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

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

XTANDI é indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm), sem uso de docetaxel concomitante.

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 apresentaram progressão da doença em uso de 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; e o estudo PROSPER incluiu pacientes com CPRC não metastático. Além disso, a eficácia em pacientes com CPSCm também foi estabelecida em um estudo clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Todos os pacientes continuaram no análogo do LHRH ou foram submetidos previamente a orquiectomia bilateral.

Enzalutamida foi administrada por via oral na dose diária de 160 mg no grupo de tratamento ativo. Nos quatro estudos clínicos (ARCHES, PROSPER, AFFIRM e PREVAIL), 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 quatro 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 9785-CL-0335 (ARCHES) (PACIENTES COM CPHS METASTÁTICO)

O estudo ARCHES incluiu 1150 pacientes com CPSCm, que foram randomizados em proporção de 1:1 para receber tratamento com enzalutamida mais terapia de privação androgênica (TPA) ou placebo mais TPA (TPA definida como análogo do LHRH ou orquiectomia bilateral). Os pacientes receberam enzalutamida 160 mg uma vez ao dia (N=574) ou placebo (N=576).

Os dados demográficos e as características basais foram bem equilibrados entre os dois grupos de

tratamento. A idade mediana no momento da randomização foi de 70 anos em ambos os grupos de tratamento. A maioria dos pacientes na população total eram caucasianos (80,5%); 13,5% eram asiáticos e 1,4% eram negros. O escore do estado de desempenho do Grupo Cooperativo Oriental de Oncologia [Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status] (ECOG PS) foi 0 para 78% dos pacientes e 1 para 22% dos pacientes à entrada no estudo.

A sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr), com base em uma revisão central independente, foi o desfecho primário definido como o tempo desde a randomização até a primeira evidência objetiva da progressão radiográfica da doença ou o óbito (devido a qualquer causa desde o tempo da randomização até 24 semanas da descontinuação da droga em estudo), o que ocorresse primeiro. Os principais desfechos de eficácia secundários avaliados no estudo foram o tempo até a progressão do PSA, o tempo até o início de nova terapia antineoplásica, a taxa indetectável do PSA (diminuição para < 0,2 µg/L), a taxa de resposta objetiva (RECIST 1.1) com base na revisão independente e a sobrevida global. Consultar a Tabela 1 abaixo.

Enzalutamida demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 61% no risco de um evento de SLPr em comparação ao placebo [HR = 0,39 (IC 95%: 0,30, 0,50), p < 0,0001]. O tempo mediano para um evento de SLPr não foi alcançado no braço de enzalutamida, e foi de 19,4 meses (IC 95%: 16,6, NA) no braço do placebo.

Tabela 1: Resumo dos resultados de eficácia em pacientes tratados com enzalutamida ou placebo no estudo ARCHES (análise por intenção de tratar)

	Enzalutamida mais TPA (N = 574)	**Placebo mais TPA (N=576)**
Desfecho primário		
Sobrevida livre de progressão radiográfica		
Número de eventos (%)	89 (15,5)	198 (34,4)
Mediana, meses (IC 95%)[1]	NA (NA, NA)	19,4 (16,6, NA)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,39 (0,30, 0,50)	
Valor p[2]	p < 0,0001	
Desfechos secundários selecionados		
Sobrevida Global[3]		
Quantidade de eventos (%)	154 (26,8)	202 (35,1)
Mediana, meses (IC 95%)[1]	NA (NA, NA)	NA (49,7, NA)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,66 (0,53, 0,81)	
Valor p[2]	p < 0,0001	
Tempo até a progressão de PSA[4]		
Número de eventos (%)	45 (7,8)	189 (32,8)
Mediana, meses (IC 95%)	NA (NA, NA)	NA (16,6, NA)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,19 (0,13, 0,26)	
Valor p[2]	p < 0,0001	
Tempo até o início de nova terapia antineoplásica		
Número de eventos (%)	46 (8,0)	133 (23,1)
Mediana, meses (IC 95%)[2]	30,2 (NA, NA)[5]	NA (21,1, NA)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,28 (0,20, 0,40)	
Valor p[2]	p < 0,0001	

	Enzalutamida mais TPA (N = 574)	Placebo mais TPA (N=576)
Taxas indetectáveis de PSA		
Pacientes com PSA detectável no período basal	511	506
Pacientes com PSA indetectável no período basal	63	70
PSA indetectável durante o período de tratamento	348/511 (68,1)	89/506 (17,6)
IC 95% para a taxa	(63,9, 72,1)	(14,4, 21,2)
Diferença na taxa (IC 95%)[2]	50,5% (45,3, 55,7)	
Valor de p	p < 0,0001	
Taxa de resposta objetiva		
Pacientes com doença mensurável no período basal, n	177	182
Número de eventos (%)	147 (83,1)	116 (63,7)
IC 95% para a taxa	(76,7, 88,3)	(56,3, 70,7)
Diferença na taxa (IC 95%)[2]	19,3% (10,4, 28,2)	
Valor p	p < 0,0001	

NA = não alcançado.

1. Calculado com utilização do método Brookmeyer e Crowley.
2. Estratificado pelo volume de doença (baixo vs. alto) e pelo uso prévio de docetaxel (sim ou não).
3. Com base em uma análise final pré-especificada com data limite de dados de 28 de maio de 2021.
4. A progressão de PSA foi definida como um aumento ≥ 25% e um aumento absoluto de ≥ 2 µg/L acima do nadir.
5. Embora uma estimativa do tempo mediano tenha sido fornecida para enzalutamida mais o braço de TPA (30,2 meses), esta estimativa não foi confiável, pois resultou em um evento observado no único paciente remanescente em risco por volta dos 30 meses, ocasionando uma queda vertical no fim da curva de Kaplan-Meier.

Na análise final pré-especificada de sobrevida global, conduzida quando 356 mortes foram observadas, uma redução de 34% estatisticamente significativa no risco de morte foi demonstrada no grupo randomizado para receber enzalutamida em comparação com o grupo randomizado para receber placebo [HR = 0,66, (IC 95%: 0,53; 0,81), p < 0,0001]. O tempo mediano para sobrevida global não foi atingido em nenhum grupo de tratamento (Tabela 1, Figura 3).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLPr no estudo ARCHES (análise por intenção de tratar)

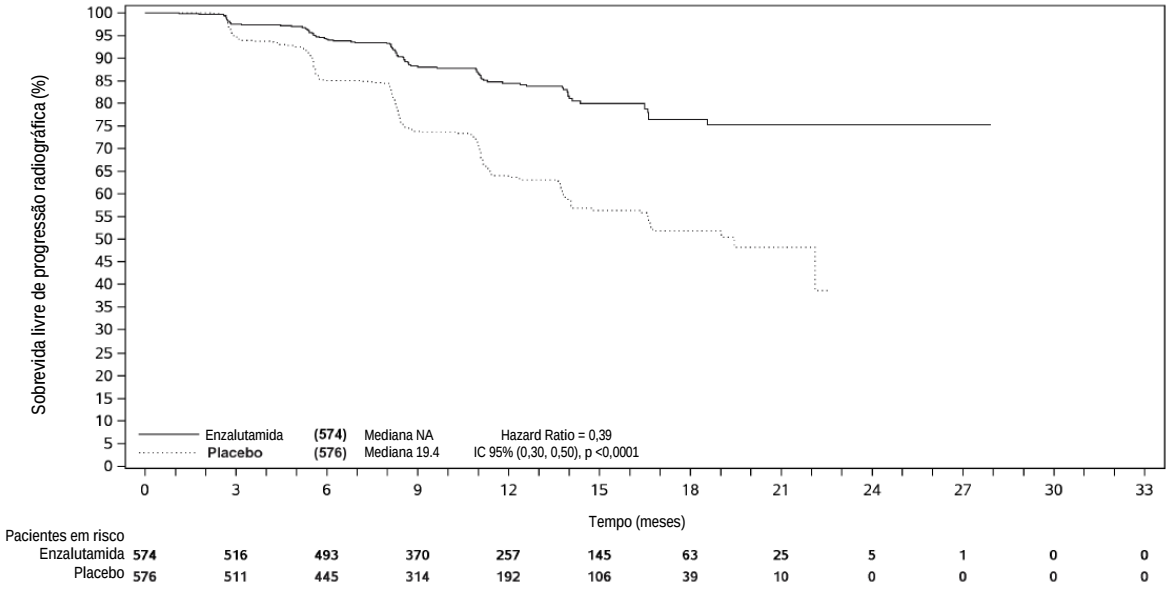


Figura 2. *Forest plot* de SLPr de acordo com subgrupos pré-especificados no estudo ARCHES (análise por intenção de tratar)

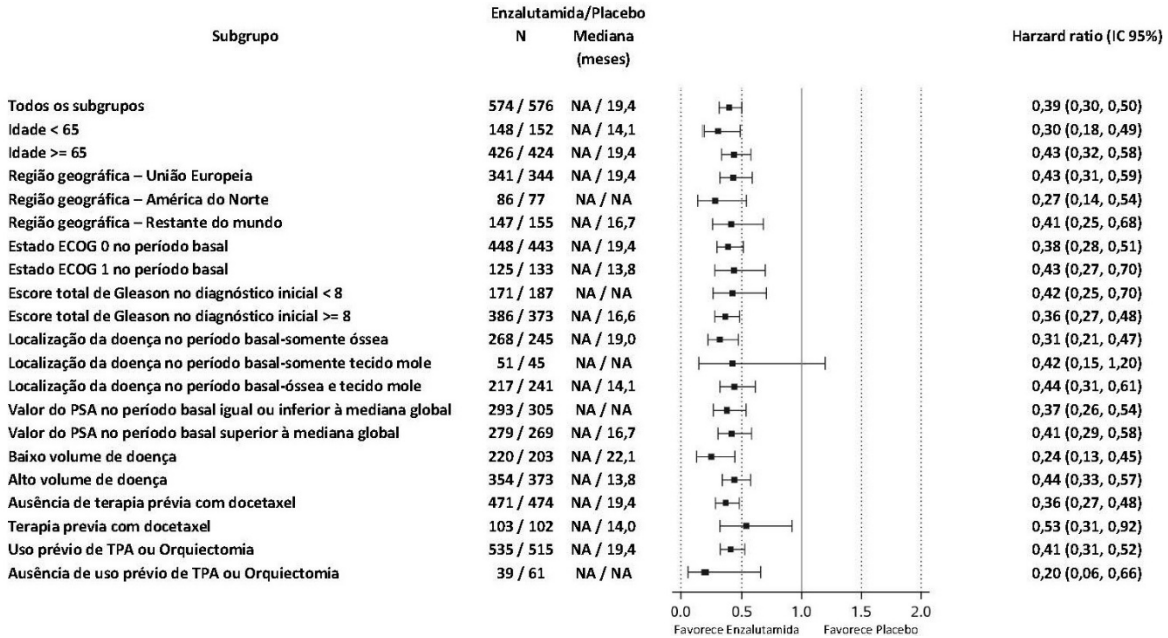


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global final no estudo ARCHES (análise por intenção de tratar)

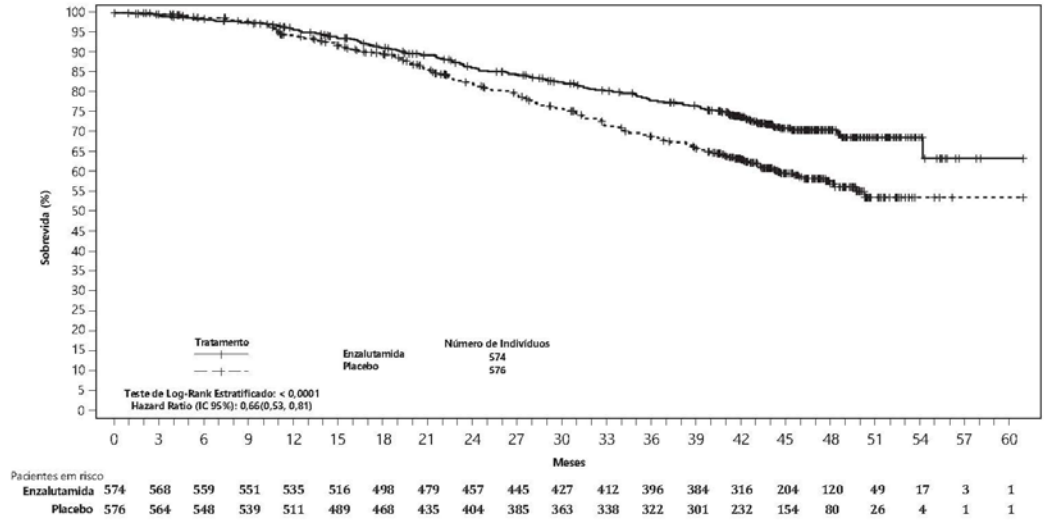
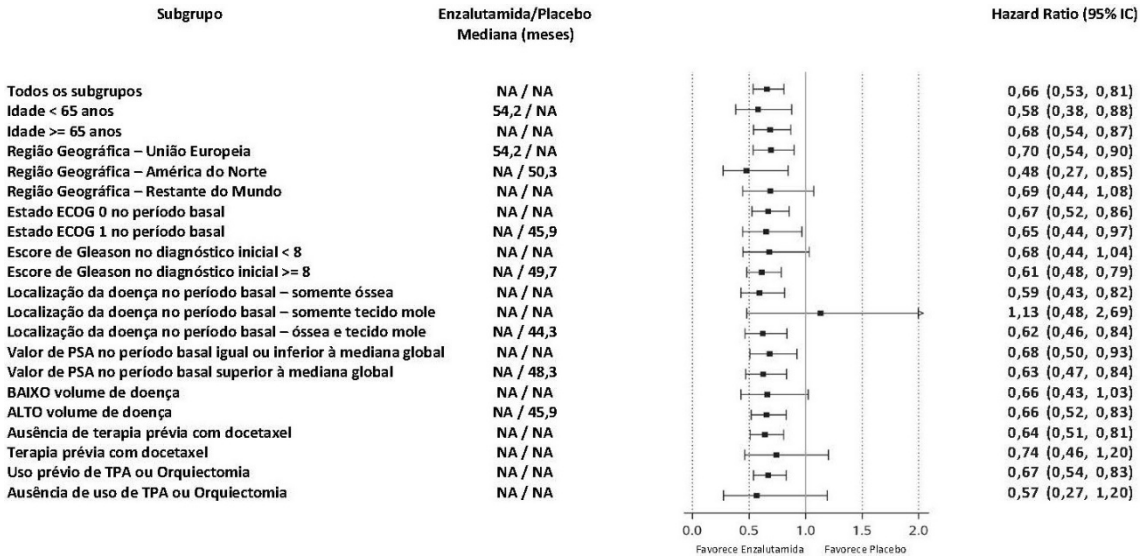


Figura 4. *Forest plot* da sobrevida global final por análise de subgrupo no estudo ARCHES (análise por intenção de tratar)



Enzalutamida demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 81% no risco de progressão de PSA em comparação ao placebo [HR = 0,19 (IC 95%: 0,13, 0,26), p < 0,0001]. O tempo mediano para a progressão de PSA (IC 95%) não foi alcançado para enzalutamida ou placebo.

Enzalutamida demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 72% no risco de início de uma nova terapia antineoplásica em comparação ao placebo [HR = 0,28 (IC 95%: 0,20, 0,40); p < 0,0001].

Enzalutamida aumentou significativamente a taxa de uma redução de PSA a um nível indetectável (< 0,2 µg/L) em comparação ao tratamento com placebo. A taxa indetectável de PSA foi de 68,1% para enzalutamida e de 17,6% para placebo. A diferença da taxa é estatisticamente significativa [50,5% (IC

95%: 45,3, 55,7); p < 0,0001].

A taxa de resposta objetiva (calculada como a porcentagem de pacientes com doença mensurável no período basal que atingiram uma resposta completa ou parcial na sua doença nos tecidos moles) foi de 83,1% para pacientes no grupo de tratamento com enzalutamida e de 63,7% no grupo de placebo. Enzalutamida demonstrou uma melhora estatisticamente significativa de 19,3% na taxa de resposta objetiva em comparação ao placebo.

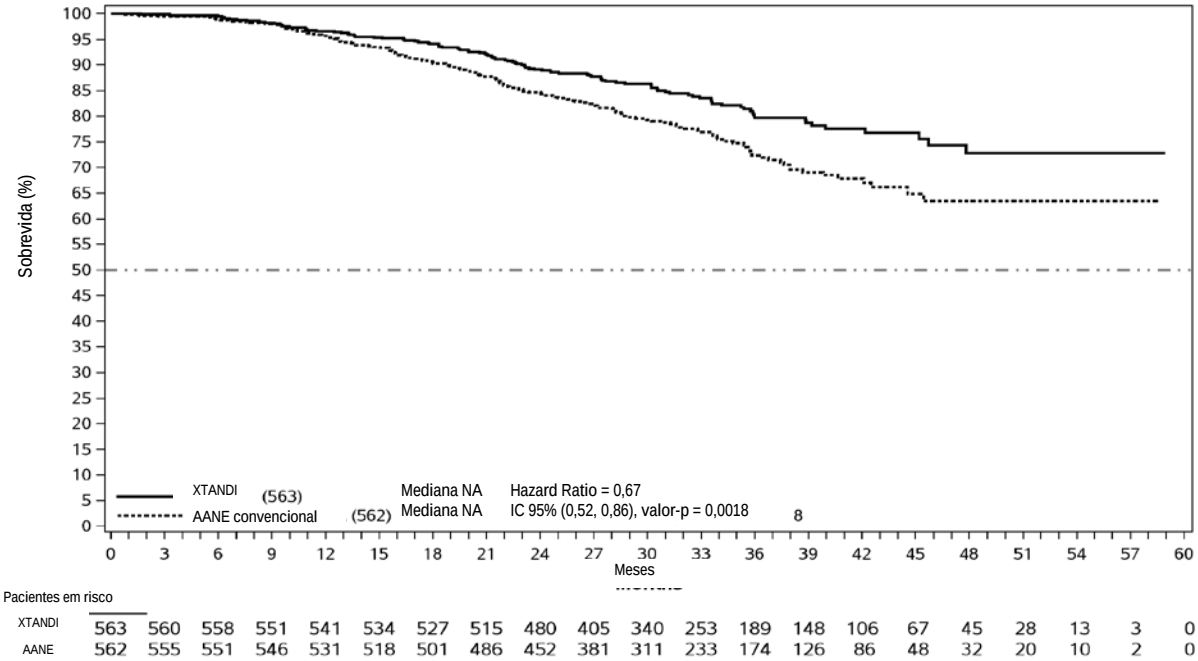
ESTUDO ANZUP 1304 (ENZAMET) (PACIENTES COM CPHS METASTÁTICO)

O estudo ENZAMET incluiu 1.125 pacientes com CPSCm, que foram randomizados na proporção de 1:1 para receber tratamento por via oral, uma vez ao dia, com enzalutamida 160 mg (N = 563) ou antiandrogênio não esteroidal (AANE, N = 562). Todos os pacientes no estudo receberam um análogo do LHRH ou foram submetidos previamente a orquiectomia bilateral. Os pacientes foram estratificados de acordo com o volume de doença (baixo vs. alto), a terapia reabsortiva concomitante (sim vs. não), comorbidades (ACE-27: 0 a 1 vs. 2 a 3) e uso planejado de um total de 6 ciclos de docetaxel, sendo que foram autorizados 0-2 ciclos antes da randomização (sim vs. não). Foi necessário que os pacientes confirmassem o câncer de próstata metastático por cintilografia óssea positiva ou por lesões metastáticas no exame de tomografia computadorizada (TC) ou de ressonância magnética (RM). Os pacientes continuaram o tratamento até que fosse evidenciada progressão clínica por meio de TC, RM ou cintilografia óssea de corpo inteiro.

Os dados demográficos e as características basais do paciente a seguir foram equilibrados entre os dois braços de tratamento. A idade mediana no momento da randomização era de 69 anos no grupo de enzalutamida e de 68 anos no grupo de AANE (tratados com bicalutamida, nilutamida ou flutamida). A maioria dos pacientes apresentou no estado de desempenho do ECOG um escore 0 (72%) e um escore de Gleason ≥ 8 (58%). Quarenta e oito por cento (48%) dos pacientes apresentaram um baixo volume de doença e 52% dos pacientes apresentaram alto volume de doença. O alto volume de doença é definido como metástases com envolvimento das vísceras ou, na ausência de lesões viscerais, quatro ou mais lesões ósseas, sendo que pelo menos uma delas deve estar presente em estrutura óssea além da coluna vertebral e ossos pélvicos. Dez por cento (10%) dos pacientes estavam em uso de terapia reabsortiva concomitante, 75% não apresentaram qualquer comorbidade ou apresentaram apenas comorbidades leves (pontuação ACE-27 de 0 a 1) e 45% foram submetidos a um total de 6 ciclos de docetaxel, sendo que foram autorizados até2 ciclos de 0 a 2 antes da randomização.

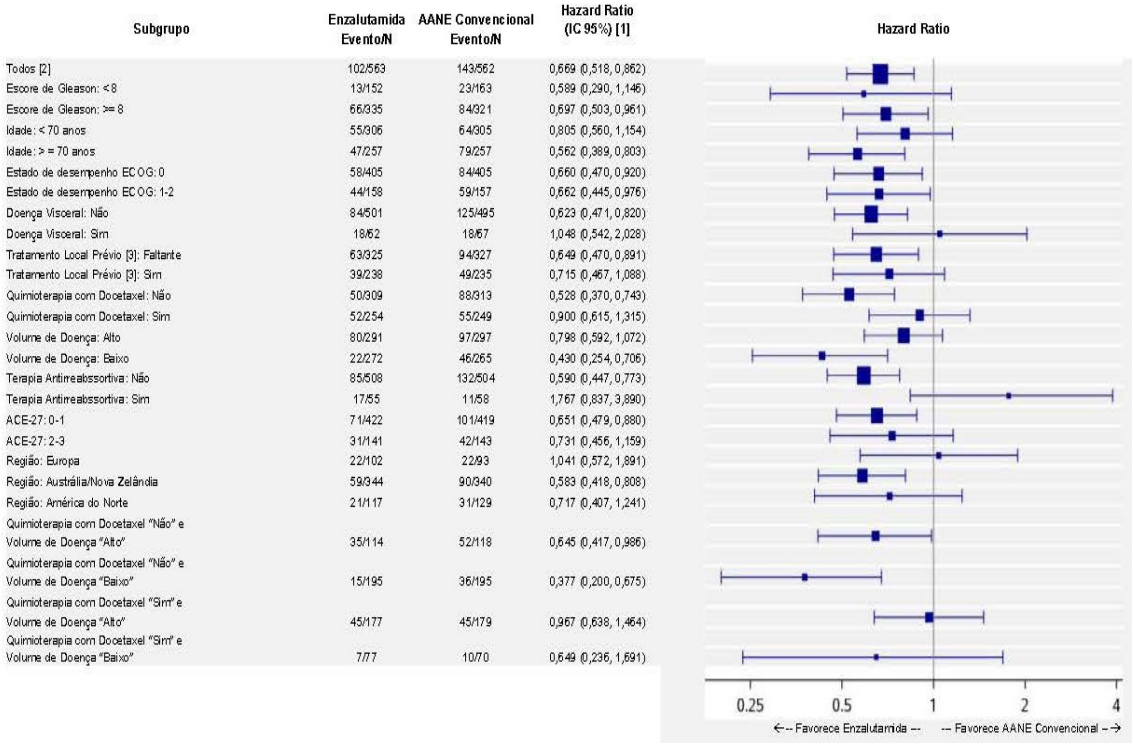
No momento da análise, o acompanhamento mediano para a SG foi de 33,8 meses. A análise interina demonstrou uma redução estatisticamente significativa no risco de óbito para pacientes tratados com enzalutamida em comparação ao tratamento convencional com AANE [HR de 0,67 (IC 95%: 0,52, 0,86; p = 0,0018)].

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global no estudo ENZAMET (análise por intenção de tratar)



A melhora de SG foi consistente, com HRs < 1 para a maioria dos subgrupos pré-especificados (Figura 6). O subgrupo de pacientes sem planejamento antecipado do uso concomitante de docetaxel teve resultado favorável para o tratamento com enzalutamida + TPA versus antiandrogênio não esteroidal (AANE) + TPA. Esta é a população que mais se assemelha à população do estudo ARCHES. Importante notar que este efeito foi observado tanto para o subgrupo de pacientes com baixo volume de doença (HR: 0,377 [IC 95% 0,200; 0,675]), quanto para alto volume de doença (HR: 0,645 [IC 95% 0,417; 0,986]).

Figura 6. *Forest plot* de sobrevida global – análise de subgrupos no estudo ENZAMET (análise por intenção de tratar)



Todos os pacientes randomizados para o tratamento (População ITT).

A data limite de análise dos dados foi 28 de fevereiro de 2019.

Os subgrupos que combinam o uso de docetaxel e o volume não foram pré-especificados.

ACE-27: Avaliação de Comorbidade em Adultos; IC: intervalo de confiança; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR: Hazard Ratio (razão de risco); ITT: intenção para tratar; AANE: antiandrogênio não esteroidal; SG: sobrevida global; TURP: ressecção transuretral da próstata.

[1] Em cada subgrupo, a HR foi estimada usando modelo de riscos proporcionais de Cox não estratificado com tratamento como a única variável explanatória. Assumindo riscos proporcionais, HR < 1 indica uma redução na taxa de risco em favor do grupo de tratamento.

[2] A HR relatada para todos os pacientes randomizados foi baseada na análise estratificada.

[3] "Tratamento local prévio" inclui cirurgias locais (prostatectomia radical, procedimento de RTUP), radioterapia local (próstata incluindo linfonodos, próstata não incluindo linfonodos) ou outro tratamento local (*nanoknife*, prostatectomia a laser de luz verde, braquiterapia com baixa taxa de dose, ultrassom de alta intensidade ou crioablação a laser)

Estudo MDV3100-14 (PROSPER) (pacientes com CPRC não metastático)

O estudo PROSPER incluiu 1.401 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 2).

Enzalutamida demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 71% no risco relativo de progressão radiográfica ou morte em comparação ao 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 2: 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, NA)	14,7 (14,2, 15,0)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,29 (0,24, 0,35)	
Valor p[2]	p < 0,0001	
Desfechos de eficácia secundários principais		
Sobrevida Global[4]		
Quantidade de Eventos (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediana, meses (IC 95%)[1]	67,0 (64,0, NA)	56,3 (54,4, 63,0)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,734 (0,608, 0,885)	
Valor p[2]	p = 0,0011	
Tempo até a progressão de PSA		
Quantidade de eventos (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, meses (IC 95%)[1]	37,2 (33,1, NA)	3,9 (3,8, 4,0)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,07 (0,05, 0,08)	
Valor p[2]	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, NA)	17,7 (16,2, 19,7)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,21 (0,17, 0,26)	
Valor p[2]	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]	NA (38,1, NA)	39,7 (38,9, 41,3)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,38 (0,28, 0,51)	
Valor p[2]	p < 0,0001	

	Enzalutamida N = 933	Placebo N = 468
Sobrevida livre de quimioterapia		
Quantidade de eventos (%)	157 (16,8)	132 (28,2)
Mediana, meses (IC 95%)[1]	38,1 (37,7, NA)	34,0 (30,3, 39,7)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,50 (0,40, 0,64)	
Valor p[2]	p < 0,0001	

NA = não alcançado.

1. Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.
2. HR tem como base um 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. O HR é relativo ao placebo com < 1 favorecendo 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).
4. Com base em uma análise parcial pré-especificada com data limite de dados de 15 de outubro de 2019

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de metástase no estudo PROSPER (análise por intenção de tratar)

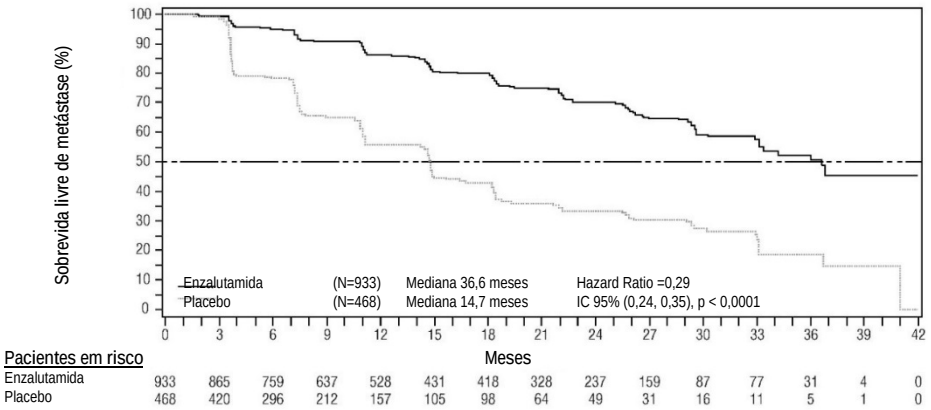
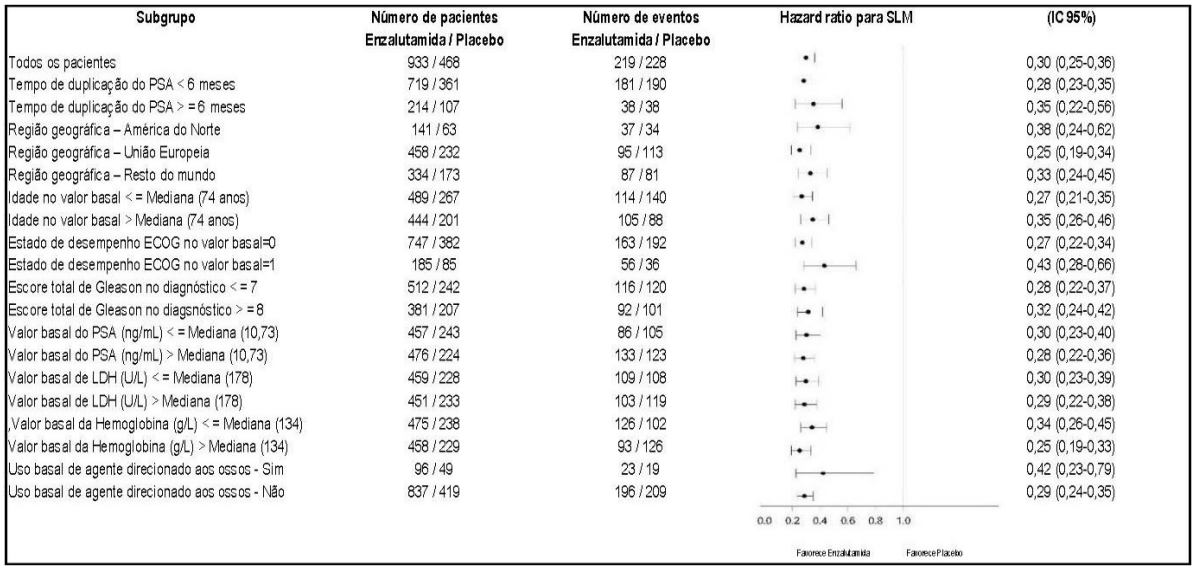


Figura 8: Análise de sobrevida livre de metástase por subgrupo com Hazard Ratio e intervalo de confiança de 95% no estudo PROSPER (análise por intenção de tratar)



Em uma análise parcial pré-especificada de sobrevida global, conduzida quando 466 mortes foram observadas, uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevida global foi demonstrada em pacientes randomizados para receber XTANDI em comparação com pacientes randomizados para receber placebo com uma redução de 26,6% em risco de morte [Hazard Ratio (HR) = 0,734, (IC 95%: 0,608; 0,885), p = 0,0011].

Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global no estudo PROSPER (análise por intenção de tratar)

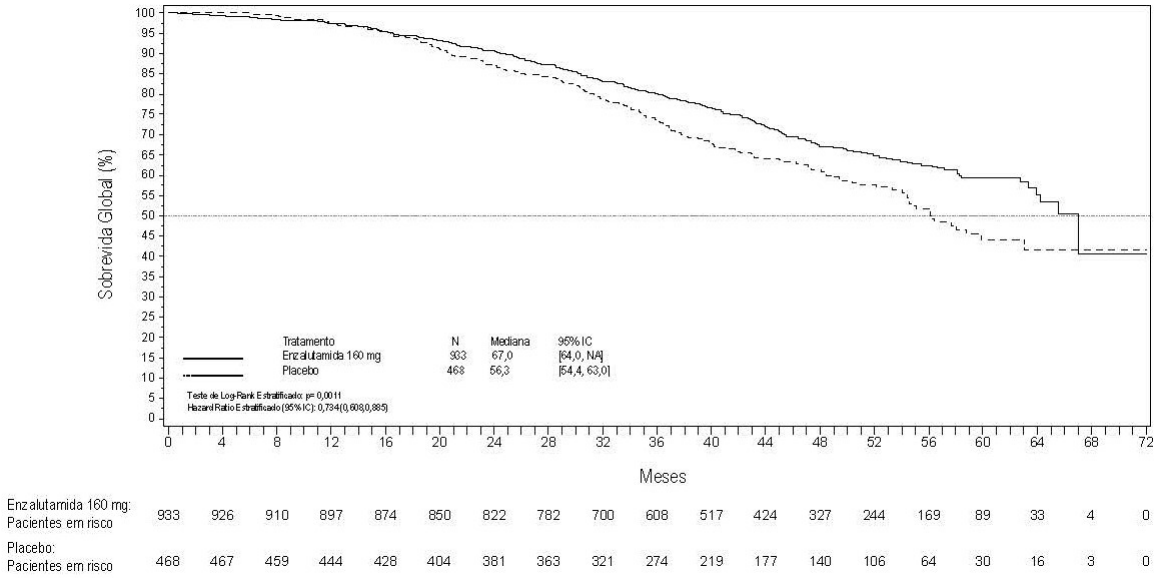
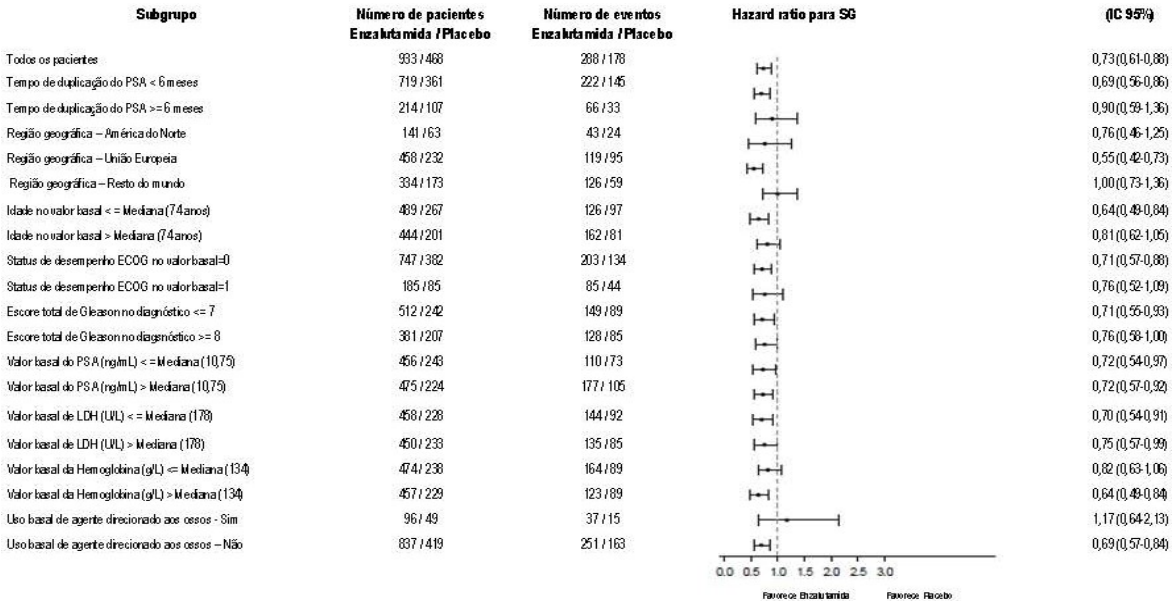


Figura 10. *Forest Plot* da sobrevida global por análise de subgrupo no estudo PROSPER (análise por intenção de tratar)

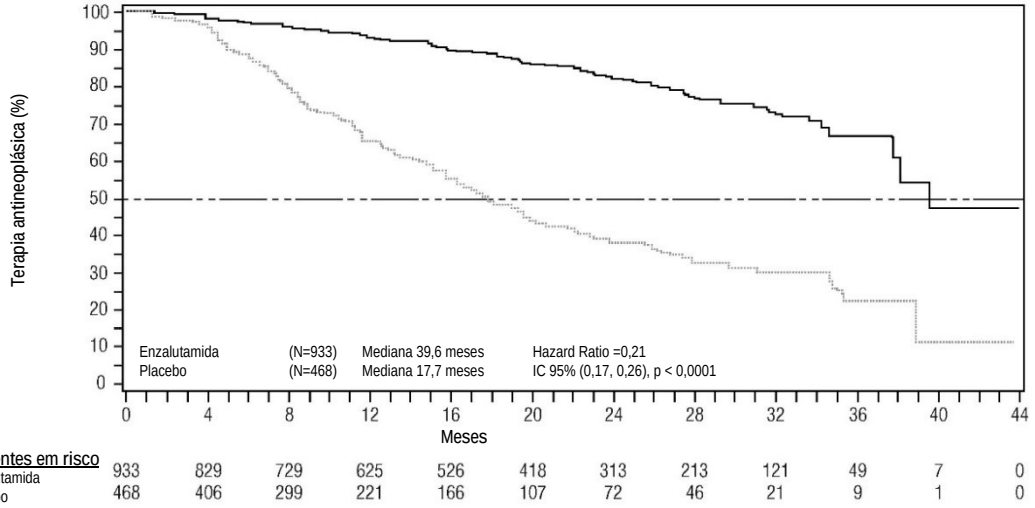


Enzalutamida demonstrou uma redução de 93% estatisticamente significativa no risco relativo de progressão de PSA em comparação com placebo [HR = 0,07 (IC 95%: 0,05, 0,08), p < 0,0001]. O tempo

mediano até a progressão de PSA foi de 37,2 meses (IC 95%: 33,1, NA) no grupo de enzalutamida versus 3,9 meses (IC 95%: 3,8, 4,0) no grupo de placebo.

Enzalutamida demonstrou um retardo estatisticamente significativo no tempo até o primeiro uso de nova terapia antineoplástica em comparação ao placebo [HR = 0,21 (IC 95%: 0,17, 0,26), p < 0,0001]. Tempo mediano até o primeiro uso de nova terapia antineoplástica foi de 39,6 meses (IC 95%: 37,7, NA) no grupo de enzalutamida versus 17,7 meses (IC 95%: 16,2, 19,7) no grupo de placebo.

Figura 11: 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 significativo 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 NA (IC 95%: 38,1, NA) no grupo de enzalutamida versus 39,7 meses (IC 95%: 38,9, 41,3) no grupo de placebo.

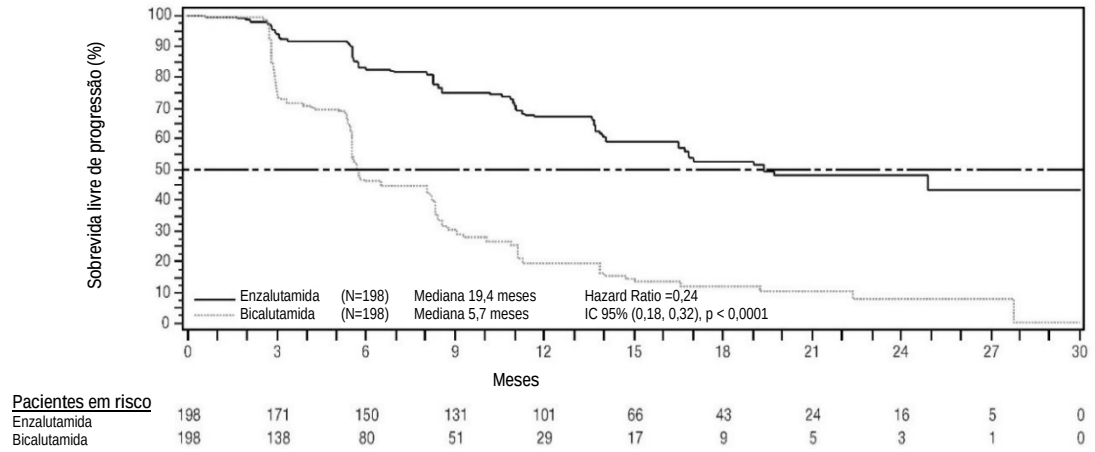
Enzalutamida demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de quimioterapia em comparação ao tratamento com placebo [HR: 0,50 (IC 95%: 0,40, 0,64), p < 0,0001]. A sobrevida livre de quimioterapia mediana foi 38,1 meses (IC 95% 37,7, NA) no grupo de enzalutamida versus 34,0 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, NA) 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.

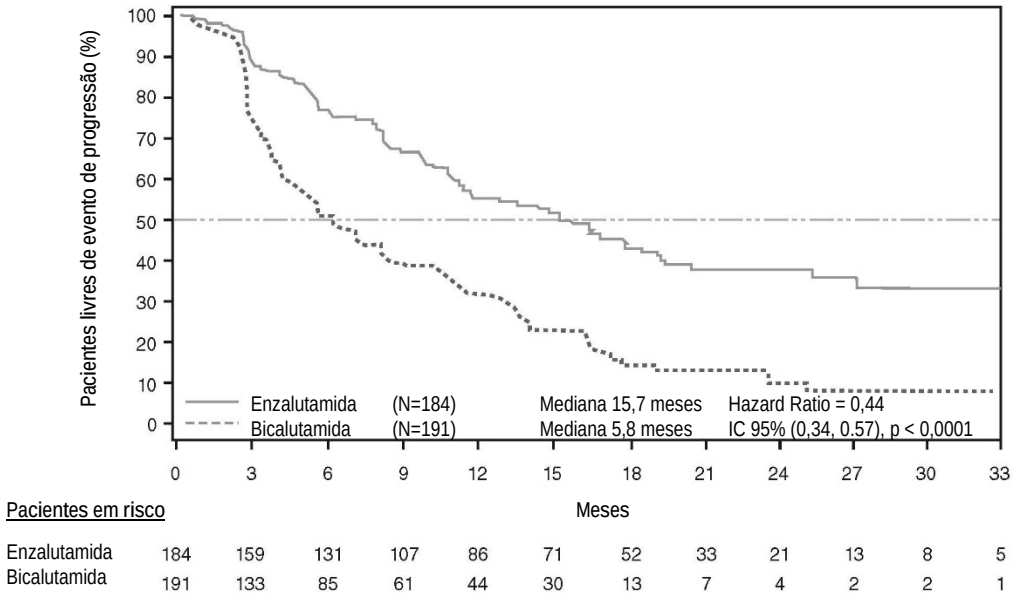
Figura 12: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão no estudo STRIVE (análise por intenção de tratar)



Estudo 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacientes com CPRC metastático, virgens de quimioterapia)

O estudo TERRAIN incluiu 375 pacientes com CRPC metastático 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 SLP em todos os subgrupos de pacientes pré-especificados.

Figura 13: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão no estudo TERRAIN (Análise da 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 apresentava 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 do escore 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 3, Figura 14). 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.

Uma análise final dos dados de 5 anos do estudo PREVAIL mostrou que um aumento estatisticamente significativo na sobrevida global foi mantido em pacientes tratados com enzalutamida em comparação ao placebo [HR = 0,835 (IC 95%: 0,75, 0,93); valor p = 0,0008], embora 28% dos pacientes que receberam placebo tenham passado para enzalutamida. A taxa de SG em 5 anos foi de 26% no grupo de enzalutamida em comparação a 21% no grupo placebo.

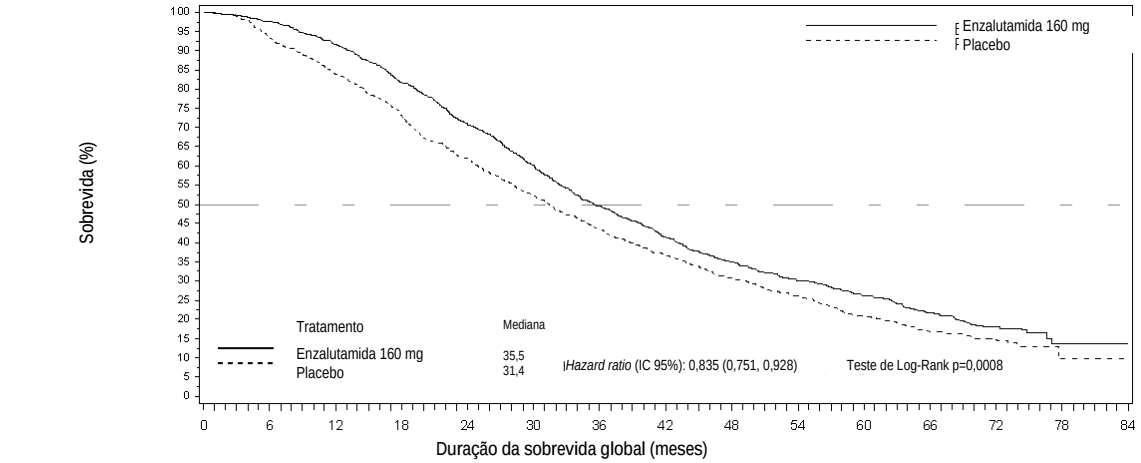
Tabela 3: Sobrevida Global de Pacientes Tratados com Enzalutamida ou Placebo no estudo PREVAIL (análise por intenção de tratar)

	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; NA)	30,2 (28,0; NA)
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, NA)	31,3 (28,8; 34,2)
Valor p[1]	p = 0,0002	
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,77 (0,67; 0,88)	
Análise de sobrevida em 5 anos		
Número de óbitos (%)	689 (79)	693 (82)
Sobrevida mediana, meses (IC 95%)	35,5 (33,5, 38,0)	31,4 (28,9, 33,8)
Valor p[1]	p = 0,0008	
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,835 (0,75, 0,93)	

NA = 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.

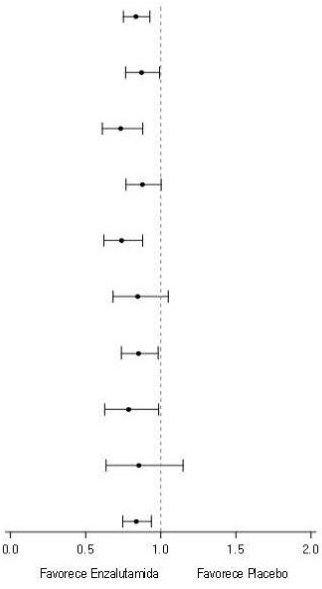
Figura 14: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global baseadas na análise de sobrevida atualizada do estudo PREVAIL (análise por intenção de tratar)



Enzalutamida 160 mg															
Placebo	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Placebo															
Pacientes em risco	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

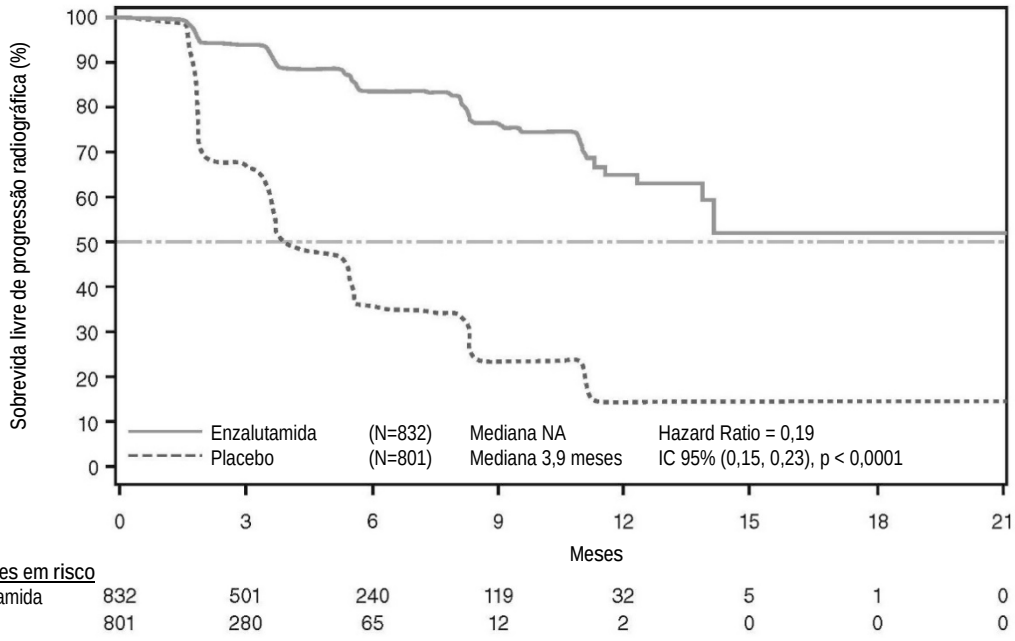
Figura 15: Análise de sobrevida global por subgrupo atualizada: Hazard Ratio e intervalo de confiança de 95% do estudo PREVAIL (análise por intenção de tratar)

Subgrupo	Número de pacientes Enzalutamida/Placebo	Hazard Ratio para óbito (IC 95%)
Todos os pacientes	872 / 845	0,83 (0,75-0,93)
Estado de desempenho ECOG grau= 0	584 / 585	0,87 (0,77-0,99)
Estado de desempenho ECOG grau= 1	288 / 260	0,73 (0,61-0,88)
Idade < 75	555 / 553	0,88 (0,77-1,00)
Idade >=75	317 / 292	0,74 (0,62-0,88)
Região geográfica – América do Norte	218 / 208	0,85 (0,68-1,05)
Região geográfica – União Europeia	465 / 446	0,85 (0,74-0,98)
Região geográfica – Restante do mundo	189 / 191	0,79 (0,63-0,99)
Doença visceral (pulmão e/ou fígado) – Sim	98 / 106	0,85 (0,64-1,15)
Doença visceral (pulmão e/ou fígado) - Não	774 / 739	0,84 (0,75-0,94)



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, NA) 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 16). Foi observado um benefício consistente quanto a SLPr em todos os subgrupos pré-especificados de pacientes (ex., idade, desempenho do ECOG basal, PSA e LDH basais, 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 SLPrmediana foi de 19,7 meses no grupo enzalutamida e de 5,4 meses no grupo placebo.

Figura 16: 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 óssea patológica, 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 óssea patológica, 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 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 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 grupo tinham que continuar o tratamento até a progressão da doença (definida como progressão radiográfica confirmada ou a ocorrência de um evento relacionado ao esqueleto) e iniciação de novo tratamento antineoplásico sistêmico, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento.

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 predispusessem a crises convulsivas e uso de 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 4 e Figuras 17 e 18).

Tabela 4: 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; NA)	13,6 (11,3; 15,8)
Valor p[1]	p < 0,0001	
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,631 (0,53; 0,75)	

NA = 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 17: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global do estudo AFFIRM (análise por intenção de tratar)

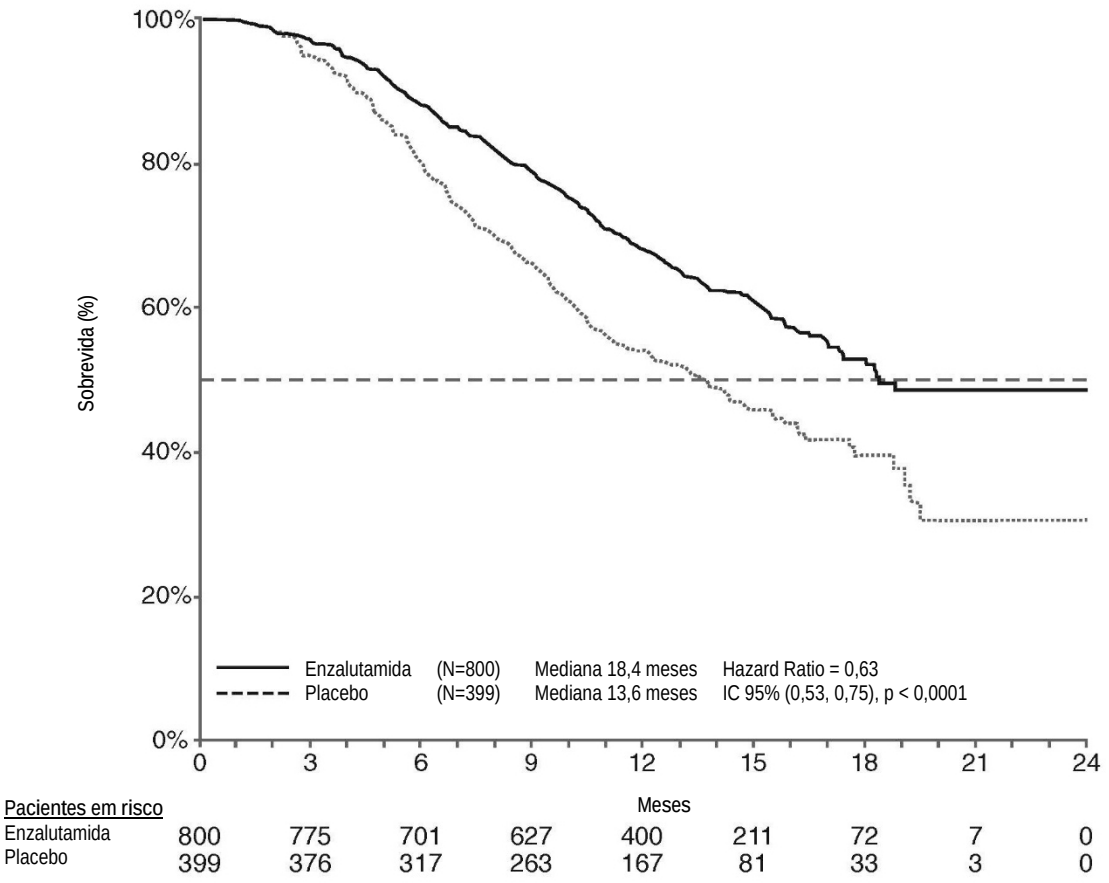
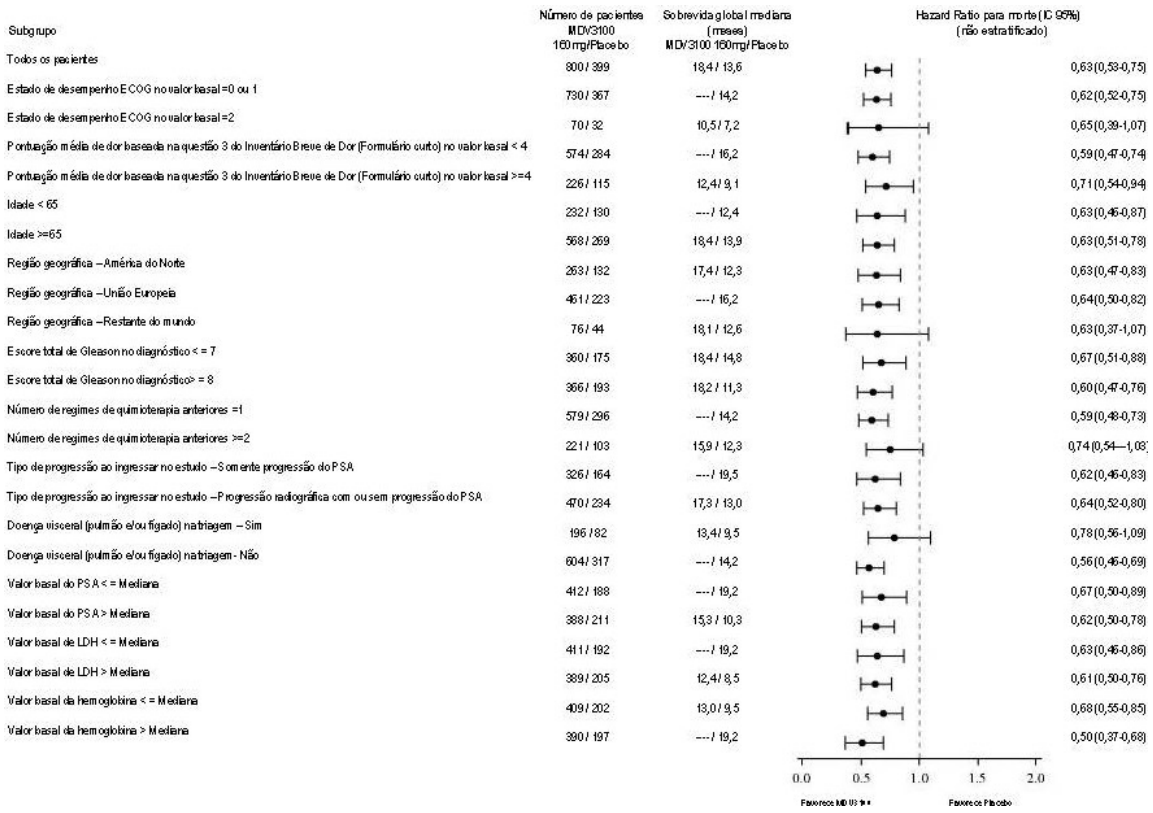


Figura 18: Sobrevida global por subgrupo no estudo AFFIRM – Hazard Ratio e intervalo de confiança de 95%



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 a 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 a 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 translocação do RA para o núcleo 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 farmacodinâmicos

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 total confirmada 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 total 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 (t1/2) 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, o acúmulo de enzalutamida é aproximadamente 8,3 vezes maior que com a dose única. 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 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 $C_{mín}$ 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 4.403 pacientes nos estudos controlados que receberam enzalutamida, 3.451 pacientes (78%) tinham 65 anos ou mais e 1.540 pacientes (35%) 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 (> 75%). 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 qualquer 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 avaliada em pacientes com comprometimento renal grave (CrCL < 30 mL/min) ou doença renal em estágio terminal, 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 (vide 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.

Reações de hipersensibilidade
Foram observadas com enzalutamida reações de hipersensibilidade manifestadas por sintomas que incluíam, entre outros, erupção cutânea ou edema na face, na língua, no lábio ou na faringe (consulte a seção 9). Aconselhe os pacientes que apresentarem quaisquer sintomas de hipersensibilidade a descontinuar a enzalutamida e a procurar imediatamente atendimento médico.

Comprometimento renal
É necessária cautela em pacientes com comprometimento renal grave, já que XTANDI não foi avaliado nesta população 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 do miocárdio recente (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.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas
XTANDI pode ter influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que foram notificados eventos psiquiátricos e neurológicos, incluindo convulsões. Os pacientes devem ser avisados do risco potencial de sofrer um evento psiquiátrico ou neurológico ao dirigir ou operar máquinas.

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.

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 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), as alterações observadas 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 em 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 qualquer 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 foi 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 dos estudos 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

Em um estudo de 6 meses em camundongos rasH2 transgênicos, a enzalutamida não mostrou potencial carcinogênico (ausência de achados neoplásicos) em doses de até 20 mg / kg por dia (AUC_{24h} ~ 317 µg.h/mL), o que resultou em níveis de exposição plasmática semelhantes à exposição clínica (AUC_{24h} 322 µg.h/mL) em pacientes com CRPCm que receberam 160 mg diários. A dosagem diária de ratos durante dois anos com enzalutamida a 10-100 mg/kg/dia produziu um aumento na incidência de vários tipos de tumores, principalmente benignos. Os mais proeminentes destes foram tumores de células de Leydig benignos e papiloma de urotélio e carcinoma de bexiga urinária, cuja indução não é considerada relevante para os seres humanos. Outros tumores incluem fibroadenoma de glândulas mamárias e timoma benigno em machos, tumores de células granulosas benignas de ovários em fêmeas e adenoma da *pars distali*s hipofisária em ambos os sexos. Os níveis de exposição (com base na AUC) alcançados neste estudo, para a enzalutamida mais o seu metabolito ativo M2, foram inferiores ou semelhantes aos dos pacientes com câncer de próstata na dose recomendada de 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

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 (RNI).

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 a $C_{máx}$ diminui 19%. Fortes inibidores (ex.: genfibrozila) do CYP2C8 devem ser evitados ou usados com cautela durante o tratamento com enzalutamida. Se os pacientes precisarem usar 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 $C_{máx}$ 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 a $C_{máx}$ permaneceu inalterada. Não é necessário ajustar a dose de XTANDI quando administrado com indutores de CYP2C8 ou CYP3A4.

Potencial para enzalutamida 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). Alguns transportadores podem também ser induzidos, por exemplo, a proteína de resistência a múltiplas drogas 2 (MRP2)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-difosfato-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/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).
- 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 o tratamento com enzalutamida for interrompido.

Substratos CYP1A2 e CYP2C8
A enzalutamida (160 mg uma vez ao dia) não causou uma alteração clinicamente relevante na AUC ou na $C_{máx}$ da cafeína (substrato CYP1A2) ou da pioglitazona (substrato CYP2C8). A AUC da pioglitazona aumentou 20%, enquanto a $C_{máx}$ diminuiu 18%. A AUC e a $C_{máx}$ 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. Um leve efeito inibidor da enzalutamida, em estado estacionário, na P-gp foi observado em um estudo em pacientes com câncer da próstata que receberam uma dose oral única de digoxina, um substrato da P-gp, antes da e concomitantemente à enzalutamida (administração concomitante após, no mínimo, 55 dias de uma dose diária de 160 mg de enzalutamida). A AUC e a $C_{máx}$ da digoxina aumentaram em 33% e 17%, respectivamente. 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
Com base nos dados *in vitro*, a inibição da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) não pode ser excluída. Entretanto, em estado estacionário, a enzalutamida não causou uma alteração clinicamente relevante na exposição da rosuvastatina, substrato da BCRP, em pacientes com câncer de próstata que receberam uma dose oral única de rosuvastatina antes da e concomitantemente à enzalutamida (administração concomitante após, no mínimo, 55 dias de uma dose diária de 160 mg de enzalutamida). A AUC de rosuvastatina diminuiu em 14%, enquanto a $C_{máx}$ aumentou em 6%. Nenhum ajuste de dose é necessário quando um substrato da BCRP é coadministrado com XTANDI.

Substratos MRP2, OAT3 e OCT1
Com base em dados *in vitro*, não é possível excluir a inibição de 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 (vide 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 36 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 qualquer cápsula gelatinosa mole 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.

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

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.

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 terminal (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 destinam-se a uso por via oral. As cápsulas não devem ser mastigadas, dissolvidas nem ou abertas, mas devem ser ingeridas inteiras com água, e podem ser tomadas com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Com base em seu mecanismo de ação e toxicidade embrionária-fetal observada em camundongos, XTANDI pode prejudicar um feto em desenvolvimento. As mulheres que estão ou podem engravidar não devem manusear cápsulas de XTANDI danificadas ou abertas sem proteção, por exemplo, luvas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns são fadiga, fogachos, hipertensão, astenia, fratura e quedas. Outras reações adversas importantes incluem doença cardíaca isquêmica e neutropenia.

Ocorreram convulsões em 0,5% dos pacientes tratados com enzalutamida, 0,2% 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 (vide seção 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Lista tabulada das reações adversas

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 5: Reações adversas identificadas nos ensaios clínicos controlados e pós-comercialização

	Reação adversa e frequência
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, disgeusia, síndrome das pernas inquietas Incomuns: distúrbio cognitivo, convulsão¥ Desconhecidos*: síndrome de encefalopatia posterior reversível
Distúrbios cardíacos	Comuns: doença cardíaca isquêmica† Desconhecidos*: prolongamento do intervalo QT (vide Seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)
Distúrbios vasculares	Muito comuns: fogachos, hipertensão
Distúrbios gastrointestinais	Desconhecidos*: náusea, diarreia, vômito
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	Comuns: prurido, pele seca Desconhecidos*: erupção cutânea, reações cutâneas severas§
Distúrbios dos tecidos conjuntivo e musculoesquelético	Muito comuns: fraturas‡ 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	Muito comuns: quedas

* Relatos espontâneos da experiência pós-comercialização.

¥ Conforme avaliado por buscas específicas de “Convulsões” incluindo convulsão, convulsão tipo grande mal, convulsões parciais complexas, convulsões parciais e *status epilepticus*. Isso inclui casos raros de convulsão com complicações que levam ao óbito.

† Conforme avaliado por buscas específicasde 'Infarto do Miocárdio' e 'Outras Doenças Isquêmicas do Coração' incluindo os seguintes termos preferidos observados em pelo menos dois pacientes nos estudos randomizados de fase 3 controlados por placebo: angina pectoris, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda, angina instável, isquemia miocárdica e doença arterial coronaria.

‡ Inclui todos os termos preferidos com a palavra “fratura” óssea.

§ Conforme avaliado por buscas específicas de “Reações Cutâneas Adversas Severas”, Pustulose exantematosa generalizada aguda, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa generalizada, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, eritema multiforme, erupção cutânea esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (TEN) e erupção cutânea tóxica foram relatados em casos pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Convulsão
Nos estudos clínicos controlados, 24 pacientes (0,5%) de um total de 4.403 pacientes tratados com uma dose diária de 160 mg de enzalutamida apresentaram convulsão, enquanto quatro pacientes (0,2%) 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 1,7% 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 acoplado ao receptor GABA e podem inibir sua atividade.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado que sua eficácia e segurança são aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

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): 08006007080.

E-mail do Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): sacbrasil@astellas.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/06/2022

XTANDI® é uma marca registrada da Astellas Pharma Inc.

337995-XTA-BRA