



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3570-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 24 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-59225295-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-59225295-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTELLAS PHARMA INC., representada en el país por MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XTANDI / ENZALUTAMIDA Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS, ENZALUTAMIDA 40 mg; aprobada por Certificado N°57.259.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTELLAS PHARMA INC., representada en el país por MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XTANDI / ENZALUTAMIDA Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS,

ENZALUTAMIDA 40 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-16986498-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-16983936-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.259, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-59225295-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.24 11:42:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUI130715117584
Date: 2019.04.24 11:43:02 -0300



PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

**XTANDI®
ENZALUTAMIDA
Cápsulas blandas de 40 mg**

INDUSTRIA NORTEAMERICANA Venta bajo receta archivada

Código ATC: L02BB04

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula blanda de 40 mg contiene:

Enzalutamida.....40 mg

Excipientes:

- Macroglicéridos de caprilcaproílo
- Butilhidroxianisol (E320)
- Butilhidroxitolueno (E321)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

XTANDI® está indicado para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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. Independientemente de que las concentraciones séricas de andrógenos sean bajas o incluso indetectables, la señalización de los receptores androgénicos sigue favoreciendo la progresión de la enfermedad. La estimulación del crecimiento de la célula tumoral a través del receptor androgénico requiere la localización nuclear y unión al ADN. La enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. La enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos y, por consiguiente, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado al ADN, incluso en situación de sobreexpresión

del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrogénicos. El tratamiento con enzalutamida reduce el crecimiento de las células de cáncer de próstata, y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión tumoral. En estudios preclínicos, la enzalutamida carece de actividad agonista de los receptores androgénicos.

ACCIÓN FARMACOCINÉTICA

La enzalutamida es poco soluble en agua. La solubilidad de la enzalutamida se aumenta mediante macroglicéridos de caprilcaproil como emulgente/surfactante. En estudios preclínicos, la absorción de la enzalutamida aumentó al disolverla en macroglicéridos de caprilcaproil.

Se evaluó la farmacocinética de la enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata y en sujetos sanos de sexo masculino. La semivida terminal media ($t_{1/2}$) para la enzalutamida en pacientes luego de una única dosis oral es de 5,8 días (intervalo de 2,8 a 10,2 días), y en aproximadamente un mes se alcanza un estado de equilibrio. Con la administración oral diaria, la enzalutamida se acumula aproximadamente 8,3 veces en relación con una dosis única. Las fluctuaciones diarias en las concentraciones plasmáticas son bajas (cociente entre pico y valle de 1,25). La depuración de la enzalutamida se realiza, principalmente, a través del metabolismo hepático, mediante la producción de un metabolito activo, igual de activo que la enzalutamida, que circula en aproximadamente la misma concentración plasmática que la enzalutamida.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de la enzalutamida en pacientes se observan entre 1 y 2 horas después de la administración. Según un estudio de equilibrio de masa en seres humanos, se calcula que la absorción oral de la enzalutamida es de al menos 84,2%. La enzalutamida no es un sustrato de los transportadores de salida P-gp o BCRP. En estado de equilibrio, los valores medios de $C_{máx}$ para la enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (coeficiente de variación [CV] del 23%) y 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (CV del 30%), respectivamente.

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente importante sobre el grado de absorción. En estudios clínicos, enzalutamida se administró independientemente de los alimentos.

Distribución

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



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

Biotransformación

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

En condiciones de uso clínico, la enzalutamida es un inductor potente de CYP3A4, un inductor moderado de CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos de pertinencia clínica sobre CYP2C8 (consultar INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Eliminación

La depuración aparente media (CL/F) de la enzalutamida en pacientes oscila entre 0,520 y 0,564 l/h.

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

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

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

Linealidad

No se observan desviaciones importantes en el intervalo de dosis de 40 mg a 160 mg con respecto a la proporcionalidad de la dosis. Los valores de la C_{min} de la enzalutamida y su metabolito activo en estado de equilibrio en pacientes concretos permanecieron constantes durante más de un año de terapia prolongada,



lo que indica una farmacocinética lineal en función del tiempo una vez que se alcanza el estado de equilibrio.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de la 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 depuración de creatinina ($\text{CrCL} \geq 30 \text{ ml/min}$ (estimados mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). No se ha evaluado el uso de la enzalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) ni con enfermedad renal en fase terminal, y se aconseja precaución al tratar a estos pacientes. Es poco probable que la enzalutamida se elimine significativamente mediante hemodiálisis intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no tuvo un efecto marcado en la exposición total a la enzalutamida o a su metabolito activo. La semivida de la enzalutamida, sin embargo, fue del doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los controles sanos (10.4 días frente a 4.7 días), lo cual está posiblemente relacionado con un aumento en la distribución tisular.

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

Raza

La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos controlados ($> 74\%$) eran de raza blanca. Con base en los datos farmacocinéticos de estudios 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 la enzalutamida en otras razas.

Ancianos

No se observó un efecto clínicamente relevante de la edad en la farmacocinética de la enzalutamida, en los análisis farmacocinéticos en la población geriátrica.

Efectos farmacodinámicos

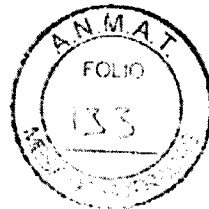
En un estudio clínico en fase 3 (AFFIRM) de pacientes que no habían respondido a la quimioterapia previa con docetaxel, el 54% de los pacientes tratados con la enzalutamida, en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo, presentó una disminución de las concentraciones de PSA de al menos un 50% con respecto a los valores iniciales.

En otro estudio clínico en fase 3 (PREVAIL) en pacientes sin tratamiento antineoplásico previo, los pacientes que recibían enzalutamida demostraron niveles significativamente más altos de respuesta total de PSA (definida como una reducción $\geq 50\%$ con respecto al inicio), en comparación con los pacientes que recibían el placebo: un 78,0% frente a un 3,5% (diferencia = 74,5%, $p < 0,0001$).

En un estudio clínico en fase 2 (TERRAIN) en pacientes sin tratamiento antineoplásico previo, los pacientes que recibían enzalutamida demostraron niveles significativamente más altos de respuesta total de PSA (definida como una reducción $\geq 50\%$ con respecto al inicio), en comparación con los pacientes que recibían bicalutamida: un 82,1% frente a un 20,9% (diferencia = 61,2 %, $p < 0,0001$).

En el estudio clínico MDV3100-09 (STRIVE) de CRPC no metastásico y metastásico, los pacientes que recibían enzalutamida demostraron índices confirmados significativamente más altos de respuesta total de PSA (definida como una reducción $\geq 50\%$ con respecto al inicio), en comparación con los pacientes que recibían bicalutamida: un 81,3% frente a un 31,3% (diferencia = 50,0%, $p < 0,0001$).

En el estudio clínico MDV3100-14 (PROSPER) de CRPC no metastásico, los pacientes que recibían enzalutamida demostraron índices confirmados significativamente más altos de respuesta total de PSA (definida como una reducción $\geq 50\%$ con respecto al inicio), en comparación con los pacientes que recibían un placebo: un 76,3% frente a un 2,4% (diferencia = 73,9%, $p < 0,0001$).



Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de la enzalutamida se estableció en tres estudios clínicos en fase 3 aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] de pacientes con cáncer de próstata progresivo que no habían respondido al tratamiento de privación androgénica [análogo de LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante) o tras orquiectomía bilateral]. En el estudio PREVAIL, se reclutaron a pacientes con CRPC metastásico que nunca habían recibido quimioterapia; mientras que en el estudio AFFIRM, se reclutaron a pacientes con CRPC metastásico que habían recibido docetaxel anteriormente; y en el estudio PROSPER se reclutaron a pacientes con CRPC no metastásico. Todos los pacientes continuaron con un análogo de LHRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral previa. En el grupo con tratamiento activo, XTANDI® se administró por vía oral en una dosis de 160 mg diarios. En los tres estudios clínicos, los pacientes del grupo control recibieron placebo y tenían permitido, aunque no se les exigió, tomar prednisona (la dosis diaria máxima permitida fue de 10 mg de prednisona o equivalente).

Independientemente, los cambios en la concentración sérica de PSA no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en los tres estudios 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 estudio.

Estudio MDV3100-14 (PROSPER) (pacientes con CRPC no metastásico)

En el estudio PROSPER se reclutaron a 1401 pacientes con CRPC no metastásico, asintomático y de alto riesgo que continuaron con un tratamiento de privación androgénica (ADT; definido como un análogo de LHRH o una orquiectomía bilateral previa). Los pacientes tenían que tener un tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses, PSA ≥ 2 ng/ml, y confirmación de enfermedad no metastásica mediante una revisión central independiente con enmascaramiento (BICR).

Se admitieron los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca leve o moderada (NYHA clase 1 o 2) y los pacientes en tratamiento con medicamentos asociados con la reducción del umbral de convulsiones. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones, pacientes con una afección que pudiera predisponer a convulsiones y pacientes que habían recibido anteriormente determinados tratamientos para el cáncer de próstata (es decir, quimioterapia, cetoconazol, acetato de abiraterona, aminoglutetimida y/o enzalutamida).

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir ya sea enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez por día (N = 933) o un placebo (N = 468). Los pacientes se estratificaron por tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT) (< 6 meses o ≥ 6 meses) y según el uso de agentes dirigidos a los huesos (sí o no).



Estuvieron bien equilibradas las características demográficas e iniciales entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad durante la aleatorización era de 74 años en el grupo de la enzalutamida y de 73 años en el grupo del placebo. La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 71%) del estudio eran de raza blanca; un 16% eran asiáticos y un 2% eran de raza negra. El 81% de los pacientes tenía una puntuación del estado funcional ECOG de 0, y el 19% tenía una de 1.

La sobrevida sin metástasis (MFS) era el criterio principal de valoración definida como el periodo entre la aleatorización y la progresión radiográfica o la muerte durante los 112 días posteriores a la suspensión del tratamiento sin indicios de progresión radiográfica, lo que sucediera antes. Los criterios secundarios clave de valoración evaluados en el estudio eran el tiempo hasta la progresión de PSA, el tiempo hasta el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico (TTA) y la sobrevida global (OS). Otros criterios secundarios clave de valoración incluían el tiempo hasta el inicio de una quimioterapia citotóxica y sobrevida sin quimioterapia. Consultar los resultados a continuación (Tabla 1).

La enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 71% en el riesgo relativo de progresión radiográfica o muerte, en comparación con el placebo [HR = 0,29 (CI del 95%: 0,24, 0,35), $p < 0,0001$]. La mediana de MFS era de 36,6 meses (CI del 95%: 33,1, NR) en el grupo de la enzalutamida frente a 14,7 meses (CI del 95%: 14,2, 15,0) en el grupo del placebo. También se observaron resultados de MFS uniformes en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos por PSADT (< 6 meses o ≥ 6 meses), región demográfica (Norteamérica, Europa, resto del mundo), edad (< 75 o ≥ 75), uso anterior de agentes dirigidos a los huesos (sí o no).



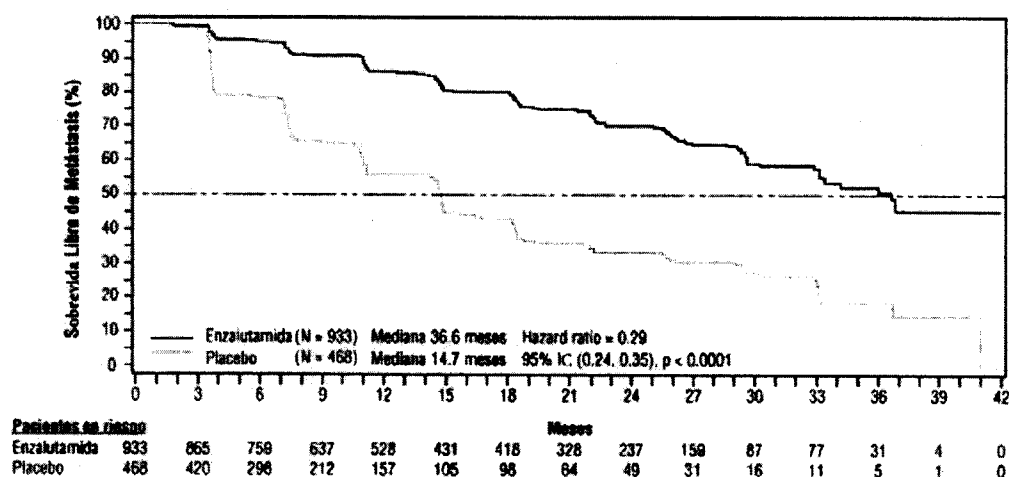
Tabla 1. Resumen de los resultados de eficacia en el estudio PROSPER (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida N = 933	Placebo N = 468
Criterio de valoración primario		
Sobrevida sin metástasis		
Número de eventos (%)	219 (23.5)	228 (48.7)
Mediana, meses (95% CI) ¹	36.6 (33.1, NR)	14.7 (14.2, 15.0)
Cociente de riesgos (95% CI) ²	0.29 (0.24, 0.35)	
Valor-P ³	p < 0.0001	
Criterios de valoración secundarios clave		
Tiempo a la progresión del PSA		
Número de eventos (%)	208 (22.3)	324 (69.2)
Mediana, meses (95% CI) ¹	37.2 (33.1, NR)	3.9 (3.8, 4.0)
Cociente de riesgos (95% CI) ²	0.07 (0.05, 0.08)	
Valor-P ³	p < 0.0001	
Tiempo al primer uso de una nueva terapia antineoplásica		
Número de eventos (%)	142 (15.2)	226 (48.3)
Mediana, meses (95% CI) ¹	39.6 (37.7, NR)	17.7 (16.2, 19.7)
Cociente de riesgos (95% CI) ²	0.21 (0.17, 0.26)	
Valor-P ³	p < 0.0001	

NR = No se obtuvo.

1. Según los cálculos de Kaplan-Meier.
2. El cociente de riesgos se obtiene a partir de un modelo estratificado de regresión de Cox (siendo el tratamiento la única covariable) por el tiempo de duplicación del PSA y uso anterior o concurrente de un agente dirigido al hueso. El cociente de riesgos es relativo al placebo < 1 a favor de la enzalutamida.
3. El Valor-P se obtiene en una prueba estratificada del orden logarítmico por tiempo de duplicación del PSA (< 6 meses, ≥ 6 meses) y uso anterior o concurrente de un agente dirigido al hueso (sí, no).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida sin metástasis en el estudio PROSPER (análisis por intención de tratar)



La sobrevida global se evaluó en dos análisis provisionales especificados: el primero en el momento del MFS final (n = 165) [HR = 0,80 (IC del 95%: 0,58, 1,09), p = 0,1519], y el segundo análisis provisional (n = 288) [HR = 0,83 (IC del 95%: 0.65, 1.06), p = 0.1344]. La mediana no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento y ninguno de los análisis mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento.

Enzalutamida demostró una demora estadísticamente significativa en el tiempo transcurrido hasta el inicio del uso de la quimioterapia citotóxica por primera vez [HR: 0.38 (95% CI: 0.28, 0.51), p < 0.0001]. La mediana del tiempo hasta el primer uso de la quimioterapia citotóxica no se obtuvo (NR) (95% CI: 38.1, NR) en el grupo de enzalutamida frente a 39.7 meses (95% CI: 38.9, 41.3) en el grupo de placebo.

Enzalutamida mostró una mejora estadísticamente significativa en la sobrevida sin quimioterapia en comparación con el tratamiento con placebo [HR: 0.50 (95% CI: 0.40, 0.64), p < 0.0001]. La mediana de la sobrevida sin quimioterapia fue de 38.1 (95% CI: 37.7, NR) en el grupo de enzalutamida frente a 34.0 meses (95% CI: 30.3, 39.7) en el grupo de placebo.