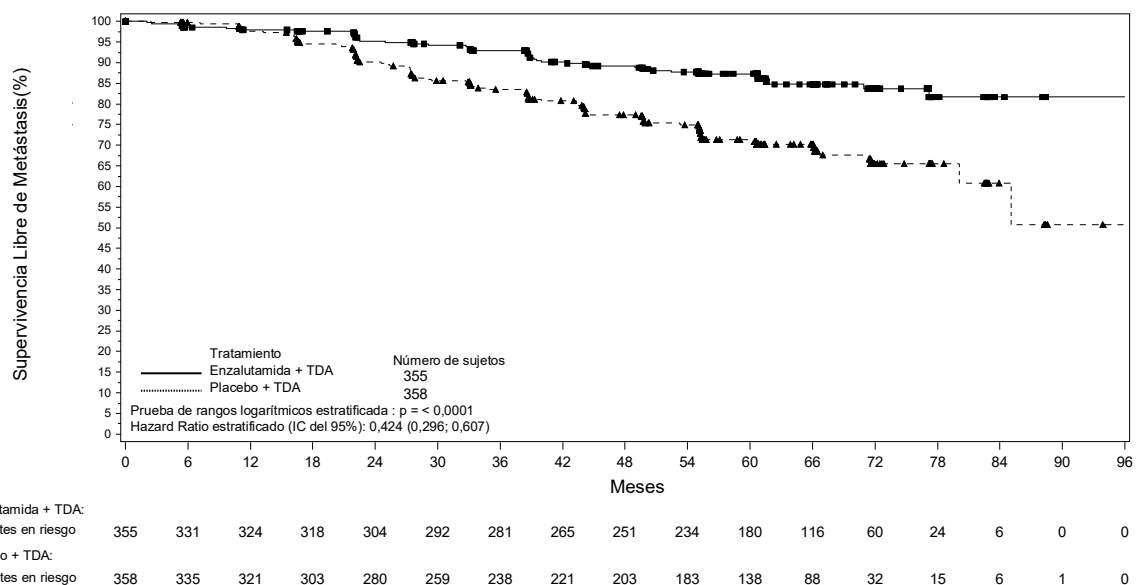


Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la SLM en los grupos de tratamiento de enzalutamida más TDA frente a placebo más TDA del estudio EMBARK (análisis por intención de tratar)

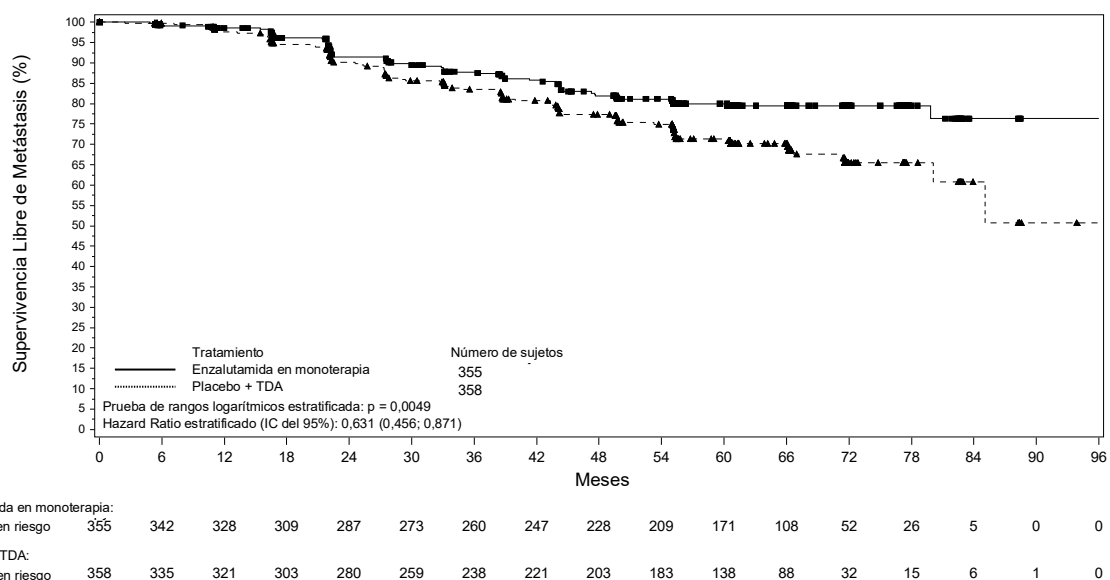


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la SLM en los grupos de tratamiento de enzalutamida en monoterapia frente a placebo más TDA del estudio EMBARK (análisis por intención de tratar)

Después de la administración de TDA en enzalutamida más TDA o placebo más TDA, los niveles de testosterona disminuyeron rápidamente a niveles de castración y permanecieron bajos hasta la interrupción del tratamiento a las 37 semanas. Después de la interrupción, los niveles de testosterona aumentaron gradualmente a niveles cercanos al basal. Al reiniciar el tratamiento, volvieron a descender a niveles de castración. En el grupo de enzalutamida en monoterapia, los niveles de testosterona aumentaron después de iniciar el tratamiento y volvieron a niveles basales tras la interrupción del tratamiento. Volvieron a aumentar tras reiniciar el tratamiento con enzalutamida.

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

El ensayo ARCHES incluyó 1 150 pacientes con CPHSm que fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir tratamiento con enzalutamida más TDA o placebo más TDA (TDA, definida como uso de un análogo de la LHRH u orquiectomía bilateral previa). Los pacientes recibieron enzalutamida a una dosis de 160 mg una vez al día (N = 574) o placebo (N = 576).

Fueron aptos para ser incluidos en el estudio los pacientes con cáncer de próstata metastásico documentado mediante gammagrafía ósea positiva (en caso de afectación ósea) o lesiones metastásicas en la imagen de TC o RM (en caso de afectación de tejidos blandos). Los pacientes con diseminación de la enfermedad limitada a los ganglios pélvicos regionales no fueron aptos. Los pacientes podían recibir hasta 6 ciclos de terapia con docetaxel, con la administración final del tratamiento completada dentro de los 2 meses previos al día 1 y sin evidencia de progresión de la enfermedad durante la terapia con docetaxel ni después de haberla completado. Se excluyeron los pacientes con sospecha o confirmación de metástasis cerebrales o enfermedad leptomeningea activa o con antecedentes de crisis epiléptica o de cualquier factor que pudiera predisponer a las crisis epilépticas.

Las características demográficas y basales de los pacientes estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad en el momento de la aleatorización era de 70 años en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes de la población total eran de raza caucásica (80,5%), el 13,5% eran de raza asiática y el 1,4% eran de raza negra. Al inicio del estudio, el 78% de los pacientes tenía una puntuación del estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 y el 22% de los pacientes de 1. Se estratificó a los pacientes según el volumen de enfermedad bajo o alto y el uso de terapia previa con docetaxel para cáncer de próstata. El 37% de los pacientes presentaba bajo volumen de enfermedad y el 63% de los pacientes presentaba alto volumen de enfermedad. El 82% de los pacientes no había recibido terapia previa con docetaxel, el 2% recibió entre 1-5 ciclos y el 16% recibió 6 ciclos previos. El tratamiento simultáneo con docetaxel no estaba permitido.

La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), en base a una revisión central independiente, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiológica o la muerte (por cualquier causa, desde el momento de la aleatorización hasta 24 semanas después de la interrupción del fármaco en estudio), lo que primero ocurriera.

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

Tabla 3. Resumen de los resultados de eficacia en pacientes tratados con enzalutamida o placebo en el ensayo ARCHES (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida más TDA (N = 574)	Placebo más TDA (N = 576)
Supervivencia libre de progresión radiológica		
Número de eventos (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	NA	19,0 (16,6; 22,2)
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
Valor p ²	p < 0,0001	

NA = no alcanzado.

1. Calculada con el método de Brookmeyer y Crowley.

2. Estratificado según el volumen de enfermedad (bajo o alto) y el uso previo de docetaxel (sí o no).

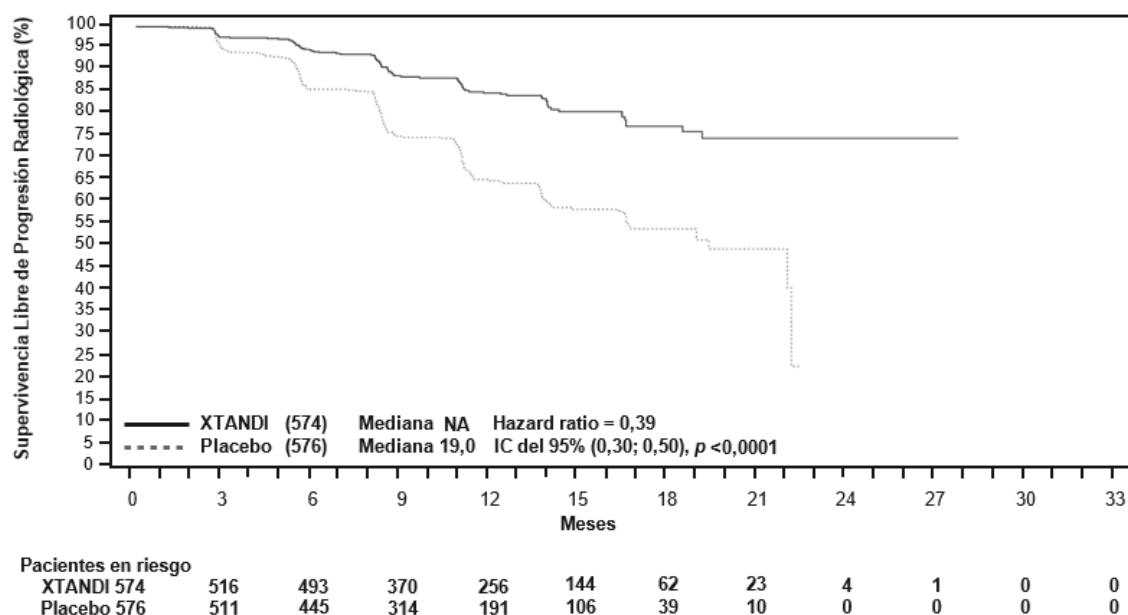


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de SLPr en el ensayo ARCHES (análisis por intención de tratar)

Las variables secundarias principales de eficacia evaluadas en el estudio fueron tiempo hasta la progresión del PSA, tiempo hasta el inicio de una nueva terapia antineoplásica, tasa de PSA indetectable (disminución hasta $< 0,2 \mu\text{g/l}$) y tasa de respuesta objetiva (RECIST 1.1 según una revisión independiente). Se demostraron mejoras estadísticamente significativas para todas estas variables secundarias en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con placebo.

Otra variable secundaria principal de eficacia evaluada en el estudio fue la supervivencia global. En el análisis final pre-especificado de la supervivencia global, realizado cuando se observaron 356 muertes, se demostró una reducción estadísticamente significativa del 34% en el riesgo de muerte en el grupo aleatorizado para recibir enzalutamida en comparación con el grupo aleatorizado para recibir placebo [HR = 0,66, (IC del 95%: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. La mediana de tiempo de la supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los dos grupos de tratamiento. La mediana de tiempo de seguimiento estimada para todos los pacientes fue de 44,6 meses (ver Figura 4).

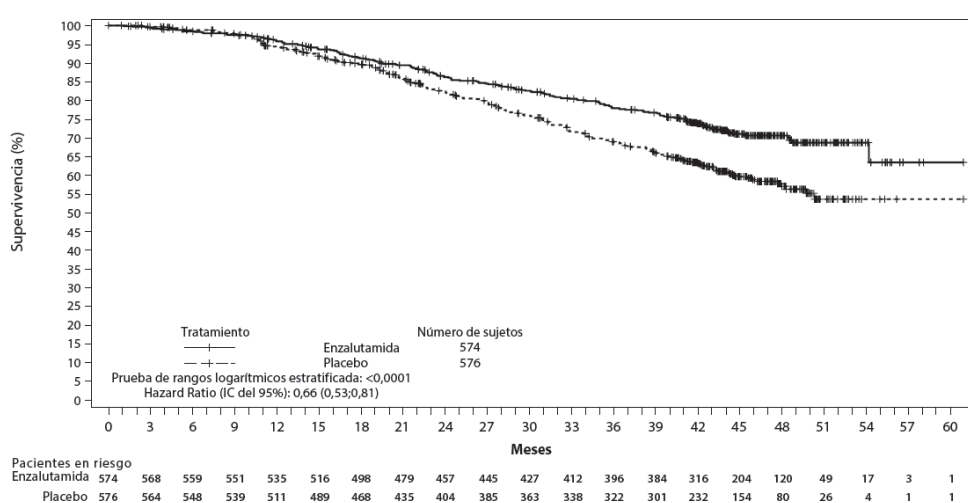


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en el ensayo ARCHES (análisis por intención de tratar)

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

El ensayo PROSPER incluyó 1 401 pacientes con CPRC no metastásico de alto riesgo, asintomático, que continuaron con la terapia de deprivación de andrógenos (TDA, definida como uso de un análogo de la LHRH u orquiectomía bilateral previa). Los pacientes debían presentar un tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses, PSA ≥ 2 ng/ml y confirmación de enfermedad no metastásica mediante revisión central independiente enmascarada (RCIE).

Se admitieron pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca leve o moderada (clase I o II NYHA) y pacientes que tomaban medicamentos asociados con una disminución del umbral epiléptico. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, alguna enfermedad que pudiese predisponerles a sufrir crisis epilépticas o determinados tratamientos previos para el cáncer de próstata (como quimioterapia, ketoconazol, abiraterona acetato, aminoglutetimida y/o enzalutamida).

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en una proporción 2:1 para recibir enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 933) o placebo (N = 468). Se estratificó a los pacientes según el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (TD-PSA) (< 6 meses o ≥ 6 meses) y el uso de fármacos dirigidos al hueso (sí o no).

Los datos demográficos y las características basales estuvieron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad en el momento de la aleatorización era de 74 años en el grupo de enzalutamida y de 73 años en el grupo de placebo. La mayoría de los pacientes del estudio (71%, aproximadamente) eran de raza caucásica, el 16% eran de raza asiática y el 2% eran de raza negra. El ochenta y uno por ciento (81%) de los pacientes tenía una puntuación del estado funcional ECOG de 0 y el 19% de los pacientes de 1.

La supervivencia libre de metástasis (SLM) fue la variable primaria, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o la muerte en los 112 días siguientes a la interrupción del tratamiento sin evidencia de progresión radiológica, lo que ocurriese antes. Las variables secundarias principales evaluadas en el estudio fueron el tiempo hasta la progresión del PSA, el tiempo hasta la primera utilización de una nueva terapia antineoplásica (TTA) y la supervivencia global (SG). Otras variables secundarias fueron el tiempo hasta la primera utilización de quimioterapia citotóxica y la supervivencia sin quimioterapia. Ver los resultados más adelante (Tabla 4).

Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 71% en el riesgo relativo de progresión radiológica o muerte comparado con placebo [HR = 0,29 (IC del 95%: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. La mediana de la SLM fue 36,6 meses (IC del 95%: 33,1; NA) en el grupo de enzalutamida frente a 14,7 meses (IC del 95%: 14,2; 15,0) en el grupo de placebo. Se observaron también resultados uniformes de SLM en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos TD-PSA (< 6 meses o ≥ 6 meses), región demográfica (Norteamérica, Europa, resto del mundo), edad (< 75 o ≥ 75), uso previo de un fármaco dirigido al hueso (sí o no) (ver Figura 5).

Tabla 4. Resumen de los resultados de eficacia del ensayo PROSPER (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (N = 933)	Placebo (N = 468)
Variable primaria		
Supervivencia libre de metástasis		
Número de eventos (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	36,6 (33,1; NA)	14,7 (14,2; 15,0)
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,29 (0,24;0,35)	
Valor p ³	p < 0,0001	
Variables secundarias principales de eficacia		
Supervivencia global ⁴		
Número de eventos (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	67,0 (64,0; NA)	56,3 (54,4; 63,0)
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
Valor p ³	p = 0,0011	
Tiempo hasta la progresión del PSA		
Número de eventos (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	37,2 (33,1; NA)	3,9 (3,8; 4,0)
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
Valor p ³	p < 0,0001	
Tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica		
Número de eventos (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediana, meses (IC del 95%) ¹	39,6 (37,7; NA)	17,7 (16,2; 19,7)
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
Valor p ³	p < 0,0001	

NA = No alcanzado.

1. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
2. El HR se basa en un modelo de regresión de Cox (con el tratamiento como única covariable) estratificado en función del tiempo de duplicación del PSA y el uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso. El HR es relativo a placebo y favorece a enzalutamida si es < 1.
3. El valor p se basa en una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el tiempo de duplicación del PSA (< 6 meses, ≥ 6 meses) y el uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso (sí, no).
4. Basado en un análisis intermedio preestablecido con fecha de corte de los datos del 15 de octubre de 2019.

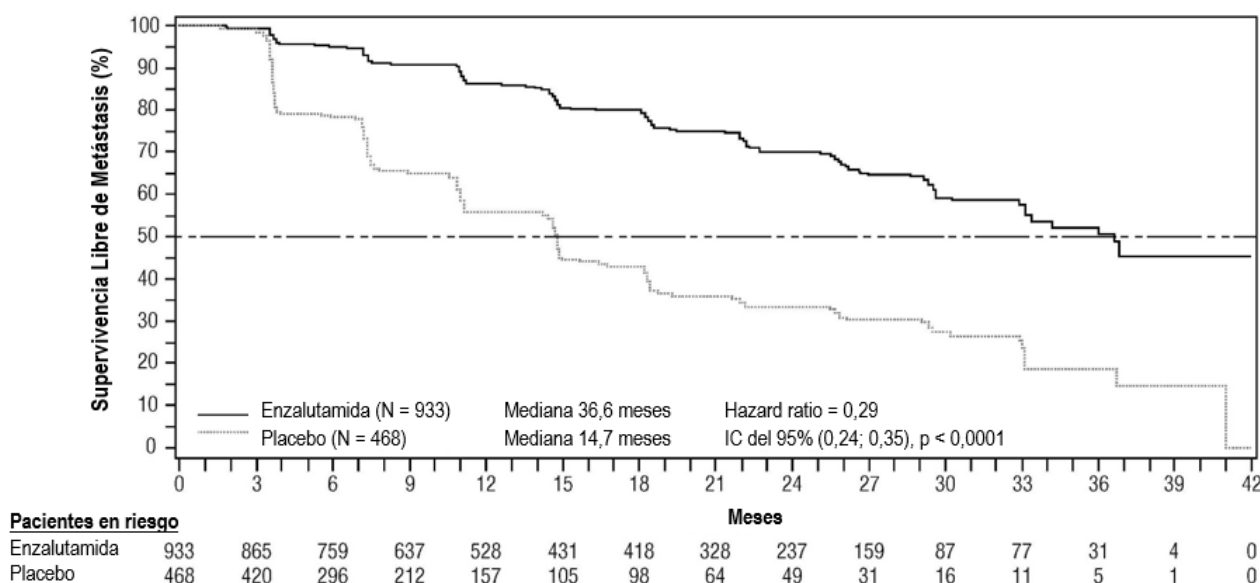


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de metástasis en el ensayo PROSPER (análisis por intención de tratar)

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

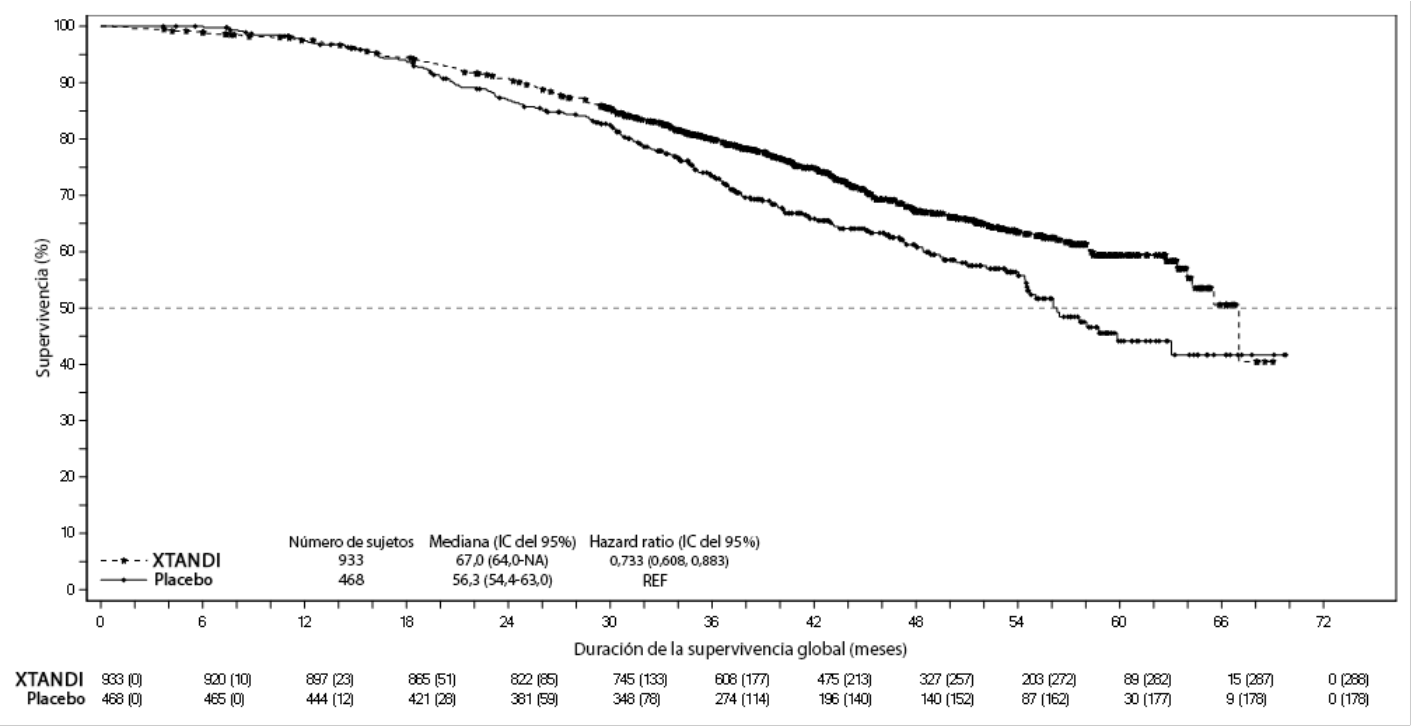


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en el ensayo PROSPER (análisis por intención de tratar)

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

Enzalutamida demostró un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica comparado con placebo [HR = 0,21 (IC del 95%: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. La mediana del tiempo hasta el primer uso de nueva terapia antineoplásica fue 39,6 meses (IC del 95%: 37,7; NA) en el grupo de enzalutamida frente a 17,7 meses (IC del 95%: 16,2; 19,7) en el grupo de placebo (ver Figura 7).

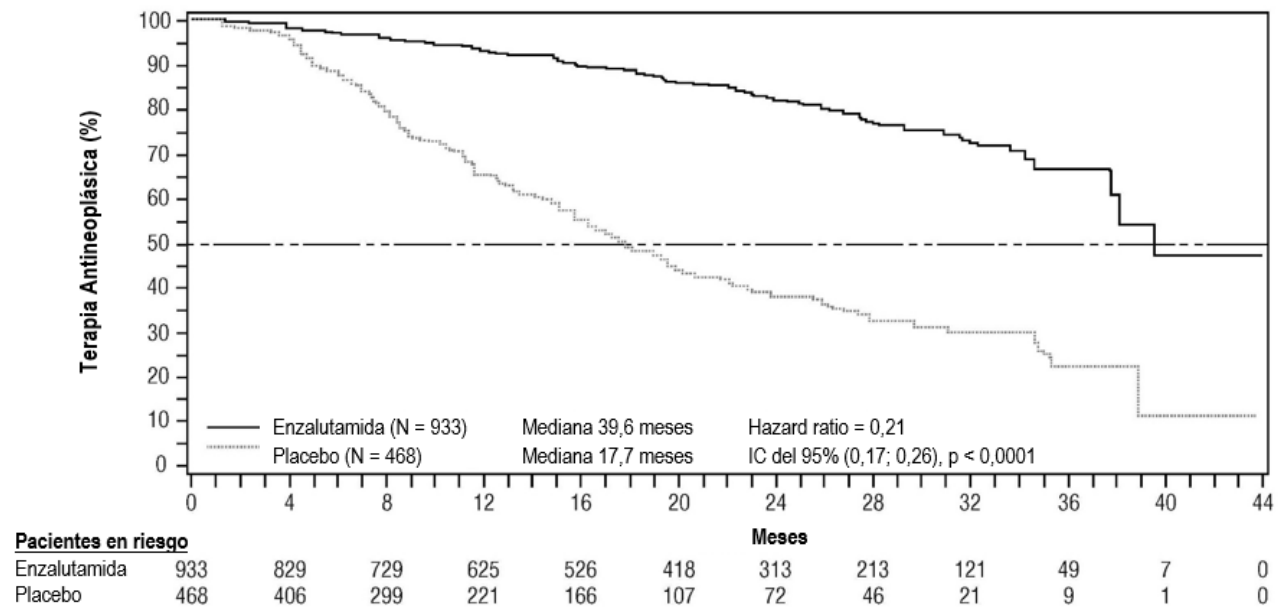


Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica en el ensayo PROSPER (análisis por intención de tratar)

Ensayo MDV3100-09 (STRIVE) (pacientes con CPRC metastásico/no metastásico que no habían recibido quimioterapia previa)

El ensayo STRIVE incluyó 396 pacientes con CPRC metastásico o no metastásico que presentaban progresión serológica o radiológica de la enfermedad a pesar de la terapia de privación de andrógenos primaria, que fueron asignados aleatoriamente para recibir enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 198) o bicalutamida en una dosis de 50 mg una vez al día (N = 198). La variable primaria fue la SLP, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiológica, progresión del PSA o muerte durante el estudio. La mediana de la SLP fue de 19,4 meses (IC del 95%: 16,5; no alcanzado) en el grupo de enzalutamida frente a 5,7 meses (IC del 95%: 5,6; 8,1) en el grupo de bicalutamida [HR = 0,24 (IC del 95%: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Se observó un beneficio constante de la SLP con enzalutamida frente a bicalutamida en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos. En el subgrupo no metastásico (N = 139), un total de 19 de 70 pacientes (27,1%) tratados con enzalutamida y 49 de 69 pacientes (71,0%) tratados con bicalutamida (68 casos en total) tuvieron eventos SLP. El hazard ratio fue 0,24 (IC del 95%: 0,14; 0,42) y la mediana del tiempo hasta un evento SLP no se alcanzó en el grupo de enzalutamida y fue de 8,6 meses en el grupo de bicalutamida (ver Figura 8).

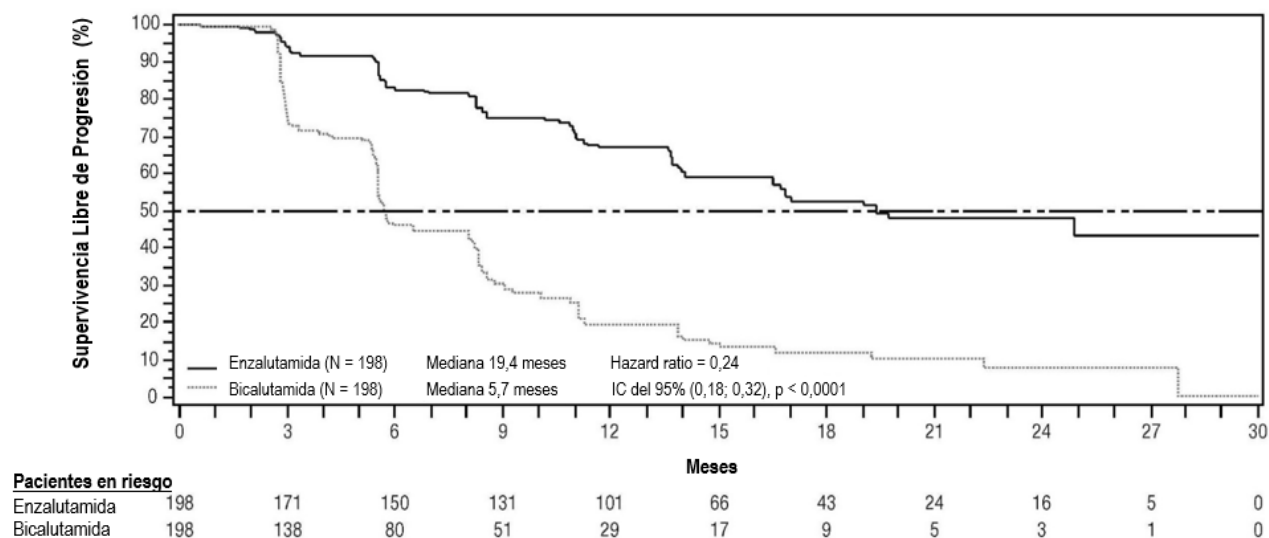


Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en el ensayo STRIVE (análisis por intención de tratar)

Ensayo 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia)

El ensayo TERRAIN incluyó 375 pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido tratamiento antiandrogénico o quimioterapia previamente, que fueron asignados de forma aleatoria para recibir enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 184) o bicalutamida en una dosis de 50 mg una vez al día (N = 191). La mediana de la SLP fue de 15,7 meses para los pacientes con enzalutamida frente a 5,8 meses para los pacientes con bicalutamida [HR = 0,44, (IC del 95%: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Se definió supervivencia libre de progresión como evidencia radiológica objetiva de la progresión de la enfermedad por revisión centralizada independiente, eventos óseos, inicio de nuevo tratamiento antineoplásico o muerte por cualquier causa, lo que primero ocurriera. Se observó un efecto beneficioso constante en la SLP en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos.

Ensayo MDV3100-03 (PREVAIL) (pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia)

Un total de 1 717 pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos que no habían recibido quimioterapia previamente, fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 872) o placebo por vía oral una vez al día (N = 845). Se admitieron pacientes con afectación visceral, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca leve o moderada (clase I o II NYHA) y pacientes que tomaban medicamentos asociados con una disminución del umbral epiléptico. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de crisis epiléptica o de enfermedad que pudiera predisponer a las crisis epilépticas, y pacientes con dolor moderado o intenso debido al cáncer de próstata. El tratamiento en estudio se continuó hasta la progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiológica, un evento óseo o progresión clínica) y el inicio de una quimioterapia citotóxica o un medicamento en investigación, o hasta una toxicidad inaceptable.

Los datos demográficos de los pacientes y las características basales de la enfermedad estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 71 años (intervalo 42 - 93) y la distribución racial fue 77% de raza caucásica, 10% de raza asiática, 2% de raza negra y 11% de otras razas o de raza desconocida. El sesenta y ocho por ciento (68%) de los pacientes tenía una puntuación del estado funcional ECOG de 0 y el 32% de los pacientes de 1. La puntuación del dolor basal fue de 0 - 1 (asintomático) en el 67% de los pacientes y de 2 - 3 (levemente sintomático) en el 32% de los pacientes según la escala resumida del dolor *Brief Pain Inventory Short Form* (peor dolor en las 24 horas anteriores medido en una escala del 0 al 10). En el momento de la inclusión en el ensayo, aproximadamente el 45% de los pacientes presentaba enfermedad apreciable en tejidos blandos y el 12% de los pacientes tenían metástasis viscerales (pulmón y/o hígado).

Las co-variables primarias de eficacia fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Además de las co-variables primarias, también se determinó el beneficio en base al tiempo hasta el comienzo de la quimioterapia citotóxica, la respuesta objetiva en tejidos blandos, el tiempo hasta el primer evento óseo, la respuesta del PSA (disminución $\geq 50\%$ desde el inicio), tiempo hasta la progresión del PSA y el tiempo hasta el empeoramiento de la escala FACT-P (puntuación total).

La progresión radiológica se evaluó utilizando estudios secuenciales por imagen según se definen en los criterios del grupo *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* (PCWG2) (para lesiones óseas) y/o los criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST v 1.1) (para las lesiones en tejidos blandos). El análisis de la SLPr se realizó mediante revisión centralizada de la determinación de progresión radiológica.

En el análisis intermedio preestablecido de la supervivencia global cuando se observaron 540 muertes, el tratamiento con enzalutamida demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global en comparación con el tratamiento con placebo, con una reducción del 29,4% en el riesgo de muerte [HR = 0,706 (IC del 95%: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Se realizó un análisis de supervivencia actualizado cuando se observaron 784 muertes. Los resultados de este análisis fueron consistentes con los obtenidos en el análisis intermedio (Tabla 5). En el análisis actualizado, el 52% de los pacientes tratados con enzalutamida y el 81% de los pacientes tratados con placebo habían recibido tratamientos posteriores para el CPRC metastásico que pueden prolongar la supervivencia global.

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

Tabla 5. Supervivencia global de los pacientes tratados con enzalutamida o con placebo en el ensayo PREVAIL (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (N = 872)	Placebo (N = 845)
Análisis intermedio preestablecido		
Número de muertes (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediana de supervivencia, meses (IC del 95%)	32,4 (30,1; NA)	30,2 (28,0; NA)
Valor p ¹	p < 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,71 (0,60, 0,84)	
Análisis de supervivencia actualizado		
Número de muertes (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediana de supervivencia, meses (IC del 95%)	35,3 (32,2; NA)	31,3 (28,8; 34,2)
Valor p ¹	p = 0,0002	
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,77 (0,67, 0,88)	
Análisis de supervivencia a 5 años		
Número de muertes (%)	689 (79)	693 (82)
Mediana de la supervivencia, meses (IC del 95 %)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
Valor p ¹	p = 0,0008	
Hazard ratio (IC del 95 %) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

NA: No alcanzado.

1. El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos no estratificada.
2. El Hazard ratio se deriva de un modelo no estratificado de riesgos proporcionales. Un Hazard ratio < 1 favorece a enzalutamida.

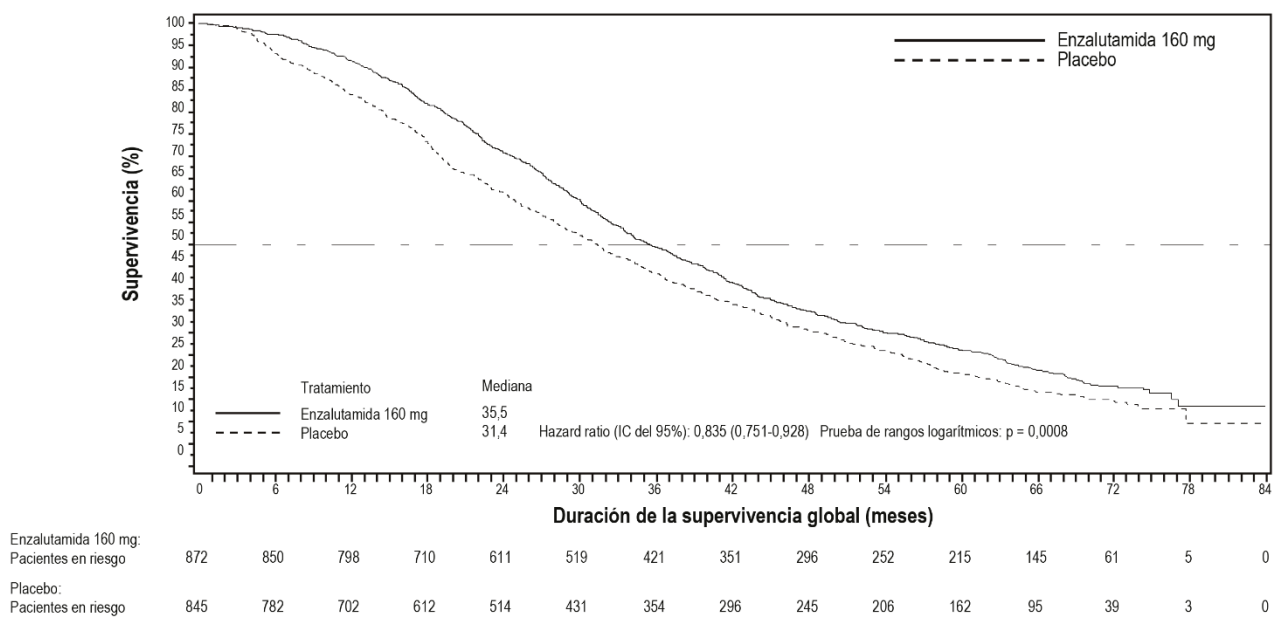


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global basadas en el análisis de supervivencia a 5 años del ensayo PREVAIL (análisis por intención de tratar)

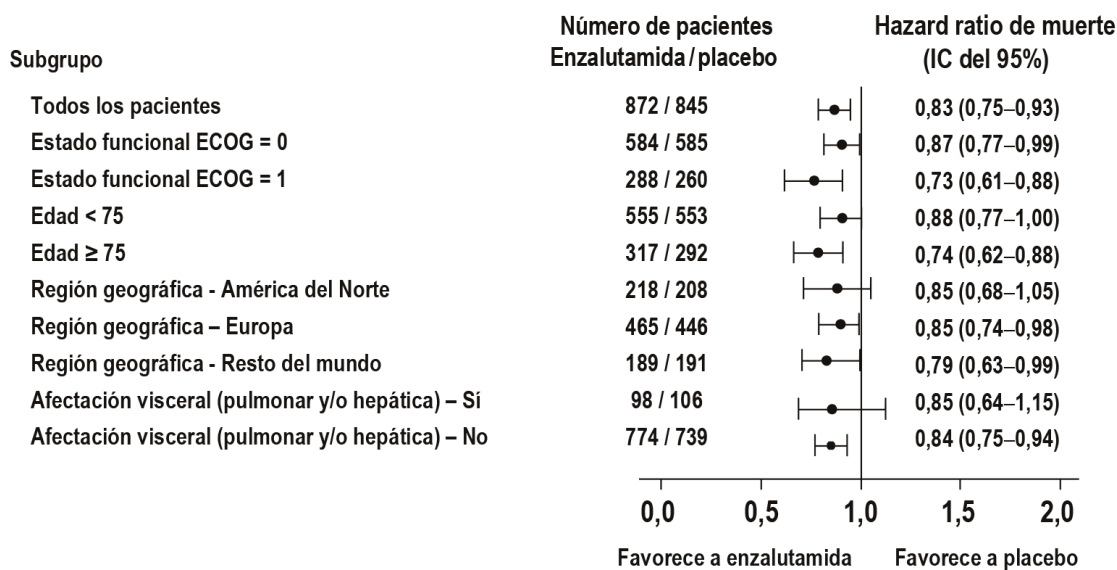
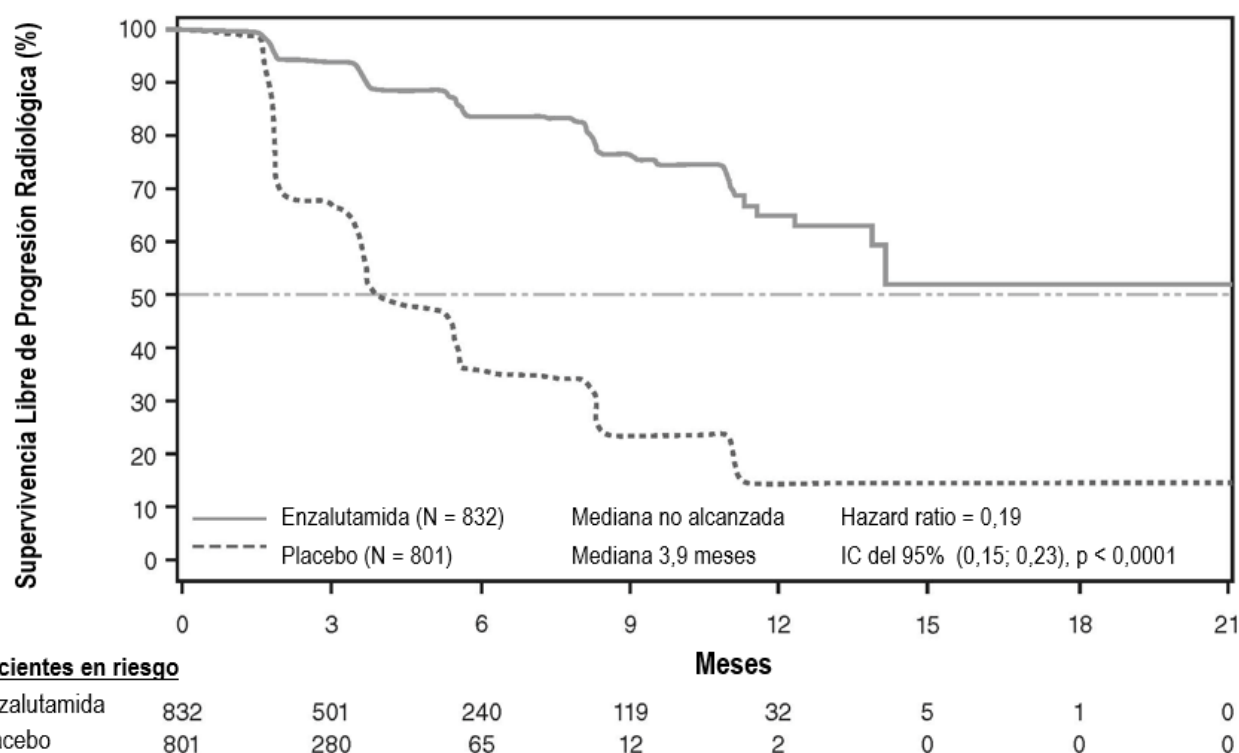


Figura 10. Análisis de supervivencia global a 5 años por subgrupos. Hazard ratio e intervalo de confianza del 95% en el ensayo PREVAIL (análisis por intención de tratar)

En el análisis preestablecido de la SLPr se demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con una reducción del 81,4% en el riesgo de progresión radiológica o muerte [HR = 0,19 (IC del 95%: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Ciento dieciocho pacientes (14%) tratados con enzalutamida y 321 (40%) pacientes tratados con placebo experimentaron un evento. La mediana de la SLPr no se alcanzó (IC del 95%: 13,8-no alcanzado) en el grupo tratado con enzalutamida y fue de 3,9 meses (IC del 95%: 3,7; 5,4) en el grupo tratado con placebo (Figura 11). Se observó un beneficio constante en la SLPr en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos (p. ej., edad, estado funcional ECOG basal, valores de PSA y LDH basales, puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico, y afectación visceral en la selección). Un análisis preestablecido de seguimiento de la SLPr basado en la evaluación de la progresión radiológica por parte del investigador, demostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con una reducción del 69,3% en el riesgo de progresión radiológica o muerte [HR = 0,31 (IC del 95%: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. La mediana de la SLPr fue de 19,7 meses en el grupo de enzalutamida y de 5,4 meses en el grupo de placebo.



En el momento del análisis primario había 1.633 pacientes asignados aleatoriamente.

Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión radiológica en el ensayo PREVAIL (análisis por intención de tratar)

Además de las co-variables primarias de eficacia, también se demostraron mejoras estadísticamente significativas en las siguientes variables definidas prospectivamente.

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

La proporción de pacientes tratados con enzalutamida con enfermedad medible basal que lograron una respuesta objetiva en tejidos blandos fue del 58,8% (IC del 95%: 53,8; 63,7) en comparación con el 5,0% (IC del 95%: 3,0; 7,7) de pacientes que recibieron placebo. La diferencia absoluta en la respuesta objetiva en tejidos blandos entre los grupos de enzalutamida y de placebo fue del [53,9% (IC del 95%: 48,5; 59,1, p < 0,0001]. Se notificaron respuestas completas en el 19,7% de los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con el 1,0% de los pacientes tratados con placebo, y se notificaron respuestas parciales en el 39,1% de los pacientes tratados con enzalutamida, en comparación con el 3,9% de los pacientes tratados con placebo.

Enzalutamida disminuyó significativamente el riesgo de primer evento óseo en un 28% [HR = 0,718 (IC del 95%: 0,61; 0,84), p < 0,0001]. Un evento óseo se definió como tratamiento de radioterapia o cirugía ósea para el cáncer de próstata, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal o cambio en el tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. El análisis incluyó 587 eventos óseos, de los cuales 389 (66,3%) eventos fueron radiación en el hueso, 79 (13,5%) eventos fueron compresión de la médula espinal, 70 (11,9%) eventos fueron fractura ósea patológica, 45 (7,6%) eventos fueron cambio en el tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo y 22 (3,7%) eventos fueron cirugía ósea.

Los pacientes que recibieron enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior (definida como una reducción $\geq 50\%$ desde el inicio), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 78,0% frente al 3,5% (diferencia = 74,5%, p < 0,0001).

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

El tratamiento con enzalutamida redujo el riesgo de empeoramiento de la FACT-P en un 37,5% en comparación con placebo ($p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta el empeoramiento de la FACT-P fue de 11,3 meses en el grupo de enzalutamida y de 5,6 meses en el grupo de placebo.

Ensayo CRPC2 (AFFIRM) (pacientes con CRPC metastásico que habían recibido quimioterapia previa)

La eficacia y la seguridad de enzalutamida en pacientes con CRPC metastásico que habían recibido docetaxel y estaban utilizando un análogo de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía, se evaluaron en un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. Se asignó aleatoriamente a un total de 1 199 pacientes en una proporción 2:1 para recibir enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día ($N = 800$) o placebo una vez al día ($N = 399$). Se permitió a los pacientes, aunque no se les exigió, que tomaran prednisona (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente). Los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos tenían que continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como progresión radiológica confirmada o aparición de un evento óseo) y el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, toxicidad inaceptable, o retirada del ensayo.

Los datos demográficos de los pacientes y características basales de la enfermedad estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 69 años (intervalo, 41 - 92) y la distribución racial fue 93% de raza caucásica, 4% de raza negra, 1% asiática y 2% de otras razas. La puntuación funcional ECOG fue de 0 - 1 en el 91,5% y 2 en el 8,5% de los pacientes; el 28% tuvo una puntuación media en la escala del dolor *Brief Pain Inventory* ≥ 4 (media del peor dolor notificado por el paciente en las 24 horas previas calculadas durante los siete días antes de la aleatorización). La mayoría (91%) de los pacientes presentaba metástasis óseas y el 23% presentaba afectación visceral pulmonar y/o hepática. En el momento de la inclusión en el estudio, el 41% de los pacientes aleatorizados presentaba sólo progresión del PSA, mientras que el 59% presentaba progresión radiológica. El cincuenta y uno por ciento (51%) de los pacientes recibía bifosfonatos al inicio del estudio.

En el ensayo AFFIRM se excluyó a los pacientes con enfermedades que pudieran predisponerlos a sufrir crisis epilépticas (ver sección 4.8) y medicamentos que disminuyen el umbral epiléptico, así como con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como hipertensión incontrolada, antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable, insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (a menos que la fracción de eyección fuera $\geq 45\%$), arritmias ventriculares clínicamente significativas o bloqueo AV (sin marcapasos permanente).

El análisis intermedio tras 520 muertes preestablecido en el protocolo, mostró una superioridad estadísticamente significativa en cuanto a supervivencia global en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con placebo (Tabla 6 y Figuras 12 y 13).

Tabla 6. Supervivencia global de los pacientes tratados con enzalutamida o con placebo en el ensayo AFFIRM (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (N = 800)	Placebo (N = 399)
Muertes (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 95%)	18,4 (17,3; NA)	13,6 (11,3; 15,8)
Valor p ¹	p < 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NA: No alcanzado.

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

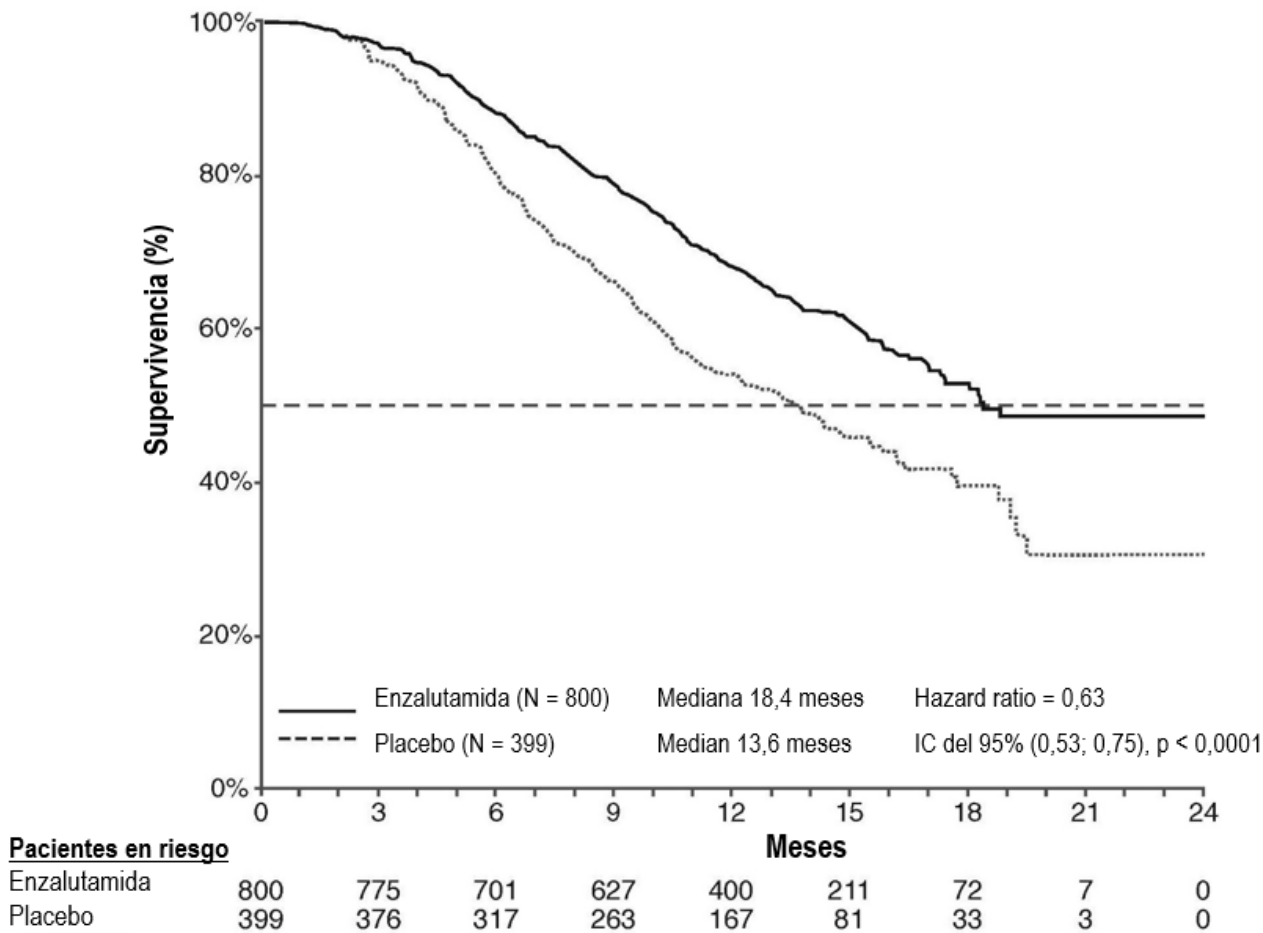
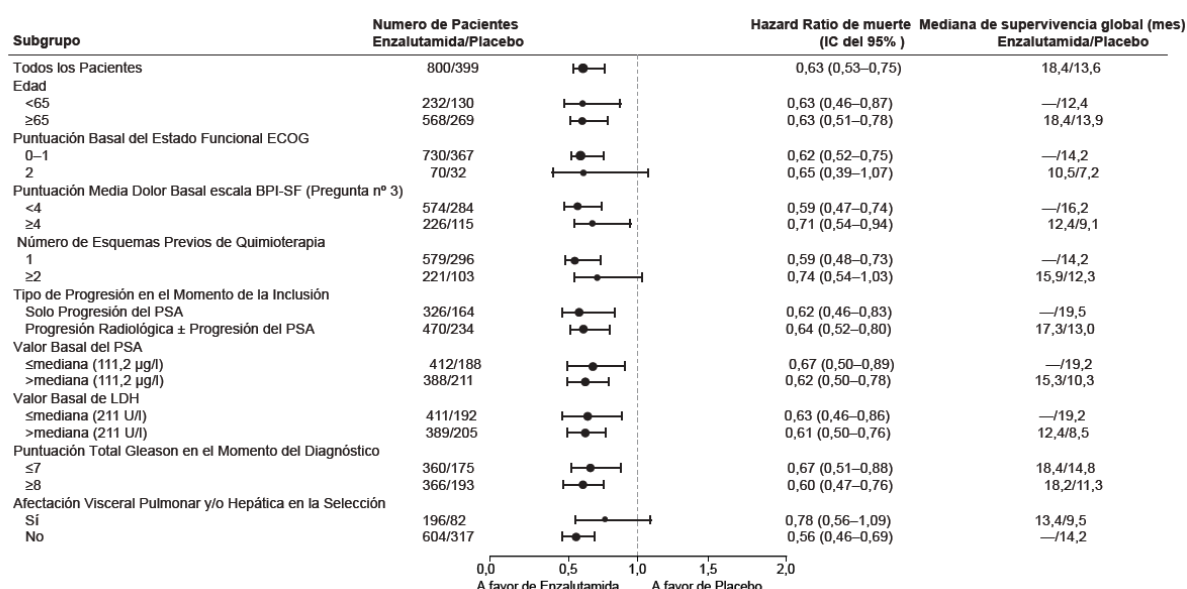


Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en el ensayo AFFIRM (análisis por intención de tratar)



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: Cuestionario breve de dolor-edición corta; PSA: Antígeno Prostático Específico

Figura 13. Supervivencia global por subgrupos en el ensayo AFFIRM - Hazard ratio e intervalo de confianza del 95%

Además de la mejoría observada en la supervivencia global, las variables secundarias principales (progresión del PSA, supervivencia libre de progresión radiológica y tiempo hasta el primer evento óseo) favorecieron a enzalutamida y fueron estadísticamente significativas después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis.

La supervivencia libre de progresión radiológica evaluada por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1 para tejidos blandos y la aparición de 2 o más lesiones óseas en una gammagrafía ósea, fue de 8,3 meses en los pacientes tratados con enzalutamida y de 2,9 meses en los que recibieron placebo [HR = 0,40 (IC del 95%: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. En el análisis se incluyeron 216 muertes sin progresión documentada y 645 acontecimientos con progresión documentada, de los que 303 (47%) se debieron a progresión en tejidos blandos, 268 (42%) se debieron a progresión de lesiones óseas y 74 (11%) se debieron a ambas, lesiones en tejidos blandos y lesiones óseas.

La disminución confirmada del PSA del 50% o 90% fue del 54,0% y 24,8%, respectivamente, en los pacientes tratados con enzalutamida y del 1,5% y 0,9%, respectivamente, en los que recibieron placebo ($p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 8,3 meses en los pacientes tratados con enzalutamida y de 3,0 meses en los que recibieron placebo [HR = 0,25 (IC del 95%: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

La mediana del tiempo hasta el primer evento óseo fue de 16,7 meses en los pacientes tratados con enzalutamida y de 13,3 meses en los que recibieron placebo [HR = 0,69 (IC del 95%: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. Se definió evento óseo como radioterapia o cirugía ósea, fractura ósea patológica, compresión medular o modificación del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo. En el análisis se incluyeron 448 eventos óseos, de los que 277 eventos (62%) fueron radioterapia ósea, 95 eventos (21%) fueron compresión medular, 47 eventos (10%) fueron fractura ósea patológica, 36 eventos (8%) fueron modificación del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo y 7 eventos (2%) fueron cirugía ósea.

Estudio 9785-CL-0410 (enzalutamida después de abiraterona en pacientes con CPRC metastásico)

El estudio fue un estudio de un único grupo en 214 pacientes con CPRC metastásico en progresión, que recibieron enzalutamida (160 mg una vez al día) después de al menos 24 semanas de tratamiento con abiraterona acetato más prednisona. La mediana de la SLPr (supervivencia libre de progresión radiológica, la variable primaria del estudio) fue de 8,1 meses (IC del 95%: 6,1; 8,3). La mediana de la SG no se alcanzó.

La respuesta del PSA (definida como una disminución $\geq 50\%$ desde el inicio) fue del 22,4% (IC del 95%: 17,0; 28,6). Para los 69 pacientes que habían recibido previamente quimioterapia, la mediana de la SLPr fue de 7,9 meses (IC del 95%: 5,5; 10,8). La respuesta del PSA fue del 23,2% (IC del 95%: 13,9; 34,9). Para los 145 pacientes que no habían recibido quimioterapia previa, la mediana de la SLPr fue de 8,1 meses (IC del 95%: 5,7; 8,3). La respuesta del PSA fue del 22,1% (IC del 95%: 15,6; 29,7).

Aunque en algunos pacientes hubo una respuesta limitada al tratamiento con enzalutamida después de abiraterona, la razón de este hallazgo actualmente se desconoce. El diseño del estudio no pudo ni identificar los pacientes que probablemente se beneficiarán, ni el orden en el que enzalutamida y abiraterona se deben secuenciar de manera óptima.

Personas de edad avanzada

De los 5 110 pacientes de los ensayos clínicos controlados que recibieron enzalutamida, 3 988 pacientes (78%) tenían 65 años o más, y 1 703 pacientes (33%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre estos pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con enzalutamida en todos los grupos de la población pediátrica en el carcinoma de próstata (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Enzalutamida es poco soluble en agua. Los macroglicéridos de caprilcaproílo, como emulsionantes/surfactantes, aumentan la solubilidad de enzalutamida. En estudios preclínicos, la absorción de enzalutamida aumentó cuando se disolvió en macroglicéridos de caprilcaproílo.

La farmacocinética de enzalutamida se ha evaluado en pacientes con cáncer de próstata y en hombres sanos. La semivida terminal ($t_{1/2}$) media de enzalutamida en pacientes que han recibido una dosis oral única, es de 5,8 días (intervalo de 2,8 a 10,2 días), y el estado estacionario se alcanza en, aproximadamente, un mes. Con la administración diaria por vía oral, enzalutamida se acumula, aproximadamente, 8,3 veces más que una dosis única. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas son bajas (cociente entre concentración máxima y mínima de 1,25). El aclaramiento de enzalutamida se realiza, principalmente, por metabolismo hepático, produciendo un metabolito activo que es igual de activo que enzalutamida y que circula aproximadamente en la misma concentración plasmática que enzalutamida.

Absorción

La absorción oral de los comprimidos recubiertos con película de enzalutamida se evaluó en voluntarios sanos varones tras recibir una dosis única de 160 mg de Xtandi (comprimidos recubiertos con película), y se utilizó modelización y simulación de sistemas farmacocinéticos para predecir el perfil farmacocinético en estado estacionario. Considerando estas predicciones, junto a otros datos de respaldo, la mediana del tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de enzalutamida ($C_{\text{máx}}$) es de 2 horas (intervalo de 0,5 a 6 horas). Así mismo, los perfiles farmacocinéticos en estado estacionario de enzalutamida y su metabolito activo son similares con los comprimidos recubiertos con película y con la formulación de Xtandi en cápsulas blandas. Tras la administración oral de la formulación en cápsulas blandas (Xtandi 160 mg al día) en pacientes con CPRC metastásico, los valores plasmáticos medios de $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario para enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23% de coeficiente de variación, CV) y de 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30% de CV), respectivamente.

Según un estudio de balance de masa en seres humanos, se estima que la absorción oral de enzalutamida es, como mínimo, del 84,2%. Enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de salida gp-P o BCRP.

Los alimentos carecen de efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción. En los ensayos clínicos, Xtandi se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Distribución

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

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

Biotransformación

Enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). Enzalutamida se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5 (ver sección 4.5), los cuales participan en la formación del metabolito activo. *In vitro*, N-desmetil enzalutamida se metaboliza al metabolito del ácido carboxílico a través de la carboxilesterasa 1, que también desempeña un papel menor en el metabolismo de enzalutamida al metabolito del ácido carboxílico. N-desmetil enzalutamida no fue metabolizada por los CYP *in vitro*.

En condiciones de uso clínico, enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4, un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos clínicamente significativos sobre el CYP2C8 (ver sección 4.5).

Eliminación

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

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

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

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

Linealidad

No se observan desviaciones importantes en el intervalo de dosis de 40 a 160 mg con respecto a la proporcionalidad de la dosis. Los valores de C_{min} de enzalutamida y su metabolito activo en estado estacionario en pacientes concretos, permanecieron constantes durante más de un año de tratamiento crónico, lo que demuestra una farmacocinética lineal con el tiempo una vez que se alcanza el estado estacionario.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto pronunciado sobre la exposición total a enzalutamida o a su metabolito activo. Sin embargo, la semivida de enzalutamida fue el doble en los pacientes con insuficiencia

hepática grave comparado con los controles sanos (10,4 días comparado con 4,7 días), posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular.

La farmacocinética de enzalutamida se evaluó en sujetos con insuficiencia hepática basal leve (N = 6), moderada (N = 8) o grave (N = 8) (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente) comparados con 22 sujetos de control con una función hepática normal. Tras administrar una dosis oral única de 160 mg de enzalutamida, el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de enzalutamida en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 5% y un 24%, respectivamente, el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 29% y disminuyó un 11%, respectivamente, y el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de enzalutamida en sujetos con insuficiencia grave aumentó un 5% y disminuyó un 41%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC y la $C_{\text{máx}}$ en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 14% y un 19%, respectivamente, el AUC y la $C_{\text{máx}}$ en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 14% y disminuyó un 17%, respectivamente, y el AUC y la $C_{\text{máx}}$ en sujetos con insuficiencia hepática grave aumentó un 34% y disminuyó un 27%, respectivamente, en comparación con los sujetos de control sanos.

Raza

La mayoría de los pacientes de los estudios clínicos controlados (> 75%) eran de raza caucásica. Según los datos farmacocinéticos de los estudios realizados en pacientes japoneses y chinos con cáncer de próstata, no hay diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre las poblaciones. Los datos disponibles son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la farmacocinética de enzalutamida en otras razas.

Personas de edad avanzada

No se observó en el análisis farmacocinético en población de edad avanzada un efecto clínicamente significativo de la edad sobre la farmacocinética de enzalutamida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El tratamiento de ratones gestantes con enzalutamida dio lugar a un aumento de la incidencia de muertes embrionofetales y alteraciones externas y esqueléticas. No se han realizado estudios de fertilidad con enzalutamida, pero en los estudios efectuados en ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas) se observó atrofia, aspermia/hipospermia e hipertrofia/hiperplasia en el aparato reproductor, consecuente con la actividad farmacológica de enzalutamida. En los estudios realizados en ratones (4 semanas), ratas (4 y 26 semanas) y perros (4, 13 y 39 semanas), las alteraciones de los órganos reproductores asociadas a enzalutamida fueron disminuciones del peso de los órganos con atrofia de la próstata y del epidídimo. Se observaron hipertrofia y/o hiperplasia de las células de Leydig en ratones (4 semanas) y perros (39 semanas). Otras alteraciones de los tejidos reproductores incluyeron hipertrofia/hiperplasia de la hipófisis y atrofia de las vesículas seminales en ratas, e hipospermia testicular y degeneración de los túbulos seminíferos en perros. Se observaron diferencias en función del sexo en las glándulas mamarias de la rata (atrofia en los machos e hiperplasia lobulillar en las hembras). Las alteraciones de los órganos reproductores en ambas especies fueron consecuentes con la actividad farmacológica de enzalutamida y fueron reversibles o se resolvieron parcialmente tras un periodo de recuperación de 8 semanas. No se produjeron otras alteraciones importantes en patología clínica o histopatología en ningún otro sistema orgánico, incluido el hígado, en ninguna de las especies.

Estudios en ratas gestantes han mostrado que enzalutamida y/o sus metabolitos pasan al feto. Después de la administración oral a ratas de enzalutamida radiomarcada con ^{14}C , el día 14 del embarazo, en una dosis de 30 mg/kg (~ 1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radioactividad máxima en el feto se alcanzó 4 horas después de la administración y fue menor que la alcanzada en el plasma materno, con una proporción tejido/plasma de 0,27. La radioactividad en los fetos disminuyó a 0,08 veces la concentración máxima a las 72 horas tras la administración.

Estudios en ratas lactantes han mostrado que enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata. Después de la administración oral a ratas lactantes de enzalutamida radiomarcada con ^{14}C , en una dosis de 30 mg/kg (~ 1,9 veces la dosis máxima indicada en seres humanos), la radioactividad máxima en la leche se alcanzó 4 horas después de la administración y fue de hasta 3,54 veces mayor que la alcanzada en el

plasma materno. Los resultados de los estudios también han mostrado que enzalutamida y/o sus metabolitos pasan a los tejidos de la cría de rata a través de la leche y se eliminan posteriormente.

Enzalutamida dio resultados negativos en las pruebas de genotoxicidad en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*. En un estudio de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, enzalutamida no mostró potencial carcinogénico (ausencia de hallazgos neoplásicos) a dosis de hasta 20 mg/kg al día ($AUC_{24h} \sim 317 \mu g \cdot h/ml$), dando lugar a niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica ($AUC_{24h} \sim 322 \mu g \cdot h/ml$) en pacientes con CPRCm que recibieron 160 mg diarios.

La dosificación diaria en ratas durante dos años con enzalutamida produjo un aumento en la incidencia de hallazgos neoplásicos. Estos incluyeron el timoma benigno, el fibroadenoma de las glándulas mamarias, el tumor de células de Leydig benigno en los testículos y el papiloma urotelial y carcinoma de vejiga urinaria en el sexo masculino; los tumores ováricos de células granulosas benignos en el sexo femenino y el adenoma del lóbulo anterior de la hipófisis en ambos sexos. No se puede descartar la relevancia en humanos del timoma, el adenoma hipofisario y el fibroadenoma de las glándulas mamarias así como el papiloma urotelial y el carcinoma de vejiga urinaria.

Enzalutamida no presentó fototoxicidad *in vitro*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Acetato succinato de hipromelosa
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Talco
Macrogol (8000)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos recubiertos con película de 40 mg

Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blíster de PVC/PCTFE/aluminio con 28 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 112 comprimidos recubiertos con película (4 estuches).

Comprimidos recubiertos con película de 80 mg

Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blíster de PVC/PCTFE/aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 56 comprimidos recubiertos con película (4 estuches).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Xtandi no lo deben manipular otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores. Considerando su mecanismo de acción y la toxicidad embriofetal observada en ratones, Xtandi podría dañar al feto en desarrollo. Las mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas no deben manipular sin protección (p. ej., guantes) los comprimidos de Xtandi partidos o dañados. Ver la sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad. Los comprimidos recubiertos con película no se deben masticar, partir ni triturar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/846/002 (comprimidos recubiertos con película 40 mg)
EU/1/13/846/003 (comprimidos recubiertos con película 80 mg)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/Junio/2013
Fecha de la última renovación: 08/Febrero/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR CON BLUE BOX****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xtandi 40 mg cápsulas blandas
enzalutamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 40 mg de enzalutamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sorbitol (E420).
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

112 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/13/846/001 112 cápsulas blandas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xtandi 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ESTUCHE DE BOLSILLO SIN BLUE BOX****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xtandi 40 mg cápsulas blandas
enzalutamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 40 mg de enzalutamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sorbitol (E420).
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA
--

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xtandi 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xtandi 40 mg

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR CON BLUE BOX****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película
enzalutamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de enzalutamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

112 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/13/846/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR CON BLUE BOX****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película
enzalutamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de enzalutamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/13/846/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ESTUCHE DE BOLSILLO SIN BLUE BOX****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película
enzalutamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de enzalutamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ESTUCHE DE BOLSILLO SIN BLUE BOX****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película
enzalutamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de enzalutamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xtandi 40 mg

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xtandi 80 mg

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Xtandi 40 mg cápsulas blandas enzalutamida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xtandi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xtandi
3. Cómo tomar Xtandi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xtandi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xtandi y para qué se utiliza

Xtandi contiene el principio activo enzalutamida. Xtandi se utiliza para tratar a hombres adultos con cáncer de próstata:

- Que ha dejado de responder a la terapia hormonal o al tratamiento quirúrgico para reducir la testosterona
O
- Que se ha extendido a otras partes del cuerpo y responde a la terapia hormonal o al tratamiento quirúrgico para reducir la testosterona
O
- Que se han sometido a extirpación de próstata previa o radiación y tienen un rápido aumento del PSA, pero el cáncer no se ha extendido a otras partes del cuerpo y responde a la terapia hormonal para reducir la testosterona

Cómo actúa Xtandi

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xtandi

No tome Xtandi

- Si es alérgico a enzalutamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- Si está embarazada o puede quedarse embarazada (ver “Embarazo, lactancia y fertilidad”)

Advertencias y precauciones

Crisis epilépticas

Se han comunicado crisis epilépticas en 6 de cada 1 000 personas que tomaban Xtandi, y en menos de 3 de cada 1 000 personas que tomaban placebo (ver “Otros medicamentos y Xtandi” más adelante y “Posibles efectos adversos” en sección 4).

Si está tomando un medicamento que puede causar crisis epilépticas o que puede aumentar la predisposición a tener crisis epilépticas (ver “Otros medicamentos y Xtandi” más adelante).

Si tiene una crisis epiléptica durante el tratamiento:

Consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede decidir que debe dejar de tomar Xtandi.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han comunicado casos raros de SEPR, una enfermedad, rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con Xtandi. Si tiene una crisis epiléptica, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible. (Ver también sección 4 “Posibles efectos adversos”).

Riesgo de nuevos cánceres (segundas neoplasias malignas primarias)

Ha habido notificaciones de nuevos (segundos) cánceres en pacientes tratados con Xtandi, incluyendo el cáncer de vejiga y de colon.

Consulte a su médico lo antes posible si nota algún signo de sangrado gastrointestinal, sangre en la orina o siente frecuentemente una necesidad urgente de orinar mientras está tomando Xtandi.

Dificultad para tragar relacionada con la formulación del producto

Se han notificado casos de pacientes que han experimentado dificultad para tragar este medicamento, incluidos casos de atragantamiento. Las dificultades para tragar y los episodios de atragantamiento se observaron con mayor frecuencia en pacientes que reciben cápsulas, lo que podría estar relacionado con un tamaño más grande del producto. Trague las cápsulas enteras con una cantidad suficiente de agua.

Si tiene dificultades para tragar cápsulas grandes o antecedentes de disfagia, puede presentar dificultades para tragar las cápsulas de Xtandi o riesgo de atragantamiento. Una alternativa podría ser tomar Xtandi en comprimidos, consulte a su médico.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Xtandi

- Si alguna vez ha desarrollado erupciones cutáneas graves o descamaciones de la piel, formación de ampollas y/o úlceras en la boca después de tomar Xtandi u otros medicamentos
- Si está tomando medicamentos para prevenir los coágulos de sangre (p. ej. warfarina, acenocumarol, clopidogrel)
- Si recibe quimioterapia, como docetaxel
- Si tiene problemas de hígado
- Si tiene problemas de riñones

Informe a su médico si padece:

Cualquier alteración cardíaca o de los vasos sanguíneos, incluidos los problemas de ritmo cardíaco (arritmias), o si está siendo tratado con medicamentos para corregir estas alteraciones. El riesgo de problemas de ritmo cardíaco se puede ver aumentado con la utilización de Xtandi.

Si es alérgico a enzalutamida, su administración podría provocar una erupción o inflamación de cara, lengua, labios o garganta. Si es alérgico a enzalutamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento, no tome Xtandi.

Se han notificado erupciones cutáneas graves o descamaciones de la piel, formación de ampollas y/o úlceras en la boca, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, asociadas al tratamiento con Xtandi. Deje de usar Xtandi y busque atención médica de inmediato si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves descritas en la sección 4.

Si algo de lo anterior le aplica a usted o si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños ni adolescentes.

Otros medicamentos y Xtandi

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Necesita saber los nombres de los medicamentos que toma. Lleve consigo una lista de éstos para mostrársela a su médico cuando le receten un nuevo medicamento. No debe empezar o dejar de tomar ningún medicamento antes de consultar al médico que le recetó Xtandi.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir una crisis epiléptica cuando se toman a la vez que Xtandi:

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

Informe a su médico si está tomando los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden influir en el efecto de Xtandi o Xtandi puede influir en el efecto de estos medicamentos.

Esto incluye determinados medicamentos utilizados para:

- Reducir el colesterol (p. ej. gemfibrozilo, atorvastatina, simvastatina)
- Tratar el dolor (p. ej. fentanilo, tramadol)
- Tratar el cáncer (p. ej. cabazitaxel)
- Tratar la epilepsia (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Tratar determinados trastornos psiquiátricos como ansiedad grave o esquizofrenia (p. ej. diazepam, midazolam, haloperidol)
- Tratar trastornos del sueño (p. ej. zolpidem)
- Tratar problemas cardíacos o disminuir la presión arterial (p. ej. bisoprolol, digoxina, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, propranolol, verapamilo)
- Tratar enfermedades graves relacionadas con la inflamación (p. ej. dexametasona, prednisolona)
- Tratar la infección por el VIH (p. ej. indinavir, ritonavir)
- Tratar infecciones bacterianas (p. ej. claritromicina, doxiciclina)
- Tratar trastornos del tiroides (p. ej. levotiroxina)
- Tratar la gota (p. ej. colchicina)
- Tratar trastornos del estómago (p. ej. omeprazol)
- Prevenir problemas cardíacos o ictus (p. ej. dabigatrán etexilato)
- Prevenir el rechazo de órganos (p. ej. tacrolimus)

Xtandi puede interferir con algunos medicamentos que se utilizan para tratar problemas del ritmo cardíaco (p. ej. quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco cuando se usa con ciertos medicamentos (p. ej. metadona [utilizada para el alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la drogadicción], moxifloxacino [un antibiótico], antipsicóticos [usados para enfermedades mentales graves]).

Informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos citados anteriormente. Podría ser necesario modificar la dosis de Xtandi o de cualquier otro medicamento que esté tomando.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- **Xtandi no está indicado en las mujeres.** Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto, si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que se puedan quedar embarazadas o que estén durante el periodo de lactancia.
- Es posible que este medicamento afecte a la fertilidad masculina.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores al tratamiento con este medicamento. Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo para proteger al feto.

- En caso de mujeres cuidadoras, ver sección 3 “Cómo tomar Xtandi” las recomendaciones de manejo y uso.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Xtandi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada. Se han notificado crisis epilépticas en pacientes que han tomado Xtandi. Si tiene un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas, debe consultar a su médico.

Xtandi contiene sorbitol

Este medicamento contiene 57,8 mg de sorbitol (un tipo de azúcar) en cada cápsula blanda.

3. Cómo tomar Xtandi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de 160 mg (cuatro cápsulas blandas), tomadas al mismo tiempo una vez al día.

Cómo tomar Xtandi

- Trague las cápsulas blandas enteras con una cantidad suficiente de agua.
- No mastique, disuelva ni abra las cápsulas blandas antes de tragarlas.
- Xtandi se puede tomar con o sin alimentos.
- Xtandi no lo deben manipular otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores. Las mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas no deben manipular sin protección (p. ej., guantes) las cápsulas de Xtandi abiertas o dañadas.

Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando Xtandi.

Si toma más Xtandi del que debe

Si toma más cápsulas blandas de las recetadas, deje de tomar Xtandi y contacte con su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir una crisis epiléptica u otros efectos adversos.

Si olvidó tomar Xtandi

- Si olvidó tomar Xtandi a la hora habitual, tome la dosis habitual en cuanto se acuerde.
- Si olvidó tomar Xtandi durante todo el día, tome la dosis habitual al día siguiente.
- Si olvidó tomar Xtandi durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.
- **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Xtandi

No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo indique.

Si tiene dificultades para tragar cápsulas grandes o antecedentes de disfagia

Las cápsulas de enzalutamida no se deben administrar a pacientes con dificultades para tragar cápsulas grandes o a pacientes con disfagia. En su lugar, se recomienda utilizar enzalutamida en comprimidos.

Si tiene dificultades para tragar cápsulas grandes o antecedentes de disfagia, puede presentar dificultades para tragar las cápsulas de Xtandi o riesgo de atragantamiento. Una alternativa podría ser tomar Xtandi en comprimidos, consulte a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Crisis epilépticas

Se han comunicado crisis epilépticas en 6 de cada 1 000 personas que tomaban Xtandi, y en menos de 3 de cada 1 000 personas que tomaban placebo.

Las crisis epilépticas son más probables si toma una dosis de este medicamento superior a la recomendada, si toma determinados medicamentos o si presenta un riesgo mayor al habitual de sufrir una crisis epiléptica.

Si tiene una crisis epiléptica, consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede decidir que debe dejar de tomar Xtandi.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Se han comunicado casos raros de SEPR (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas), una enfermedad rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con Xtandi. Si tiene una crisis epiléptica, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible.

Otros posibles efectos adversos son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Cansancio, caídas, fracturas de huesos, sofocos, presión arterial alta

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Dolor de cabeza, sensación de ansiedad, piel seca, picor, dificultad para recordar, bloqueo de las arterias del corazón (enfermedad isquémica cardíaca), aumento del tamaño de la mama en los hombres (ginecomastia), dolor de pezón, dolor al palpar la mama, síntoma de síndrome de piernas inquietas (necesidad incontrolable de mover una parte del cuerpo, normalmente las piernas), pérdida de concentración, olvidos, cambio en el sentido del gusto, dificultad para pensar con claridad

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

Alucinaciones, recuento bajo de glóbulos blancos, aumento en los niveles de las enzimas hepáticas en análisis de sangre (un signo de problemas hepáticos)

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dolor muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda, cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT), dificultad para tragar este medicamento incluyendo atragantamiento, molestias en el estómago incluyendo sensación de mareo (náuseas), una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme) u otra reacción cutánea grave que presenta manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamaciones de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos que pueden ir precedidas de fiebre y síntomas gripales (síndrome de Stevens-Johnson), erupción, vómitos, hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta, disminución del número de plaquetas en sangre (lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma), diarrea, apetito disminuido

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xtandi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche de bolsillo de cartón y en el envase exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

No tome ninguna cápsula blanda que presente pérdida de contenido, esté dañada o muestre signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xtandi

- El principio activo es enzalutamida. Cada cápsula blanda contiene 40 mg de enzalutamida.
- Los demás componentes de la cápsula blanda son macrogol-8 glicéridos de caprilcaproílo, butilhidroxianisol (E320) y butilhidroxitolueno (E321).
- Los componentes de la cubierta de la cápsula blanda son gelatina, solución de sorbitán sorbitol (ver sección 2), glicerol, dióxido de titanio (E171) y agua purificada.
- Los componentes de la tinta son óxido de hierro negro (E172) y ftalato de acetato de polivinilo.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Xtandi cápsulas blandas son cápsulas blandas oblongas (de aproximadamente 20 mm x 9 mm), de color blanco a blanquecino, con “ENZ” impreso en una cara.
- Cada envase contiene 112 cápsulas blandas en 4 blísteres en estuches de bolsillo de 28 cápsulas blandas cada uno.

Titular de la autorización de comercialización

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: + 420 221 401 500

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 921381

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: + 36 1 577 8200

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

România

S.C. Astellas Pharma SRL
Tel: + 40 (0)21 361 04 95

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 386 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.,
Tel: + 421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 371 67 619365

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el paciente

Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película enzalutamida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xtandi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xtandi
3. Cómo tomar Xtandi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xtandi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xtandi y para qué se utiliza

Xtandi contiene el principio activo enzalutamida. Xtandi se utiliza para tratar a hombres adultos con cáncer de próstata :

- Que ha dejado de responder a la terapia hormonal o al tratamiento quirúrgico para reducir la testosterona
O
- Que se ha extendido a otras partes del cuerpo y responde a la terapia hormonal o al tratamiento quirúrgico para reducir la testosterona
O
- Que se han sometido a extirpación de próstata previa o radiación y tienen un rápido aumento del PSA, pero el cáncer no se ha extendido a otras partes del cuerpo y responde a la terapia hormonal para reducir la testosterona

Cómo actúa Xtandi

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xtandi

No tome Xtandi

- Si es alérgico a enzalutamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- Si está embarazada o puede quedarse embarazada (ver “Embarazo, lactancia y fertilidad”)

Advertencias y precauciones

Crisis epilépticas

Se han comunicado crisis epilépticas en 6 de cada 1 000 personas que tomaban Xtandi, y en menos de 3 de cada 1 000 personas que tomaban placebo (ver “Otros medicamentos y Xtandi” más adelante y “Posibles efectos adversos” en sección 4).

Si está tomando un medicamento que puede causar crisis epilépticas o que puede aumentar la predisposición a tener crisis epilépticas (ver “Otros medicamentos y Xtandi” más adelante).

Si tiene una crisis epiléptica durante el tratamiento:

Consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede decidir que debe dejar de tomar Xtandi.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han comunicado casos raros de SEPR, una enfermedad, rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con Xtandi. Si tiene una crisis epiléptica, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible. (Ver también sección 4 “Posibles efectos adversos”).

Riesgo de nuevos cánceres (segundas neoplasias malignas primarias)

Ha habido notificaciones de nuevos (segundos) cánceres en pacientes tratados con Xtandi, incluyendo el cáncer de vejiga y de colon.

Consulte a su médico lo antes posible si nota algún signo de sangrado gastrointestinal, sangre en la orina o siente frecuentemente una necesidad urgente de orinar mientras está tomando Xtandi.

Dificultad para tragar relacionada con la formulación del producto

Se han notificado casos de pacientes que han experimentado dificultad para tragar este medicamento, incluidos casos de atragantamiento. Las dificultades para tragar y los episodios de atragantamiento se observaron con mayor frecuencia en pacientes que reciben cápsulas, lo que podría estar relacionado con un tamaño más grande del producto. Trague los comprimidos enteros con una cantidad suficiente de agua.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Xtandi

- Si alguna vez ha desarrollado erupciones cutáneas graves o descamaciones de la piel, formación de ampollas y/o úlceras en la boca después de tomar Xtandi u otros medicamentos
- Si está tomando medicamentos para prevenir los coágulos de sangre (p. ej. warfarina, acenocumarol, clopidogrel)
- Si recibe quimioterapia, como docetaxel
- Si tiene problemas de hígado
- Si tiene problemas de riñones

Informe a su médico si padece:

Cualquier alteración cardíaca o de los vasos sanguíneos, incluidos los problemas de ritmo cardíaco (arritmias), o si está siendo tratado con medicamentos para corregir estas alteraciones. El riesgo de problemas de ritmo cardíaco se puede ver aumentado con la utilización de Xtandi.

Si es alérgico a enzalutamida, su administración podría provocar una erupción o inflamación de cara, lengua, labios o garganta. Si es alérgico a enzalutamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento, no tome Xtandi.

Se han notificado erupciones cutáneas graves o descamaciones de la piel, formación de ampollas y/o úlceras en la boca, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, asociadas al tratamiento con Xtandi. Deje de usar Xtandi y busque atención médica de inmediato si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves descritas en la sección 4.

Si algo de lo anterior le aplica a usted o si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños ni adolescentes.

Otros medicamentos y Xtandi

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Necesita saber los nombres de los medicamentos que toma. Lleve consigo una lista de éstos para mostrársela a su médico cuando le receten un nuevo medicamento. No debe empezar o dejar de tomar ningún medicamento antes de consultar al médico que le recetó Xtandi.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir una crisis epiléptica cuando se toman a la vez que Xtandi:

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

Informe a su médico si está tomando los siguientes medicamentos. Estos medicamentos pueden influir en el efecto de Xtandi o Xtandi puede influir en el efecto de estos medicamentos.

Esto incluye determinados medicamentos utilizados para:

- Reducir el colesterol (p. ej. gemfibrozilo, atorvastatina, simvastatina)
- Tratar el dolor (p. ej. fentanilo, tramadol)
- Tratar el cáncer (p. ej. cabazitaxel)
- Tratar la epilepsia (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Tratar determinados trastornos psiquiátricos como ansiedad grave o esquizofrenia (p. ej. diazepam, midazolam, haloperidol)
- Tratar trastornos del sueño (p. ej. zolpidem)
- Tratar problemas cardíacos o disminuir la presión arterial (p. ej. bisoprolol, digoxina, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, propranolol, verapamilo)
- Tratar enfermedades graves relacionadas con la inflamación (p. ej. dexametasona, prednisolona)
- Tratar la infección por el VIH (p. ej. indinavir, ritonavir)
- Tratar infecciones bacterianas (p. ej. claritromicina, doxiciclina)
- Tratar trastornos del tiroides (p. ej. levotiroxina)
- Tratar la gota (p. ej. colchicina)
- Tratar trastornos del estómago (p. ej. omeprazol)
- Prevenir problemas cardíacos o ictus (p. ej. dabigatrán etexilato)
- Prevenir el rechazo de órganos (p. ej. tacrolimus)

Xtandi puede interferir con algunos medicamentos que se utilizan para tratar problemas del ritmo cardíaco (p. ej: quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco cuando se usa con ciertos medicamentos (p. ej: metadona [utilizada para el alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la drogadicción], moxifloxacino [un antibiótico], antipsicóticos [usados para enfermedades mentales graves]).

Informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos citados anteriormente. Podría ser necesario modificar la dosis de Xtandi o de cualquier otro medicamento que esté tomando.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- **Xtandi no está indicado en las mujeres.** Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto, si lo toma una mujer embarazada. No se debe administrar a mujeres embarazadas, que se puedan quedar embarazadas o que estén durante el periodo de lactancia.
- Es posible que este medicamento afecte a la fertilidad masculina.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores al tratamiento con este medicamento. Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo para proteger al feto.
- En caso de mujeres cuidadoras, ver sección 3 “Cómo tomar Xtandi” las recomendaciones de manejo y uso.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Xtandi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada. Se han notificado crisis epilépticas en pacientes que han tomado Xtandi. Si tiene un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas, debe consultar a su médico.

Xtandi contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Xtandi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de 160 mg: cuatro comprimidos recubiertos con película de 40 mg o dos comprimidos recubiertos con película de 80 mg, tomados al mismo tiempo una vez al día.

Cómo tomar Xtandi

- Trague los comprimidos enteros con una cantidad suficiente de agua.
- No parta, triture ni mastique los comprimidos antes de tragarlos.
- Xtandi se puede tomar con o sin alimentos.
- Xtandi no lo deben manipular otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores. Las mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas no deben manipular sin protección (p. ej., guantes) los comprimidos de Xtandi partidos o dañados.

Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando Xtandi.

Si toma más Xtandi del que debe

Si toma más comprimidos de los recetados, deje de tomar Xtandi y contacte con su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir una crisis epiléptica u otros efectos adversos.

Si olvidó tomar Xtandi

- Si olvidó tomar Xtandi a la hora habitual, tome la dosis habitual en cuanto se acuerde.
- Si olvidó tomar Xtandi durante todo el día, tome la dosis habitual al día siguiente.
- Si olvidó tomar Xtandi durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.
- **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Xtandi

No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Crisis epilépticas

Se han comunicado crisis epilépticas en 6 de cada 1 000 personas que tomaban Xtandi, y en menos de 3 de cada 1 000 personas que tomaban placebo.

Las crisis epilépticas son más probables si toma una dosis de este medicamento superior a la recomendada, si toma determinados medicamentos o si presenta un riesgo mayor al habitual de sufrir una crisis epiléptica.

Si tiene una crisis epiléptica, consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede decidir que debe dejar de tomar Xtandi.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Se han comunicado casos raros de SEPR (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas), una enfermedad rara, reversible, que afecta al cerebro, en pacientes tratados con Xtandi. Si tiene una crisis epiléptica, empeoramiento del dolor de cabeza, confusión, ceguera, u otros problemas en la visión, contacte con su médico lo antes posible.

Otros posibles efectos adversos son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Cansancio, caídas, fracturas de huesos, sofocos, presión arterial alta

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Dolor de cabeza, sensación de ansiedad, piel seca, picor, dificultad para recordar, bloqueo de las arterias del corazón (enfermedad isquémica cardíaca), aumento del tamaño de la mama en los hombres (ginecomastia), dolor de pezón, dolor al palpar la mama, síntoma de síndrome de piernas inquietas (necesidad incontrolable de mover una parte del cuerpo, normalmente las piernas), pérdida de concentración, olvidos, cambio en el sentido del gusto, dificultad para pensar con claridad

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

Alucinaciones, recuento bajo de glóbulos blancos, aumento en los niveles de las enzimas hepáticas en análisis de sangre (un signo de problemas hepáticos)

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dolor muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda, cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT), dificultad para tragar este medicamento incluyendo atragantamiento, molestias en el estómago incluyendo sensación de mareo (náuseas), una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme) u otra reacción cutánea grave que presenta manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamaciones de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos que pueden ir precedidas de fiebre y síntomas gripales (síndrome de Stevens-Johnson), erupción, vómitos, hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta, disminución del número de plaquetas en sangre (lo que aumenta el riesgo de hemorragias o hematoma), diarrea, apetito disminuido

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xtandi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche de bolsillo de cartón y en el envase exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xtandi

El principio activo es enzalutamida.

Cada comprimido recubierto con película de Xtandi 40 mg contiene 40 mg de enzalutamida.

Cada comprimido recubierto con película de Xtandi 80 mg contiene 80 mg de enzalutamida.

Los demás componentes de los comprimidos recubiertos con película son:

- Núcleo del comprimido: Acetato succinato de hipromelosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.
- Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, talco, macrogol 8000, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo, con el grabado “E 40”. Cada envase contiene 112 comprimidos en 4 blísteres en estuches de bolsillo de 28 comprimidos cada uno.

Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo, con el grabado “E 80”. Cada envase contiene 56 comprimidos en 4 blísteres en estuches de bolsillo de 14 comprimidos cada uno.

Titular de la autorización de comercialización

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Países Bajos

Responsable de la fabricación

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: + 359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: + 420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: + 36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 921381

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 371 67 619365

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

România

S.C. Astellas Pharma SRL
Tel: + 40 (0)21 361 04 95

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 386 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.,
Tel: + 421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.