

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enzalutamida Sandoz 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Enzalutamida Sandoz 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Enzalutamida Sandoz 40 mg comprimidos recubiertos con película :

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de enzalutamida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 58 mg de lactosa (como monohidrato).

Enzalutamida Sandoz 80 mg comprimidos recubiertos con película :

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de enzalutamida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 116 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Enzalutamida Sandoz 40 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo, biconvexos con el grabado “EN” en una cara y “40” en la otra cara, con diámetro 10,5-11,3 mm.

Enzalutamida Sandoz 80 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo, biconvexos con el grabado “EN” en una cara y “80” en la otra cara; con longitud 16,9-17,7 mm, ancho 8,9-9,7 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Enzalutamida está indicado para:

- el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos (ver sección 5.1).
- el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo (ver sección 5.1).
- el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada (ver sección 5.1).
- 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 no sometidos a castración quirúrgica.

Si un paciente olvida tomar enzalutamida 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 y CPHSm no es apropiado.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir, triturar ni masticar; se deben tragar enteros con 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 enzalutamida (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 enzalutamida 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 carcinoma de células transicionales de la vejiga (0,1%).

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 muchas 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 enzalutamida se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente 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 enzalutamida 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 enzalutamida.

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de enzalutamida 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 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. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) con enzalutamida. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarles estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas.

Enzalutamida Sandoz contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Enzalutamida Sandoz contiene sodio

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 $C_{\text{máx}}$ 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 enzalutamida 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 enzalutamida 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 muchas 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).

La proteína gp-P transportadora también pueden ser inducida, y probablemente otros transportadores también, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2, por sus siglas en inglés), la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) 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, enzalutamida (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. tacrólimus),
- 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 disminuyó 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 enzalutamida.

Sustratos de gp-P

Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. El efecto de enzalutamida en los sustratos de gp-P no se ha evaluado *in vivo*; no obstante, en condiciones de uso clínico, enzalutamida puede ser un inductor de los sustratos de gp-P a través de la activación del receptor nuclear pregnane (PXR).

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 enzalutamida y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de BCRP y MRP2 (en el intestino), 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 enzalutamida 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), medicamentos antiarrítmicos, 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, enzalutamida 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 enzalutamida 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 enzalutamida 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 trastorno cognitivo y neutropenia.

Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,5% 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).

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 de órganos y Sistemas - MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia No conocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida*: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
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 Poco frecuentes: trastorno cognitivo, crisis epiléptica [¥] No conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes: enfermedad isquémica cardíaca [†] No conocida*: prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	No conocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito No conocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas [‡] No conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
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.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Crisis epiléptica

En los ensayos clínicos controlados hubo 22 (0,5%) de los 4.168 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que tres 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 brazo 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 de los 366 (2,2%) 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 3,7% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 1,5% de los pacientes tratados con placebo más TDA. Quince (0,4%) pacientes tratados con enzalutamida y 2 (0,1%) pacientes tratados con placebo presentaron un acontecimiento de enfermedad isquémica cardiaca que causó la muerte.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

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 brazo (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. Además, también 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)]. Todos los pacientes fueron tratados con un análogo de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral.

En el grupo de tratamiento activo, se administró enzalutamida por vía oral a una dosis de 160 mg al día. En los cuatro ensayos clínicos (ARCHES, PROSPER, AFFIRM y PREVAIL), los pacientes del grupo control recibieron placebo y a los pacientes se les permitió, aunque no se les exigió, que tomaran prednisona (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente).

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

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 principal 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 2. 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).

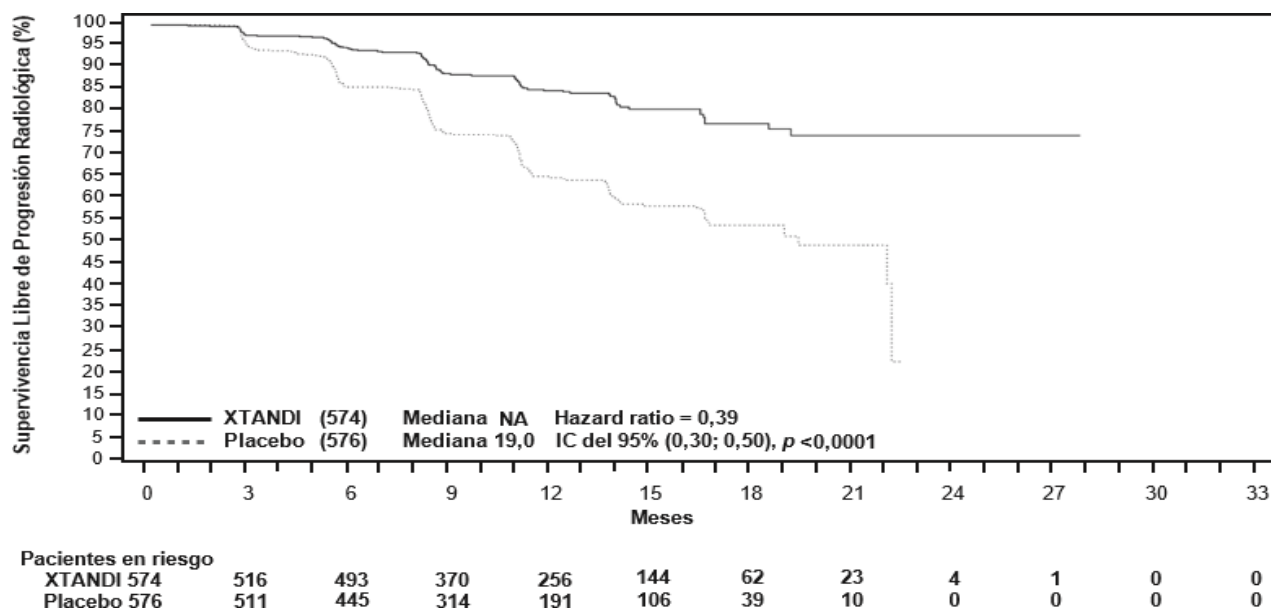


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SLPr en el ensayo ARCHES (análisis por intención de tratar)

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. El primer análisis pre-especificado de la supervivencia global fue realizado en el momento del análisis SLPr. En el momento de este primer análisis, los datos de supervivencia global no eran maduros y no mostraban una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con placebo [HR = 0,81, (IC del 95%: 0,53; 1,25), $p < 0,3361$].

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 principal, 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 3).

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 2).

Tabla 3. Resumen de los resultados de eficacia del ensayo PROSPER (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (N = 933)	Placebo (N = 468)
Variable principal		
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 global⁴		
Número de eventos (%)	288 (30,9)	178 (38,0)

Mediana, meses (IC del 95%) ¹	67,0 (64,0-NA)	56,3 (54,4-63,0)
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.

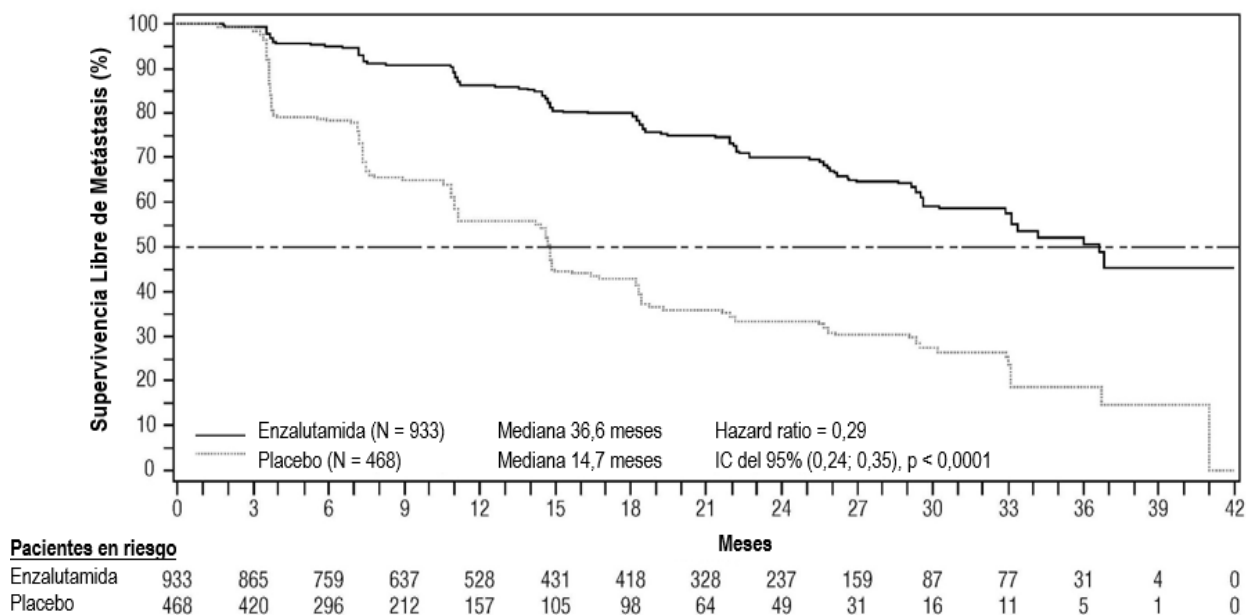
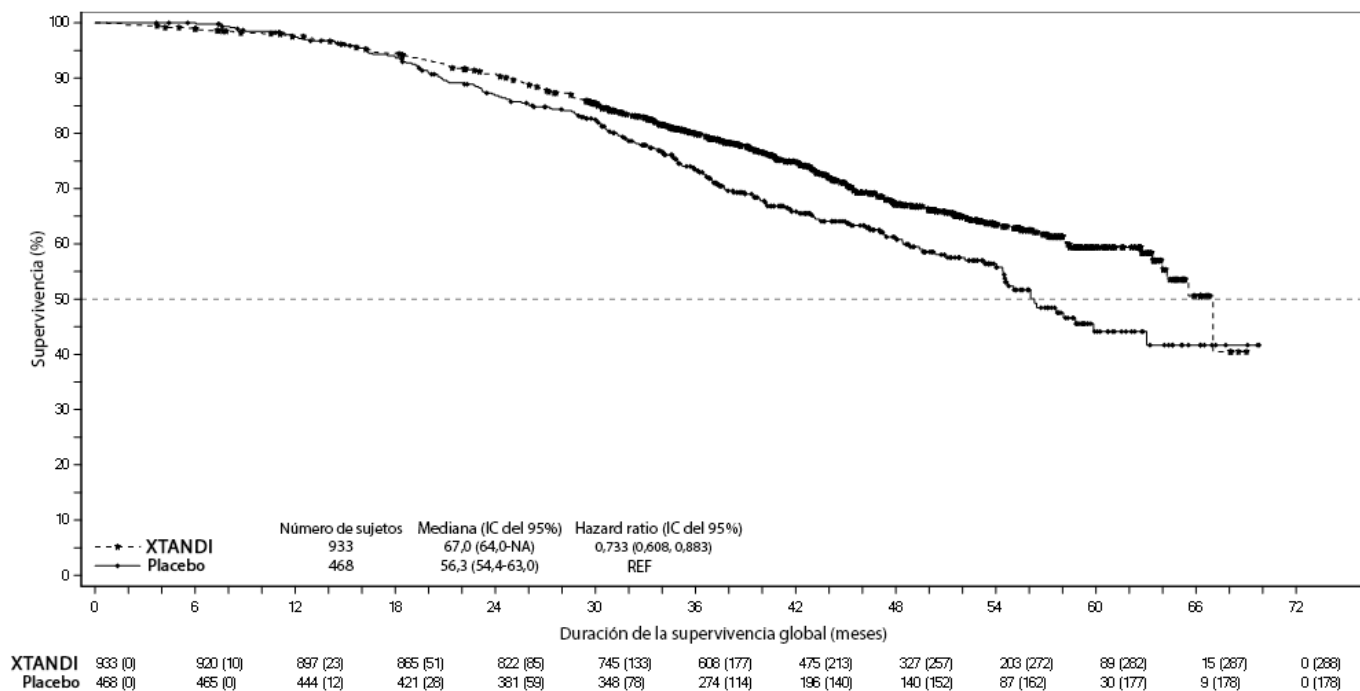


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de metástasis en el ensayo PROSPER (análisis por intención de tratar)

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 3). 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.



XTANDI- Enzalutamida

Figura 3. 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 4).

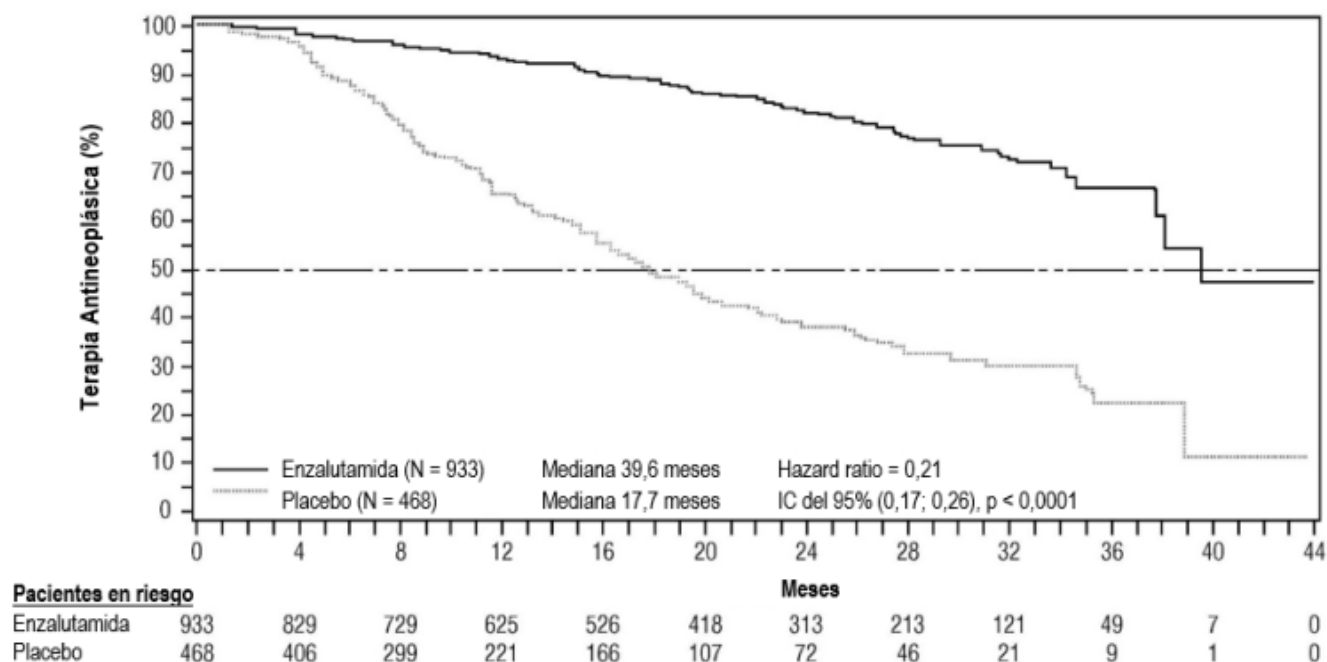


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica en el ensayo PROSPER (análisis por intención de tratar)

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 principal 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 5).

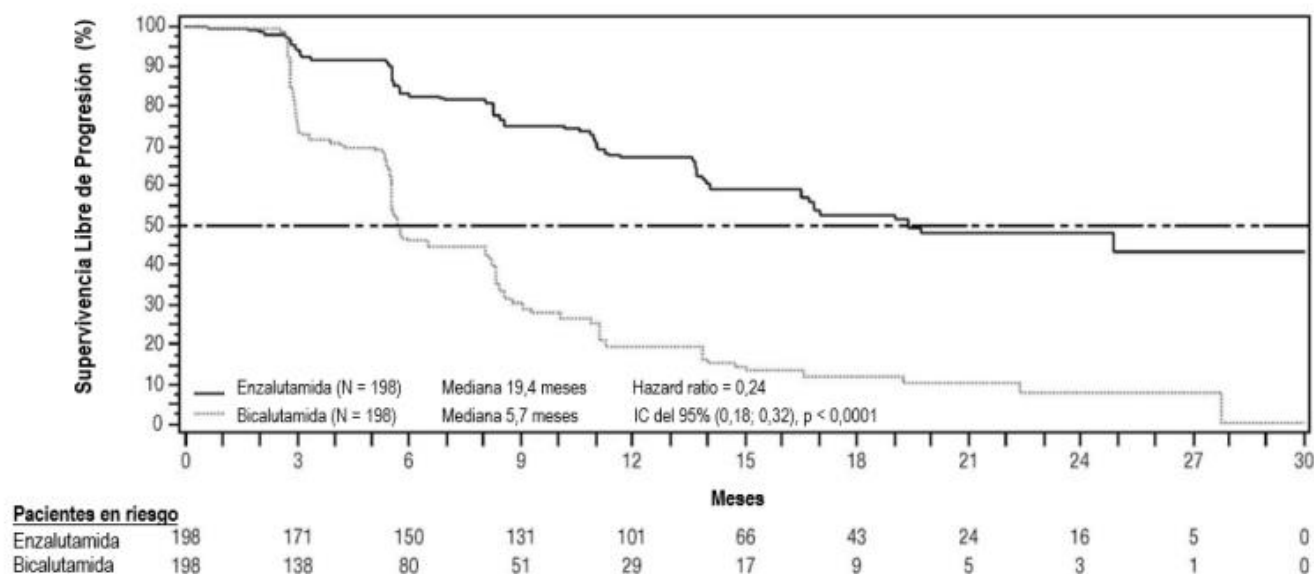


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en el ensayo STRIVE (análisis por intención de tratar)

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 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 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 4, Figura 6). 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.

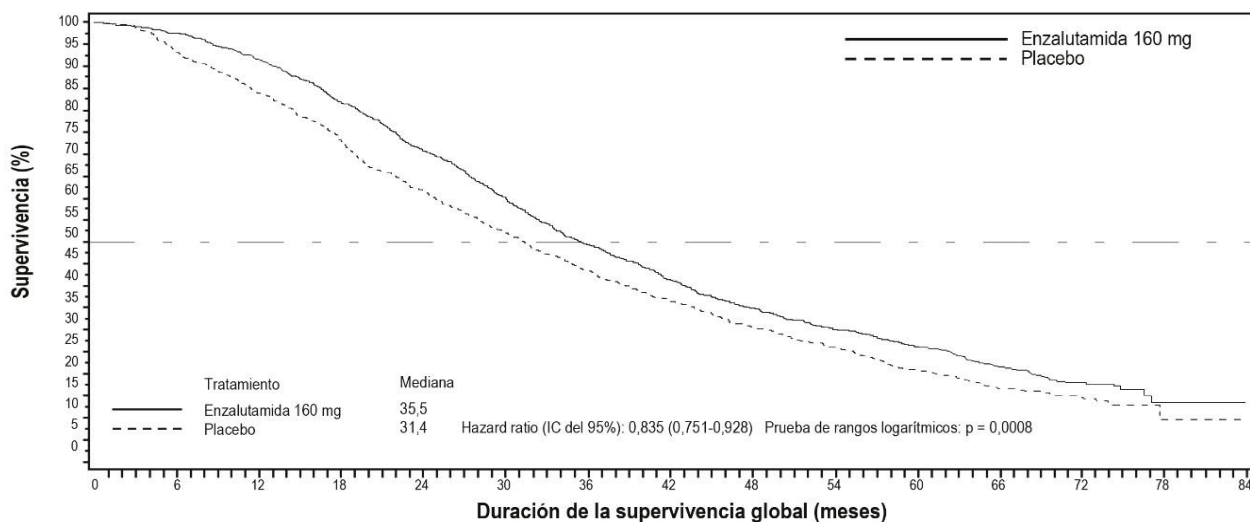
Tabla 4. Supervivencia global de los pacientes tratados con enzalutamida o con placebo en el ensayo PREVAIL (análisis por intención de tratar)

	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.



Enzalutamida 160 mg:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Pacientes en riesgo	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Placebo:															
Pacientes en riesgo	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global basadas en el análisis de supervivencia a 5 años del ensayo PREVAIL (análisis por intención de tratar)

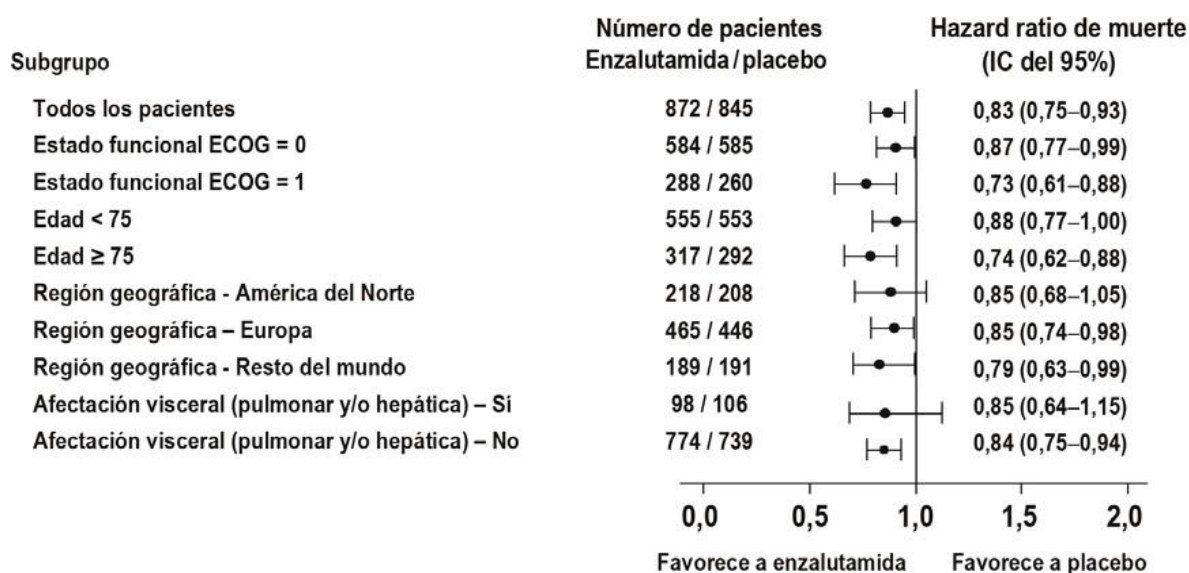
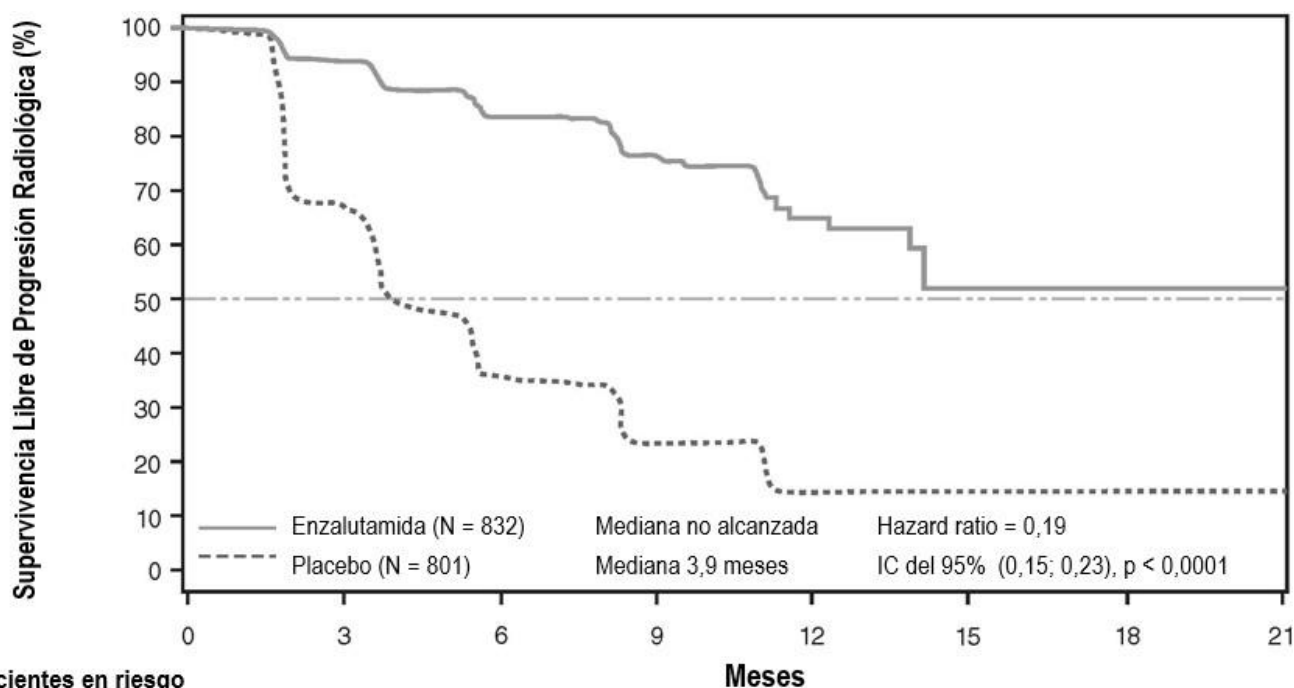


Figura 7. Análisis de supervivencia global a 5 años por subgrupos. Hazard ratio e intervalo de confianza del 95% en el ensayo PREVAIL (análisis por intención de tratar)

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 8). 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 meses en el grupo de placebo.



Pacientes en riesgo		Meses						
	0	3	6	9	12	15	18	21
Enzalutamida	832	501	240	119	32	5	1	0
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0

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

Figura 8. 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 5 y Figuras 9 y 10).

Tabla 5. 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.

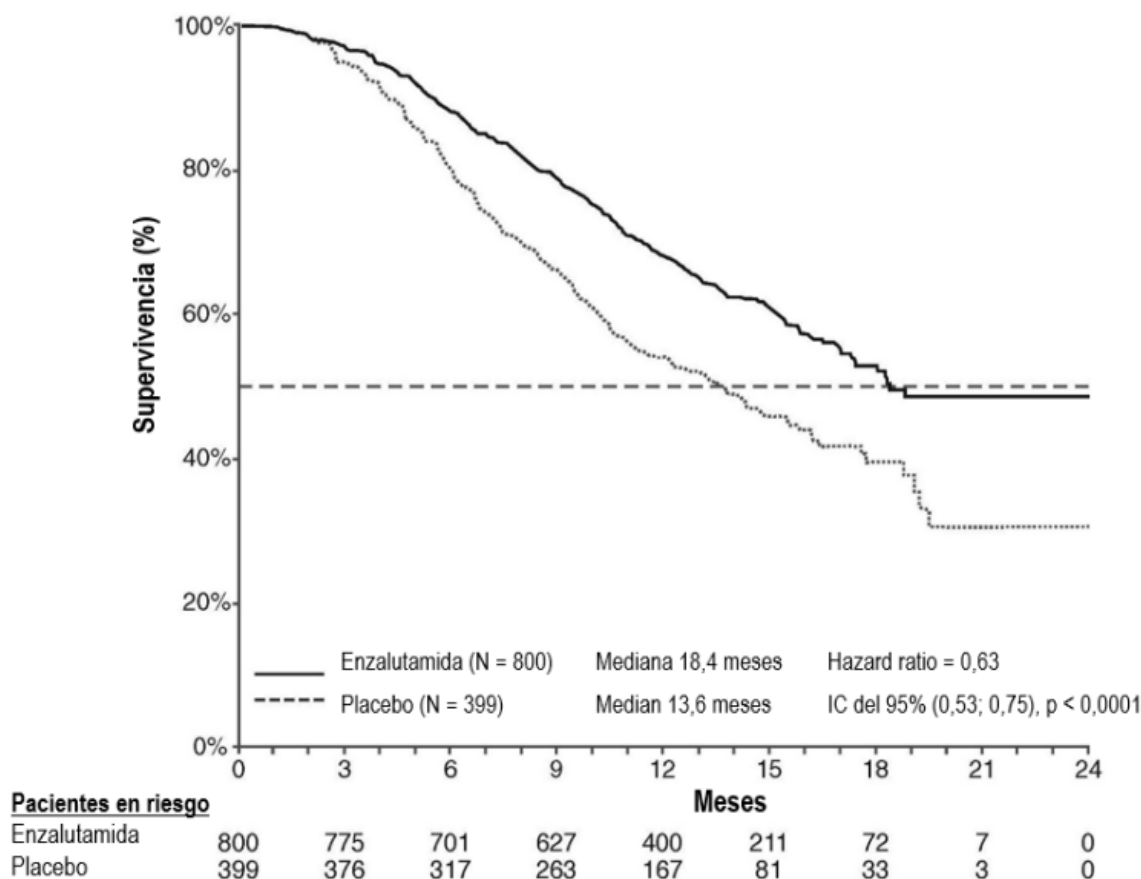
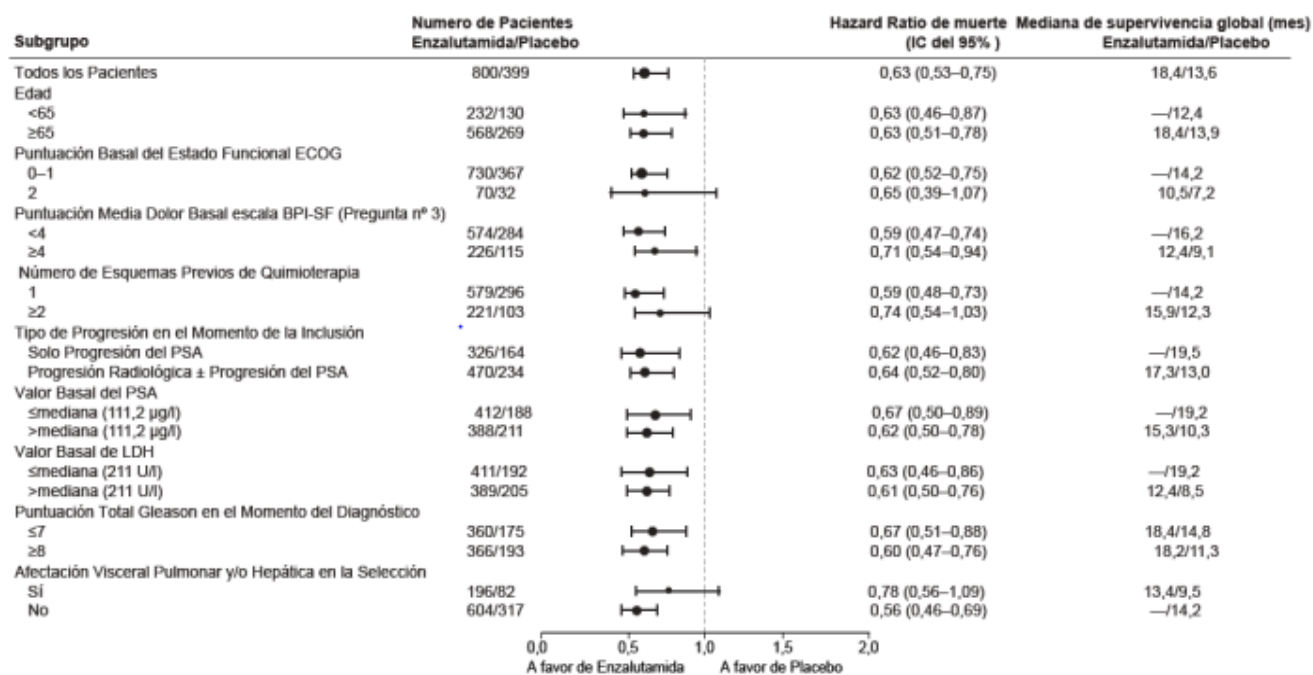


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en el ensayo AFFIRM (análisis por intención de tratar)



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

Figura 10. 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 brazo 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 4.168 pacientes de los ensayos clínicos controlados que recibieron enzalutamida, 3.451 pacientes (78%) tenían 65 años o más, y 1.469 pacientes (35%) 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 enzalutamida 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 enzalutamida en cápsulas blandas. Tras la administración oral de la formulación en cápsulas blandas (enzalutamida 160 mg al día) en pacientes con CPRC metastásico, los valores plasmáticos medios de $C_{m\acute{a}x}$ 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, enzalutamida 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_{máx} de enzalutamida en sujetos con insuficiencia leve aumentaron un 5% y un 24%, respectivamente, el AUC y la C_{máx} de enzalutamida en sujetos con insuficiencia moderada aumentó un 29% y disminuyó un 11%, respectivamente, y el AUC y la C_{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_{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 (> 77%) 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} ~317 µg·h/ml), dando lugar a niveles de exposición plasmática similares a la exposición clínica (AUC_{24h} ~322 µg·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

Lactosa monohidrato

Croscarmelosa sódica (E 468)

Celulosa microcristalina (E 460)

Estearato de magnesio (E 470b)

Material de recubrimiento

Hipromelosa (E 464)

Macrogol

Talco

Dióxido de titanio (E 171)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Periodo de validez tras la primera apertura del frasco

40 mg comprimidos recubiertos con película: 4 meses.

80 mg comprimidos recubiertos con película: 2 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC//Aluminio

Frasco de HDPE con desecante, cierre a prueba de niños de polipropileno y tapón de rosca termosellado.

Tamaños de envase de los comprimidos recubiertos con película de 40 mg:

Blíster:

- 28 y 112 comprimidos recubiertos con película (en blísteres o blísteres incorporados en un estuche de bolsillo de cartón).
- 28x1 y 112x1 comprimidos recubiertos con película (blísteres precortados unidos).

Frasco:

- 112 comprimidos recubiertos con película.

Tamaños de envase de los comprimidos recubiertos con película de 80 mg:

Blíster:

- 14 y 56 comprimidos recubiertos con película (en blísteres o blísteres incorporados en un estuche de bolsillo de cartón).
- 14x1 y 56x1 comprimidos recubiertos con película (blísteres precortados unidos).

Frasco:

- 56 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Enzalutamida Sandoz 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, enzalutamida 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 este medicamento 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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache, 56
Edificio Roble
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.