

XTANDI

(enzalutamida)

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de

Medicamentos Ltda.

cápsulas gelatinosas moles

40 mg

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

XTANDI[®]
(enzalutamida)

APRESENTAÇÕES

XTANDI é fornecido em cápsulas gelatinosas moles contendo 40 mg de enzalutamida e está disponível nas seguintes apresentações:

- Embalagem com 120 cápsulas, inseridas em 30 bolsas contendo 01 blíster de 04 cápsulas cada.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

- Cada cápsula gelatinosa mole contém 40 mg de enzalutamida.

Excipientes: caprilcaproil macrogol glicéridos, butil-hidroxianisol (E320), butil-hidroxitolueno (E321), gelatina, sorbitol, solução de sorbitano, glicerol, dióxido de titânio (E171), água purificada, tinta farmacêutica (etanol, acetato de etila, propilenoglicol, óxido de ferro (E172), acetato ftalato de polivinila, álcool isopropílico, macrogol 400, solução de amônia).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

XTANDI é indicado para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica.

XTANDI é indicado para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que tenham recebido terapia com docetaxel.

2. RESULTADOS DA EFICÁCIA

Eficácia clínica e segurança

A eficácia da enzalutamida foi estabelecida em dois estudos clínicos de Fase 3, multicêntricos, randomizados e controlados por placebo [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] de pacientes com câncer de próstata metastático e progressivo que não responderam à terapia de privação de andrógeno [análogo do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) ou após orquiectomia bilateral]. O estudo PREVAIL incluiu pacientes não tratados previamente com quimioterapia, enquanto o estudo AFFIRM incluiu pacientes que já haviam recebido docetaxel anteriormente. Todos os pacientes continuaram com o análogo de LHRH ou realizaram orquiectomia bilateral prévia. Enzalutamida foi administrada por via oral na dose diária de 160 mg no grupo de tratamento ativo. Em ambos os estudos clínicos, os pacientes do grupo controle receberam placebo e foram autorizados a tomar prednisona (a dose máxima diária permitida foi de 10 mg de prednisona ou outro equivalente), embora não fosse obrigatório. Alterações da concentração sanguínea de PSA nem sempre indicam benefício clínico de forma independente. Portanto, em ambos os estudos recomendou-se que os pacientes mantivessem seus tratamentos do estudo até que os critérios de descontinuação fossem atingidos, conforme especificado abaixo para cada um dos estudos.

Estudo MDV3100-03 (PREVAIL) (pacientes não tratados previamente com quimioterapia)

Foi randomizado, em distribuição de 1:1, um total de 1.717 pacientes assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, não tratados previamente com quimioterapia, para receber enzalutamida por via oral na dose de 160 mg, uma vez ao dia (N = 872), ou placebo por via oral, uma vez ao dia (N = 845). Foi permitida a inclusão de pacientes com doença visceral, pacientes com histórico de insuficiência cardíaca leve a moderada (NYHA Classes 1 ou 2) e pacientes em uso de medicações associadas à diminuição do limiar convulsivo. Foi administrada pelo menos uma medicação concomitante conhecida por diminuir o limiar convulsivo em 52,5% dos pacientes no grupo de tratamento com enzalutamida, em comparação com 45,9% dos pacientes do grupo tratado com placebo. Foram excluídos pacientes com histórico de convulsão ou alguma condição que pudesse predispor à convulsão e pacientes com dor moderada ou grave decorrente do câncer de próstata. O tratamento do estudo continuou até a progressão da doença (evidência de progressão radiográfica, evento relacionado ao esqueleto ou progressão clínica) e o início de quimioterapia citotóxica ou de algum agente em investigação, ou até toxicidade inaceitável. Os dados demográficos dos pacientes e as características basais da doença foram equilibrados entre os grupos de tratamento. A idade mediana foi 71 anos (variação 42-93) e a distribuição racial foi de 77% caucasianos; 10% asiáticos; 2% negros e 11% outras raças ou desconhecido. Sessenta e oito por cento dos pacientes apresentavam índice de desempenho ECOG 0 e 32% dos pacientes apresentavam ECOG 1. A avaliação basal da dor foi de 0-1 (assintomático) em 67% dos pacientes e de 2-3 (ligeiramente sintomático) em 32% dos pacientes, conforme definido pelo Inventário Breve de Dor - Forma Abreviada (pior dor relatada pelo paciente ao longo das 24 horas anteriores, em escala de 0 a 10). Aproximadamente 45% dos pacientes apresentaram doença mensurável nos tecidos moles ao ingressar no estudo, e 12% dos pacientes tinham metástases viscerais (pulmão e/ou fígado). Os desfechos coprimários de eficácia foram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS). Além dos desfechos coprimários, o benefício também foi avaliado usando o tempo até o início de quimioterapia citotóxica, melhor resposta global nos tecidos moles, tempo até o primeiro evento relacionado ao esqueleto, resposta do PSA (diminuição \geq 50% em relação ao valor basal), tempo até progressão do PSA e tempo até a degradação da pontuação total do questionário de qualidade de vida FACT-P (Avaliação Funcional de Terapia de Câncer - Próstata). A progressão radiográfica foi avaliada com uso de estudos de imagens sequenciais de acordo com os critérios definidos pelo Grupo de Trabalho dos Ensaios Clínicos de Câncer da Próstata 2 (PCWG2 - Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) (para lesões ósseas) e/ou com os critérios dos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST v 1.1) (para lesões em tecidos moles). A análise da rPFS utilizou revisões centrais das avaliações radiográficas da progressão. Durante a análise interina pré-especificada para sobrevida global, o tratamento com enzalutamida demonstrou melhora estatisticamente significativa na sobrevida global comparada com o placebo, com redução do risco de morte em 29,4% [RR = 0,706; (IC 95%: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. No momento da análise interina, haviam falecido 27,6% (241 de 872) dos pacientes tratados com enzalutamida, em comparação com 35,4% (299 de 845) dos pacientes tratados com placebo. A sobrevida global mediana estimada foi de 32,4 meses (IC 95%: 30,1, não alcançada) nos pacientes tratados com enzalutamida e 30,2 meses (IC 95%: 28,0, não alcançada) nos pacientes com placebo (Tabela 1 e Figuras 1 e 2). Além disso, 40,3% dos pacientes tratados com enzalutamida e 70,6% dos pacientes tratados com placebo receberam terapias subsequentes com demonstração de benefício quanto à sobrevida.

Os resultados de uma análise de sobrevida global exploratória atualizada realizada antes do cruzamento dos pacientes para o tratamento aberto com enzalutamida, que incluíram 116 eventos adicionais, foram consistentes com a análise interina (Tabela 1 e Figura 1).

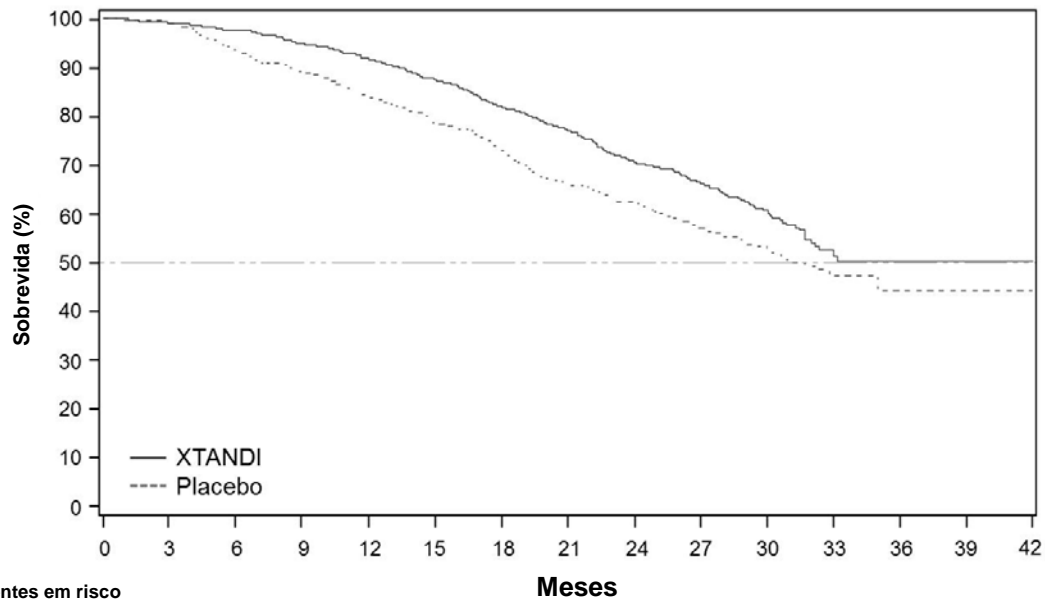
Tabela 1: Sobrevida Global de Pacientes Tratados com Enzalutamida ou Placebo no estudo PREVAIL (Análise por Intenção de Tratar)

	Enzalutamida (N = 872)	Placebo (N = 845)
Análise interina pré-especificada		
Número de óbitos (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediana, meses (IC 95%)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
Valor-p ^a	< 0,0001	
Razão de risco (IC 95%) ^b	0,71 (0,60, 0,84)	

^a Valor-p é derivado de um teste de log-rank não estratificado.

^b A razão de risco é derivada de um modelo de risco proporcional não estratificado. Uma razão de risco < 1 favorece a enzalutamida. NR, não alcançado.

Figura 1: Curvas de Sobrevida Global de Kaplan-Meier no estudo PREVAIL (Análise por Intenção de Tratar)



Pacientes em risco

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
XTANDI	872	863	850	824	798	758	699	608	397	270	154	47	6	1	0
Placebo	845	835	782	745	702	657	604	500	343	223	127	38	3	1	0

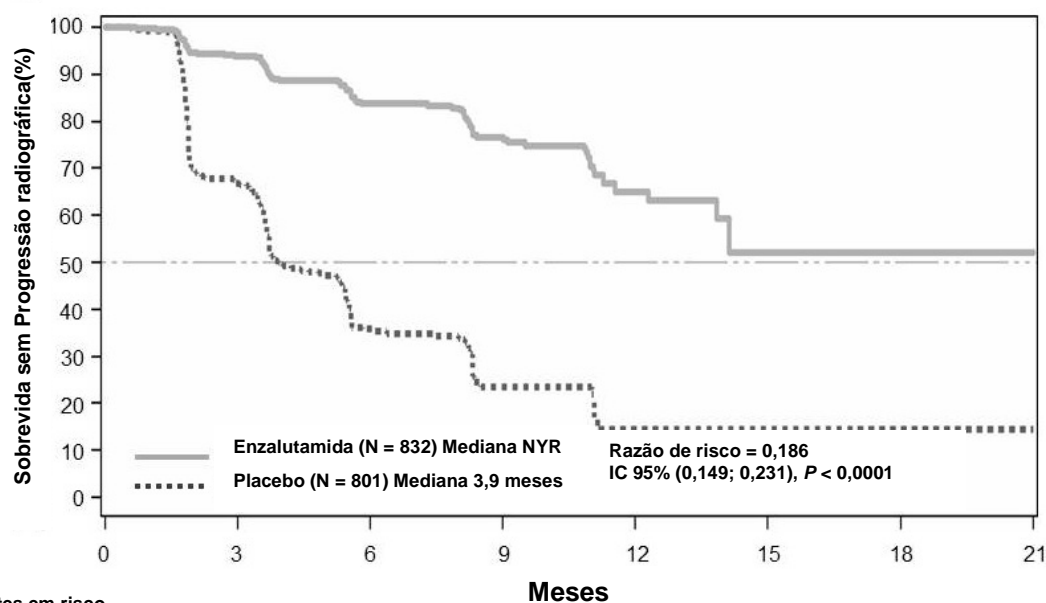
Figura 2: Sobrevida Global por Subgrupo: Razão de Risco e Intervalo de Confiança de 95% no Estudo PREVAIL (Análise por Intenção de Tratar)

Subgrupo	Número de Pacientes Enzalutamida/Placebo	Razão de Risco para Óbito (IC 95%)
Todos os Pacientes	872/845	0,71 (0,60; 0,84)
Idade < 75	555/553	0,77 (0,62; 0,96)
Idade ≥ 75	317/292	0,60 (0,47; 0,79)
Status de Desempenho ECOG = 0	584/585	0,70 (0,56; 0,87)
Status de Desempenho ECOG = 1	288/260	0,69 (0,53; 0,90)
Valor PSA de Referência (ng/mL) ≤ Mediano (49,60)	420/440	0,78 (0,58; 1,05)
Valor PSA de Referência (ng/mL) > Mediano (49,60)	452/404	0,61 (0,49; 0,75)
Valor de LDH de Referência (ng/mL) ≤ Mediano (185)	443/423	0,57 (0,43; 0,76)
Valor de LDH de Referência (ng/mL) > Mediano (185)	428/421	0,80 (0,65; 0,99)
Pontuação Total de Gleason ao Diagnóstico ≤ 7	414/385	0,66 (0,51; 0,85)
Pontuação Total de Gleason ao Diagnóstico ≥ 8	424/423	0,77 (0,60; 0,97)
Doença Visceral Pulmonar e/ou Hepática na Triagem – Sim	98/106	0,82 (0,55; 1,23)
Doença Visceral de Pulmonar e/ou Hepática na Triagem – Não	774/739	0,69 (0,57; 0,83)

Favorece Enzalutamida Favorece Placebo

Durante a análise pré-especificada de rPFS, foi demonstrada melhora estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento com redução de 81,4% do risco de progressão radiográfica ou morte [RR = 0,186 (IC 95%: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. Cento e dezoito (14%) dos pacientes tratados com enzalutamida e 321 (40%) dos pacientes tratados com placebo apresentaram um evento. A mediana de rPFS não foi alcançada (IC 95%: 13,8, não alcançada) no grupo de pacientes tratados com enzalutamida e foi de 3,9 meses (IC 95%: 3,7; 5,4) no grupo de pacientes com placebo (Figuras 3). Foi observado um benefício consistente quanto a rPFS em todos os subgrupos pré-especificados de pacientes (ex., idade, desempenho do ECOG de referência, PSA e LDH de referência, pontuação de Gleason ao diagnóstico e doença visceral na triagem). Uma análise do seguimento pré-especificado de rPFS com base na avaliação do investigador da progressão radiográfica demonstrou melhora estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento, com redução de 69,3% no risco de progressão radiográfica ou morte [RR = 0,307 (IC 95%: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. A rPFS mediana foi de 19,7 meses no grupo enzalutamida e de 5,4 meses no grupo placebo.

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Global Livre de Progressão Radiográfica no estudo PREVAIL (Análise por Intenção de Tratar)



Pacientes em risco

Enzalutamida	832	514	256	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

No momento da análise primária havia 1.633 pacientes randomizados.

Além dos desfechos coprimários de eficácia, também foram demonstradas melhoras estatisticamente significativas nos seguintes desfechos prospectivamente definidos.

O tempo mediano até início da quimioterapia citotóxica foi de 28,0 meses para pacientes recebendo enzalutamida e de 10,8 meses para pacientes recebendo placebo (RR = 0,350; IC 95%: [0,303; 0,403]; $p < 0,0001$).

A proporção de pacientes tratados com enzalutamida com doença mensurável na avaliação basal do estudo que tiveram uma resposta objetiva dos tecidos moles foi de 58,8% (IC 95%: 53,8; 63,7) em comparação com 5,0% (IC 95%: 3,0; 7,7) dos pacientes

que receberam placebo. A diferença absoluta na resposta objetiva dos tecidos moles entre enzalutamida e placebo foi de 53,9% (IC 95%: 48,5%; 59,1%; $p < 0,0001$). Respostas completas foram relatadas em 19,7% dos pacientes tratados com enzalutamida, em comparação com 1,0% dos pacientes tratados com placebo, e respostas parciais foram relatadas em 39,1% dos pacientes tratados com enzalutamida, contra 3,9% dos pacientes tratados com placebo.

A enzalutamida diminuiu significativamente o risco do primeiro evento relacionado ao esqueleto em até 28% [RR = 0,718 (IC 95%: 0,610; 0,844), valor- $p < 0,0001$]. Um evento relacionado ao esqueleto foi definido como radioterapia ou cirurgia óssea para câncer de próstata, fratura patológica de osso, compressão da medula espinhal ou mudança de terapia antineoplásica para tratar a dor óssea. A análise incluiu 587 eventos relacionados ao esqueleto, dos quais 389 eventos (66,3%) foram de radiação óssea, 79 eventos (13,5%) foram de compressão da medula espinhal, 70 eventos (11,9%) foram de fratura patológica de osso, 45 eventos (7,6%) foram de mudança de terapia antineoplásica para tratar a dor óssea, e 22 eventos (3,7%) foram de cirurgia óssea.

Os pacientes que recebem enzalutamida demonstraram uma superioridade estatisticamente significativa na taxa de resposta total do PSA (definida como uma redução $\geq 50\%$ desde o basal), em comparação com os pacientes que receberam placebo, 78,0% *versus* 3,5% (diferença = 74,5%; $p < 0,0001$).

O tempo mediano para progressão do PSA de acordo com os critérios do PCWG2 foi de 11,2 meses para pacientes tratados com enzalutamida e de 2,8 meses para pacientes que receberam placebo [RR = 0,169, (IC 95%: 0,147; 0,195); $p < 0,0001$].

O tratamento com enzalutamida diminuiu o risco de degradação da avaliação FACT-P em 37,5% em comparação com o placebo ($p < 0,001$). O tempo mediano até a degradação da avaliação FACT-P foi de 11,3 meses no grupo enzalutamida e 5,6 meses no grupo de placebo.

Estudo CRPC2 (AFFIRM) (pacientes que receberam quimioterapia prévia)

A eficácia e segurança de enzalutamida em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração que tenham recebido docetaxel e estavam usando um análogo do LHRH ou que foram submetidos à orquiectomia, foram avaliados por um ensaio clínico de Fase 3, multicêntrico, controlado por placebo, randomizado. Um total de 1.199 pacientes foram randomizados em proporção 2:1 para receber tanto enzalutamida oralmente, em uma dose de 160 mg uma vez ao dia (N = 800), ou placebo uma vez ao dia (N = 399). Foi permitido, mas não exigido, que os pacientes tomassem prednisona. Os pacientes randomizados para cada unidade tinham que continuar o tratamento até a progressão da doença (definida como progressão confirmada por radiografia ou a ocorrência de um evento relacionado ao esqueleto) e iniciação de novo tratamento antineoplásico sistêmico, toxicidade inaceitável ou abstinência.

Os dados demográficos de pacientes e características de referência da doença a seguir foram equilibrados entre as unidades de tratamento. A idade média foi 69 anos (variação 41-92) e a distribuição racial foi 92,7% caucasianos; 3,9% negros; 1,1% asiáticos e 2,1% outras raças. O índice de desempenho do ECOG foi 0-1 em 91,5% dos pacientes e 2 em 8,5% dos pacientes; 28,4% tiveram um índice de Inventário Breve de Dor de ≥ 4 (média de pior dor relatada por paciente sobre as 24 horas anteriores calculada por 7 dias antes da randomização). A maioria (91,2%) dos pacientes tinham metástases nos ossos e 23,2% tinham comprometimento

visceral de pulmão e/ou fígado. Ao ingressar no estudo, 41% dos pacientes randomizados apresentaram apenas progressão do PSA, enquanto 59% dos pacientes apresentaram progressão radiográfica. Cinquenta e um (51%) dos pacientes estavam em uso de bisfosfonados no período basal.

A análise interina pré-especificada do protocolo após 520 óbitos demonstrou uma superioridade estatisticamente significativa na sobrevida global mediana em pacientes tratados com enzalutamida comparado com o placebo (Tabela 2 e Figura 4).

Tabela 2 Sobrevida Global de Pacientes Tratados com Enzalutamida ou Placebo no estudo AFFIRM (Análise por Intenção de Tratar)

	Enzalutamida (N = 800)	Placebo (N = 399)
Óbitos (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Sobrevida Mediana (meses) (IC 95%)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
Valor p ^a	< 0,0001	
Razão de risco (IC 95%) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

^a O valor p é derivado de um teste log-rank estratificado pelo status do índice de desempenho ECOG (0-1 vs. 2) e pontuação média de dor (< 4 vs. ≥ 4).

^b Razão de Risco é derivada de um modelo de risco proporcional estratificado. Razão de risco < 1 favorece enzalutamida.

Figura 4: Curvas de Sobrevida Global de Kaplan-Meier no estudo AFFIRM (Análise por Intenção de Tratar)

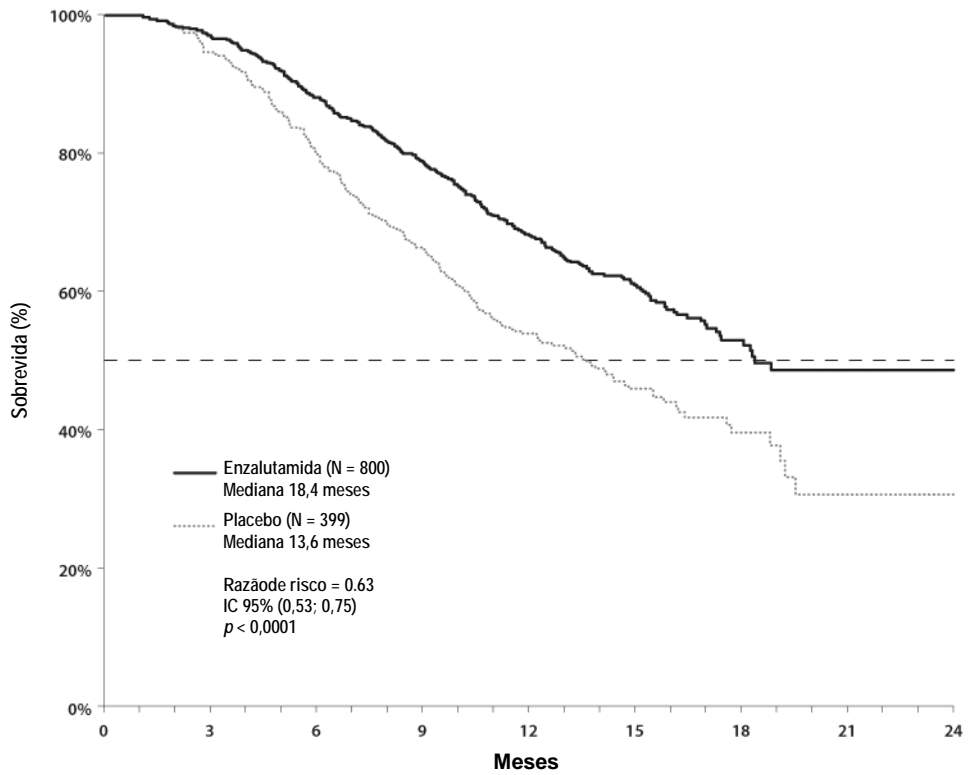
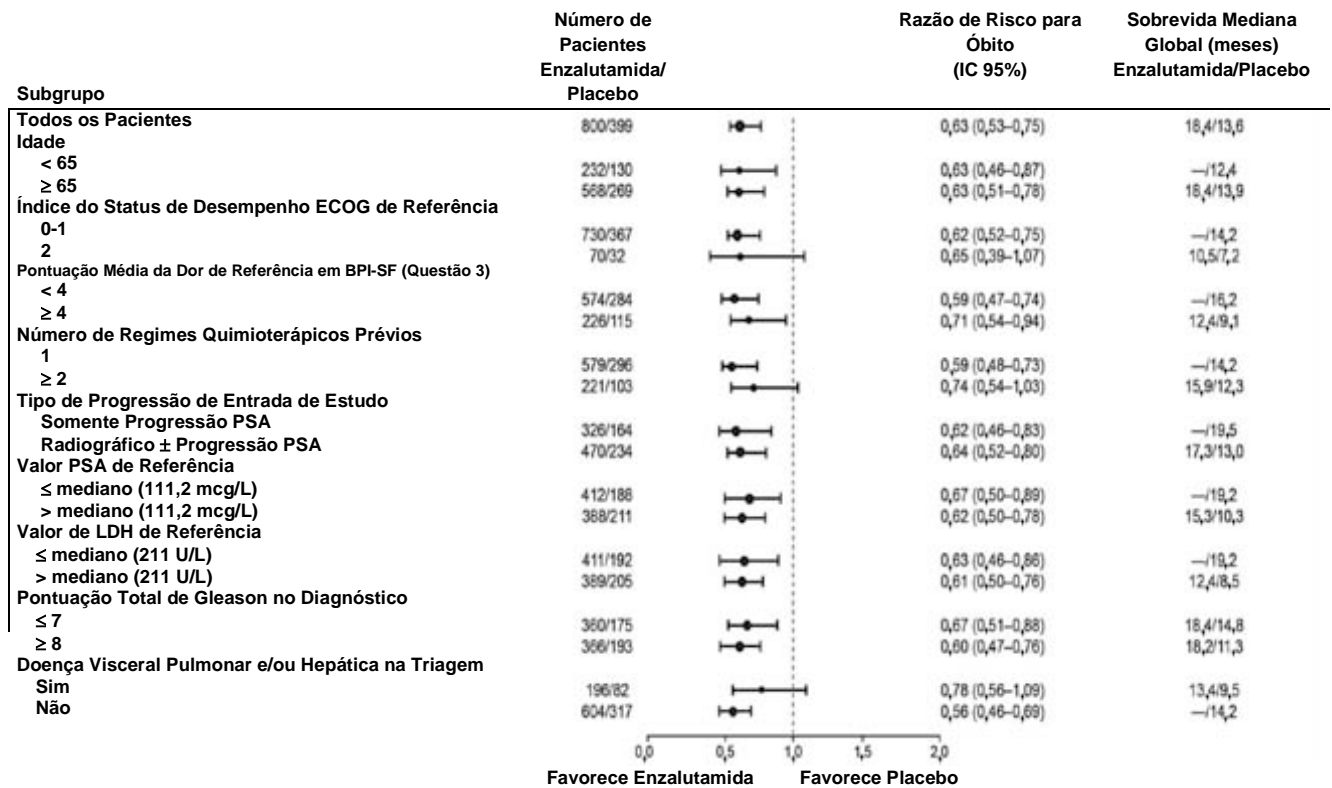


Figura 5: Sobrevida Global por Subgrupo no estudo AFFIRM – Razão de Risco e 95% de Intervalo de Confiança



Em adição ao aumento de sobrevida global, os principais desfechos secundários (progressão do PSA, sobrevida livre de progressão radiográfica e tempo até o primeiro evento relacionado ao esqueleto) favoreceram a enzalutamida e foram estatisticamente importantes após o ajuste para testagem múltipla como segue:

A sobrevida livre de progressão radiográfica, conforme avaliada pelo investigador utilizando o RECIST v 1.1 para tecidos moles, e o aparecimento de duas ou mais lesões ósseas em exame ósseo foi de 8,3 meses para pacientes tratados com enzalutamida e de 2,9 meses para pacientes que receberam placebo (RR = 0,404; IC 95%: [0,350; 0,466]; $p < 0,0001$). A análise envolveu 216 óbitos sem progressão documentada e 645 eventos documentados de progressão, dos quais 303 (47%) foram devido à progressão em tecidos moles, 268 (42%) foram devido à progressão de lesão óssea e 74 (11%) foram devido à ambos, progressão em tecidos moles e lesões ósseas.

A redução de PSA confirmada de 50% ou 90% foi de 54,0% e 24,8% para pacientes tratados com enzalutamida e 1,5% e 0,9% para pacientes que receberam placebo ($p < 0,0001$). O tempo mediano para progressão do PSA foi de 8,3 meses para pacientes tratados com enzalutamida e de 3,0 meses para pacientes que receberam placebo (RR = 0,248; IC 95%: [0,204; 0,303]; $p < 0,0001$).

O tempo mediano para o primeiro evento relacionado ao esqueleto (SER) foi de 16,7 meses para pacientes tratados com enzalutamida e de 13,3 meses para pacientes que receberam placebo (RR = 0,688; IC 95%: [0,566; 0,835]; $p < 0,0001$). Evento relacionado ao esqueleto foi definido como uma terapia de radiação ou cirurgia óssea, fratura patológica de osso, compressão da medula espinhal ou mudança de terapia antineoplásica para tratar a dor óssea. A análise envolveu 448 eventos relacionados ao esqueleto, dos quais 277 eventos (62%) foram de radioterapia óssea, 95 eventos (21%) foram de compressão da medula espinhal, 47 eventos (10%) foram de fratura patológica de osso, 36 eventos (8%) foram de mudança de terapia antineoplásica para tratar a dor óssea e 7 eventos (2%) foram de cirurgia óssea.

A eficácia de enzalutamida não foi estudada em pacientes que tenham recebido anteriormente o acetato de abiraterona.

A taxa de resposta para qualidade de vida (Avaliação Funcional de Terapia de Câncer – Próstata; FACT-P) foi 43,2% para pacientes tratados com enzalutamida e 18,3% para pacientes que receberam placebo ($p < 0,0001$).

A taxa de resposta radiográfica objetiva avaliada pelo investigador (definida como a soma das respostas total e parcial) entre pacientes tratados com enzalutamida foi 28,9% comparado com uma taxa de resposta objetiva de 3,8% para pacientes que receberam placebo ($p < 0,0001$).

O risco de progressão da dor foi reduzido em 44% para pacientes tratados com enzalutamida comparado aos pacientes que receberam placebo (RR = 0,56; IC 95%: [0,41; 0,78]; $p = 0,0004$). O tempo mediano para progressão da dor foi de 13,8 meses para pacientes que receberam placebo e não foi alcançado nos pacientes tratados com enzalutamida. A progressão da dor foi definida como um aumento acima do valor de referência na avaliação FACT-P da dor, confirmada por uma segunda avaliação consecutiva obtida 3 ou mais semanas depois.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Sabe-se que o câncer de próstata é sensível à andrógenos e responde à inibição de sinalização de receptor de andrógenos (RA). Apesar dos baixos ou mesmo imperceptíveis níveis de andrógeno sérico, a sinalização RA continua a promover a progressão da doença. A estimulação do crescimento das células do tumor via receptor de andrógeno exige localização nuclear e ligação ao DNA. A enzalutamida é um potente inibidor da sinalização do receptor de andrógenos que bloqueia vários passos no caminho da sinalização deste receptor. A enzalutamida inibe competitivamente a ligação dos andrógenos aos receptores dos mesmos, inibe a translocação nuclear de receptores ativados e inibe a associação do receptor de andrógenos ativados com o DNA mesmo no caso de superexpressão do receptor de andrógenos e nas células de câncer de próstata resistentes a antiandrógenos. O tratamento com enzalutamida diminui o crescimento das células de câncer de próstata e pode induzir a morte das células do câncer e a regressão do tumor. Em estudos pré-clínicos, a enzalutamida carece de atividade agonista do receptor de andrógenos.

Efeitos farmacológicos

O antígeno prostático específico (PSA) funciona como marcador biológico em pacientes com câncer de próstata. Em um estudo clínico Fase 3 de pacientes cuja quimioterapia anterior com docetaxel falhou, 54% dos pacientes tratados com enzalutamida, comparado a 1,5% de pacientes que receberam placebo, tiveram pelo menos uma redução de 50% do valor de referência dos níveis de PSA.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de enzalutamida foi avaliada em pacientes com câncer de próstata e em indivíduos saudáveis do sexo masculino. A meia-vida terminal média ($t_{1/2}$) para enzalutamida em pacientes após uma única dose oral é 5,8 dias (variação 2,8 a 10,2 dias) e o estado de equilíbrio é atingido em aproximadamente um mês. Com administração oral diária, a enzalutamida acumula aproximadamente 8,3 vezes relativo uma única dose. As variações diárias nas concentrações plasmáticas são baixas (taxa de máxima para mínima de 1,25). A depuração da enzalutamida ocorre principalmente via metabolismo hepático, produzindo um metabólito ativo que circula aproximadamente na mesma concentração da enzalutamida.

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de enzalutamida nos pacientes são observadas 1 a 2 horas após a administração. Com base em um estudo de equilíbrio de massa em humanos, a absorção oral de enzalutamida é estimada em pelo menos 84,2%. A enzalutamida não é um substrato dos transportadores de efluxo P-gp ou BCRP. No estado de equilíbrio, os valores de $C_{máx}$ médios para enzalutamida e seu metabólito ativo são 16,6 mcg/mL (CV 23%) e 12,7 mcg/mL (CV 30%), respectivamente.

Os alimentos não têm efeito clinicamente importante na absorção. Em ensaios clínicos, a enzalutamida foi administrada independentemente dos alimentos.

Distribuição

O volume aparente médio de distribuição (V/F) da enzalutamida em pacientes após uma dose única oral é 110 L (CV 29%). O volume de distribuição da enzalutamida é maior do que o volume de água corporal total, indicativo da extensiva distribuição extravascular. Estudos em roedores indicam que a enzalutamida e seu metabólito ativo podem atravessar a barreira hematoencefálica.

A enzalutamida é de 97% a 98% ligada às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. O metabólito ativo é 95% ligado às proteínas plasmáticas. Não houve deslocamento da ligação proteica *in vitro* entre enzalutamida e outros medicamentos altamente ligados (varfarina, ibuprofeno e ácido salicílico).

Metabolismo

A enzalutamida é extensivamente metabolizada. Existem dois principais metabólitos no plasma humano: N-desmetil enzalutamida (ativa) e um derivado do ácido carboxílico (inativo). A enzalutamida é metabolizada pelo CYP2C8 e, em menor grau, pelo CYP3A4/5 (verificar Seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), ambos os quais executam um papel na formação do metabólito ativo. A enzalutamida não é metabolizada por CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP2E1.

Estudos *in vitro* demonstram que a enzalutamida e/ou seu metabólito ativo são inibidores de CYP2C8 e CYP2C19, com menos efeitos inibidores no CYP2B6 e CYP2C9. Sob condições de uso clínico, a enzalutamida é um indutor moderado de CYP2C9 e CYP2C19 e não tem efeito clinicamente relevante sobre CYP2C8 (Seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Eliminação e excreção

A depuração aparente média (CL/F) da enzalutamida em pacientes varia de 0,520 e 0,564 L/h. O estado de equilíbrio com administração oral diária é atingido em cerca de 1 mês.

Após a administração oral de ¹⁴C-enzalutamida, 84,6% da radioatividade é recuperada 77 dias pós-dose: 71,0% é recuperado na urina (principalmente como o metabólito inativo, com quantidades residuais de enzalutamida e o metabólito ativo) e 13,6% é recuperado nas fezes (0,39% da dose como enzalutamida inalterada).

Dados *in vitro* indicam que a enzalutamida não é um substrato para o polipeptídeo de transporte de ânion orgânico 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 ou transportador de cátion orgânico 1 (OCT1), e a N-desmetil enzalutamida não é um substrato para a P-gp ou BCRP.

Dados *in vitro* indicam que a enzalutamida e seus principais metabólitos não inibem os seguintes transportadores em concentrações clinicamente relevantes: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ou OAT1.

Linearidade

Não foram observados grandes desvios da proporcionalidade da dose no intervalo de doses de 40 a 160 mg. No estado de equilíbrio, os valores de C_{\min} para enzalutamida e seu metabólito ativo em pacientes diferentes permaneceram constantes por mais de um ano de terapia crônica, demonstrando farmacocinética linear de tempo assim que o estado de equilíbrio é alcançado.

Populações especiais

Idosos

Dos 1.671 pacientes no estudo de Fase 3 que receberam enzalutamida, 1.261 pacientes (75%) tinham 65 anos ou mais e 516 pacientes (31%) tinham 75 anos ou mais. Não foi observado qualquer efeito da idade na farmacocinética da enzalutamida na população de análise farmacocinética. Entre pacientes idosos e mais jovens não foram observadas diferenças globais na segurança e na eficácia.

Pediátrica

Não há utilização relevante de enzalutamida na população pediátrica para a indicação de tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos.

Sexo

A enzalutamida não é indicada para uso em mulheres. A farmacocinética da enzalutamida em mulheres não foi avaliada.

Raça

A maioria dos pacientes nos estudos clínicos era caucasiana (> 84%). Com base nos dados farmacocinéticos de um estudo em pacientes japoneses com câncer de próstata, não houve diferença clinicamente significativa na exposição entre japoneses e caucasianos. Não existem dados suficientes para avaliar potenciais diferenças na farmacocinética da enzalutamida em outras raças.

Comprometimento renal

Não foi concluído nenhum estudo formal sobre comprometimento renal para enzalutamida. Pacientes com creatinina sérica > 177 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) foram excluídos dos ensaios clínicos. Com base na análise farmacocinética da população, não são necessários ajustes para pacientes com valores calculados de depuração de creatinina (CrCL) ≥ 30 mL/min (estimado pela fórmula Cockcroft & Gault). A enzalutamida não foi avaliada em pacientes com comprometimento renal grave ($\text{CRCL} < 30$ mL/min) ou doença renal em estágio final, sendo aconselhável cautela ao tratar esses pacientes. É improvável que a enzalutamida seja removida por hemodiálise intermitente ou diálise peritoneal ambulatorial contínua.

Comprometimento hepático

A farmacocinética da enzalutamida foi avaliada em sujeitos com comprometimento hepático basal leve ($N = 6$) ou moderado ($N = 8$) (Child-Pugh Classes A e B, respectivamente) e 14 sujeitos de controle pareado com função hepática normal. Após uma dose oral única de 160 mg de enzalutamida, os parâmetros de exposição para enzalutamida aumentaram em aproximadamente 24% e 29% em sujeitos com comprometimento hepático leve e moderado, respectivamente, comparado aos sujeitos de controle saudáveis.

Comprometimento hepático teve efeitos similares mínimos sobre a AUC do metabólito ativo. Em geral, os resultados indicam que não são necessários ajustes para pacientes com comprometimento hepático de referência leve ou moderado.

Foram excluídos dos ensaios clínicos pacientes com comprometimento hepático basal grave (Child-Pugh Classe C). É aconselhável cautela ao tratar esses pacientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

XTANDI é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes do medicamento e em mulheres que estejam ou possam ficar grávidas (consulte a Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de convulsões

Deve-se ter cautela na administração de XTANDI em pacientes com um histórico de convulsões ou outros fatores predisponentes incluindo, entre outros, lesão cerebral subjacente, derrame, tumores encefálicos primários ou metástases encefálicas, ou alcoolismo. Além disso, o risco de convulsões pode ser aumentado em pacientes recebendo medicações concomitantes que reduzam o limiar convulsivo.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível

Houve relatos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) em pacientes recebendo XTANDI. PRES é uma doença neurológica rara e reversível que pode apresentar sintomas com rápida evolução, incluindo convulsões, dor de cabeça, confusão, cegueira e outros distúrbios visuais e neurológicos, com ou sem hipertensão associada. Um diagnóstico de PRES requer confirmação por exame de imagem cerebral, preferencialmente por ressonância magnética (RM). Recomenda-se a descontinuação do XTANDI em pacientes que desenvolvam PRES.

Comprometimento renal

É necessária cautela em pacientes com comprometimento renal grave, já que XTANDI não foi avaliado nestas populações de pacientes.

Comprometimento hepático

É necessário cuidado em pacientes com comprometimento hepático grave, já que XTANDI não foi avaliado nestas populações de pacientes.

Doença cardiovascular recente

Os estudos de fase 3 excluíram pacientes com infarto recente do miocárdio (nos últimos 6 meses) ou angina instável (nos últimos 3 meses), insuficiência cardíaca de classe III ou IV segundo a New York Heart Association (NYHA), salvo se fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) \geq 45%, bradicardia ou hipertensão não controlada. Isso deve ser considerado se Xtandi for prescrito a esses pacientes.

Terapia de privação de andrógenos pode prolongar o intervalo QT

Em pacientes com histórico ou fatores de risco para prolongamento do intervalo QT, e em pacientes recebendo medicamentos concomitantes que possam prolongar o intervalo QT, os médicos devem avaliar a relação risco-benefício, incluindo o potencial para torsade de pointes, antes de iniciar terapia com XTANDI.

Uso com quimioterapia

A segurança e a eficácia do uso concomitante de XTANDI com quimioterapia citotóxica não foram definidas. A coadministração de enzalutamida não tem efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de docetaxel endovenoso; contudo, não se pode excluir um aumento na ocorrência de neutropenia induzida por docetaxel.

Excipientes

XTANDI contém sorbitol (E420). Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar XTANDI.

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade manifestadas por sintomas incluindo, entre outros, edema da língua, dos lábios e da faringe foram observadas com enzalutamida.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

Devido ao risco de convulsões associado ao uso de XTANDI, os pacientes devem ser informados do risco de dirigir ou usarem quaisquer ferramentas ou máquinas nas quais a perda súbita de consciência possa causar danos graves à eles ou à outras pessoas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Contracepção em homens e mulheres

É desconhecida a presença de XTANDI ou seus dos metabólitos no sêmen. Durante e após 3 meses de tratamento com XTANDI, é necessário o uso de preservativo se o paciente mantiver atividade sexual com uma mulher grávida. Se o paciente mantiver atividade sexual com uma mulher em idade fértil, preservativo ou outra forma de controle de natalidade deve ser usado durante e por 3 meses após o tratamento. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva.

Gravidez - Categoria X

XTANDI não é indicado para uso em mulheres. É contraindicado para mulheres que estejam ou possam engravidar (consulte as seções 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 4. CONTRAINDICAÇÕES). Não existem dados em humanos sobre o uso de enzalutamida durante a gravidez.

A prescrição deste medicamento para mulheres com potencial de engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Ele provoca anomalias fetais, sendo o risco ao feto maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

Amamentação

XTANDI não é indicado para uso em mulheres. É desconhecido se XTANDI ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

Fertilidade

O tratamento de camundongas grávidas com enzalutamida resultou em aumento da incidência de mortes embriofetais e alterações externas e esqueléticas. Não foram conduzidos estudos toxicológicos de reprodução com enzalutamida, mas em pesquisas com ratos (4 e 26 semanas) e cães (4, 13 e 39 semanas), foram observados atrofia, aspermia/hipospermia e hipertrofia/hiperplasia no sistema reprodutor, consistentes com a atividade da enzalutamida. Nas pesquisas com camundongos (4 semanas), ratos (4 e 26 semanas) e cães (4, 13 e 39 semanas), alterações nos órgãos reprodutivos associadas com a enzalutamida foram reduções no peso do órgão com atrofia da próstata e epidídimo. Alterações adicionais nos tecidos reprodutivos incluíram hipertrofia/ hiperplasia da glândula pituitária e atrofia nas vesículas seminais em ratos e hipospermia e degeneração do túbulo seminífero em cães. Foram observadas diferenças de gênero em glândulas mamárias de ratos (atrofia de machos e hiperplasia lobular em fêmeas). As alterações nos órgãos reprodutivos em ambas as espécies foram consistentes com a atividade farmacológica de enzalutamida e revertidas ou parcialmente.

resolvidas após um período de recuperação de 8 semanas. Não houve outras alterações importantes na patologia clínica ou histopatologia em nenhum outro sistema orgânico, inclusive o fígado, em qualquer espécie.

Estudos em animais demonstraram que a enzalutamida afetou o sistema reprodutivo em ratos e cães machos.

Carcinogênese, mutagênese e fototoxicidade

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar a carcinogênese potencial da enzalutamida.

A enzalutamida não induziu mutações no ensaio de mutagênese microbiana (Ames) e foi não clastogênica no ensaio citogenético *in vitro* com células de linfoma de camundongo nem no ensaio de micronúcleos de camundongo *in vivo*. Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico da enzalutamida. Enzalutamida não foi fototóxica *in vitro*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potencial para outros medicamentos afetarem exposições a enzalutamida

Inibidores e indutores do CYP2C8

O CYP2C8 desempenha um importante papel na eliminação da enzalutamida e na formação de seu metabólito ativo. Após a administração oral do forte inibidor de CYP2C8 genfibrozila (600 mg duas vezes por dia) em indivíduos saudáveis do sexo masculino, a AUC da enzalutamida aumentou 4,26 vezes, enquanto a $C_{m\acute{a}x}$ diminuiu 18%; a AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ do metabólito ativo diminuíram 25% e 44%, respectivamente. Fortes inibidores (ex.: genfibrozila) ou redutores (ex.: rifampicina) do CYP2C8 devem ser evitados ou usados com cautela durante o tratamento com enzalutamida. Se os pacientes precisam coadministrar um inibidor forte de CYP2C8, a dose de enzalutamida deve ser reduzida para 80 mg, uma vez ao dia.

Inibidores e indutores do CYP3A4

O CYP3A4 desempenha um papel secundário no metabolismo da enzalutamida. Após a administração oral do forte inibidor do CYP3A4 itraconazol (200 mg uma vez ao dia) em indivíduos saudáveis do sexo masculino, a AUC da enzalutamida aumentou em 1,41 vezes, enquanto a $C_{m\acute{a}x}$ não foi essencialmente afetada (diminuiu 2%); a AUC do metabólito ativo aumentou 1,21 vezes, enquanto a $C_{m\acute{a}x}$ diminuiu 14%. Ajustes de dose não são necessários quando enzalutamida é coadministrada com inibidores ou indutores do CYP3A4.

Potencial para enzalutamida em afetar exposições a outros medicamentos

Indução enzimática

A enzalutamida é um forte indutor enzimático e aumenta a síntese de muitas enzimas e transportadores; portanto, é esperado que haja interação com muitos medicamentos comuns que são substratos de enzimas ou transportadores. A redução da concentração plasmática pode ser substancial e levar à perda ou diminuição do efeito clínico. Há também o risco de aumento da formação de metabólitos ativos. As enzimas que podem ser induzidas incluem CYP3A no fígado e no intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e uridina 5'-difosfato-glicuroniltransferase (UGTs - enzimas conjugadoras de glucuronídeo). A proteína de transporte P-gp pode também ser induzida, e provavelmente outros transportadores como, por exemplo, a proteína de resistência a múltiplas drogas 2

(MRP2), a proteína de resistência de câncer de mama (BCRP) e o polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1).

A enzalutamida é um forte indutor do CYP3A4 e um indutor moderado do CYP2C9 e do CYP219. A coadministração de enzalutamida (160 mg uma vez ao dia) com doses orais únicas de substratos sensíveis ao CYP em pacientes com câncer de próstata resultou em uma redução de 86% na AUC do midazolam (substrato CYP3A4), uma redução de 56% na AUC da S-varfarina (substrato CYP2C9) e uma redução de 70% na AUC do omeprazol (substrato CYP2C19). A uridina 5-disfosfo-glucuronosiltransferase (UGT1A1) também pode ter sido induzida. Considerados em conjunto, esses resultados sugerem que a enzalutamida causa indução enzimática via ativação do receptor nuclear do pregnano (PXR).

Em um estudo clínico em pacientes com CRPC metastático, XTANDI (160 mg uma vez por dia) não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do docetaxel administrado por via intravenosa (75 mg/m² por infusão a cada 3 semanas). A AUC do docetaxel diminuiu em 12% [razão da média geométrica (GMR) = 0,882 (IC 90%: 0,767; 1,02)] enquanto a C_{máx} diminuiu em 4% [GMR = 0,963 (IC 90%: 0,834; 1,11)].

São esperadas interações com certos medicamentos que são eliminados por meio do metabolismo ou transporte ativo. Caso o seu efeito terapêutico seja de grande importância para o paciente e ajustes de dose não forem facilmente realizados com base no monitoramento da eficácia ou das concentrações plasmáticas, estes medicamentos devem ser evitados ou usados com cuidado. Há suspeita de que o risco de lesão hepática após a administração de paracetamol seja maior em pacientes tratados concomitantemente com indutores enzimáticos.

Os grupos de medicamentos que podem ser afetados incluem os seguintes medicamentos, mas não estão limitados a eles:

Certos medicamentos usados para tratar asma e outras doenças respiratórias (ex.: aminofilina, teofilina).

Medicamentos usados para tratar certos transtornos psiquiátricos como depressão e esquizofrenia (ex.: clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, bupropiona, lítio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina).

- Analgésicos (ex.: fentanila, tramadol, petidina)
- Antibióticos (ex.: claritromicina, doxiciclina)
- Agentes anticâncer (ex.: cabazitaxel)
- Anticoagulantes (ex.: acenocumarol, varfarina)
- Antiepiléticos (ex.: carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (ex.: haloperidol)
- Betabloqueadores (ex.: bisoprolol, propranolol)
- Benzodiazepínicos (ex.: diazepam, midazolam, zolpidem)
- Bloqueadores dos canais de cálcio (ex.: diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)
- Glicosídeos cardíacos (ex.: digoxina)

- Corticoides (ex.: dexametasona, prednisolona)
- Antivirais HIV (ex.: indinavir, ritonavir)
- Estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 (ex.: atorvastatina, sinvastatina)
- Agentes tiroideanos (ex.: levotiroxina)

O potencial total de indução da enzalutamida pode não ocorrer até cerca de 1 mês após o início do tratamento, quando as concentrações plasmáticas da enzalutamida no estado de equilíbrio forem atingidas, embora alguns efeitos de indução possam aparecer anteriormente. Os pacientes em uso de medicamentos que são substratos do CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 ou UGT1A1 devem ser avaliados para possível perda de efeitos farmacológicos (ou aumento dos efeitos nos casos em que há formação de metabólitos ativos) durante o primeiro mês de tratamento com enzalutamida, e o ajuste de dose deve ser considerado conforme apropriado. Levando em consideração a longa meia-vida da enzalutamida, o efeito nas enzimas pode persistir por um mês ou mais após a interrupção da enzalutamida. Uma redução gradual da dose do medicamento concomitante pode ser necessária quando ao interromper o tratamento com enzalutamida.

Substratos CYP2C8

A enzalutamida (160 mg uma vez ao dia) não causou uma alteração clinicamente relevante na AUC da pioglitazona (substrato CYP2C8) e não é indicado ajuste de dose quando um substrato CYP2C8 é coadministrado com enzalutamida.

Substratos P-gp

Dados *in vitro* indicam que a enzalutamida pode ser um inibidor do transportador de efluxo P-gp. O efeito da enzalutamida em substratos P-gp não foi avaliado *in vivo*; todavia, sob condições de uso clínico, a enzalutamida pode ser um indutor de P-gp via ativação do receptor nuclear do pregnano (PXR). Medicamentos com abrangência terapêutica estreita que são substratos para P-gp (ex., colchicina, etexilato de dabigatrana, digoxina) devem ser usados com cautela quando administrados concomitantemente à enzalutamida e podem exigir ajustes de dose para manterem concentrações plasmáticas ideais.

Substratos BCRP e MRP2

Dados *in vitro* indicam que a enzalutamida pode ser um inibidor da proteína resistente ao câncer de mama (BCRP) e a proteína 2 associada à resistência a multidrogas (MRP2) em concentrações clínicas relevantes na parede gastrointestinal durante a absorção. Consequentemente, a enzalutamida pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados que são substratos BCRP e MRP2. Os efeitos da enzalutamida em substratos BCRP e MRP2 não foram avaliados *in vivo*. Medicamentos orais com uma abrangência terapêutica estreita que são substratos BCRP e MRP2 (ex. metotrexato) devem ser usados com cautela quando administrados concomitantemente à enzalutamida e podem exigir ajustes de dose para manterem concentrações plasmáticas ideais.

Efeito dos alimentos sobre exposições à enzalutamida

Os alimentos não têm efeito clinicamente significativo sobre o grau de exposição à enzalutamida. Em ensaios clínicos, foi administrada enzalutamida independentemente dos alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

XTANDI deve ser armazenado à temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Proteja da umidade. A validade é de 24 meses após a data de fabricação.

Não use este medicamento após a data de validade informada na caixa. A data de validade refere-se ao último dia daquele mês.

Não tome nenhuma cápsula que esteja vazando, danificada ou mostre sinais de adulteração.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

XTANDI é fornecido na forma de cápsulas gelatinosas moles, oblongas, de cor branca a quase branca, com impressão “ENZ” em tinta preta em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose recomendada de XTANDI é 160 mg (quatro cápsulas de 40 mg) como dose oral única diária. XTANDI pode ser ingerido com ou sem alimentos.

A castração medicamentosa com um análogo do LHRH deve continuar durante o tratamento de pacientes não submetidos à castração cirúrgica.

Se o paciente esquecer-se de tomar XTANDI no horário usual, a dose prescrita deve ser tomada o mais próximo possível deste horário. Se o paciente esquecer uma dose por um dia inteiro, o tratamento deve ser reiniciado no dia seguinte com a dose diária usual.

Se o paciente apresentar toxicidade de Grau ≥ 3 ou uma reação adversa intolerável, a administração deve ser suspensa por uma semana ou até que os sintomas melhorem a Grau ≤ 2 , e então reiniciada com a mesma dose ou uma dose reduzida (120 mg ou 80 mg), se justificável.

Na população controlada combinada, a duração mediana da exposição à enzalutamida foi de 12,8 meses e a duração mediana da exposição ao placebo foi de 3,8 meses.

Uso concomitante com inibidores fortes do CYP2C8

O uso concomitante de inibidores fortes do CYP2C8 deve ser evitado, se possível. Se os pacientes precisam coadministrar um inibidor forte do CYP2C8, a dose de enzalutamida deve ser reduzida para 80 mg uma vez ao dia. Se a coadministração do inibidor forte do CYP2C8 for suspensa, a dose de enzalutamida deve retornar ao valor usado antes de introduzir o inibidor forte do CYP2C8.

Populações especiais

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos (consulte a Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Pacientes com comprometimento hepático

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (Child-Pugh Classe A ou B; consulte a Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). É aconselhável cautela em pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh Classe C; consulte a Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes com comprometimento renal

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (consulte a Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). É necessária cautela em pacientes com comprometimento renal grave ou doença renal em estágio final (consulte a Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Sexo

A enzalutamida não é indicada para uso em mulheres.

População pediátrica

A enzalutamida não é indicada para uso em crianças.

Método de administração

XTANDI deve ser ingerido com água, com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns são astenia/fadiga, ondas de calor, dor de cabeça e hipertensão. Outras reações adversas importantes incluem quedas, fraturas não patológicas, alteração cognitiva e neutropenia.

Ocorreram convulsões em 0,4% dos pacientes tratados com enzalutamida e em 0,1% dos pacientes tratados com placebo.

Casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) foram relatados em pacientes tratados com enzalutamida.

As reações adversas observadas em estudos clínicos estão listadas abaixo por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas como segue: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Reações adversas identificadas nos ensaios clínicos de Fase 3 e relatos de pós-comercialização	
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Incomuns: leucopenia, neutropenia Desconhecidos*: trombocitopenia
Distúrbios do sistema imune	Desconhecidos*: edema da língua, edema do lábio, edema faríngeo
Distúrbios gerais	Muito comuns: astenia/fadiga
Distúrbios psiquiátricos	Comuns: ansiedade Incomuns: alucinações visuais
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comuns: dor de cabeça Comuns: perda de memória, amnésia, déficit de atenção, síndrome das pernas inquietas Incomuns: distúrbio cognitivo, convulsão Raros*: síndrome de encefalopatia posterior reversível
Distúrbios cardíacos	Desconhecidos*: prolongamento do intervalo QT
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	Comuns: ginecomastia
Distúrbios vasculares	Muito comuns: ondas de calor, hipertensão
Distúrbios gastrointestinais	Desconhecidos*: náusea, vômitos, diarreia
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	Comuns: pele seca, prurido Desconhecidos*: erupção cutânea
Distúrbios dos tecidos conjuntivo e musculoesquelético	Comuns: fratura** Desconhecidos*: mialgia, espasmos musculares, fraqueza muscular, dor lombar
Lesões, envenenamento e complicações processuais	Comuns: quedas

* Relatos espontâneos da experiência pós-comercialização.

**Inclui todas as fraturas com exceção das fraturas patológicas.

Convulsão

No estudos clínicos de Fase 3, 7 pacientes (0,4%) de um total de 1.671 pacientes tratados com uma dose diária de 160 mg de enzalutamida apresentaram convulsão, enquanto apenas um paciente (< 0,1%) recebendo placebo apresentou convulsão. A dose parece ser um importante fator preditivo do risco de convulsão, conforme refletem os dados pré-clínicos e os dados de um estudo de escalonamento da dose.

No estudo AFFIRM, seis pacientes (0,8%) de um total de 800 pacientes pós-quimioterapia tratados com uma dose diária de 160 mg de enzalutamida apresentaram convulsão, enquanto não houve convulsões entre os pacientes que receberam placebo. Fatores de contribuição potencial estavam presentes em vários destes pacientes e podem ter independentemente aumentado o risco de convulsão. No estudo PREVAIL, de um total de 871 pacientes não tratados previamente.

com quimioterapia, um paciente (0,1%) tratado com uma dose diária de 160 mg de enzalutamida e um paciente (0,1%) que recebeu placebo apresentaram convulsão.

O estudo PREVAIL permitiu o uso de medicações concomitantes que diminuíssem o limiar convulsivo e foi recebida pelo menos uma medicação concomitante conhecida por diminuir o limiar convulsivo por 52,5% dos pacientes no grupo tratado com enzalutamida, em comparação com 45,9% dos pacientes no grupo tratado com placebo.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa /index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existe antídoto para XTANDI. No caso de superdose, interrompa o tratamento com XTANDI e inicie medidas gerais de suporte levando em consideração a meia-vida de 5,8 dias. Pacientes podem ter o risco aumentado de convulsões após uma superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS-1.7717.0006

Farmacêutico Responsável: Sandra Winarski CRF-SP: 18.496.

Fabricado por: Catalent Pharma Solutions, LLC, St. Petersburg, FL 33716, EUA.

Embalado por: Packaging Coordinators Inc., Woodstock, IL 60098, EUA.

Registrado e importado por: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.
Av. Guido Caloi, 1.935, Bloco B, 2º andar, Santo Amaro, CEP: 05802-140, São Paulo-SP.
CNPJ 07.768.134/0001-04

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800-6007080.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, data de fabricação e data de validade: verifique a caixa.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/02/2016.

XTANDI® é uma marca registrada de Astellas Pharma Inc.



Março de 2016

15A005-XTA-BR

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/12/2014	1104242147	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.	VPS e VP	Cápsulas gelatinosas moles de 40 mg
04/08/2015	0689552152	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Seções atualizadas com itens de segurança: -Advertências e Precauções. -Interações medicamentosas. -Reações Adversas.	VPS e VP	Cápsulas gelatinosas moles de 40 mg
18/03/2016	1374736163	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2015	0486918/15 -4	1449- MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	22/02/2016	Seções atualizadas: Indicação, Características Farmacológicas, Posologia, Advertências e Precauções, Reações Adversas	VPS e VP	Cápsulas gelatinosas moles de 40 mg