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 1 blíster de 4 cápsulas cada.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

- Cada cápsula gelatinosa mole contém 40 mg de enzalutamida.
Excipientes: caprilcaproil macrogol glicerídeos, 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 homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica.

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

XTANDI é indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração.

2. RESULTADOS DA EFICÁCIA

Eficácia clínica e segurança

A eficácia da enzalutamida foi estabelecida em três estudos clínicos de Fase 3, multicêntricos, randomizados e controlados por placebo [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] de pacientes com câncer de próstata 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 com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) metastático não tratados previamente com quimioterapia, enquanto o estudo AFFIRM incluiu pacientes com CPRC metastático que já haviam recebido docetaxel anteriormente; e o estudo PROSPER incluiu pacientes com CPRC não metastático. 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. Nos três 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, nos três 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 MDV3100-14 (PROSPER) (pacientes com CPRC não metastático)

O estudo PROSPER incluiu 1401 pacientes com CPRC não metastático que continuaram com terapia de privação androgênica (TPA; definida como análogo do LHRH ou orquiectomia bilateral anterior). Os pacientes foram randomizados em proporção 2:1 para receber enzalutamida, em uma dose de 160 mg uma vez ao dia (N = 933), ou placebo (N = 468).
Os dados demográficos e as características basais foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento. A idade mediana foi 74 anos no grupo de enzalutamida e 73 anos no grupo de placebo. A maioria dos pacientes (aproximadamente 71%) no estudo eram caucasianos; 16% eram asiáticos e 2% eram negros.
A sobrevida livre de metástase (SLM) foi o desfecho primário definido como o momento desde a randomização até a progressão radiográfica ou morte em até 112 dias da descontinuação do tratamento sem evidências de progressão radiográfica, o que ocorrer primeiro. Os principais desfechos secundários avaliados no estudo foram tempo até a progressão do PSA, tempo até o primeiro uso de nova terapia antineoplásica (TTA) e sobrevida global (SG). Os desfechos secundários adicionais incluíam tempo até o primeiro uso de quimioterapia citotóxica e sobrevida livre de quimioterapia. Veja os resultados abaixo (Tabela 1).

Enzalutamida demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 71% no risco relativo de

progressão radiográfica ou morte em comparação a placebo [HR = 0,29 (IC 95%: 0,24, 0,35), p < 0,0001]. A SLM mediana foi de 36,6 meses (IC 95%: 33,1, NR) no grupo de enzalutamida versus 14,7 meses (IC 95%: 14,2, 15,0) no grupo de placebo.

Tabela 1: Resumo dos resultados de eficácia no estudo PROSPER (análise por Intenção de Tratar)

	Enzalutamida N = 933	**Placebo N = 468**
Desfecho primário		
Sobrevida livre de metástase		
Quantidade de eventos (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, meses (IC 95%)[1]	36,6 (33,1, NR)	14,7 (14,2, 15,0)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,29 (0,24, 0,35)	
Valor p[3]	p < 0,0001	
Desfechos de eficácia secundários principais		
Tempo até a progressão de PSA		
Quantidade de eventos (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, meses (IC 95%)[1]	37,2 (33,1, NR)	3,9 (3,8, 4,0)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,07 (0,05, 0,08)	
Valor p[3]	p < 0,0001	
Tempo até o primeiro uso de nova terapia antineoplásica		
Quantidade de eventos (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediana, meses (IC 95%)[1]	39,6 (37,7, NR)	17,7 (16,2, 19,7)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,21 (0,17, 0,26)	
Valor p[3]	p < 0,0001	
Outros desfechos de eficácia secundários		
Tempo até o primeiro uso de quimioterapia citotóxica		
Quantidade de eventos (%)	85 (9,1)	96 (20,5)
Mediana, meses (IC 95%)[1]	NR (38,1, NR)	39,7 (38,9, 41,3)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,38 (0,28, 0,51)	
Valor p[3]	p < 0,0001	
Sobrevida livre de quimioterapia		
Quantidade de eventos (%)	157 (16,8)	132 (28,2)
Mediana, meses (IC 95%)[1]	38,1 (37,7, NR)	34,0 (30,3, 39,7)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,50 (0,40, 0,64)	
Valor p[3]	p < 0,0001	

NR = não alcançado.

1. Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.
2. HR tem como base u m modelo de regressão de Cox (com o tratamento como única covariante) estratificado pelo de tempo de duplicação de PSA e uso prévio ou atual de um agente direcionado aos ossos. Hazard Ratio < 1 favorece a enzalutamida.
3. O valor p tem como base um teste de log-rank estratificado por tempo de duplicação de PSA (< 6 meses, ≥ 6 meses) e uso prévio ou atual de um agente direcionado aos ossos (sim, não).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de metástase no estudo PROSPER (análise por intenção de tratar)

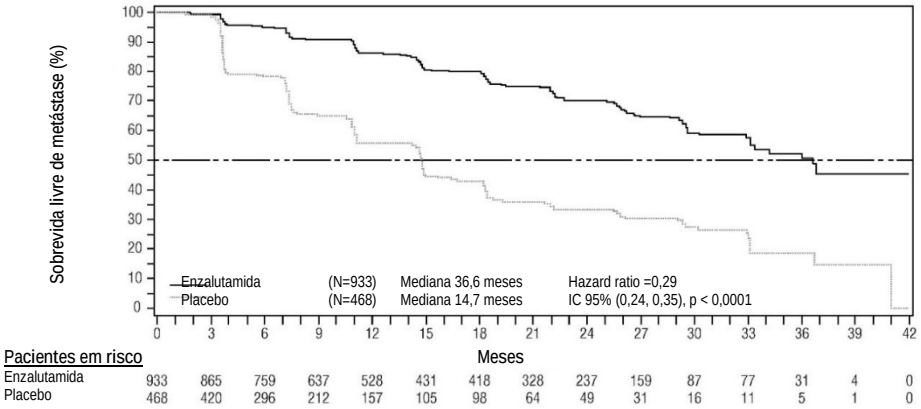
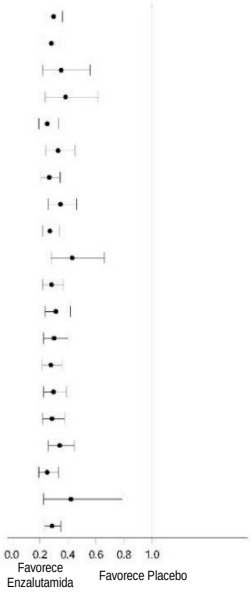


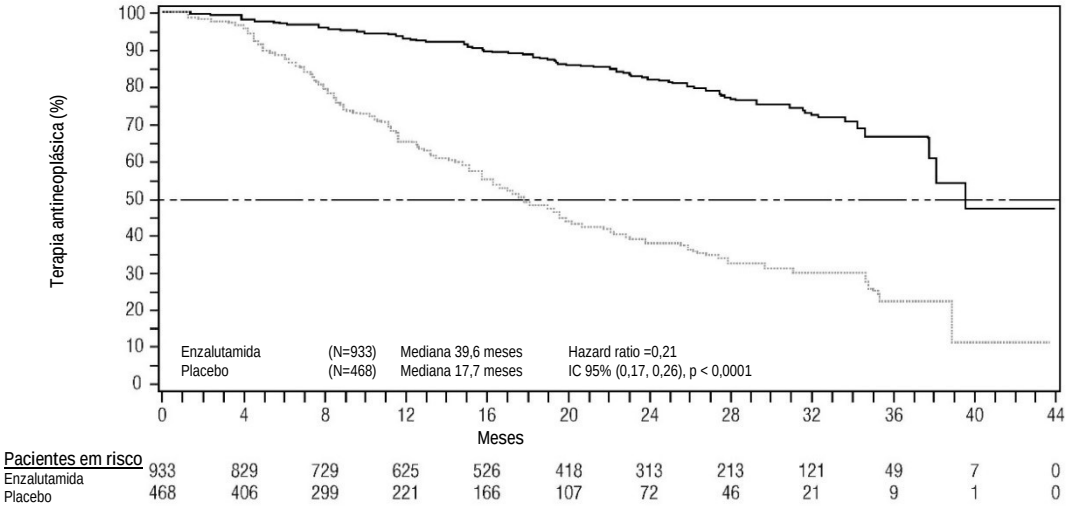
Figura 2: Análise de sobrevida livre de metástase por subgrupo com Hazard Ratio e intervalo de confiança de 95% no estudo PROSPER (análise por intenção de tratar)

Subgrupo	Número de pacientes Enzalutamida / Placebo	Número de eventos Enzalutamida / Placebo	Hazard ratio para SLM	(IC 95%)
Todos os pacientes	933 / 468	219 / 228		0.30 (0.25-0.36)
Tempo de duplicação do PSA < 6 meses	719 / 361	181 / 190		0.28 (0.23-0.35)
Tempo de duplicação do PSA > = 6 meses	214 / 107	38 / 38		0.35 (0.22-0.56)
Região geográfica – América do Norte	141 / 63	37 / 34		0.38 (0.24-0.62)
Região geográfica – União Europeia	458 / 232	95 / 113		0.25 (0.19-0.34)
Região geográfica – Resto do mundo	334 / 173	87 / 81		0.33 (0.24-0.45)
Idade no valor basal < = Mediana (74 anos)	489 / 267	114 / 140		0.27 (0.21-0.35)
Idade no valor basal > Mediana (74 anos)	444 / 201	105 / 88		0.35 (0.26-0.46)
Status de desempenho ECOG no valor basal=0	747 / 382	163 / 192		0.27 (0.22-0.34)
Status de desempenho ECOG no valor basal=1	185 / 85	56 / 36		0.43 (0.28-0.66)
Escore total de Gleason no diagnóstico < = 7	512 / 242	116 / 120		0.28 (0.22-0.37)
Escore total de Gleason no diagsnóstico > = 8	381 / 207	92 / 101		0.32 (0.24-0.42)
Valor basal do PSA (ng/mL) < = Mediana (10,73)	457 / 243	86 / 105		0.30 (0.23-0.40)
Valor basal do PSA (ng/mL) > Mediana (10,73)	476 / 224	133 / 123		0.28 (0.22-0.36)
Valor basal de LDH (U/L) < = Mediana (178)	459 / 228	109 / 108		0.30 (0.23-0.39)
Valor basal de LDH (U/L) > Mediana (178)	451 / 233	103 / 119		0.29 (0.22-0.38)
Valor basal da Hemoglobina (g/L) < = Mediana (134)	475 / 238	126 / 102		0.34 (0.26-0.45)
Valor basal da Hemoglobina (g/L) > Mediana (134)	458 / 229	93 / 126		0.25 (0.19-0.33)
Uso basal de agente direcionado aos ossos - Sim	96 / 49	23 / 19		0.42 (0.23-0.79)
Uso basal de agente direcionado aos ossos - Não	837 / 419	196 / 209		0.29 (0.24-0.35)



Enzalutamida demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 93% no risco relativo de progressão do PSA em comparação ao placebo [HR = 0,07 (IC 95%: 0,05, 0,08), p < 0,0001]. O tempo mediano até a progressão do PSA foi de 37,2 meses (IC 95%: 33,1, NR) no grupo de enzalutamida versus 3,9 meses (IC 95%: 3,8, 4,0) no grupo de placebo.
Enzalutamida demonstrou um atraso estatisticamente significativo no tempo até o primeiro uso de nova terapia antineoplásica em comparação ao placebo [HR = 0,21 (IC 95%: 0,17, 0,26), p < 0,0001]. O tempo mediano até o primeiro uso de nova terapia antineoplásica foi de 39,6 meses (IC 95%: 37,7, NR) no grupo de enzalutamida versus 17,7 meses (IC 95%: 16,2, 19,7) no grupo de placebo.

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de tempo até o primeiro uso de nova terapia antineoplásica no estudo PROSPER (análise por intenção de tratar)

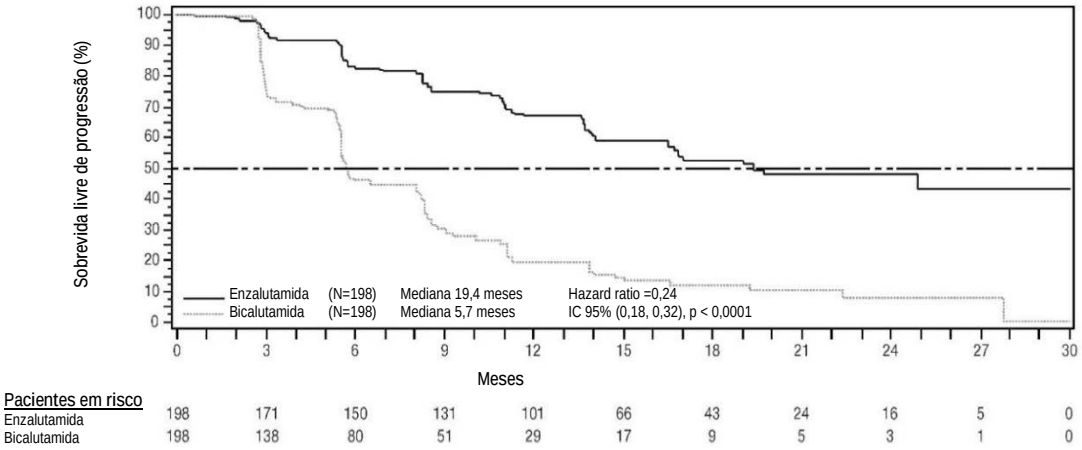


Enzalutamida demonstrou um atraso estatisticamente significativoa no tempo até o início do primeiro uso de quimioterapia citotóxica [HR: 0,38 (IC 95%: 0,28, 0,51), p < 0,0001]. O tempo mediano até o primeiro uso de quimioterapia citotóxica foi NR (IC 95%: 38,1, NR) no grupo de enzalutamida versus 39,7 meses (IC 95%: 38,9, 41,3) no grupo de placebo.
Enzalutamida demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de quimioterapia em comparação ao tratamento com placebo [HR: 0,50 (IC 95%: 0,40, 0,64), p < 0,0001]. A sobrevida livre de quimioterapia mediana foi 38,1 meses (IC 95% 37,7, NR) no grupo de enzalutamida versus 34,0 meses (IC 95%: 30,3, 39,7) no grupo de placebo.

Estudo MDV3100-09 (STRIVE) (pacientes com CPRC metastático/não metastático não tratados previamente com quimioterapia)

O estudo STRIVE incluiu 396 pacientes com CPRC metastático ou não metastático que apresentaram progressão bioquímica ou radiográfica da doença apesar da terapia de privação androgênica primária, que foram randomizados para receber enzalutamida em uma dose de 160 mg uma vez ao dia (N = 198) + TPA, ou bicalutamida em uma dose de 50 mg uma vez ao dia (N = 198) + TPA. A sobrevida livre de progressão (SLP) foi o desfecho primário definido como o tempo desde a randomização até a primeira evidência objetiva de progressão radiográfica, progressão do PSA ou morte no estudo. A SLP mediana foi de 19,4 meses (IC 95%: 16,5, NR) no grupo de enzalutamida versus 5,7 meses (IC 95%: 5,6, 8,1) no grupo de bicalutamida [HR = 0,24 (IC 95%: 0,18, 0,32), p < 0,0001]. Foi observado benefício consistente de enzalutamida sobre bicalutamida em todos os subgrupos de pacientes pré-especificados. Para o grupo não metastático (N = 139), um total de 19 de 70 (27,1%) pacientes tratados com enzalutamida e 49 de 69 (71,0%) pacientes tratados com bicalutamida apresentou eventos de SLP (total de 68 eventos). Hazard Ratio foi 0,24 (IC 95%: 0,14, 0,42) e o tempo mediano até o evento de SLP não foi alcançado no grupo de enzalutamida versus 8,6 meses no grupo de bicalutamida.

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão no estudo STRIVE (análise por intenção de tratar)



Estudo MDV3100-03 (PREVAIL) (pacientes com CPRC metastático 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 + TPA (N = 872), ou placebo por via oral, uma vez ao dia + TPA (N = 845). Foi permitida a inclusão de pacientes com doença visceral, pacientes com histórico de insuficiência cardíaca leve a moderada (NYHA Classes I ou II) e pacientes em uso de medicações associadas à diminuição do limiar convulsivo. 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 (68%) dos pacientes apresentavam índice de desempenho ECOG 0 e 32% dos pacientes apresentavam um ECOG de 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 (SLPr). 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 ≥ 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 de SLPr utilizou avaliação radiográfica da progressão revisada centralmente. Durante a análise interina pré-especificada para sobrevida global, quando foram observadas 540 mortes, o tratamento com enzalutamida demonstrou melhora estatisticamente significativa na sobrevida global comparada com o placebo, com redução do risco de morte em 29,4% [HR = 0,706; (IC 95%: 0,60; 0,84), p < 0,0001]. Uma análise de sobrevida atualizada foi realizada quando

foram observadas 784 mortes. Os resultados dessa análise foram consistentes com os da análise interina (Tabela 2, Figura 5). Na análise atualizada, 52% dos pacientes tratados com enzalutamida e 81% dos pacientes tratados com placebo haviam recebido terapias subsequentes para câncer de próstata metastático resistente à castração (CPRCm) que podem prolongar a sobrevida global.

Tabela 2: 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%)
Sobrevida mediana, meses (IC 95%)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
Valor-p[1]	p < 0,0001	
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,71 (0,60, 0,84)	
Análise de sobrevida atualizada		
Número de óbitos (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Sobrevida mediana, meses (IC 95%)	35,3 (32,2, NR)	31,3 (28,8; 34,2)
Valor-p[1]	p = 0,0002	
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,77 (0,67; 0,88)	

NR = não alcançado.

1. O valor p tem como base um teste de log-rank não estratificado.
2. Hazard Ratio tem como base um modelo de riscos proporcional não estratificado.
   Hazard Ratio < 1 favorece a enzalutamida.

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global baseadas na análise de sobrevida atualizada do estudo PREVAIL (análise por intenção de tratar)

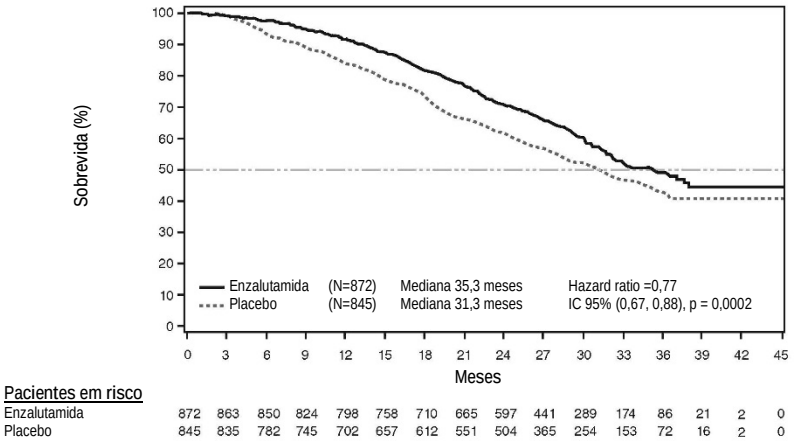
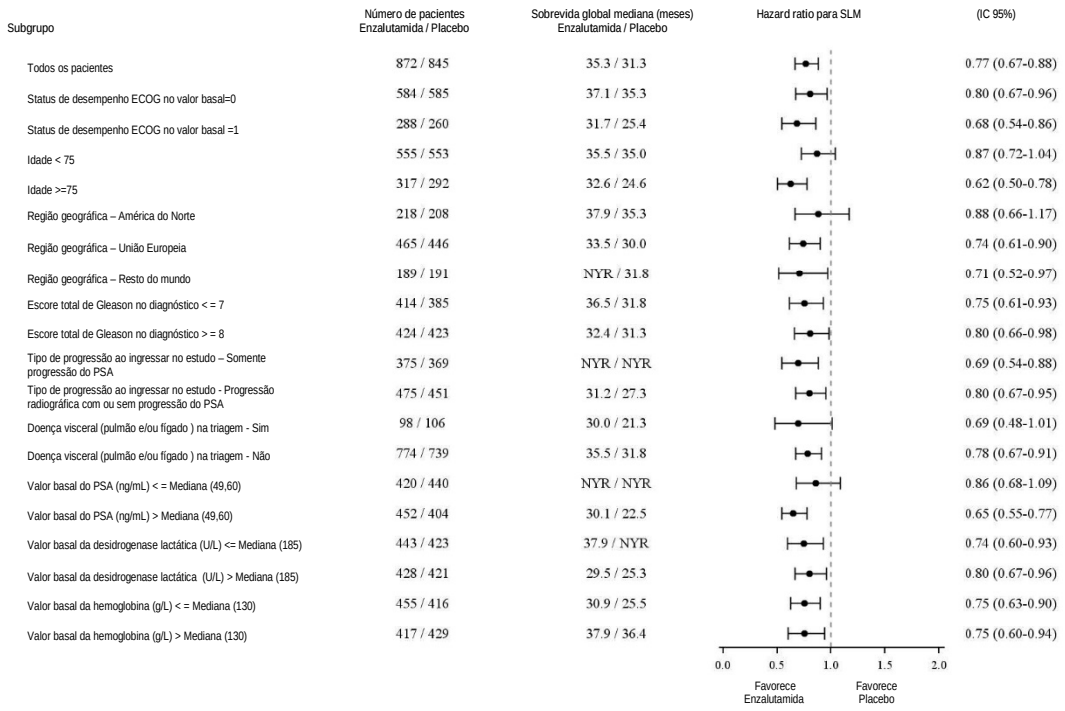
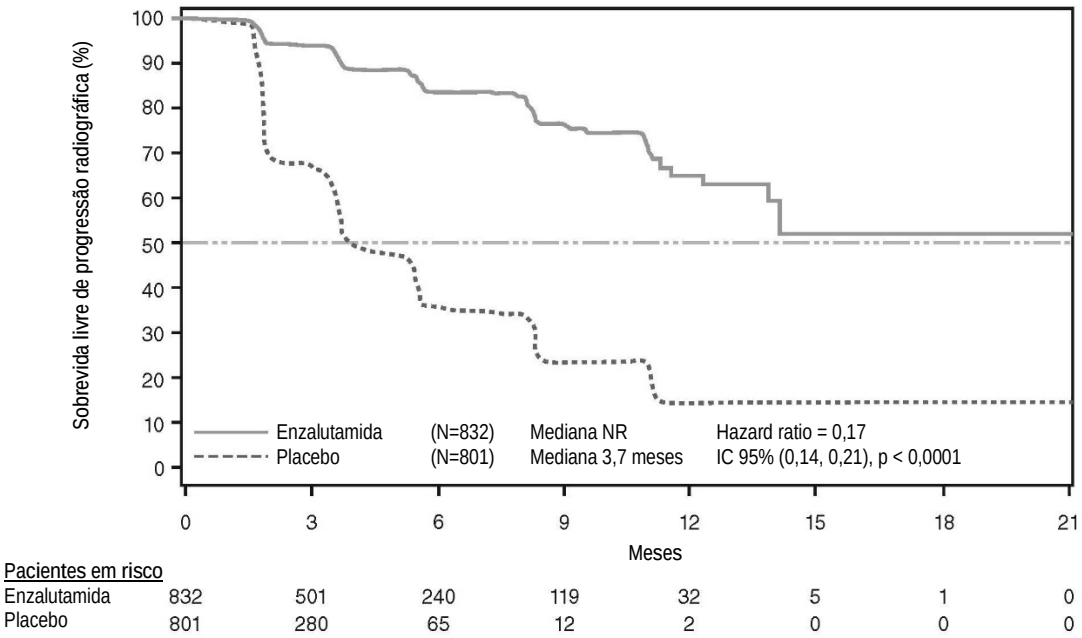


Figura 6: Análise de sobrevida global por subgrupo atualizada: Hazard Ratio e intervalo de confiança de 95% do estudo PREVAIL (análise por intenção de tratar)



Durante a análise pré-especificada de SLPr, foi demonstrada melhora estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento com redução de 81,4% do risco de progressão radiográfica ou morte [HR = 0,19 (IC 95%: 0,15; 0,23), p < 0,0001]. Cento e dezoito (14%) pacientes tratados com enzalutamida e 321 (40%) dos pacientes tratados com placebo apresentaram um evento. A mediana de SLPr 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 (Figura 6). Foi observado um benefício consistente quanto a SLPr em todos os subgrupos pré-especificados de pacientes (ex., idade, desempenho do ECOG de referência, PSA e LDH de referência, escore de Gleason ao diagnóstico e doença visceral na triagem). Uma análise do seguimento pré-especificado de SLPr 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 [HR = 0,31 (IC 95%: 0,27; 0,35), p < 0,0001]. A SLPr mediana foi de 19,7 meses no grupo enzalutamida e de 5,4 meses no grupo placebo.

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica no estudo PREVAIL (Análise por Intenção de Tratar)



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 [HR = 0,35 (IC 95%: 0,30; 0,40); 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% [HR = 0,718 (IC 95%: 0,61; 0,84), 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 ≥ 50% desde o basal), em comparação com os pacientes que receberam placebo, 78,0% *versus* 3,5% (diferença = 74,5%; p < 0,0001).

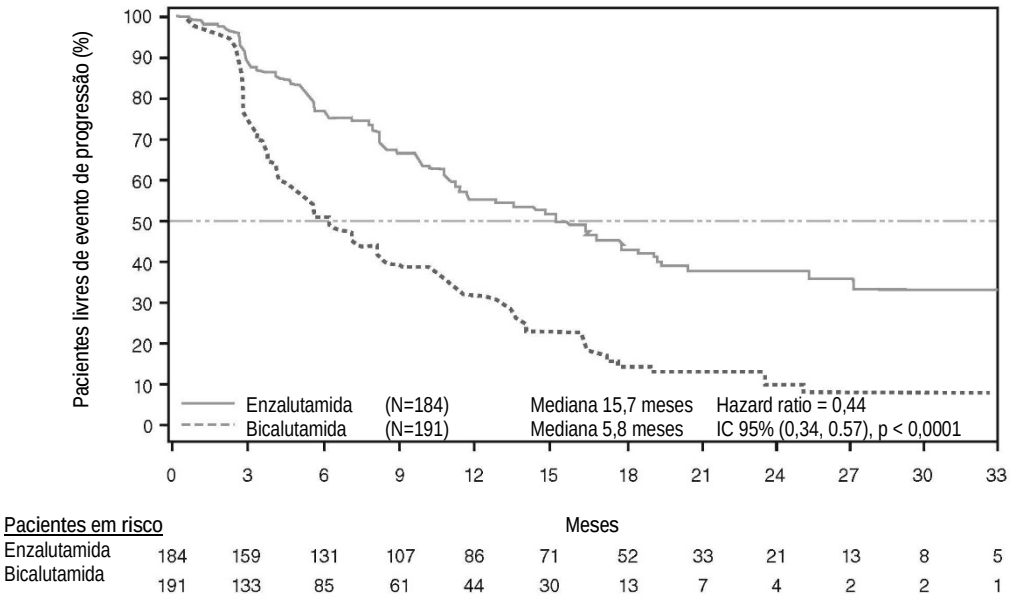
O tempo mediano para progressão do PSA de acordo com os critérios do PCWG2 foi de 11,2 meses para pacientes tratados com enzalutamida e de 2,8 meses para pacientes que receberam placebo [HR = 0,17, [IC 95%: 0,15; 0,20]; p < 0,0001].

O tratamento com enzalutamida diminuiu o risco de degradação da avaliação FACT-P em 37,5% em comparação com o placebo (p < 0,0001). 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 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacientes virgens de quimioterapia)

O estudo TERRAIN incluiu 375 pacientes virgens de quimioterapia e terapia antiandrogênica que foram randomizados para receber enzalutamida 160 mg uma vez ao dia + TPA (N = 184) ou bicalutamida 50 mg uma vez ao dia + TPA (N = 191). A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 15,7 meses nos pacientes em uso de enzalutamida versus 5,8 meses nos pacientes em uso de bicalutamida [HR = 0,44 (IC 95%: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. Sobrevida livre de progressão foi definida como evidência objetiva de progressão radiográfica da doença de acordo com uma revisão central independente, eventos relacionados ao esqueleto, início de nova terapia antineoplásica ou morte devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro. Foi observado benefício consistente quanto à PFS em todos os subgrupos de pacientes pré-especificados.

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão no estudo TERRAIN (Análise da Intenção de Tratar)



Estudo CRPC2 (AFFIRM) (pacientes com CPRC metastático que receberam quimioterapia prévia)

A eficácia e segurança de enzalutamida em pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) 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 + TPA (N = 800), ou placebo + TPA uma vez ao dia (N = 399). Foi permitido, mas não exigido, que os pacientes tomassem prednisona (dose máxima diária permitida de 10 mg de prednisona ou equivalente). 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 93% caucasianos; 4% negros; 1% asiáticos e 2% outras raças. O índice de desempenho do ECOG foi 0-1 em 91,5% dos pacientes e 2 em 8,5% dos pacientes; 28% 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%) dos pacientes tinham metástases nos ossos e 23% 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.

O estudo AFFIRM excluiu pacientes com afecções clínicas que podem predispô-los a crises convulsivas e medicamentos que sabidamente reduzem o limiar convulsivo, bem como doenças cardiovasculares significativas como hipertensão descontrolada, histórico recente de infarto do miocárdio ou angina instável, insuficiência cardíaca classe III ou IV da New York Heart Association (a não ser que a fração de ejeção fosse ≥ 45%), arritmias ventriculares clinicamente significativas ou bloqueio AV (sem marca-passo permanente).

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 3 e Figuras 9 e 10).

Tabela 3: 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[1]	p < 0,0001	
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,631 (0,53; 0,752)	

NR = não alcançado.

1. O valor p tem como base um teste de log-rank estratificado pelo status do índice de desempenho ECOG (0-1 *vs.* 2) e pontuação média de dor (< 4 vs. ≥ 4).
2. Hazard Ratio tem como base um modelo de riscos proporcional estratificado. Hazard Ratio < 1 favorece enzalutamida.

Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global do estudo AFFIRM (análise por intenção de tratar)

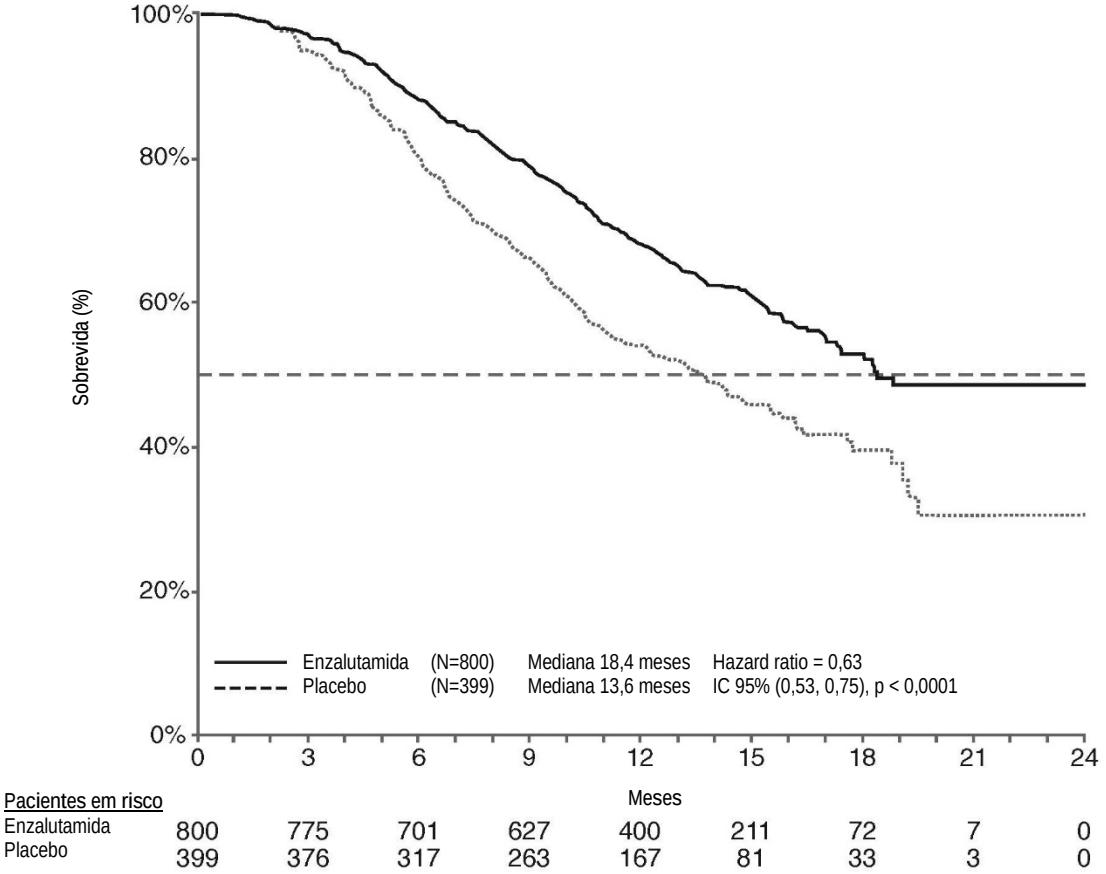
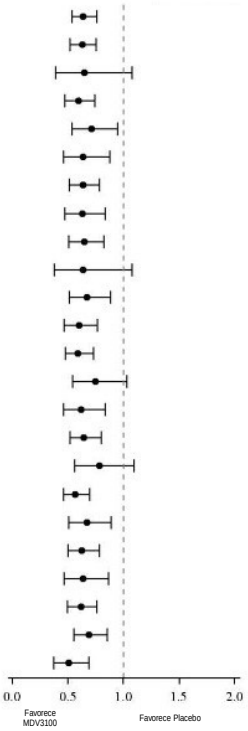


Figura 10: Sobrevida global por subgrupo no estudo AFFIRM – Hazard Ratio e intervalo de confiança de 95%

Subgrupo	Número de pacientes MDV3100 160mg/Placebo	Sobrevida global mediana (meses) MDV3100 160mg/Placebo	Hazard Ratio para morte (IC 95%) (não estratificado)
Todos os pacientes	800 / 399	18.4 / 13.6	0.63 (0.53-0.75)
Status de desempenho ECOG no valor basal =0 ou 1	730 / 367	---- / 14.2	0.62 (0.52-0.75)
Status de desempenho ECOG no valor basal =2	70 / 32	10.5 / 7.2	0.65 (0.39-1.07)
Pontuação média de dor baseada na questão 3 do Inventário Breve de Dor (Formulário curto) no valor basal < 4	574 / 284	---- / 16.2	0.59 (0.47-0.74)
Pontuação média de dor baseada na questão 3 do Inventário Breve de Dor (Formulário curto) no valor basal >=4	226 / 115	12.4 / 9.1	0.71 (0.54-0.94)
Idade < 65	232 / 130	---- / 12.4	0.63 (0.46-0.87)
Idade >=65	568 / 269	18.4 / 13.9	0.63 (0.51-0.78)
Região geográfica – América do Norte	263 / 132	17.4 / 12.3	0.63 (0.47-0.83)
Região geográfica – União Europeia	461 / 223	---- / 16.2	0.64 (0.50-0.82)
Região geográfica – Resto do mundo	76 / 44	18.1 / 12.6	0.63 (0.37-1.07)
Escore total de Gleason no diagnóstico < = 7	360 / 175	18.4 / 14.8	0.67 (0.51-0.88)
Escore total de Gleason no diagnóstico > = 8	366 / 193	18.2 / 11.3	0.60 (0.47-0.76)
Número de regimes de quimioterapia anteriores=1	579 / 296	---- / 14.2	0.59 (0.48-0.73)
Número de regimes de quimioterapia anteriores >=2	221 / 103	15.9 / 12.3	0.74 (0.54-1.03)
Tipo de progressão ao ingressar no estudo – Somente progressão do PSA	326 / 164	---- / 19.5	0.62 (0.46-0.83)
Tipo de progressão ao ingressar no estudo – Progressão radiográfica com ou sem progressão do PSA	470 / 234	17.3 / 13.0	0.64 (0.52-0.80)
Doença visceral (pulmão e/ou fígado) na triagem - Sim	196 / 82	13.4 / 9.5	0.78 (0.56-1.09)
Doença visceral (pulmão e/ou fígado) na triagem - Não	604 / 317	---- / 14.2	0.56 (0.46-0.69)
Valor basal do PSA < = Mediana	412 / 188	---- / 19.2	0.67 (0.50-0.89)
Valor basal do PSA > Mediana	388 / 211	15.3 / 10.3	0.62 (0.50-0.78)
Valor basal de LDH < = Mediana	411 / 192	---- / 19.2	0.63 (0.46-0.86)
Valor basal de LDH > Mediana	389 / 205	12.4 / 8.5	0.61 (0.50-0.76)
Valor basal da hemoglobina < = Mediana	409 / 202	13.0 / 9.5	0.68 (0.55-0.85)
Valor basal da hemoglobina > Mediana	390 / 197	---- / 19.2	0.50 (0.37-0.68)



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; PSA: Antígeno Prostático Específico

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 [HR = 0,40; [IC 95%: 0,35; 0,47), 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%, respectivamente, para pacientes tratados com enzalutamida e 1,5% e 0,9%, respectivamente, 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 [HR = 0,248; (IC 95%: 0,20; 0,30), 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 [HR = 0,69; (IC 95%: 0,57; 0,84) 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 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 (HR = 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. CARATERÍSTICAS 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 de receptores de andrógenos continua a promover a progressão da doença. A estimulação do crescimento das células tumorais 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 e, consequentemente, 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 tumoral. Em estudos pré-clínicos, a enzalutamida carece de atividade agonista do receptor de andrógenos.

Efeitos farmacológicos

Em um estudo clínico Fase 3 (AFFIRM) 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.

Em outro estudo clínico de Fase 3 (PREVAIL) em pacientes não tratados previamente com quimioterapia, os pacientes que receberam enzalutamida demonstraram uma taxa de resposta de PSA total significativamente mais alta (definida como uma redução ≥ 50% a partir do valor basal), em comparação a pacientes que receberam placebo, 78,0% versus 3,5% (diferença = 74,5%, $p < 0,0001$).
No estudo clínico de Fase 2 (TERRAIN) em pacientes não tratados previamente com quimioterapia, os pacientes que receberam enzalutamida demonstraram uma taxa de resposta de PSA total

significativamente mais alta (definida como uma redução ≥ 50% a partir do valor basal), em comparação a pacientes que receberam bicalutamida, 82,1% versus 20,9% (diferença = 61,2%, p < 0,0001).
No estudo clínico MDV3100-09 (STRIVE) de CPRC metastático e não metastático, os pacientes que receberam enzalutamida demonstraram uma taxa de resposta de PSA confirmada total significativamente mais alta (definida como uma redução ≥ 50% a partir do valor basal), em comparação a pacientes que receberam bicalutamida, 81,3% versus 31,3% (diferença = 50,0%, p < 0,0001).
No estudo clínico MDV3100-14 (PROSPER) de CPRC não metastático, os pacientes que receberam enzalutamida demonstraram uma taxa de resposta de PSA confirmada significativamente mais alta (definida como uma redução ≥ 50% a partir do valor basal), em comparação a pacientes que receberam placebo, 76,3% versus 2,4% (diferença = 73,9%, p < 0,0001).

Propriedades farmacocinéticas

A enzalutamida é pouco solúvel em água. A solubilidade da enzalutamida é aumentada por caprilocaproil macrogolglicerídeos que agem como emulsificantes/surfactantes. Nos estudos pré-clínicos, houve aumento da absorção de enzalutamida quando dissolvida em caprilocaproil macrogolglicerídeos.

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 é tão ativo quanto a enzalutamida e circula aproximadamente na mesma concentração da enzalutamida.

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de enzalutamida nos pacientes são observadas de 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 µg/mL (coeficiente de variação [CV] 23%) e 12,7 µg/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 outras medicações altamente ligadas (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. *In vitro*, a N-desmetil enzalutamida é metabolizada a um metabólito do ácido carboxílico pela carboxilesterase 1, que também tem um papel menor no metabolismo de enzalutamida ao metabólito ácido carboxílico. A N-desmetil enzalutamida não foi metabolizada por CYPs *in vitro.*

Sob condições de uso clínico, a enzalutamida é um indutor forte de CYP3A4, um indutor moderado de CYP2C9 e CYP2C19 e não tem efeito clinicamente relevante sobre CYP2C8 (vide Seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Eliminação

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 ^{14}C-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 polipeptídio 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 $C_{mín}$ 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 3.179 pacientes nos estudos controlados que receberam enzalutamida, 2.518 pacientes (79%) tinham 65 anos ou mais e 1.162 pacientes (37%) tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou na eficácia entre esses pacientes idosos e os pacientes mais jovens.

Não foi observado qualquer efeito clinicamente relevante da idade na farmacocinética da enzalutamida na população idosa de análise farmacocinética.

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 controlados era caucasiana (> 74%). Com base nos dados farmacocinéticos de estudos em pacientes japoneses e chineses com câncer de próstata, não houve diferença clinicamente significativa na exposição entre a população. 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 μmol/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 avaliado em pacientes com comprometimento renal grave (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

Dois estudos dedicados sobre comprometimento hepático compararam a exposição sistêmica composta da enzalutamida mais N-desmetil enzalutamida em voluntários com comprometimento hepático basal leve, moderado ou grave (Classe A, B ou C de Child-Pugh, respectivamente) versus voluntários saudáveis com função hepática normal. A AUC composta de enzalutamida mais N-desmetil enzalutamida foi similar em voluntários com comprometimento hepático basal leve, moderado ou grave em comparação com os voluntários com função hepática normal. Não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento hepático basal leve, moderado ou grave.

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

O uso de enzalutamida tem sido associado a convulsões (veja a seção 9. REAÇÕES ADVERSAS**).** Descontinue permanentemente a enzalutamida em pacientes que apresentarem convulsões durante o tratamento.

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

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento hepático basal leve, moderado ou grave (Classe A, B ou C de Child-Pugh, respectivamente).

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) ≥ 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 torsades 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

Com enzalutamida, têm sido observadas reações de hipersensibilidade manifestadas por sintomas que incluem erupção ou edema facial, na língua, nos lábios ou na faringe, entre outros (veja a seção 9 REAÇÕES ADVERSAS).

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

Devido ao risco associado de eventos psiquiátricos e neurológicos, incluindo convulsões, com o uso de XTANDI, os pacientes devem ser orientados sobre o risco de dirigir ou usar ferramentas ou máquinas em que uma perda súbita de consciência possa causar danos sérios a si ou aos demais.

Não foram feitos estudos para estabelecer os efeitos da enzalutamida sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas.

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 e mulheres com potencial de engravidar

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. Esse medicamento pode causar danos fetais ou possível perda gestacional se tomado por mulheres grávidas (vide Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

XTANDI não deve ser manuseado por outras pessoas fora o paciente e seus cuidadores. As cápsulas gelatinosas moles não devem ser dissolvidas ou abertas.

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.

Resíduos ou medicamentos não utilizados devem ser descartados em conformidade com as exigências locais.

Amamentação

XTANDI não é indicado para uso em mulheres. Não se sabe se a enzalutamida está presente no leite humano. A enzalutamida e/ou seus metabólitos são secretados no leite de ratas (vide Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Fertilidade

O tratamento de fêmeas prenhas de camundongos com enzalutamida resultou em aumento da incidência de mortes embriofetais e alterações externas e esqueléticas. Não foram conduzidos estudos toxicólogicos 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. Foram observadas hipertrofia e/ou hiperplasia de células de Leydig em camundongos (4 semanas) e cães (39 semanas). 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 ratas grávidas demonstraram que a enzalutamida e/ou seus metabólitos passam para os fetos. Após administração oral de ^{14}C-enzalutamida radiomarcada a ratas no dia 14 da gravidez na dose de 30 mg/kg, a radioatividade máxima no feto foi alcançada 4 horas após a administração e era menor que a encontrada no plasma materno com uma proporção tecido/plasma de 0,27. A radioatividade no feto diminuiu para 0,08 vezes a concentração máxima 72 horas após a administração.

Estudos em ratas lactantes demonstraram que a enzalutamida e/ou seus metabólitos são secretados no leite de rata. Após administração oral de ^{14}C-enzalutamida radiomarcada a ratas lactantes na dose de 30 mg/kg, a radioatividade máxima no leite foi alcançada 4 horas após a administração e era até 3,54 vezes maior que a encontrada no plasma materno. Os resultados do estudo também demonstram que a enzalutamida e/ou seus metabólitos passam para os tecidos dos ratos lactentes por meio do leite e são eliminados posteriormente.

Carcinogênese, mutagênese e fototoxicidade

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. Em um estudo de 6 meses em camundongos transgênicos rasH2, enzalutamida não revelou potencial carcinogênico (ausência de achados neoplásicos) em doses de até 20 mg/kg ao dia, o que resultou em níveis de exposição plasmática semelhantes à exposição clínica em pacientes com CPRCm que recebem 160 mg, uma vez ao dia. Enzalutamida não foi fototóxica *in vitro*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso concomitante com outros medicamentos

A enzalutamida é um potente indutor enzimático e pode levar à perda de eficácia de muitos medicamentos comumente usados (consulte exemplos nesta seção). Deve-se então fazer uma revisão dos medicamentos concomitantes antes de iniciar o tratamento com enzalutamida. O uso concomitante de enzalutamida com medicamentos que são substratos sensíveis de muitas enzimas metabolizadoras ou transportadores (veja abaixo) deve ser de modo geral evitado se o efeito terapêutico deles for muito importante para o paciente, e se não for possível ajustar facilmente a dose com base no monitoramento da eficácia ou das concentrações plasmáticas.

Deve-se evitar a administração concomitante com varfarina e anticoagulantes cumarínicos. Se XTANDI for administrado juntamente com um anticoagulante metabolizado por CYP2C9 (como varfarina ou acenocumarol), deve-se fazer um monitoramento adicional com a razão normalizada internacional (INR).

Potencial para outros medicamentos afetarem exposições a enzalutamida

Inibidores 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 326%, enquanto a $C_{máx}$ diminuiu 18%. A AUC da soma de enzalutamida não ligada mais o metabólito ativo não ligado aumentou 77% enquanto que a C_{max} diminui 19%. Fortes inibidores (ex.: genfibrozila) 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 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 41%, enquanto a $C_{máx}$ não sofreu alteração. A AUC da soma da enzalutamida não ligada mais o metabólito ativo não ligado aumentou 27%, enquanto a C_{max} novamente não sofreu alteração. Ajustes de dose não são necessários quando enzalutamida é coadministrada com inibidores do CYP3A4.

Indutores de CYP2C8 e CYP3A4

Após administração oral do indutor moderado de CYP2C8 e forte de CYP3A4 rifampicina (600 mg uma vez ao dia) a indivíduos saudáveis do sexo masculino, a AUC da enzalutamida mais o metabólito ativo diminuíram 37%, enquanto que a $C_{máx}$ permaneceu inalterada. Não é necessário ajustar a dose de XTANDI quando administrado com indutores de CYP2C8 ou 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 induzidos 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).

Estudos *in vivo* demonstraram que 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-disfosfto-glucoronosiltransferase (UGT1A1) também pode ter sido induzida.

Em um estudo clínico em pacientes com CPRC metastático, XTANDI (160 mg uma vez por dia) não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do docetaxel administrado por via intravenosa (75 mg/m^2 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).
- Antiepiléticos (ex.: carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico).
- Antipsicóticos (ex.: haloperidol).
- Antitrombóticos (ex.: acenocumarol, varfarina, clopidogrel).
- Betabloqueadores (ex.: bisoprolol, propranolol).
- Bloqueadores dos canais de cálcio (ex.: diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil).
- Glicosídeos cardíacos (ex.: digoxina).
- Corticoides (ex.: dexametasona, prednisolona).
- Antivirais HIV (ex.: indinavir, ritonavir).
- Hipnóticos (ex: diazepam, midazolam, zolpidem).

- Imunossupressores (ex: ciclosporina, tacrolimo).
- Inibidor de bomba de prótons (ex.: omeprazol)
- 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, 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 (5,8 dias, consulte a Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS), 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 CYP1A2 e CYP2C8

A enzalutamida (160 mg uma vez ao dia) não causou uma alteração clinicamente relevante na AUC ou na C_{max} da cafeína (substrato CYP1A2) ou da pioglitazona (substrato CYP2C8). A AUC da pioglitazona aumentou 20% enquanto que a C_{max} diminuiu 18%. A AUC e a C_{max} da cafeína diminuíram 11% e 4%, respectivamente. Não é indicado ajuste de dose quando um substrato CYP1A2 ou 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, MRP2, OAT3 e OCT1

Com base em dados *in vitro*, não é possível excluir a inibição de BRCP (proteína resistente ao câncer de mama) e MRP2 (proteína-2 associada à resistência a múltiplas drogas) (no intestino), bem como transportador de ânions orgânicos 3 (OAT3) e transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1) (sistemicamente). Teoricamente, a indução desses transportadores é também possível e o efeito resultante é desconhecido no momento.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Como o tratamento de privação androgênica pode prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de XTANDI com medicamentos que reconhecidamente prolonguem o intervalo QT ou medicamentos que possam induzir torsades de pointes, tais como os antiarrítmicos de classe IA (por ex., quinidina, disopiramida) ou classe III (por ex., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deve ser cuidadosamente avaliado (veja a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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 15ºC 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, bolsa e blíster. 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 hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) deve continuar durante o tratamento de pacientes não submetidos à castração cirúrgica.

Se o paciente se esquecer 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, moderado ou grave (Child-Pugh Classe A, B ou C, respectivamente). Foi observado, entretanto, aumento da meia-vida do medicamento em pacientes com comprometimento hepático grave (consulte as Seções 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 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

As cápsulas de XTANDI devem ser ingeridas 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, 0,1% dos pacientes tratados com placebo e 0,3% dos pacientes tratados com bicalutamida.

Casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) foram relatados em pacientes tratados com enzalutamida (veja a seção 5).

As reações adversas observadas em estudos clínicos estão listadas abaixo por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas como segue: muito comuns (≥ 1/10); comuns (≥ 1/100 a < 1/10); incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000); desconhecidas (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4: Reações adversas identificadas nos ensaios clínicos controlados e pós-comercialização	
	Frequência da reação adversa
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Incomuns: leucopenia, neutropenia Desconhecidos*: trombocitopenia
Distúrbios do sistema imune	Desconhecidos*: edema facial, edema da língua, edema do lábio, edema faríngeo
Distúrbios psiquiátricos	Comuns: ansiedade Incomuns: alucinações visuais
Distúrbios do sistema nervoso	Comuns: dor de cabeça, perda de memória, amnésia, déficit de atenção, síndrome das pernas inquietas Incomuns: distúrbio cognitivo, convulsão Desconhecidos*: síndrome de encefalopatia posterior reversível
Distúrbios cardíacos	Desconhecidos*: prolongamento do intervalo QT (vide Seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)
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	Muito comuns: fratura** Desconhecidos*: mialgia, espasmos musculares, fraqueza muscular, dor lombar

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	Comuns: ginecomastia
Distúrbios gerais e no local de administração	Muito comuns: astenia/fadiga
Lesões, envenenamento e complicações processuais	Comuns: quedas

* Relatos espontâneos da experiência pós-comercialização.
**Inclui todas as fraturas com exceção das fraturas patológicas.

Convulsão

Nos estudos clínicos controlados, 13 pacientes (0,4%) de um total de 3.179 pacientes tratados com uma dose diária de 160 mg de enzalutamida apresentaram convulsão, enquanto apenas um paciente (< 0,1%) recebendo placebo e um paciente (0,3%) recebendo bicalutamida apresentaram 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. Nos estudos clínicos controlados, foram excluídos pacientes com convulsões prévias ou fatores de risco para convulsão.

No estudo 9785-CL-0403 (UPWARD) com braço único para avaliar a incidência de convulsões em pacientes com fatores predisponentes a convulsões (dos quais 1,6% apresentavam histórico de convulsões), 8 de 366 (2,2%) pacientes tratados com enzalutamida apresentaram convulsões. A duração mediana do tratamento foi 9,3 meses.

O mecanismo pelo qual a enzalutamida pode reduzir o limiar de convulsões é desconhecido, mas pode ser relacionado a dados de estudos *in vitro* que mostram que a enzalutamida e seu metabólito ativo se ligam ao canal de cloreto mediado por GABA e podem inibir sua atividade.

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, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existe antídoto para XTANDI. No caso de superdose, o tratamento com enzalutamida deve ser interrompido e medidas gerais de suporte devem ser iniciadas 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: AndersonBrecon Inc., Rockford, IL 61109, 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 600 7080.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/07/2018.

XTANDI® é uma marca registrada da Astellas Pharma Inc.

Abril de 2018

201587-XTA-BRA

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	**1104242/14-7**	**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	**0689552/15-2**	**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	**1374736/16-3**	**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: Indicações, Características Farmacológicas, Posologia, Advertências e Precauções, Reações Adversas.	VPS e VP	Cápsulas gelatinosas moles de 40 mg
06/09/2017	**1900565/17-2**	**10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**29/08/2017**	**1832574/17-2**	**11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão do local de embalagem primária e secundária**	**29/08/2017**	Seções atualizadas: - Resultados de eficácia; -Caraterísticas Farmacológicas; -Advertências e Precauções; -Interações medicamentosas; - Reações Adversas; - Dizeres legais.	VPS e VP	Cápsulas gelatinosas moles de 40 mg

14/08/2018	**-**	**10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12**	**04/07/2018**	**0534283/18 -0**	**11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica**	**30/07/2018**	Seções atualizadas: - Indicações; - Resultados de eficácia; -Caraterísticas Farmacológicas; -Interações medicamentosas; - Reações adversas.	VPS e VP	Cápsulas gelatinosas moles de 40 mg