

Agentes biológicos aprobados y en desarrollo clínico para el tratamiento de la dermatitis atópica

S. Otero Torres¹, E. Serra Baldrich², N. Padullés Zamora^{1,3}, A. Suárez-Lledó Grande^{1,3}, E. Santacana Juncosa^{1,3}, D. Comas Sugrañes¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ²Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ³Programa de Farmacoterapia, Farmacogenética y Tecnología Farmacéutica. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad multifactorial, crónica, pruriginosa e inflamatoria de la piel. El estudio de su fisiopatología ha permitido el desarrollo de fármacos biológicos que actúan sobre las citocinas o mediadores implicados en la patogénesis de la DA. Actualmente está aprobado en Europa y EE.UU. el uso de dupilumab en DA moderada-grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico. Existen agentes biológicos en desarrollo clínico con dianas terapéuticas implicadas en la patogénesis de la DA, algunos de ellos con resultados prometedores.

Palabras clave: Dermatitis atópica, terapia dirigida, agentes biológicos.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, multifactorial, pruritic, inflammatory disease affecting the skin. Studies relating to its physiopathology have made it possible to develop biopharmaceuticals that act on cytokines and other mediators involved in the pathogenesis of AD. At present, dupilumab has been approved for use in Europe and the USA in cases of moderate-to-severe AD in adults that are candidates for systemic treatment. There are biological agents in clinical development which have therapeutic objectives based on the pathogenesis of AD, with some of these agents showing promising results.

Key words: atopic dermatitis, targeted therapy, biological agents.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad multifactorial, crónica, pruriginosa e inflamatoria de la piel^{1,2}, con un impacto significativo sobre la calidad de vida de los pacientes y cuidadores. Su incidencia es mayor durante la infancia, aunque también puede presentarse en la edad adulta, y actualmente su prevalencia está en aumento. Afecta al 15-30% de la población pediátrica y al 2-10% de la población adulta

en todo el mundo³. La prevalencia de la DA grave en adultos en España es del 0,08%⁴. Sus signos y síntomas habituales son el prurito, las lesiones eccematosas, la xerosis y la liquenificación de la piel.

La etiología de esta patología es incierta y continúa siendo objeto de estudio, aunque se han identificado determinados factores implicados: genéticos, ambientales, inmunológicos y constitucionales^{5,6}. La patogénesis de la DA se caracteriza por una alteración de la ba-

Conflictos de interés

El autor primer firmante del manuscrito de referencia, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Correspondencia:

S. Otero Torres. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Correo electrónico: sotero@bellvitgehospital.cat

rrera epidérmica y de las vías inmunológicas. Se produce un desequilibrio en el proceso de diferenciación de los linfocitos T, que da lugar a un predominio de linfocitos Th2. Éstos son productores de distintas interleucinas (IL), entre las que se incluyen IL-4 e IL-13, ambas con un papel clave en la respuesta inflamatoria de la DA. Además, se produce un aumento de la producción de inmunoglobulina (Ig) E, por activación de linfocitos B, que constituye un elemento fundamental en las reacciones alérgicas. Este aumento en la secreción de IL provoca finalmente una mayor captación de células inflamatorias en la dermis/epidermis, y todo ello desencadena la aparición de los signos y síntomas típicos de la DA. Para evaluar la DA se utilizan diferentes escalas de medida de la actividad de la enfermedad que son de utilidad para evaluar la eficacia de los tratamientos en fase de desarrollo clínico, entre las que destacan las siguientes: Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Eccema Area and Severity Index (EASI), Investigator's Global Assessment (IGA) Scale y Escala Numérica para la Evaluación del Prurito (NRS)².

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de la DA incluyen la aplicación de medidas de carácter no farmacológico (evitar los desencadenantes, modificaciones del estilo de vida) y el tratamiento tópico antiinflamatorio; en algunos casos, puede ser necesaria la aplicación de fototerapia^{2,7}. La mayoría de los pacientes con DA responden adecuadamente a estos tratamientos. En los pacientes no respondedores, las opciones terapéuticas se limitan al tratamiento con inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, corticoterapia), asociados a importantes efectos adversos.

Para evaluar la necesidad de tratamiento inmunosupresor sistémico se debe tener en cuenta no solo la gravedad de afectación por la DA, sino también otros aspectos, como la calidad de vida del paciente y el estado general de salud de forma individualizada^{2,7,8}. Entre ellos destacan los siguientes: a) considerar diagnósticos alternativos o concomitantes; b) optimizar el tratamiento tópico y/o fototerapia; c) realizar el diagnóstico y tratar cualquier infección; d) asegurar una educación sanitaria adecuada para evitar los agentes desencadenantes y el manejo de la enfermedad, y e) calcular el impacto de la DA en la calidad de vida⁷. Los

pacientes candidatos a tratamiento sistémico son los que presentan una DA moderada-grave (moderada: SCORAD >14 o EASI 7,1-21; grave: SCORAD >40 o EASI 21,1-50)^{1,5-8}.

El mayor conocimiento de la fisiopatología de la DA ha permitido el desarrollo de fármacos biológicos que actúan directamente sobre las citocinas o mediadores implicados en la patogenia de esta enfermedad, modulando su número, actividad o función, y/o reduciendo la inflamación asociada a ella⁵.

Agentes biológicos aprobados

Actualmente, sólo está aprobado en Europa y Estados Unidos el uso de dupilumab para la DA moderada-grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico⁶.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG4, que inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de tipo I (IL-4Rα/γc), así como la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα)⁹ (figura 1). En la DA, las IL-4 y IL-13 modulan la barrera epidérmica e inhiben la producción de péptidos antimicrobianos. La IL-4 estimula la producción de IgE por parte de las células B, y la expresión de IL-13 (citoquina potente estimuladora de la inflamación dérmica y la remodelación) se correlaciona con la severidad y los brotes de DA^{10,11}.

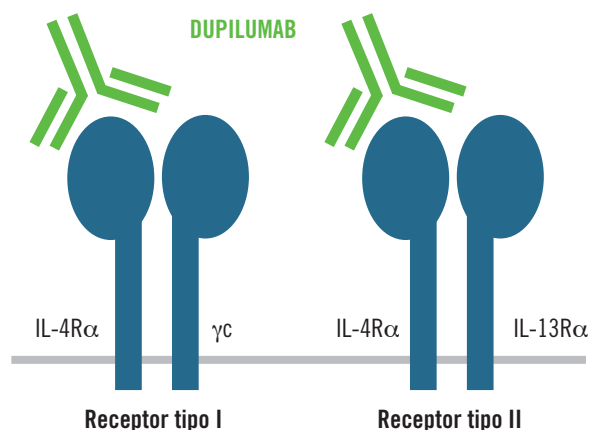


Figura 1. Mecanismo de acción de dupilumab. Inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de tipo I (IL-4Rα/γc), y la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα)

El régimen posológico consta de una dosis inicial de 600 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 300 mg cada 14 días por vía subcutánea, con o sin tratamiento coadyuvante con corticoides tópicos o con inhibidores tópicos de la calcineurina, aunque estos últimos se deben reservar solo para áreas problemáticas. Se debe considerar la suspensión del tratamiento si no hay respuesta una vez transcurridas 16 semanas desde el inicio¹². Cabe destacar que algunos pacientes con una respuesta parcial inicial pueden mejorar después de 16 semanas.

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de dupilumab en monoterapia o en combinación con tratamiento corticoideo tópico de potencia moderada en 4 ensayos clínicos: SOLO-1¹³, SOLO-2¹³, LIBERTY AD CHRONOS¹⁴ y LIBERTY AD CAFE¹⁵.

SOLO-1 y SOLO-2¹³ son ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, que incluyeron a 671 y 708 pacientes, respectivamente. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 en 3 grupos: placebo, dupilumab 300 mg cada 14 días y 300 mg cada 7 días durante 16 semanas. La variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación IGA de 0 o 1, con una reducción de ≥ 2 puntos frente a la puntuación basal y la proporción de pacientes, con una mejoría de un 75% en EASI (EASI-75) en la semana 16.

Los resultados obtenidos demostraron que los grupos en tratamiento con dupilumab presentaron una proporción significativamente mayor de pacientes con respuesta IGA 0 o 1, EASI-50, EASI-75, EASI-90 y/o mejoría de más de 4 puntos en la NRS comparado con placebo. Entre las variables secundarias evaluadas, también se observó en todos los grupos con dupilumab una mejoría significativa de la calidad de vida, calidad de sueño, ansiedad y depresión. En cuanto a la necesidad de medicación de rescate, únicamente el 13,1 y el 8,5% de los pacientes en el grupo de tratamiento con dupilumab recibieron tratamiento de rescate con corticoides del grupo III (potencia elevada), en comparación con el 34,2 y el 29,1% en el grupo placebo, respectivamente.

LIBERTY AD CHRONOS¹⁴ es un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 740 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados 3:1:3 en 3 grupos: dupilumab 300 mg a la semana, dupilumab 300 mg cada 14 días o placebo

durante 52 semanas. El objetivo principal fue determinar el porcentaje de pacientes que alcanzaron un IGA de 0 o 1 y ≥ 2 puntos de mejora en la semana 16 respecto al momento basal, además del EASI-75 en la semana 16 y la mejora de la puntuación máxima del prurito en la NRS.

Los resultados obtenidos en la semana 16 se mantuvieron hasta la semana 52. El 39% de los pacientes en tratamiento con dupilumab alcanzaron un IGA 0 o 1, en comparación con el 12% en el grupo placebo. El 64-69% de los pacientes en tratamiento con dupilumab obtuvieron un EASI-75, frente al 23% en el grupo placebo. Respecto a la NRS, el 51-59% de los pacientes en tratamiento con dupilumab alcanzaron una puntuación ≥ 4 , frente al 20% en el grupo placebo. El 52% de los pacientes del grupo placebo requirió tratamiento de rescate, en comparación con el 16-17% de los grupos dupilumab quincenal-semanal. En cuanto a la necesidad de medicación de rescate, sólo el 8,2% de los pacientes en el grupo de dupilumab recibieron tratamiento de rescate con corticoides del grupo III, en comparación con el 28,3% en el grupo placebo.

El estudio LIBERTY AD CAFE¹⁵ es un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a 325 pacientes durante 32 semanas, en el que se evalúa la eficacia de dupilumab con corticoterapia coadyuvante. Se aleatorizaron los pacientes 1:1:1 en 3 grupos: dupilumab 300 mg cada 2 semanas, dupilumab 300 mg semanal y placebo combinado con corticoterapia tópica. En la semana 16, el porcentaje de pacientes que alcanzaron EASI-75 fue significativamente superior en los grupos de tratamiento (62,6 y 59,1%, respectivamente, frente al 29,6% obtenido en el grupo control); asimismo, se observaron diferencias significativas en los objetivos secundarios (EASI-50, EASI-90, SCORAD). El promedio del prurito según la NRS y distintos aspectos relacionados con la calidad de vida también mejoraron respecto a placebo. El 2,8% de los pacientes en el grupo de dupilumab recibieron tratamiento de rescate con corticoides del grupo III, en comparación con el 10,2% en el grupo placebo.

Cabe destacar que en 2019 se han publicado los resultados de un estudio retrospectivo y multicéntrico en una cohorte francesa para evaluar la eficacia y la se-



III CONVOCATORIA DE PREMIOS SEFH/ROVI

al Desarrollo en
Farmacia Hospitalaria

¡F enhorabuena a los premiados!

La **SEFH** junto con **Laboratorios Farmacéuticos ROVI**, con el objetivo de contribuir al desarrollo de la Farmacia Hospitalaria en España, ha llevado a cabo la **III Convocatoria de los Premios SEFH/ROVI al desarrollo en Farmacia Hospitalaria**, donde el Comité Evaluador hace públicos los 3 proyectos ganadores:



Premio. Dotación Económica 5.000€

Título del proyecto: "TTPHARMACY"

Centro: Hospital Reina Sofía de Córdoba

Autora principal: Beatriz Isla Tejera



Premio. Dotación Económica 5.000€

Título del proyecto: "ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE CUATRO FORMULACIONES LÍQUIDAS ORALES PEDIÁTRICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RARAS"

Centro: Hospital Universitario Virgen de Macarena, Sevilla

Autor principal: Vicente Merino Bohórquez



Premio. Dotación Económica 5.000€

Título del proyecto: "REPERCUSIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO"

Centro: Hospital Costa del Sol, Málaga

Autora principal: Margarita Garrido Siles



Patrocinado por:



Investigamos
para crecer en salud

La entrega oficial del premio tuvo lugar el 19 de octubre de 2019, durante la Clausura del 64 Congreso SEFH

guridad de dupilumab en la DA moderada-grave en la práctica clínica real. Se incluyeron 241 pacientes con un periodo de seguimiento de 3 meses. La variable principal fue el SCORAD al tercer mes comparado con el basal, y como variable secundaria se evaluó de la misma forma la diferencia de EASI, así como los efectos adversos observados. Las medianas (IQR) de SCORAD y EASI al tercer mes fueron significativamente inferiores en comparación con las basales: 25 (21) frente a 56 (27,4) ($p < 10^{-9}$), y 4,1 (6,8) frente a 17,9 (15,4) ($p < 10^{-9}$), respectivamente. En cuanto a los efectos adversos, el 38,2% de los pacientes desarrollaron conjuntivitis y la proporción de eosinofilia durante el seguimiento (57%) fue superior a la basal (33,7%). Veintisiete pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento con dupilumab por presentar efectos adversos asociados¹⁶ (tabla 1).

Los resultados en el perfil de seguridad de dupilumab son favorables tanto a corto como a medio plazo. Los efectos adversos más frecuentes son: reacción en el lugar de la inyección, cefalea, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis, nasofaringitis, herpes oral, conjuntivitis y blefaritis⁶. En los estudios SOLO-1 y SOLO-2¹³, la incidencia de efectos adversos fue simi-

lar en todos los grupos, aunque los más descritos fueron las exacerbaciones de la DA y la nasofaringitis. En el estudio LIBERTY AD CHRONOS¹⁴, la tasa de efectos adversos y la discontinuación del tratamiento fueron mayores en el grupo placebo con corticoides tópicos. En el estudio LIBERTY AD CAFE¹⁵, el grupo placebo presentó un mayor número de infecciones de la piel y exacerbaciones de la DA, mientras que los grupos de dupilumab presentaron mayor incidencia de conjuntivitis.

La incidencia de conjuntivitis asociada a dupilumab fue objeto de estudio por Akinlade et al., mediante una revisión de los resultados de 11 ensayos clínicos publicados. En el análisis se confirmó que la incidencia de conjuntivitis en los pacientes con DA tratados con dupilumab fue mayor (8,6-22,1%) que en los pacientes tratados con placebo (2,1-11,1%) en todos los estudios, excepto en el SOLO-CONTINUE. Las diferencias no fueron significativas entre los pacientes tratados con dupilumab semanal frente a los tratados con dupilumab quincenal¹⁷. En el estudio de una cohorte francesa en la práctica real se pone de manifiesto una mayor frecuencia de conjuntivitis (38,2%) en comparación con los resultados de los ensayos clínicos¹⁶.

Tabla 1

Variables principales de los estudios SOLO-1, SOLO-2, LIBERTY AD CHRONOS y LIBERTY AD CAFE

Estudio	SOLO-1		SOLO-2		LIBERTY AD CHRONOS (semana 16)		LIBERTY AD CAFE	
Grupo de tratamiento	Dupilumab 300 mg/ 2 semanas	Placebo	Dupilumab 300 mg/ 2 semanas	Placebo	Dupilumab 300 mg/ 2 semanas	Placebo	Dupilumab 300 mg/ 2 semanas	Placebo
N.º de pacientes	224	224	236	233	106	315	107	108
IGA 0/1 disminución de ≥ 2 puntos respecto al valor basal, n (%)	85 (37,9)	23 (10,3)	84 (36,1)	20 (8,5)	41 (38,7)	39 (12,4)	43 (40,2)	15 (13,9)
EASI-75, n (%)	115 (51,3)	33 (14,7)	103 (44,2)	28 (11,9)	73 (68,9)	73 (23,3)	67 (62,6)	32 (29,6)
Disminución en la NRS ≥ 4 puntos respecto al valor basal, n (%)	87 (40,8)	26 (12,3)	81 (36)	21 (9,5)	60 (58,8)	59 (19,7)	43 (45,7)	13 (14,3)

EASI: Eccema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment Scale; NRS: Escala Numérica para la Evaluación del Prurito.

Los factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de conjuntivitis son la DA más grave, la historia previa de conjuntivitis y las concentraciones elevadas de determinados biomarcadores. Se desconoce el mecanismo por el cual se produce la conjuntivitis, aunque pueden estar asociadas las comorbilidades oculares, muy prevalentes en los pacientes con DA. Se recomiendan la realización del diagnóstico definitivo y el seguimiento por parte de un oftalmólogo¹⁸.

Agentes biológicos en desarrollo clínico

Tal como se ha comentado con anterioridad, gracias al estudio sobre la patogenia de la DA se han obtenido nuevas dianas terapéuticas prometedoras que interfieren en determinadas vías inflamatorias involucradas en la sintomatología de esta patología, que actualmente se encuentran en fase de investigación. Entre ellas se encuentran los agentes anti-IL-12/IL-23p40 (ustekinumab), anti-IL-17A (secukinumab), anti-IL-31RA (nemolizumab), *anti-thymus stromal lymphopoietin* (TSLP) (tezepelumab), anti-IL-33 (etokimab), anti-IL-22 (fezakinumab), anti-IgE (omalizumab), anti-IL-13 (lebrikizumab y tralokinumab), anti-IL-5 (mepolizumab) y anti-IL-19⁶.

Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1k, que se une a la subunidad p40 de IL-12 e IL-23¹⁹. La eficacia de ustekinumab en pacientes con DA moderada-grave resistente al tratamiento convencional se ha evaluado en 2 ensayos clínicos en fase II, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo^{19,20}.

En uno de los estudios se reclutaron 33 pacientes y se aleatorizaron 1:1 en 2 grupos: placebo-ustekinumab o ustekinumab-placebo, administrados en las semanas 0, 4, 16, 20 y 32; en la semana 16, ambos grupos recibieron ustekinumab, y en las administraciones posteriores se cambió el agente (ustekinumab/placebo) en cada grupo. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con SCORAD-50, aunque sí se observó una mayor tasa de respuesta en los grupos de ustekinumab en las semanas 12, 16 y 20. En cuanto a la respuesta epidérmica, se observó una regulación rápida y a largo plazo en los grupos que iniciaron ute-

kinumab, y el perfil molecular/transcriptoma mostró una modulación genética temprana con mejorías progresivas y sostenidas¹³. En el otro estudio se reclutaron 79 pacientes japoneses con DA grave/muy grave, en los que no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de cambio en EASI en la semana 12 ni en las variables secundarias. En este estudio se describe un fenotipo mixto de pacientes, en el que se produce un aumento de la activación Th17, hiperplasia y paraqueratosis (frecuentes en la psoriasis), manteniendo el desequilibrio Th2 característico de la DA. Si este fenotipo mixto se reproduce en otras poblaciones, los pacientes podrían ser candidatos a recibir ustekinumab²⁰.

Estos resultados clínicos no estadísticamente significativos se podrían deber al uso de corticoides tópicos en todos los grupos (incluido el de placebo) y a la administración de dosis insuficientes de ustekinumab para esta indicación.

Secukinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 con actividad anti-IL17A. La eficacia de secukinumab en la DA está actualmente en fase de investigación²¹⁻²³.

Un estudio piloto en fase II²¹, aleatorizado y doble ciego, realizado en 41 pacientes, evaluó la eficacia de secukinumab 300 mg comparado con placebo, cuyos resultados están pendientes de publicación. En otro estudio en fase II se evalúan la eficacia y la seguridad de secukinumab 300 mg comparado con placebo durante 16 semanas, aunque aún se encuentra en proceso de reclutamiento²².

Se ha publicado un caso clínico²³ en el que se ha observado un beneficio clínico con secukinumab 300 mg en un paciente adulto con DA no respondedor a diversos tratamientos tópicos y sistémicos, incluida ciclosporina. Los resultados en la semana 16 mostraron una mejora en la puntuación del SCORAD (disminución de 84,5 a 28,2), así como una mejoría del eritema y del prurito.

MOR106-p

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano anti-IL17C. Su eficacia en la DA se evaluó en un ensayo en fase I, aleatorizado, doble ciego y controlado con

placebo: los pacientes (n= 25) fueron aleatorizados a 3 cohortes de tratamiento (1, 4 y 10 mg/kg) frente a placebo, con una administración semanal durante 4 semanas. En la semana 4, el 83% de los pacientes incluidos en las cohortes de tratamiento alcanzaron una respuesta EASI-50 que se mantuvo durante más de 2 meses²⁴.

Nemolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado con actividad contra el receptor A de la IL-31 (IL-31RA).

Su eficacia se ha evaluado en 2 ensayos clínicos. En un ensayo en fase I/Ib aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con una dosis única s.c. de fármaco o placebo, en la semana 4 se observó en el 50% de los pacientes tratados con nemolizumab una reducción significativa del prurito medido mediante la Pruritus Visual Analog Scale (VAS) frente al 20% de los pacientes en el grupo placebo; asimismo, se redujeron la alteración del sueño y el uso de corticoterapia tópica (hidrocortisona)²⁵. En otro estudio en fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se reclutaron 216 pacientes con DA moderada-grave no controlada con tratamiento tópico. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1:1 en 4 grupos para recibir nemolizumab en diferentes regímenes posológicos (0,1, 0,5 y 2 mg/kg cada 4 semanas) o placebo. En la semana 12 los resultados mostraron una mejoría significativa del prurito, medido con la escala VAS, dosis-dependiente: el 43,7% de los pacientes en el grupo de 0,1 mg/kg, el 59,8% en el de 0,5 mg/kg y el 63,1% en el de 2 mg/kg, frente al 20,9% en el grupo placebo. La reducción en EASI fue de -23, -42,3 y -40,9% en los pacientes tratados con 0,1, 0,5 y 2 mg/kg de nemolizumab, respectivamente, frente a -26,6% en el grupo placebo. La superficie corporal afectada fue de -7,5, -20 y -19,4% en los grupos con nemolizumab (0,1, 0,5 y 2 mg/kg, respectivamente) frente a -15,7% en el grupo placebo. La tasa de interrupción del tratamiento fue equivalente en todos los grupos, y la dosis acumulada de glucocorticoides fue menor en los grupos con nemolizumab. En el estudio de extensión de 52 semanas, los resultados se mantuvieron o mejoraron en todos los grupos de tratamiento con respecto a los obtenidos en la semana 12²⁶.

Tezepelumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano con actividad contra el receptor TSLP.

Su eficacia en la DA se ha evaluado en un estudio en fase IIa²⁷, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron 113 pacientes. Los pacientes se aleatorizaron en 2 grupos 1:1 a recibir tezepelumab 280 mg y placebo cada 2 semanas con un corticoide tópico. Los resultados en las semanas 12 y 16 muestran una superioridad en la respuesta EASI-50/75/90 y SCORAD-50/75 en el grupo tratado con tezepelumab, aunque no fue estadísticamente significativa. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta IGA en la semana 16 (el 20 frente al 12%) entre ambos grupos.

Etokimab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL33. La eficacia de etokimab en la DA se ha evaluado en 2 ensayos en fase II. En uno de ellos²⁸ se reclutaron 12 pacientes con DA moderada-grave no controlada con corticoides tópicos, a los que se administró una dosis única de placebo (día -7) seguida de una dosis única de etokimab 300 mg (día 1). Todos los pacientes alcanzaron una respuesta EASI-50 el día 57 o antes. Otro estudio en fase IIb²⁹, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, está en fase de reclutamiento. En él se pretende evaluar el porcentaje de variación de EASI en pacientes con DA moderada-grave en tratamiento con etokimab frente a placebo.

Fezakinumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano anti-IL-22. Su eficacia en la DA moderada-grave fue evaluada en un estudio en fase IIa aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se reclutaron 60 pacientes³⁰. El grupo de tratamiento recibió 600 mg de fezakinumab (día 0) seguido de 300 mg (semanas 2, 4, 6, 8 y 10). En las semanas 12 y 20 se registró una disminución en el SCORAD estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento, en comparación con el grupo placebo ($18,8 \pm 2,9$ frente a $11,7 \pm 3,9$; $p=0,049$). La diferencia en el porcentaje de pacientes que alcanzaron SCORAD-50/-30 no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos. La mejoría en

la puntuación IGA fue significativamente superior en el grupo de tratamiento respecto a placebo en la semana 16. En el subgrupo de DA grave, la disminución del SCORAD ($27,4 \pm 3,9$ frente a $11,5 \pm 5,1$; $p=0,010$), el porcentaje de respuesta SCORAD-50 (el 45 frente al 16,7%; $p=0,139$) y SCORAD-30 (el 65 frente al 16,7%; $p=0,012$) fueron mayores.

Recientemente, se ha demostrado que existe una expresión selectiva del receptor de IL-22 en las células epiteliales, por lo que los autores proponen una estratificación de pacientes por expresión basal de citocinas para seleccionar a aquellos que se podrían beneficiar de un agente anti-IL-22³¹.

Omalizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 humanizado que evita la interacción de la IgE con sus receptores mediante su unión a la región constante de la IgE soluble o unida a la membrana de células B.

Los resultados obtenidos en los estudios de eficacia de omalizumab en la DA son contradictorios y difíciles de comparar. Aunque en la mayoría de ellos se observa un cierto beneficio clínico, en otros estudios no se observa ninguna mejoría. Hasta ahora se han publicado los resultados de 2 ensayos clínicos aleatorizados³² que incluyeron a 17 pacientes y 8 estudios observacionales³³ sobre la eficacia de omalizumab 150 mg cada 4 semanas y 375 mg cada 14 días durante 16-51 semanas, con un total de 125 pacientes. En los 2 ensayos clínicos³² que evaluaron la respuesta SCORAD-75 e IGA 0 o 1, los resultados no demostraron superioridad de omalizumab frente a placebo. En 6 estudios observacionales se vio una reducción media en el SCORAD del 31% en 69 pacientes tratados con omalizumab; en los otros 2 estudios, el 57% de 7 pacientes alcanzaron IGA 0 o 1, y el 95% de 21 pacientes alcanzaron una respuesta IGA moderada. Una revisión sistemática reciente de omalizumab en la DA refiere que menos del 50% de los pacientes tratados presentó una mejoría clínica significativa³³.

La gran variabilidad en la respuesta a omalizumab da lugar a que algunos autores sugieran la existencia de subgrupos de pacientes, y que probablemente se podrían beneficiar del tratamiento los que presenten

un componente de urticaria³³. Otros factores que favorecen una buena respuesta son la ausencia de mutaciones en el gen de la filagrina (proteína intracelular) y las bajas elevaciones de la IgE total en suero³⁴.

Actualmente se encuentra en fase de investigación el anticuerpo monoclonal humanizado ligelizumab, que presenta un mecanismo de acción similar a omalizumab pero con una unión al dominio C3 de IgE de mayor afinidad.

Lebrikizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-13, que bloquea su unión a un receptor heterodimérico IL-13R α 1 e IL4R α 2.

Se ha evaluado su eficacia en un estudio en fase II, aleatorizado y comparado con placebo, en 209 pacientes con DA moderada-grave³⁵. Tras 2 semanas de tratamiento con corticoterapia tópica (hidrocortisona), los pacientes fueron aleatorizados en 4 grupos: lebrikizumab 125 mg/4 semanas, dosis única de 125 mg, dosis única de 250 mg o placebo durante 12 semanas. Los resultados del porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta EASI-50 en la semana 12 demuestran una superioridad significativa en el grupo de lebrikizumab 125 mg/4 semanas frente a placebo (el 82,4 frente al 62%). También fue superior el tratamiento con lebrikizumab en la respuesta SCORAD-50 y el área de superficie corporal; sin embargo, son necesarios más estudios con dosis superiores de fármaco y dosis de choque para establecer conclusiones al respecto³⁵.

Tralokinumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano IgG4 anti-IL-13, que bloquea su unión a las subunidades IL-13R α 1 e IL-13R α 2.

Se han publicado los datos de eficacia de un estudio en fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 204 pacientes con DA moderada-grave. Los resultados de tralokinumab 300 mg cada 2 semanas frente a placebo muestran una mejora significativa en el EASI-50 y EASI-75 en el grupo de tralokinumab (el 73,4 y el 42,5%, respectivamente) frente a placebo (el 51,9 y el 15,5%, respectivamente). El uso concomitante de glucocorticoides tópicos en ambos grupos podría ser un factor de confusión

que justificaría el porcentaje elevado de respuesta en el grupo placebo³⁶.

Se está evaluando la eficacia de tralokinumab en distintos regímenes posológicos en monoterapia en la DA moderada-severa comparado con placebo en 3 estudios en fase III (ECZTRA 1, 2 y 3) durante 52 semanas de tratamiento³⁷⁻³⁹.

Mepolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que actúa sobre la IL-5 humana inhibiendo su bioactividad mediante el bloqueo de la unión de la IL-5 a la cadena alfa del complejo receptor de IL-5, expresado en la superficie celular del eosinófilo. La IL-5 es la citoquina principalmente responsable del crecimiento, la diferenciación, el reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. En la DA es frecuente que los eosinófilos circulantes estén elevados, por lo que un fármaco anti-IL-5 podría ser una opción terapéutica⁴⁰.

Su eficacia se evaluó en un estudio aleatorizado, controlado con placebo en 40 pacientes con DA moderada-severa. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos a recibir mepolizumab en 2 únicas dosis de 750 mg semanales y placebo. La diferencia en la puntuación de la escala IGA no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos, lo que podría deberse a que la evaluación de la eficacia tras 2 únicas dosis de mepolizumab no proporciona el tiempo suficiente para la disminución de los eosinófilos en la piel. Existe otro estudio en fase de reclutamiento, fase 2, multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en grupos paralelos, en el que los pacientes recibirán 4 dosis totales de mepolizumab s.c. (100 mg cada 4 semanas durante 12 semanas, con seguimiento a las 16 semanas)⁴¹.

Evaluación de la seguridad

En cuanto al perfil de seguridad de estos agentes biológicos en fase de desarrollo clínico, los datos publicados son similares en todos ellos. Entre los efectos adversos más frecuentes destacan los siguientes: nasofaringitis, exacerbación de la DA, diarrea, infección del tracto respiratorio superior y reacción en el lugar de inyección.

Conclusiones

La terapia con agentes biológicos en la DA moderada-grave es una opción terapéutica prometedora, ya que proporciona al paciente un tratamiento dirigido e individualizado con un mejor perfil de efectos adversos.

Actualmente está aprobado en Europa y Estados Unidos el uso de dupilumab para la DA moderada-grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico. Es un antagonista del receptor IL-4 que inhibe la señalización de IL-4 e IL-13. Además, existen diversos agentes biológicos en fase de desarrollo clínico con distintas dianas terapéuticas implicadas en la patogenia de la DA, algunos de ellos, como tralokinumab, lebrikizumab, nemolizumab o fezakinumab, con resultados de eficacia positivos en ensayos clínicos. ■

Bibliografía

1. Serra-Baldrich E, De Frutos JO, Jáuregui I, Armario-Hita JC, Silvestre JF, Herraez L, et al. Changing perspectives in atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol*. 2018; 46: 397-412.
2. Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19(2): 145-165 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29098604>
3. Klonowska J, Gleń J, Nowicki RJ, Trzeciak M. New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. New therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10) [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30304837>
4. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Sánchez L, Sastre J. Prevalence of severe atopic dermatitis in adults in 3 areas of Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28: 195-197.
5. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children (II). *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018; 32(6): 850-878.
6. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Ortega-Martell JA, Zubeldia IA. New and potential treatments for atopic dermatitis: biologicals and small molecules. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019; 19(3): 18
7. Eichenfield LF, Stein Gold LF. Systemic therapy of atopic dermatitis: welcome to the revolution. *Semin Cutan Med Surg*. 2017; 36 Supl 4: 103-105 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29659645>
8. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1): 1-11 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30612663>
9. Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, Beck K, Liao W, Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccines Immunother*. 2019; 15(9): 2.129-2.139.

10. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, De Benedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(3) Supl 2.
11. May RD, Fung M. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease. *Cytokine*. 2015; 75(1): 89-116 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26255210>
12. Dupilumab, a monoclonal antibody for atopic dermatitis: a review of current literature (PubMed, NCBI) [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27223113>
13. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016; 375(24): 2.335-2.348 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27690741>
14. Blauvelt A, De Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Supplementary appendix (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389(10086): 2.287-2.303.
15. De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol*. 2018; 178(5): 1.083-1.101.
16. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz J-D, Reguiai Z, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81(1): 143-151 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30825533>
17. Akinlade B, Guttman-Yassky E, De Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019; 181(3): 459-473.
18. Aszodi N, Thureau S, Seegräber M, De Bruin-Weller M, Wollenberg A. Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis. *J German Soc Dermatol*. 2019; 17: 488-491.
19. Khattri S, Brunner PM, Garcet S, Finney R, Cohen SR, Oliva M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2017; 26(1): 28-35.
20. Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, Murata Y, Shiraishi A, Tamamura R, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Br J Dermatol*. 2017; 177(2): 419-427 [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28338223>
21. Secukinumab for treatment of atopic dermatitis [full text view]. *ClinicalTrials.gov* [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594098>
22. Investigation of efficacy of secukinumab in patients with moderate to severe atopic dermatitis [full text view]. *ClinicalTrials.gov* [consultado el 27 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568136>
23. Noda S, Hashim PW, Khattri S, Shroff A, Guttman-Yassky E. 224 successful use of secukinumab in an Asian patient with severe refractory atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2016; 136(5): 40S.
24. Thaçi D, Constantin MM, Rojkovich B, Timmis H, Klöpfer P, Härtle S, et al. MOR106, an anti-IL-17C mAb, a potential new approach for treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: phase 1 study disclosures. *Prof Thaci*. 2018.
25. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2016; 174(2): 296-304 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26409172>
26. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(4): 1.121-1.130.e7 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29753033>
27. Simpson EL, Parnes JR, She D, Crouch S, Rees W, Mo M, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(4): 1.013-1.021 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30550828>
28. Ogg G. Proof-of-concept phase-2a clinical trial of ANB020 (anti-IL-33 antibody) in the treatment of moderate-to-severe adult atopic dermatitis. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress*, 29 de mayo de 2018. 2019 [consultado en diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.anaptybio.com/wp-content/uploads/ANB020-Graham-Ogg-EAACI-052918.pdf>
29. A study investigating the efficacy, safety, and PK profile of ANB020 administered to adult subjects with moderate-to-severe AD [full text view]. *ClinicalTrials.gov* [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03533751?term=etokimab&age=12>
30. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: a randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(5): 872-881.e6.
31. Brunner PM, Pavel AB, Khattri S, Leonard A, Malik K, Rose S, et al. Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1): 142-154 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30121291>
32. Hotze M, Baurecht H, Rodríguez E, Chapman-Rothe N, Ollert M, Fölster-Holst R, et al. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy*. 2014; 69(1): 132-135 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24111531>
33. Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature.



CURADONA 100 mg/ml

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO CURADONA 100 mg/ml solución cutánea Povidona iodada. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Curadona 100 mg/ml solución cutánea. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada mililitro de solución contiene: Povidona (DOE) iodada...100 mg. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución cutánea de color marrón. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas** Antiséptico de la piel de uso general en: pequeñas heridas y cortes superficiales, quemaduras leves o rozaduras. En envases clínicos: Antiséptico y desinfectante de uso general. En el ámbito hospitalario, indicado como antiséptico del campo operatorio, zonas de punción, heridas, quemaduras y material quirúrgico. Dermatitis microbianas y micóticas. Desinfección por irrigación de zonas sépticas corporales: peritono, pleura, huesos. **4.2. Posología y forma de administración.** Aplicar una pequeña cantidad directamente sobre la zona afectada, de 2 a 3 veces al día. Uso cutáneo Lavar y secar la zona afectada antes de aplicar el producto. **4.3. Contraindicaciones** No administrar el producto en los siguientes casos: • Hipersensibilidad a productos o medicamentos iodados o a alguno de los excipientes de este medicamento. • Neonatos (0 a 1 mes). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo** -Debe evitarse el uso regular o prolongado de este producto, especialmente en pacientes con: • quemaduras que afecten a más del 20% de la superficie corporal • heridas grandes o abiertas • insuficiencia hepática • fallo renal • trastornos tiroideos • tratamiento establecido con litio. En los casos en que resulte necesaria una utilización prolongada de povidona iodada o deba ser aplicada en quemaduras o en áreas extensas de la piel, deberán realizarse pruebas de la función tiroidea. -No calentar el producto antes de su utilización. -Evitar el contacto con los ojos, oídos y otras mucosas. -La utilización en niños menores de 30 meses, si fuese indispensable, se limitará a una aplicación breve y poco extensa, seguida de un enjuague con agua estéril. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No aplicar povidona iodada al mismo tiempo que otros productos que contengan: -derivados mercuriales, ya que éstos reaccionan con el yodo formando compuestos que son irritantes. -tiosulfato de sodio, ya que se inactivan ambos productos antes de ejercer su acción. Se debe evitar el uso prolongado de povidona iodada en pacientes que se encuentren en terapia simultánea con litio. Interferencias con pruebas de diagnóstico: La absorción, a través de la piel intacta o dañada, del iodo contenido en la povidona iodada puede interferir en los resultados de las pruebas de la función tiroidea. Pueden obtenerse falsos positivos en varios tipos de pruebas para la detección de sangre oculta en heces u orina. **4.6. Embarazo y lactancia** Debe evitarse el uso continuado de povidona iodada en áreas extensas de la piel, en mujeres embarazadas o en período de lactancia, ya que el iodo absorbido puede atravesar la barrera placentaria así como excretarse por la leche materna, por lo que podría llegar a producir hipotiroidismo transitorio en el feto o en el lactante, especialmente si el uso tiene lugar durante el período perinatal de mujeres que residen en zonas con déficit nutricional de iodo. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria** No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas** Durante el período de utilización de la povidona iodada, se han notificado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud: raramente reacciones cutáneas locales, como irritación local, prurito o quemazón. La aplicación de povidona iodada sobre heridas extensas, quemaduras o durante tiempo prolongado, puede producir efectos sistémicos adversos, tales como acidosis metabólica, hipernatremia y trastornos de la función renal, hepática y tiroidea (especialmente en niños). En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, deben notificarse a los sistemas de Farmacovigilancia y, en caso necesario, suspender el tratamiento. **4.9. Sobredosis** Con el uso excesivo de povidona iodada, raramente se puede producir irritación de la piel. Pero si esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento, lavar la zona afectada con abundante agua y aplicar antiinflamatorios de uso tópico (incluidos los corticoides). Una exposición continua y prolongada al iodo puede producir bocio, hipotiroidismo o hipertiroidismo. En casos de ingestión accidental de grandes cantidades de povidona iodada, pueden producirse: dolor abdominal, diarrea, fiebre, náuseas, vómitos, acidosis metabólica e hipernatremia, así como una alteración de las funciones renales, hepáticas y tiroideas. En estos casos, si el paciente está consciente, deberá ingerir leche cada 15 minutos para aliviar la irritación gástrica. Además, con el fin de absorber la povidona iodada remanente, habrá que administrarle una solución de almidón, preparada adicionando 15 mg de almidón de maíz o 15 mg de harina sobre 500 ml de agua. Si el paciente sufre daño esofágico no se podrá efectuar el lavado o la emesis. Se puede recurrir a la aplicación de otras medidas de apoyo para el mantenimiento de las funciones vitales, como la administración de oxígeno para mantener la respiración y la administración de antihistamínicos, epinefrina o corticosteroides para el tratamiento de la anafilaxia. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1. Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: dermatológicos. Antisépticos y desinfectantes: productos de iodo. Povidona iodada Código ATC: D08AG02 La povidona iodada es un antiséptico de amplio espectro, con actividad antibacteriana (bactericida), antifúngica (fungicida), antiviral, antiprotzoaria y esporicida. Se trata de un complejo molecular de iodo con povidona. El complejo, como tal, carece de actividad hasta que se va liberando el iodo, verdadero responsable del efecto antiséptico. La dilución incrementa el proceso de liberación de iodo. El iodo actúa mediante reacciones de óxido-reducción, alterando muchas moléculas biológicamente importantes, como glucosa, almidón, glicoles, lípidos, aminoácidos, proteínas, etc. La acción bactericida se manifiesta rápidamente (en unos segundos o minutos). En este proceso, el iodo se transforma en yoduro, que es microbiológicamente inactivo. El iodo tiene el espectro antimicrobiano más amplio conocido. No se ha detectado la aparición de cepas microbianas resistentes. Su actividad microbicida se mantiene en presencia de sangre, pus, suero y en tejido necrótico por lo que mantiene su actividad en caso de infecciones en cavidades sépticas corporales, como en pleura, peritono, hueso y vejiga. La actividad antimicrobiana de la povidona iodada se ve afectada por el pH del medio, siendo óptima en condiciones ácidas. **5.2. Propiedades farmacocinéticas** En el uso cutáneo, la absorción a través de la piel del iodo que contiene la povidona iodada resulta mínima, siendo eliminado de forma inalterada por la orina. La absorción del iodo es mayor en la aplicación vaginal y en piel lesionada. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad** En diferentes estudios de toxicidad aguda se han determinado los valores de DL50 para la povidona iodada. Por vía oral, se han encontrado valores entre 210 mg de iodo/kg en ratón y 1300 mg de iodo/kg en rata. Por vía intraperitoneal, el valor umbral interespecie (ratón, rata, perro) se encuentra próximo a 25 mg de iodo/kg. La liberación gradual del iodo libre de la povidona iodada explica la menor toxicidad de ésta frente al iodo en el uso cutáneo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Relación de excipientes** • Glicerol • Alquiléter polioxietileno • Fosfato disódico • Ácido cítrico • Hidróxido sódico • Agua purificada **6.2 Incompatibilidades** No aplicar povidona iodada conjuntamente con derivados mercuriales, por el riesgo de que se produzcan compuestos cáusticos. Al ser el iodo un oxidante, no se debe administrar conjuntamente con aquellas sustancias con las que presente incompatibilidad química como los compuestos orgánicos que en contacto con povidona iodada pueden sufrir oxidación y en consecuencia, transformarse en sustancias inactivas. El iodo es inactivado por el tiosulfato de sodio, y por la acción de la luz, el calor y el pH alcalino. **6.3 Período de validez** El período de validez es de 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Normales. Almacenar en lugar fresco. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente** Envases de polipropileno de 30 y 60 ml y de polietileno de alta densidad de 250 y 500 ml. Envases clínicos de 10 botellas de 250 y 500 ml. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales, o se procederá a su devolución a la farmacia. **7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LAINCO, S.A. Avda. Bizet, 8-12 08191 Rubí (Barcelona) ESPAÑA **8 NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 63.031 **9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 8.5.00 **10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** agosto 2009.

Int J Dermatol. 2017; 56(1): 18-26 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27337170>

34. Deleanu D, Nedelea I. Biological therapies for atopic dermatitis: an update (review). Exp Ther Med. 2019; 17(2): 1.061-1.067.
35. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taieb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: a randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). J Am Acad Dermatol. 2018; 78(5): 863-871.e11 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29353026>
36. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JL, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143(1): 135-141.
37. Tralokinumab monotherapy for moderate to severe atopic dermatitis-ECZTRA 2 (ECZema TRAlokinumab Trial nº. 2) [full text view]. ClinicalTrials.gov [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03160885>
38. Tralokinumab monotherapy for moderate to severe atopic dermatitis-ECZTRA 1 (ECZema TRAlokinumab Trial nº. 1) [full text view]. ClinicalTrials.gov [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03131648>
39. Tralokinumab in combination with topical corticosteroids for moderate to severe atopic dermatitis-ECZTRA 3 (ECZema TRAlokinumab Trial nº. 3) [full text view] ClinicalTrials.gov [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363854>
40. Lee DE, Clark AK, Tran KA, Shi YY. New and emerging targeted systemic therapies: a new era for atopic dermatitis. J Dermatol Treat. 2018; 29: 364-374.
41. Boguniewicz M. Biologic therapy for atopic dermatitis: moving beyond the practice parameter and guidelines. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(6): 1.477-1.487 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122151>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de enzalutamida. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de enzalutamida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. **Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película.** Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo, con el grabado "E 40". **Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película.** Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo, con el grabado "E 80". **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Xtandi está indicado para: • El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo*. • El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. • 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 Xtandi a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo más cerca posible a la hora habitual. Si un paciente olvida la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual. Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2 , y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado. *Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8.* Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8 (ver sección 4.5). *Personas de edad avanzada.* No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. *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 la sección 4.4). *Insuficiencia renal.* No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. 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 no es relevante. *Forma de administración.* Xtandi se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir, triturar ni masticar; se deben tragar enteros con 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 5.1. Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.6 y 5.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Riesgo de crisis epilépticas. El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas (ver sección 4.8). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso. *Síndrome de encefalopatía posterior reversible.* Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Xtandi (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Xtandi en los pacientes que desarrollen SEPR. *Uso concomitante con otros medicamentos.* Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchos enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Xtandi se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del 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 Xtandi a estos pacientes. El tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi. *Uso con quimioterapia.* No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección 4.5); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel. Reacciones 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 faringeo. **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 gemfibrozil (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la C_{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_{máx} disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozil) 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_{máx} se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la C_{máx} se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inhibidores del CYP3A4. *Inductores del CYP2C8 y CYP3A4.* Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la C_{máx} no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4. Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos. *Inducción enzimática.* Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchos enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucuroniltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores también, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples drogas (MRP2, por sus siglas en inglés), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19. La administración simultánea de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1. En un ensayo clínico en pacientes con CPRC metastásico, Xtandi (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) = 0,882 (IC 90%: 0,767, 1,02)], mientras que la C_{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). • Antiépilépticos (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico). • Antipsicóticos (p. ej. haloperidol). • Antitrombóticos (p. ej. acenocumarol, warfarina, clopidogrel). • Betabloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol). • Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo). • Glucósidos cardíacos (p. ej. digoxina). • Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisolona). • Antivirales frente al VIH (p. ej. indinavir, ritonavir). • Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem). • Inmunosupresores (p. ej. tacrolimus). • Inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol). • Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina). • Medicamentos tiroideos (p. ej. levotiroxina). Puede que todo el potencial de inducción de enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento, al alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de enzalutamida, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días), 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_{máx} de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la C_{máx} disminuyó un 18%. El AUC y la C_{máx} de cafeína disminuyeron un 11% y un 4% respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Xtandi. *Sustratos del gp-P.* Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. El efecto de enzalutamida sobre sustratos del gp-P no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de uso clínico, enzalutamida puede ser un inductor del gp-P mediante activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos del gp-P (p. ej. colchicina, dabigatán etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran simultáneamente con Xtandi 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 privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Xtandi con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir *Torsades de pointes*, tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4). *Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida.* Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, Xtandi se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. No hay datos relativos al uso de Xtandi en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada (ver las secciones 4.3 y 5.6). *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. Embarazo. Enzalutamida no está indicado en mujeres. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.3 y 5.6). 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. Fertilidad. Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos. 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Xtandi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es 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, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, trastorno cognoscitivo y neutropenia. Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,4% 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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 del sistema 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, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognoscitivo, crisis epiléptica* No conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica† 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 la administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	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 cardiopatías isquémicas”, 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 13 (0,4%) de los 3.179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que un paciente (0,1%) que recibía 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 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses. Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios *in vitro* que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA. Cardiopatía isquémica. En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron cardiopatía isquémica el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TDA. 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: 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. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido. Acetato succinato de hipromelosa. Celulosa microcristalina. Sílice coloidal anhidra. Croscarmelosa sódica. Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Hipromelosa. Talco. Macrogol (8000). Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro amarillo (E172). 5.2 Incompatibilidades. No procede. 5.3 Periodo de validez. 3 años. 5.4 Precauciones especiales de conservación. No requiere condiciones especiales de conservación. 5.5 Naturaleza y contenido del envase. Comprimidos recubiertos con película de 40 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blíster de PVC/PCTFE/aluminio con 28 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 112 comprimidos recubiertos con película (4 estuches). Comprimidos recubiertos con película de 80 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blíster de PVC/PCTFE/aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 56 comprimidos recubiertos con película (4 estuches). 5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Xtandi no lo deben manipular otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores, y en especial mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas. Los comprimidos recubiertos con película no se deben 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. 6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62. 2333 BE Leiden. Países Bajos. 7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. EU/1/13/846/002 (comprimidos recubiertos con película 40 mg). EU/1/13/846/003 (comprimidos recubiertos con película 80 mg). 8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. Fecha de la primera autorización: 21/Junio/2013. Fecha de la última renovación: 08/Febrero/2018. 9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. 10/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. 10. PRESENTACIONES Y PRECIO. Xtandi 40 mg, 112 comprimidos recubiertos con película. PVL: 3.173,33 €. PVP: 3.229,24 €. PVP. IVA (4%): 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. Xtandi 80 mg, 56 comprimidos recubiertos con película no está comercializado en España. OTRAS PRESENTACIONES: Xtandi 40 mg, 112 cápsulas blandas. PVL: 3.173,33 €. PVP: 3.229,24 €. PVP. IVA (4%): 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. Para más información consulte la Ficha Técnica completa en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es/cima

* Indicación pendiente de Precio y Financiación por el Sistema Nacional de Salud.

V3_Octubre2018