

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xtandi - 40 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xtandi - 40 mg cápsulas moles

Cada cápsula mole contém 40 mg de enzalutamida.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula mole contém 57,8 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole.

Cápsulas moles oblongas brancas ou quase brancas (aproximadamente 20 mm x 9 mm) com “ENZ” impresso a preto num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xtandi é indicado:

- no tratamento em homens adultos com cancro da próstata resistente à castração (CPRC) não metastático, de alto risco (ver secção 5.1).
- no tratamento em homens adultos com CPRC metastático assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após o insucesso da terapêutica de privação androgénica, e para os quais a quimioterapia ainda não é clinicamente indicada (ver secção 5.1).
- no tratamento em homens adultos com CPRC metastático com progressão da doença durante ou após o tratamento com docetaxel.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com enzalutamida deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no tratamento do cancro da próstata.

Posologia

A dose recomendada é de 160 mg de enzalutamida (quatro cápsulas moles de 40 mg), numa única dose diária, por via oral.

A castração médica com um análogo da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH) deve ser continuada durante o tratamento de doentes que não foram submetidos a castração cirúrgica.

Se um doente se esquecer de tomar Xtandi à hora habitual, a dose prescrita deve ser tomada o mais próximo possível da hora habitual. Se um doente se esquecer de tomar uma dose durante um dia inteiro, o tratamento deve ser retomado no dia seguinte com a dose diária habitual.

Se um doente desenvolver toxicidade de grau ≥ 3 ou uma reação adversa intolerável, deve suspender-se o tratamento durante uma semana ou até que os sintomas melhorem para um grau ≤ 2 , e depois deve retomar-se o tratamento com a mesma dose ou com uma dose reduzida (120 mg ou 80 mg), se se justificar.

Utilização concomitante com inibidores fortes do CYP2C8

Sempre que possível, deve evitar-se o tratamento concomitante com inibidores fortes do CYP2C8. Se é necessária a coadministração de um inibidor forte do CYP2C8, deve reduzir-se a dose de enzalutamida para 80 mg, uma vez por dia. Se a coadministração do inibidor forte do CYP2C8 é interrompida, deve retomar-se a dose de enzalutamida utilizada antes do início da toma com o inibidor forte do CYP2C8 (ver secção 4.5).

Doentes idosos

Não é necessário fazer ajuste de dose em doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (Classe A, B ou C Child-Pugh respetivamente). No entanto, tem sido observado um aumento da semi-vida de enzalutamida em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secção 5.2). Recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal (ver secção 4.4).

População pediátrica

Dada a sua indicação, tratamento do CPRC em homens adultos, não existe utilização relevante de enzalutamida na população pediátrica.

Modo de administração

Xtandi é administrado por via oral. As cápsulas moles não devem ser mastigadas, dissolvidas ou abertas mas devem ser engolidas inteiras com água e podem ser tomadas com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Mulheres grávidas ou que possam engravidar (ver secções 4.6 e 6.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco de convulsões

A utilização de enzalutamida tem sido associada a convulsões (ver secção 4.8). A decisão de continuar o tratamento em doentes que desenvolvem convulsões deve ser tomada caso a caso.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível

Têm sido reportados casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) em doentes a receber Xtandi (ver secção 4.8). SERP é um estado neurológico raro, reversível, que pode apresentar sintomas de evolução rápida, incluindo convulsão, dor de cabeça, confusão, cegueira e outros distúrbios visuais e neurológicos, com ou sem hipertensão associada. Um diagnóstico de SERP requer confirmação por imagiologia cerebral, de preferência ressonância magnética (MRI). É recomendada a descontinuação de Xtandi em doentes que desenvolvam SERP.

Uso concomitante com outros medicamentos

A enzalutamida é um indutor enzimático forte e pode levar à perda de eficácia de muitos medicamentos usados frequentemente (ver exemplos na secção 4.5). Deve ser, portanto, efetuada uma análise dos medicamentos concomitantes antes de iniciar o tratamento com a enzalutamida. O uso concomitante de enzalutamida com medicamentos que são substratos das enzimas metabolizadoras ou transportadoras (ver secção 4.5) deve geralmente ser evitado se o seu efeito terapêutico é de grande importância para o doente, e se os ajustes de dose não podem ser facilmente realizados com base na monitorização de eficácia ou da concentração plasmática.

Deve evitar-se a coadministração com anticoagulantes de tipo varfarina e cumarina. Se Xtandi é coadministrado com um anticoagulante metabolizado pelo CYP2C9 (como a varfarina ou o acenocumarol), deve efetuar-se uma monitorização adicional do *International Normalized Ratio* (INR) (ver secção 4.5).

Compromisso renal

Recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave porque a enzalutamida não foi estudada nesta população de doentes.

Compromisso hepático grave

Foi observado um aumento da semi-vida de enzalutamida em doentes com compromisso hepático grave, possivelmente relacionado com o aumento da distribuição no tecido. A relevância clínica desta observação é desconhecida. Está previsto um prolongamento do tempo para atingir as concentrações no estado estacionário, e o tempo para o efeito farmacológico máximo, bem como o tempo para início e declínio da indução enzimática (ver secção 4.5) pode ser aumentado.

Doença cardiovascular recente

Os estudos de fase 3 excluíram doentes com enfarte do miocárdio recente (nos últimos 6 meses) ou angina de peito instável (nos últimos 3 meses), segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA) ou insuficiências cardíacas de classe III ou IV, exceto se a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\geq 45\%$, bradicardia ou hipertensão não controlada. Esta informação deve ser tida em conta quando Xtandi é prescrito nestes doentes.

Terapêutica de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT

Em doentes com história ou fatores de risco de prolongamento do intervalo QT e em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que podem prolongar o intervalo QT (ver secção 4.5), os médicos devem avaliar a relação benefício-risco, incluindo o potencial de *Torsade des pointes* antes de iniciar Xtandi.

Uso com quimioterapia

Não foi estabelecida a segurança e eficácia da utilização concomitante de Xtandi com quimioterapia citotóxica. A administração concomitante de enzalutamida não apresenta efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver secção 4.5); no entanto, um aumento na ocorrência de neutropenia induzida pelo docetaxel não pode ser excluída.

Excipientes

Xtandi contém sorbitol (E420). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade manifestadas por sintomas que incluem, mas não limitam a erupções cutâneas ou edema da face, língua, labial e faríngeo têm sido observados com enzalutamida (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial de outros medicamentos para afetarem a exposição à enzalutamida

Inibidores do CYP2C8

O CYP2C8 desempenha um papel importante na eliminação de enzalutamida e na formação do seu metabolito ativo. Após administração oral do inibidor forte do CYP2C8 gemfibrozil (600 mg duas vezes por dia) em indivíduos do sexo masculino saudáveis, a AUC de enzalutamida e do metabolito ativo aumentou 326% enquanto a C_{max} de enzalutamida diminuiu 18%. A enzalutamida não ligada associada ao metabolito ativo não ligado, a AUC aumentou 77%, enquanto a C_{max} diminuiu 19%. Durante o tratamento com a enzalutamida, os inibidores fortes (ex. gemfibrozil) do CYP2C8 devem

ser evitados ou usados com precaução. Se é necessária a coadministração de um inibidor forte do CYP2C8, a dose de enzalutamida deve ser reduzida para 80 mg, uma vez por dia (ver secção 4.2).

Inibidores do CYP3A4

O CYP3A4 desempenha um papel menor no metabolismo de enzalutamida. Após a administração oral do inibidor forte do CYP3A4 itraconazol (200 mg uma vez por dia) em indivíduos do sexo masculino saudáveis, a AUC de enzalutamida aumentou 41% enquanto a C_{max} manteve-se inalterada. A enzalutamida não ligada associada ao metabolito ativo não ligado, a AUC aumentou 27% enquanto a C_{max} manteve-se inalterada. Não é necessário ajuste de dose quando Xtandi é coadministrado com inibidores do CYP3A4.

Indutores do CYP2C8 e CYP3A4

Após a administração oral do indutor moderado do CYP2C8 e do indutor forte do CYP3A4 rifampicina (600 mg uma vez por dia) em indivíduos do sexo masculino saudáveis, a AUC de enzalutamida associada ao metabolito ativo diminuiu 37% enquanto a C_{max} manteve-se inalterada. Não é necessário ajuste de dose quando Xtandi é coadministrado com indutores do CYP2C8 ou CYP3A4.

Potencial de enzalutamida para afetar a exposição a outros medicamentos

Indução enzimática

A enzalutamida é um forte indutor enzimático levando ao aumento da síntese de muitas enzimas e transportadores; portanto é esperada a interação com muitos medicamentos comuns que são substratos destas enzimas ou transportadores. A redução das concentrações plasmáticas pode ser substancial, e levar a perda ou reduzir o efeito clínico. Existe também um risco aumentado da formação de metabolitos ativos. As enzimas que podem ser induzidas são o CYP3A no fígado e intestino o CYP2B6, o CYP2C9, o CYP2C19 e a uridina 5' difosfato-glucuronosiltransferases (conjugação das enzimas UGTs -glucuronida). A proteína de transporte de P-gp pode também ser induzida, e provavelmente outros transportadores, como por exemplo, a proteína de resistência múltipla 2 (MRP2), proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) e do polipéptido transportador aniónico orgânico 1B1 (OATP1B1).

Estudos *in vivo* demonstraram que a enzalutamida é um indutor forte do CYP3A4 e um indutor moderado do CYP2C9 e do CYP2C19. A coadministração de enzalutamida (160 mg uma vez por dia) com doses únicas orais de substratos sensíveis ao CYP em doentes com cancro da próstata, resultou numa diminuição de 86% da AUC do midazolam (substrato do CYP3A4), numa diminuição de 56% na AUC da S-varfarina (substrato do CYP2C9) e numa diminuição de 70% na AUC do omeprazol (substrato do CYP2C19). A UGT1A1 pode também ter sido induzida. Num estudo clínico em doentes com CPRC (cancro da próstata resistente à castração) metastático, Xtandi (160 mg uma vez ao dia) não apresentou efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de docetaxel administrado por via intravenosa (75 mg/m² por perfusão a cada 3 semanas). A AUC de docetaxel diminuiu em 12% [razão das médias geométricas (RMG) = 0,882 (IC 90%: 0,767, 1,02)] enquanto a C_{max} diminuiu em 4% [RMG = 0,963 (IC 90%: 0,834, 1,11)].

São esperadas interações com alguns medicamentos que são eliminados através do metabolismo ou por transporte ativo. Se o seu efeito terapêutico é de grande importância para o doente, e se os ajustes de dose não são facilmente realizados com base na monitorização de eficácia ou da concentração plasmática, estes medicamentos devem ser evitados ou utilizados com precaução. O risco de lesão hepática após a administração de paracetamol é suspeito ser maior em doentes tratados concomitantemente com indutores de enzima.

Grupos de medicamentos que podem ser afetados incluem, mas não se limitam a:

- Analgésicos (ex. fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (ex. claritromicina, doxiciclina)
- Agentes antineoplásicos (ex. cabazitaxel)
- Antiepiléticos (ex. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valpróico)

- Antipsicóticos (ex. haloperidol)
- Antitrombóticos (ex. acenocumarol, varfarina, clopidogrel)
- Bloqueadores beta (ex. bisoprolol, propranolol)
- Bloqueadores da entrada do cálcio (ex. diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)
- Cardiotónicos digitálicos (ex. digoxina)
- Corticosteroides (ex. dexametasona, prednisolona)
- Antirretrovirais VIH (ex. indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (ex. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Imunossupressores (ex. tacrolímus)
- Inibidores da bomba de prótons (ex. omeprazol)
- Estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 (ex. atorvastatina, simvastatina)
- Medicamentos para a tiroide (ex. levotiroxina)

O potencial de indução total de enzalutamida pode só surgir cerca de 1 mês após o início do tratamento, quando se atingem as concentrações plasmáticas do estado estacionário, embora alguns efeitos da indução possam ser aparentes mais cedo. Os doentes que tomam medicamentos que são substratos do CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ou do UGT1A1 devem ser avaliados quanto a uma possível perda dos efeitos farmacológicos (ou aumento dos efeitos nos casos em que há formação de metabolitos ativos) durante o primeiro mês de tratamento com a enzalutamida e, quando apropriado, devem considerar-se ajustes de dose. Devido à longa semivida de enzalutamida (5,8 dias, ver secção 5.2), os efeitos sobre as enzimas podem persistir durante um mês, ou mais, após a interrupção de enzalutamida. Pode ser necessária a redução gradual da dose do medicamento concomitante, quando se interrompe o tratamento com a enzalutamida.

Substratos do CYP1A2 e CYP2C8

A enzalutamida (160 mg, uma vez por dia) não causou qualquer alteração clinicamente relevante na AUC ou C_{max} da cafeína (substrato do CYP2C8) ou pioglitazona (substrato do CYP2C8). A AUC da pioglitazona aumentou 20% enquanto a C_{max} diminuiu 18%. A AUC e C_{max} da cafeína diminuiu 11% e 4%, respetivamente. Não está indicado nenhum ajuste de dose quando se coadministra um substrato do CYP1A2 ou CYP2C8 com Xtandi.

Substratos da P-gp

Dados *in vitro* indicam que a enzalutamida pode ser um inibidor do transportador de efluxo P-gp (glicoproteína P). O efeito de enzalutamida em substratos da P-gp não foi avaliado *in vivo*; contudo, em situações de utilização clínica, a enzalutamida pode ser um indutor da P-gp através da ativação do recetor nuclear de pregnano (PXR). Os medicamentos que têm uma margem terapêutica estreita e que são substratos da P-gp (ex. colquicina, dabigatranato etexilato, digoxina) devem ser usados com precaução quando administrados concomitantemente com Xtandi e podem ser necessários ajustes de dose para manter as concentrações plasmáticas ótimas.

Substratos da BCRP, MRP2, OAT3 e do OCT1

Tendo por base dados *in vitro*, não pode ser excluída a inibição da BCRP e MRP2 (no intestino), bem como do transportador de aniões orgânicos 3 (OAT3) e do transportador catiónico orgânico 1 (OCT1) (sistematicamente). Teoricamente, a indução destes transportadores é também possível, e o efeito concreto é presentemente desconhecido.

Medicamentos que podem prolongar o intervalo QT

Como a terapêutica de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de Xtandi com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir *Torsades de pointes*, tais como medicamentos antiarrítmicos de classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramide) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilide), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc. deve ser cuidadosamente avaliado (ver secção 4.4).

Efeito dos alimentos nas exposições à enzalutamida

Os alimentos não têm um efeito clinicamente significativo sobre a magnitude da exposição à enzalutamida. Nos ensaios clínicos, Xtandi foi administrado sem ter em conta os alimentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Não existem dados sobre o uso de Xtandi na gravidez e este medicamento não é para uso em mulheres com potencial para engravidar. Este medicamento pode afetar o feto ou potencial perda da gravidez se for tomado por mulheres grávidas (ver secções 4.3, 5.3 e 6.6).

Contraceção nos homens e nas mulheres

Desconhece-se se a enzalutamida ou os seus metabolitos estão presentes no sémen. Se o doente tiver atividade sexual com uma mulher grávida, é necessária a utilização de preservativo durante e até três meses após o tratamento com a enzalutamida. Se o doente tiver atividade sexual com uma mulher com potencial para engravidar, deve usar-se preservativo ou outro método anticoncepcional durante e até três meses após o tratamento. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Gravidez

A enzalutamida não está indicada em mulheres. A enzalutamida é contraindicada em mulheres grávidas ou que possam engravidar (ver secções 4.3, 5.3 e 6.6).

Amamentação

A enzalutamida não está indicada em mulheres. Não é conhecido se a enzalutamida está presente no leite humano. A enzalutamida e/ou os seus metabolitos são excretados no leite de rato (ver secção 5.3).

Fertilidade

Estudos em animais mostraram que a enzalutamida afetou o sistema reprodutivo em ratos e cães machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Xtandi tem influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que foram notificados eventos psiquiátricos e neurológicos, incluindo convulsão (ver secção 4.8). Os doentes devem ser advertidos sobre o potencial risco de experienciar eventos psiquiátricos e neurológicos ao conduzir ou utilizar máquinas. Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos na enzalutamida na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são astenia/fadiga, rubor quente, fraturas e hipertensão. Outras reações adversas importantes incluem queda, alteração cognitiva e neutropenia.

Ocorreram convulsões em 0,4% dos doentes tratados com enzalutamida, 0,1% dos doentes tratados com placebo e 0,3% dos doentes tratados com bicalutamida.

Foram notificados casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível em doentes tratados com enzalutamida (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo por categorias de frequência. As categorias de frequência estão definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada classe de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas identificadas em ensaios clínicos controlados e experiência de pós-comercialização.

MedDRA de classes de sistema de órgãos	Reação adversa e frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes: leucopenia, neutropenia Desconhecido*: trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido*: edema da face, edema da língua, edema labial, edema faríngeo
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes: ansiedade Pouco frequentes: alucinações visuais
Doenças do sistema nervoso	Frequentes: cefaleia, defeito de memória, amnésia, atenção alterada, síndrome das pernas inquietas Pouco frequentes: alteração cognitiva, convulsão [¥] Desconhecido*: síndrome de encefalopatia posterior reversível
Doenças cardíacas	Frequentes: cardiopatia isquêmica [†] Desconhecido*: intervalo QT prolongado (ver secções 4.4 e 4.5)
Vasculopatias	Muito frequentes: rubor quente, hipertensão
Doenças gastrointestinais	Desconhecido*: náuseas, vômito, diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: xerose cutânea, prurido Desconhecido*: erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes: fraturas [‡] Desconhecido*: mialgia, espasmos musculares, fraqueza muscular, dorsalgia
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes: ginecomastia
Perturbações gerais e relacionadas com o local da administração	Muito frequentes: astenia, fadiga
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes: queda

* Notificações espontâneas de experiência de pós-comercialização.

¥ Conforme avaliado por estreitas SMQs de 'Convulsões', incluindo convulsão, convulsão de grande mal, crises complexas parciais, crises parciais, e estado de mal epilético. Inclui casos raros de convulsões com complicações que levam à morte.

† Conforme avaliado por estreitas SMQs de 'Enfarte do Miocárdio' e 'Outras Cardiopatias Isquêmicas' incluindo os seguintes termos preferenciais observados em pelo menos dois doentes em estudos de fase 3 aleatorizados: angina de peito, doença arterial coronária, enfartes do miocárdio, enfarte agudo do miocárdio, síndrome coronário agudo, angina de peito instável, isquemia miocárdica e arteriosclerose das coronárias.

‡ Inclui todos os termos preferenciais com a palavra 'fratura' nos ossos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Convulsões

Nos ensaios clínicos controlados, 13 doentes (0,4%) dos 3179 doentes tratados com uma dose diária de 160 mg de enzalutamida tiveram uma convulsão, enquanto um doente (0,1%) a receber placebo e um doente (0,3%) a receber bicalutamida teve uma convulsão. A dose parece ser um indicador importante do risco de convulsão, conforme refletido nos dados pré-clínicos e nos dados de um estudo de

escalonamento de dose. Nos ensaios clínicos controlados foram excluídos os doentes com convulsões anteriores ou fatores de risco para convulsão.

No ensaio 9785-CL-0403 (UPWARD) de um único braço para avaliar a incidência de convulsões em doentes com fatores predisponentes para convulsão (dos quais 1,6% tiveram história de convulsões), 8 dos 366 (2,2%) doentes tratados com enzalutamida experienciaram convulsão. A duração mediana do tratamento foi de 9,3 meses.

Não se conhece o mecanismo pelo qual a enzalutamida pode baixar o limiar convulsivo, mas pode estar relacionado com os dados obtidos em estudos *in vitro* que mostram que a enzalutamida e o seu metabolito ativo se ligam e podem inibir a atividade do canal de cloro associado ao recetor GABA.

Cardiopatía Isquémica

Num ensaio clínico aleatorizado, controlado com placebo, a cardiopatía isquémica ocorreu em 2,5% dos doentes tratados com enzalutamida e ADT comparativamente a 1,3% dos doentes tratados com placebo e ADT.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto para a enzalutamida. Em caso de sobredosagem, o tratamento com a enzalutamida deve ser interrompido e as medidas gerais de suporte iniciadas tendo em consideração a semivida de 5,8 dias. Os doentes podem ter um risco aumentado de convulsões em caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antagonistas hormonais e agentes relacionados, antiandrogénios, código ATC: L02BB04.

Mecanismo de ação

O cancro da próstata é conhecido como sendo sensível aos androgénios e responder à inibição da sinalização dos recetores de androgénios. Apesar dos baixos ou indetectáveis níveis séricos de androgénios, a sinalização dos recetores de androgénios continua a promover a progressão da doença. A estimulação do crescimento das células tumorais, através do recetor de androgénio, requer localização no núcleo e ligação ao ADN. A enzalutamida é um inibidor forte da sinalização dos recetores de androgénios que bloqueia vários passos da via de sinalização destes recetores. A enzalutamida inibe de forma competitiva a ligação dos androgénios aos recetores de androgénios, e consequentemente, inibe a translocação nuclear dos recetores ativados e inibe a associação dos recetores de androgénios ativados ao ADN, mesmo no caso de sobre-expressão dos recetores de

androgénios e nas células cancerosas prostáticas resistentes aos antiandrogénios. O tratamento com a enzalutamida diminui o crescimento das células cancerosas prostáticas e pode induzir a morte das células cancerosas e regressão tumoral. Nos estudos pré-clínicos, a enzalutamida não revelou atividade agonista dos recetores de androgénios.

Efeitos farmacodinâmicos

Num ensaio clínico de fase 3 (AFFIRM) em doentes nos quais falhou a quimioterapia prévia com docetaxel, 54% dos doentes tratados com enzalutamida *versus* 1,5% dos doentes que receberam placebo, apresentaram uma diminuição de pelo menos 50% em relação aos níveis de PSA basais.

Noutro ensaio clínico de fase 3 (PREVAIL) em doentes não tratados previamente com quimioterapia, os doentes a receber enzalutamida demonstraram uma taxa de resposta total do PSA significativamente superior (definida como uma redução $\geq 50\%$ em relação à linha de base) comparativamente aos doentes a receber placebo, 78,0% *versus* 3,5% (diferença = 74,5%, $p < 0,0001$).

Num ensaio clínico de fase 2 (TERRAIN) em doentes não previamente tratados com quimioterapia, os doentes que receberam enzalutamida demonstraram uma taxa de resposta total do PSA significativamente superior (definida como uma redução de $\geq 50\%$ em relação à linha de base) comparativamente aos doentes que receberam bicalutamida, 82,1% *versus* 20,9% (diferença = 61,2%, $p < 0,0001$).

Num ensaio de braço único (9785-CL-0410) em doentes previamente tratados com pelo menos 24 semanas de abiraterona (mais prednisona), 22,4% dos doentes tiveram uma redução $\geq 50\%$ nos níveis de PSA desde a linha de base. De acordo com a história prévia de quimioterapia, a proporção de doentes com redução $\geq 50\%$ nos níveis de PSA foi de 22,1% e 23,2%, para os grupos de doentes sem quimioterapia prévia e com quimioterapia prévia, respetivamente.

No ensaio clínico MDV3100-09 (STRIVE) em doentes com CPRC não metastático e metastático, os doentes tratados com enzalutamida demonstraram uma taxa de resposta total confirmada do PSA significativamente superior (definida como uma redução $\geq 50\%$ em relação à linha de base) comparativamente aos doentes que receberam bicalutamida, 81,3% *versus* 31,3% (diferença = 50,0%, $p < 0,0001$).

No ensaio clínico MDV3100-14 (PROSPER) em doentes com CPRC não metastático, os doentes tratados com enzalutamida demonstraram uma taxa de resposta do PSA confirmada significativamente superior (definida como uma redução $\geq 50\%$ em relação à linha de base) comparativamente aos doentes que receberam placebo, 76,3% *versus* 2,4% (diferença = 73,9%, $p < 0,0001$).

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de enzalutamida foi estabelecida em três ensaios clínicos de fase 3 aleatorizados, multicêntricos, controlados com placebo [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] em doentes com cancro da próstata progressivo que apresentaram insucesso com a terapêutica de privação androgénica [análogo da LHRH ou após orquiectomia bilateral]. O estudo PREVAIL recrutou doentes com CPRC metastático não previamente tratados com quimioterapia; enquanto o estudo AFFIRM recrutou doentes com CPRC metastático que tinham recebido previamente docetaxel; e o estudo PROSPER recrutou doentes com CPRC não metastático. Todos os doentes continuaram com o análogo da LHRH ou tiveram orquiectomia bilateral prévia. No braço do tratamento ativo, Xtandi foi administrado por via oral numa dose de 160 mg por dia. Nos três ensaios clínicos, os doentes receberam placebo no braço de controlo e foram autorizados, embora não obrigados, a tomar prednisona (dose diária máxima permitida de 10 mg de prednisona ou equivalente).

Alterações na concentração sérica do PSA de forma independente nem sempre predizem um benefício clínico. Assim, nos três estudos foi recomendado que os doentes fossem mantidos nos respetivos tratamentos do estudo até serem cumpridos os critérios de descontinuação especificados abaixo para cada estudo.

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

O estudo PROSPER incluiu um total de 1401 doentes assintomáticos com CPRC não metastático de alto risco, que continuaram a terapêutica de privação androgénica (ADT; definida como a administração de um análogo da LHRH ou orquidectomia bilateral). Os doentes incluídos apresentavam um tempo de duplicação de PSA ≤ 10 meses, PSA ≥ 2 ng/ml e confirmação de doença não metastática por revisão central independente em ocultação (BICR).

Foram incluídos doentes com antecedentes de insuficiência cardíaca ligeira a moderada (NYHA de classe 1 ou 2) e doentes a tomar medicamentos associados à redução do limiar convulsivante. Foram excluídos doentes com antecedentes de convulsão ou condição que os pudesse predispor para convulsão, ou determinadas terapêuticas prévias para o cancro da próstata (ex. quimioterapia, cetoconazol, acetato de abiraterona, aminoglutetimida e/ou enzalutamida).

Os doentes foram aleatorizados 2:1 para receber enzalutamida por via oral numa dose de 160 mg uma vez por dia (N = 933) ou placebo (N = 468). Os doentes foram estratificados por Tempo de Duplicação do Antígeno Específico da Próstata (TDPSA) (< 6 meses ou ≥ 6 meses) e utilização anterior de um agente terapêutico dirigido ao osso (sim ou não).

As características demográficas e características basais da doença apresentavam-se equilibradas entre os dois braços de tratamento. A idade mediana de aleatorização foi de 74 anos no braço de enzalutamida e 73 anos no braço de placebo. A maioria dos doentes (aproximadamente 71%) no estudo era de raça Caucasiana, 16% de raça Asiática e 2% de raça Negra. Oitenta e um por cento (81%) dos doentes tinha um índice de desempenho ECOG de 0 e 19% dos doentes tinha um índice de desempenho ECOG de 1.

A sobrevivência livre de metástases (MFS - *metastasis-free survival*) foi o objetivo primário definido como o tempo desde a aleatorização até progressão radiográfica ou morte nos 112 dias após descontinuação do tratamento sem evidência de progressão radiográfica, independentemente de qual tenha ocorrido primeiro. Os objetivos de eficácia secundários foram o tempo até à progressão do PSA, tempo até ao início de nova terapêutica antineoplásica e sobrevivência global (OS). Adicionalmente os objetivos secundários de eficácia incluíram tempo até primeira utilização de quimioterapia citotóxica e sobrevivência livre de quimioterapia. Ver resultados abaixo (Tabela 2).

A enzalutamida demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 71% no risco relativo de progressão radiográfica ou morte em comparação com placebo [*Hazard Ratio* (HR) = 0,29 (IC 95%: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. A MFS mediana foi de 36,6 meses (IC 95%: 33,1; NR) no braço enzalutamida *versus* 14,7 meses (IC 95% : 14,2; 15,0) no braço placebo. Foram também observados resultados de MFS consistentes em todos os subgrupos de doentes pré-especificados, incluindo TDPSA (< 6 meses ou ≥ 6 meses), região demográfica (América do Norte, Europa, resto do mundo), idade (< 75 ou ≥ 75), utilização prévia de um agente terapêutico dirigido ao osso (sim ou não).

Tabela 2: Sumário dos resultados de eficácia no estudo PROSPER (análise intenção-de-tratar)

	Enzalutamida N = 933	Placebo N = 468
Objetivo primário		
Sobrevivência livre de metástases		
Número de mortes (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, meses (IC 95%) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95%) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
Valor p ³	p < 0,0001	
Principais objetivos secundários		
Tempo até progressão do PSA		
Número de eventos (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, meses (IC 95%) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95%) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
Valor p ³	p < 0,0001	
Tempo até primeira utilização de nova terapêutica antineoplásica		
Número de eventos (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediana, meses (IC 95%) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95%) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
Valor p ³	p < 0,0001	

NR, não alcançado.

1. Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier
2. O *Hazard Ratio* é baseado num modelo de regressão de Cox (com o tratamento como a única covariável) estratificado pelo tempo de duplicação do PSA e utilização prévia ou concomitante de um agente dirigido ao osso. O HR é relativo a placebo, com < 1 a favorecer o tratamento com enzalutamida.
3. Valor p é baseado num teste de log-rank estratificado pelo tempo de duplicação do PSA (< 6 meses, ≥ 6 meses) e utilização prévia ou concomitante de um agente dirigido ao osso (sim, não).

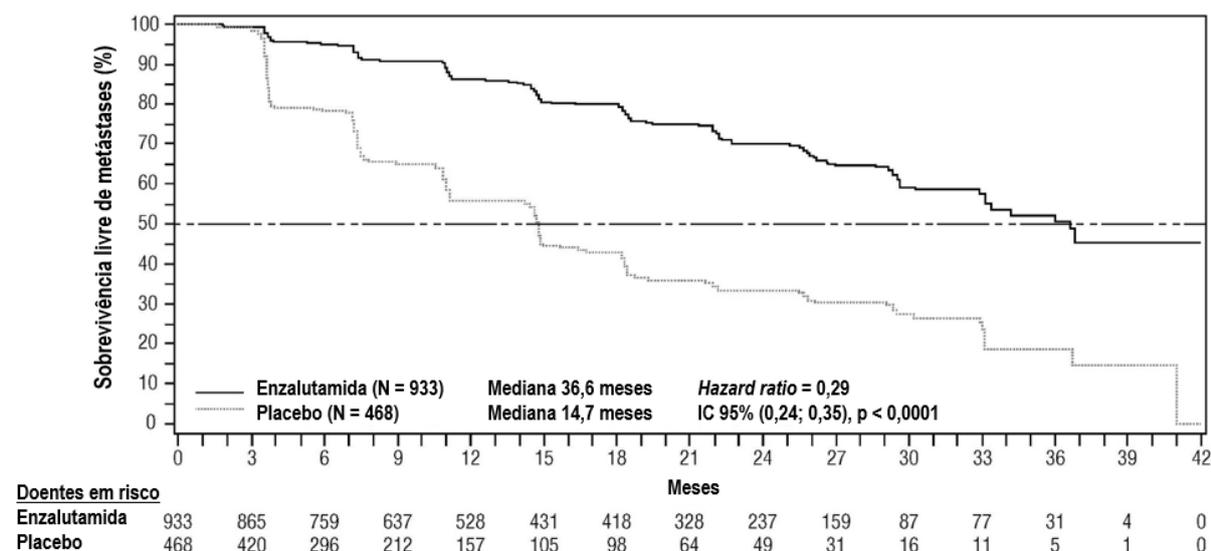


Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de metástases no estudo PROSPER (análise intenção-de-tratar)

A sobrevivência global foi avaliada em duas análises interinas pré-especificadas até ao momento; a primeira no momento da MFS final (n = 165) [HR = 0,80 (IC 95%: 0,58; 1,09), p = 0,1519] e a

segunda análise interina (n = 288) [HR = 0,83 (IC 95%: 0,65; 1,06), p = 0,1344]. A mediana não foi atingida em nenhum dos grupos de tratamento e nem a análise mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento.

A enzalutamida demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 93% no risco relativo de progressão do PSA em comparação com placebo [HR = 0,07 (IC 95%: 0,05; 0,08), p < 0,0001]. O tempo mediano até progressão do PSA foi de 37,2 meses (IC 95%: 33,1; NR) no braço enzalutamida *versus* 3,9 meses (IC 95%: 3,8, 4,0) no braço placebo.

A enzalutamida demonstrou um atraso estatisticamente significativo no tempo até à primeira utilização da nova terapêutica antineoplásica comparativamente a placebo [HR = 0,21 (IC 95%: 0,17; 0,26), p < 0,0001]. O tempo mediano até à primeira utilização de nova terapêutica antineoplásica foi de 39,6 meses (IC 95%: 37,7; NR) no braço enzalutamida *versus* 17,7 meses (IC95%: 16,2; 19,7) no braço placebo.

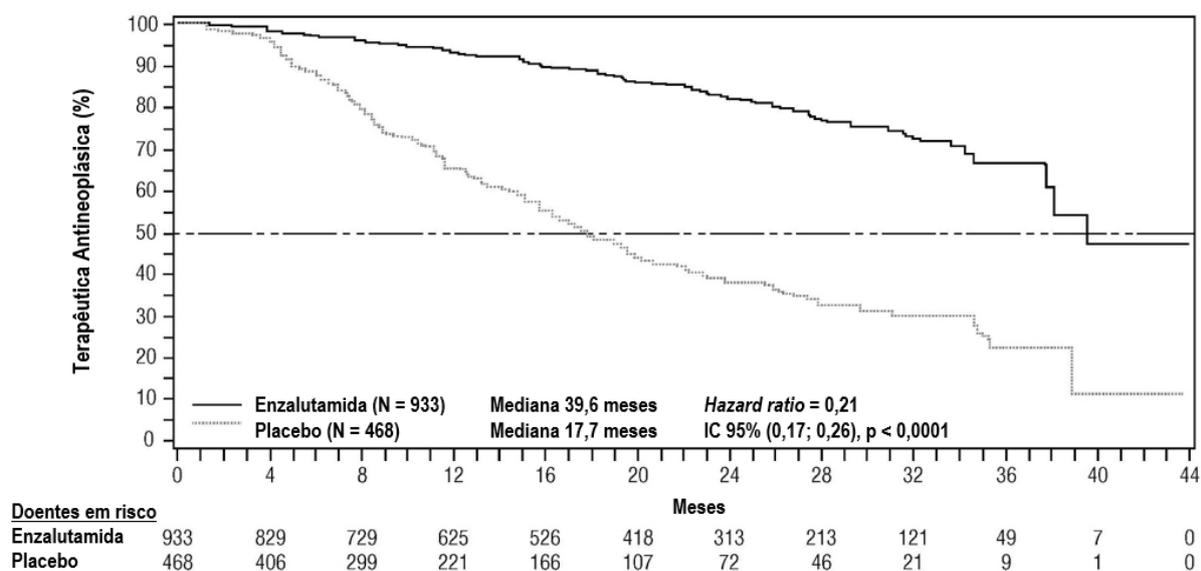


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier do tempo mediano até primeira utilização de nova terapêutica antineoplásica no estudo PROSPER (análise intenção-de-tratar)

Estudo MDV3100-09 (STRIVE) (doentes não submetidos a quimioterapia com CPRC não metastático/metastático)

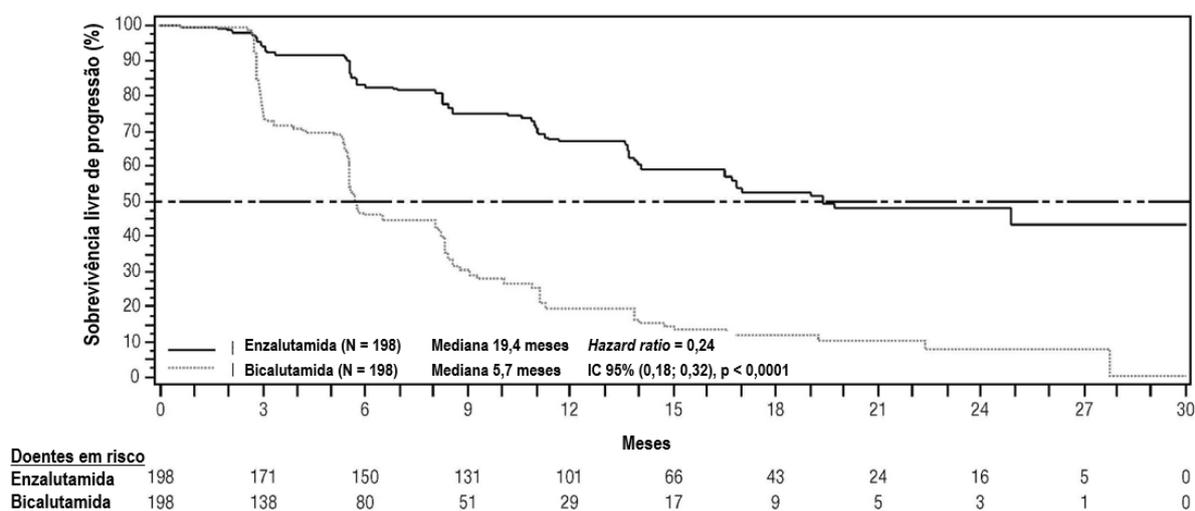
O estudo STRIVE incluiu 396 doentes com CPRC não metastático ou metastático que tiveram progressão serológica ou radiográfica da doença apesar da terapêutica de privação androgénica, que foram aleatorizados para receber enzalutamida na dose de 160 mg uma vez por dia (N = 198) ou bicalutamida na dose de 50 mg uma vez por dia (N = 198). A PFS (*Progression Free Survival*) foi o objetivo primário definido como o tempo desde a aleatorização e a evidência mais precoce de progressão radiográfica, progressão do PSA, ou morte durante o estudo. A PFS mediana foi de 19,4 meses (IC 95%: 16,5; não atingido) no grupo enzalutamida *versus* 5,7 meses (IC 95%: 5,6; 8,1) no grupo bicalutamida [HR = 0,24 (IC 95%: 0,18; 0,32), p < 0,0001]. O benefício consistente da enzalutamida sobre a bicalutamida na PFS foi observado em todos os subgrupos de doentes pré-especificados. Para o subgrupo não metastático (N = 139), um total de 19 em 70 (27,1%) doentes tratados com enzalutamida e 49 em 69 (71,0%) doentes tratados com bicalutamida tiveram eventos de PFS (68 eventos no total). O *hazard ratio* foi de 0,24 (IC 95%: 0,14; 0,42) e o tempo mediano para um evento PFS não foi alcançado no grupo enzalutamida *versus* 8,6 meses no grupo bicalutamida.

Figure 3: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão no estudo STRIVE (análise intenção-de-tratar)

Estudo 9785-CL-0222 (TERRAIN) (doentes não submetidos a quimioterapia com CPRC metastático)

O estudo TERRAIN incluiu 375 doentes com CPRC metastático não submetidos a quimioterapia e terapêutica antiandrogénica que foram aleatorizados para receber enzalutamida na dose de 160 mg uma vez por dia (N = 184) ou bicalutamida na dose de 50 mg uma vez por dia (N = 191). A PFS mediana foi de 15,7 meses para doentes tratados com enzalutamida *versus* 5,8 meses para doentes tratados com bicalutamida [HR = 0,44 (IC 95%: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. A sobrevivência livre de progressão foi definida como evidência objetiva da progressão da doença radiográfica por revisão central independente, ocorrência de um evento musculoesquelético, início de nova terapêutica antineoplásica ou morte por qualquer causa, aquela que ocorrer primeiro. O benefício consistente na PFS foi observado em todos os subgrupos de doentes pré-especificados.

Estudo MDV3100-03 (PREVAIL) (doentes não previamente tratados com quimioterapia com CPRC metastático)



Um total de 1717 doentes não previamente tratados com quimioterapia assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos foram aleatorizados 1:1 para receber enzalutamida por via oral numa dose de 160 mg uma vez por dia (N = 872) ou placebo por via oral uma vez por dia (N = 845). Foram incluídos doentes com doença visceral, doentes com antecedentes de insuficiência cardíaca ligeira a moderada (NYHA de classe I ou II) e doentes a tomar medicamentos associados à redução do limiar convulsivante. Foram excluídos doentes com antecedentes de convulsão ou uma patologia que os pudesse predispor para convulsão e doentes com dor moderada ou grave derivada do cancro da próstata. O tratamento do estudo continuou até à progressão da doença (evidência de progressão radiográfica, um acontecimento músculo-esquelético ou progressão clínica) e início de quimioterapia citotóxica, ou um agente de investigação ou de toxicidade inaceitável.

As características demográficas e características basais da doença apresentavam-se equilibradas entre os dois braços de tratamento. A mediana etária foi de 71 anos (intervalo 42-93) e a distribuição por grupo racial foi de 77% Caucasiana, 10% Asiática, 2% Negra e 11% Outra ou raças desconhecidas. Sessenta e oito por cento (68%) dos doentes apresentavam uma pontuação no índice de desempenho ECOG de 0 e 32% dos doentes apresentavam uma pontuação no índice de desempenho ECOG de 1. A avaliação basal da dor foi de 0-1 (assintomático) em 67% dos doentes e 2-3 (ligeiramente sintomático) em 32% dos doentes, conforme definido pelo formulário *Brief Pain Inventory Short Form* (dor mais grave ao longo de 24 horas numa escala de 0 a 10). Aproximadamente 45% dos doentes apresentavam

doença nos tecidos moles mensurável à entrada no estudo e 12% dos doentes apresentavam metástases viscerais (pulmão e/ou fígado).

Os objetivos de eficácia coprimários foram a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS - *radiographic progression-free survival*). Para além dos objetivos coprimários, o benefício também foi avaliado mediante o tempo até ao início da quimioterapia citotóxica, melhor resposta global dos tecidos moles, tempo até ao primeiro acontecimento músculo-esquelético, resposta do PSA (diminuição $\geq 50\%$ dos valores basais), tempo até à progressão do PSA e tempo até à degradação da pontuação global do questionário FACT-P.

A progressão radiográfica foi avaliada mediante a utilização de estudos de imagiologia sequencial conforme definido pelos critérios do Grupo de Trabalho dos Ensaio Clínicos de Cancro da Próstata 2 (PCWG2 - *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) (para lesões ósseas) e/ou pelos critérios dos Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v 1.1*) (para lesões nos tecidos moles). Foi realizada uma revisão central da avaliação radiográfica de progressão para a análise da rPFS.

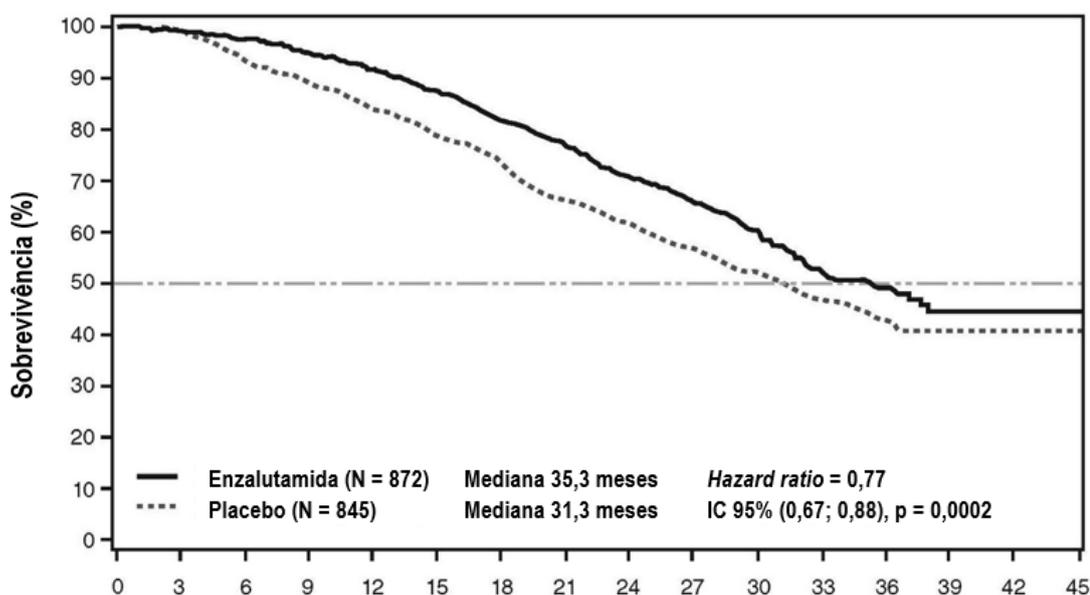
Na análise interina pré-especificada para a sobrevivência global na qual foram observadas 540 mortes, o tratamento com enzalutamida demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência global comparativamente com o tratamento com placebo, com uma redução do risco de morte de 29,4% [HR = 0,706 (IC 95%: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Foi realizada uma atualização da análise de sobrevivência, após se observarem 784 mortes. Os resultados desta análise foram consistentes com os da análise interina (Tabela 3, Figura 4). Na análise atualizada, 52% dos doentes tratados com enzalutamida e 81% dos doentes tratados com placebo, tinham recebido tratamentos subsequentes para o CPRC metastático que prologou a sobrevivência global.

Tabela 3: Sobrevivência global dos doentes tratados com enzalutamida ou placebo no Estudo PREVAIL (Análise intenção-de-tratar)

	Enzalutamida (N = 872)	Placebo (N = 845)
Análise interina pré-especificada		
Número de mortes (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Sobrevivência 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 sobrevivência atualizada		
Número de mortes (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Sobrevivência 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. Valor p deriva de um teste *log-rank* não estratificado.
2. O Hazard Ratio deriva de um modelo de riscos proporcionais não estratificado. O Hazard Ratio < 1 favorece enzalutamida.



Doentes em risco	Meses															
Enzalutamida	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Placebo	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global baseadas na análise de sobrevivência atualizada do Estudo PREVAIL (análise intenção-de-tratar)

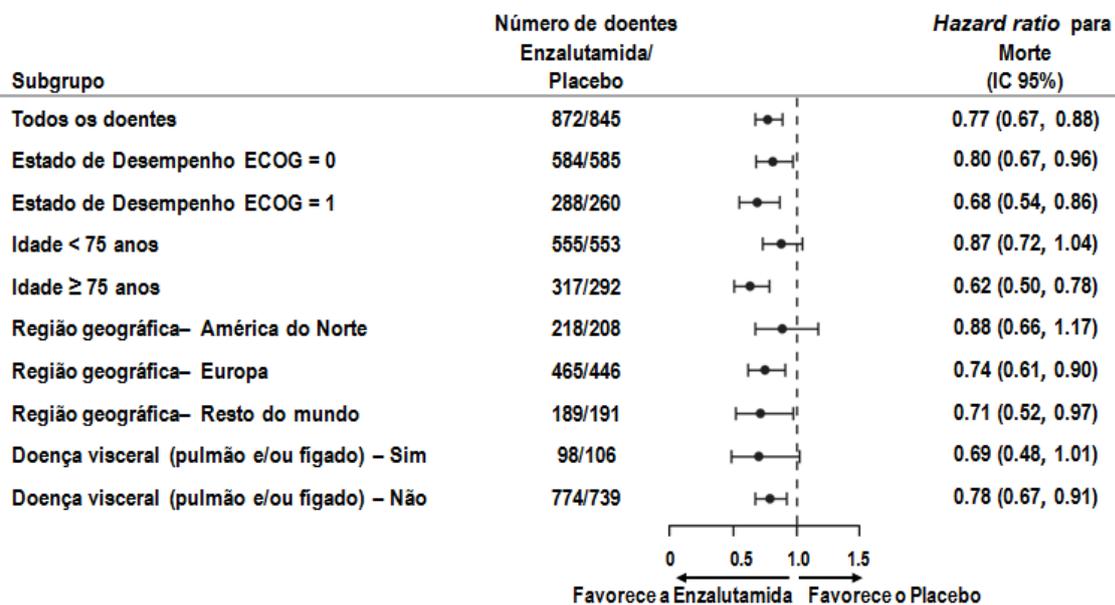
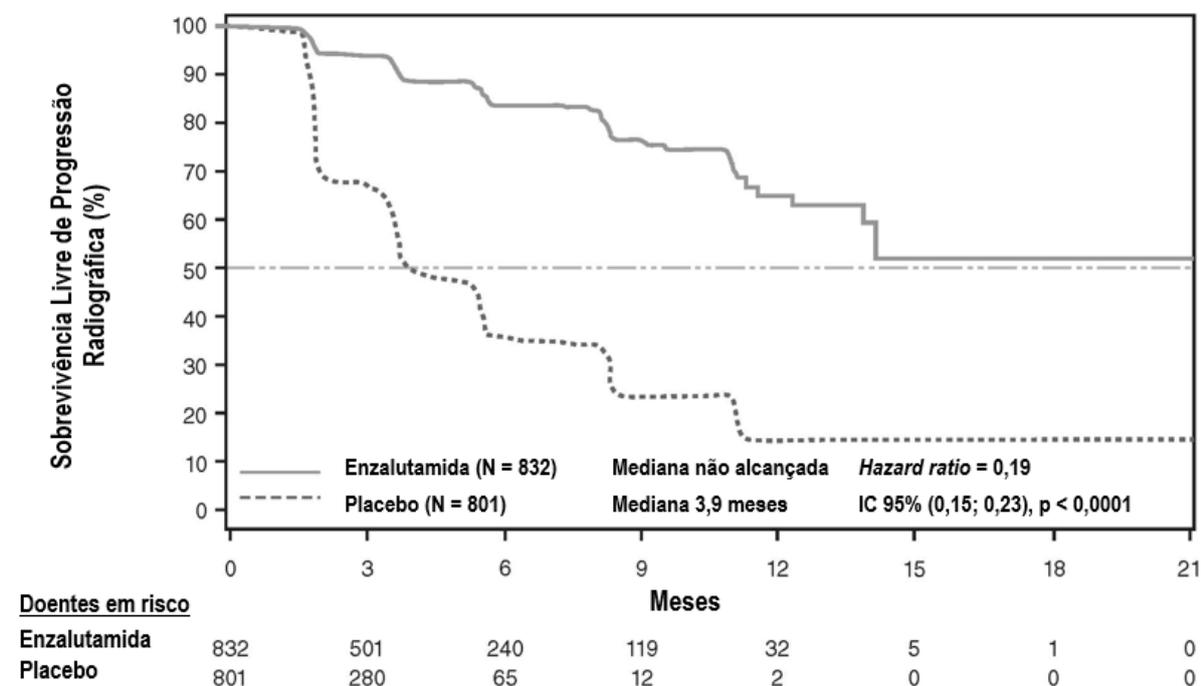


Figura 5: Análise atualizada da sobrevivência global por subgrupos: Hazard ratio e intervalo de confiança de 95% no estudo PREVAIL (análise intenção-de-tratar)

Na análise da rPFS pré-especificada, foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento com uma 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%) dos doentes tratados com enzalutamida e 321 (40%) dos doentes tratados com placebo tiveram um evento. A rPFS mediana não foi alcançada (IC 95%: 13,8; não alcançada) no grupo tratado com enzalutamida e foi de 3,9 meses (IC 95%: 3,7; 5,4) no grupo tratado com placebo (Figura 6). Foi observado um benefício consistente em termos de rPFS em todos os subgrupos de doentes pré-especificados (p. ex., idade, desempenho

EGOG basal, PSA e LDH basais, pontuação de Gleason no diagnóstico e doença visceral no rastreio). Uma análise de seguimento da rPFS pré-especificada, com base na avaliação do investigador da progressão radiográfica, demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento com uma redução de 69,3% do risco de progressão radiográfica ou morte [HR = 0,31 (IC 95%: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. A rPFS mediana foi de 19,7 meses no grupo de enzalutamida e de 5,4 meses no grupo de placebo.



No momento da análise primária tinham sido aleatorizados 1633 doentes.

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão radiográfica no estudo PREVAIL (análise intenção-de-tratar)

Para além dos objetivos de eficácia coprimários, também foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas nos seguintes objetivos definidos prospetivamente.

O tempo mediano até ao início da quimioterapia citotóxica foi de 28,0 meses para os doentes a receber enzalutamida e de 10,8 meses para os doentes a receber placebo [HR = 0,35 (IC 95%: 0,30; 0,40), $p < 0,0001$].

A proporção de doentes tratados com enzalutamida com doença mensurável no início do estudo que apresentaram uma resposta objetiva dos tecidos moles foi de 58,8% (IC 95%: 53,8; 63,7) comparativamente a 5,0% (IC 95%: 3,0; 7,7) dos doentes tratados com placebo. A diferença absoluta na resposta objetiva dos tecidos moles entre os braços de enzalutamida e placebo foi de [53,9% (IC 95%: 48,5; 59,1), $p < 0,0001$]. Foram comunicadas respostas completas em 19,7% dos doentes tratados com enzalutamida comparativamente com 1,0% dos doentes tratados com placebo, e respostas parciais em 39,1% dos doentes tratados com enzalutamida *versus* 3,9% dos doentes tratados com placebo.

Enzalutamida reduziu significativamente o risco do primeiro acontecimento músculo-esquelético em 28% [HR = 0,718 (IC 95%: 0,61; 0,84), $p < 0,0001$]. O acontecimento músculo-esquelético foi definido como radioterapia ou cirurgia óssea para cancro da próstata, fratura óssea patológica, compressão da espinal medula ou alteração da terapêutica antineoplásica para tratar a dor óssea. A análise incluiu 587 acontecimentos músculo-esqueléticos, dos quais 389 acontecimentos (66,3%) foram radioterapia óssea, 79 acontecimentos (13,5%) foram compressão da espinal medula, 70 acontecimentos (11,9%) foram fraturas ósseas patológicas, 45 acontecimentos (7,6%) foram

alterações da terapêutica antineoplásica para tratar a dor óssea e 22 acontecimentos (3,7%) foram cirurgias ósseas.

Os doentes a receber enzalutamida demonstraram uma taxa de resposta da PSA total significativamente mais elevada (definida como uma redução $\geq 50\%$ dos valores basais), comparativamente aos doentes a receber placebo, 78,0% *versus* 3,5% (diferença = 74,5%, $p < 0,0001$).

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

O tratamento com enzalutamida reduziu o risco de degradação de FACT-P em 37,5% comparativamente a placebo ($p < 0,0001$). O tempo mediano até à degradação da FACT-P foi de 11,3 meses no grupo de enzalutamida e 5,6 meses no grupo de placebo.

Estudo CRPC2 (AFFIRM) (doentes com CPRC metastático que receberam previamente quimioterapia)

A eficácia e segurança de enzalutamida, em doentes com CPRC metastático que receberam docetaxel e estavam a usar um análogo da LHRH ou que foram submetidos a orquiectomia, foram avaliadas num ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, aleatorizado e controlado por placebo. Foi aleatorizado de 2:1 um total de 1199 doentes que receberam enzalutamida por via oral numa dose diária de 160 mg (N = 800) ou placebo uma vez por dia (N = 399). Os doentes foram autorizados, mas não obrigados, a tomarem prednisona (a dose diária máxima permitida foi de 10 mg de prednisona ou equivalente). Os doentes aleatorizados para cada um dos braços permaneciam no estudo até progressão da doença (definida como progressão radiográfica confirmada ou ocorrência de um acontecimento musculoesquelético) e início de um novo tratamento antineoplásico sistémico, toxicidade inaceitável ou saída do estudo.

As seguintes características demográficas e características basais da doença apresentavam-se equilibradas entre os dois grupos de tratamento. A idade mediana foi de 69 anos (intervalo 41 - 92) e a distribuição racial foi de 93% Caucasiana, 4% Negra, 1% Asiática e 2% Outra. A pontuação do índice de desempenho ECOG foi de 0 - 1 em 91,5% dos doentes e de 2 em 8,5% dos doentes; 28% tinham uma pontuação média ≥ 4 (média de agravamento da dor notificada pelos doentes durante as últimas 24 horas e calculada durante sete dias antes da aleatorização) no *Brief Pain Inventory*. A maioria dos doentes (91%) tinha metástases ósseas e 23% tinha envolvimento visceral pulmonar e/ou hepático. No início do estudo, 41% dos doentes aleatorizados tinham apenas progressão no PSA enquanto 59% dos doentes tinham progressão radiográfica. No início do estudo, 51% dos doentes tomaram bifosfonatos.

O ensaio clínico AFFIRM excluiu doentes com patologias médicas que os predispuessem à ocorrência de convulsões (ver secção 4.8) ou medicamentos conhecidos por diminuir o limiar convulsivo, assim como doentes com doença cardiovascular clinicamente significativa tal como hipertensão não controlada, história recente de enfarte do miocárdio ou angina de peito instável, insuficiência cardíaca de Classe III ou IV, de acordo com a classificação de *New York Heart Association* (exceto se a fração de ejeção fosse $\geq 45\%$), arritmias ventriculares clinicamente significativas ou bloqueio AV (sem *pacemaker* permanente).

A análise interina após 520 mortes, pré-especificada no protocolo, mostrou uma superioridade estatisticamente significativa na sobrevivência global nos doentes tratados com enzalutamida em comparação com o placebo (Tabela 4 e Figuras 7 e 8).

Tabela 4: Sobrevivência global dos doentes tratados com enzalutamida ou placebo no ensaio clínico AFFIRM (análise intenção-de-tratar)

	Enzalutamida (N = 800)	Placebo (N = 399)
Mortes (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Sobrevivência mediana (meses) (IC 95%)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
Valor p ¹	p < 0,0001	
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95%) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR, não atingido.

1. Valor de p deriva do teste *log-rank* estratificado pela pontuação do índice de desempenho ECOG (0-1 vs. 2) e da pontuação média de dor (< 4 vs. ≥ 4)
2. *Hazard Ratio* deriva de um modelo de riscos proporcionais estratificado. *Hazard Ratio* < 1 favorece enzalutamida

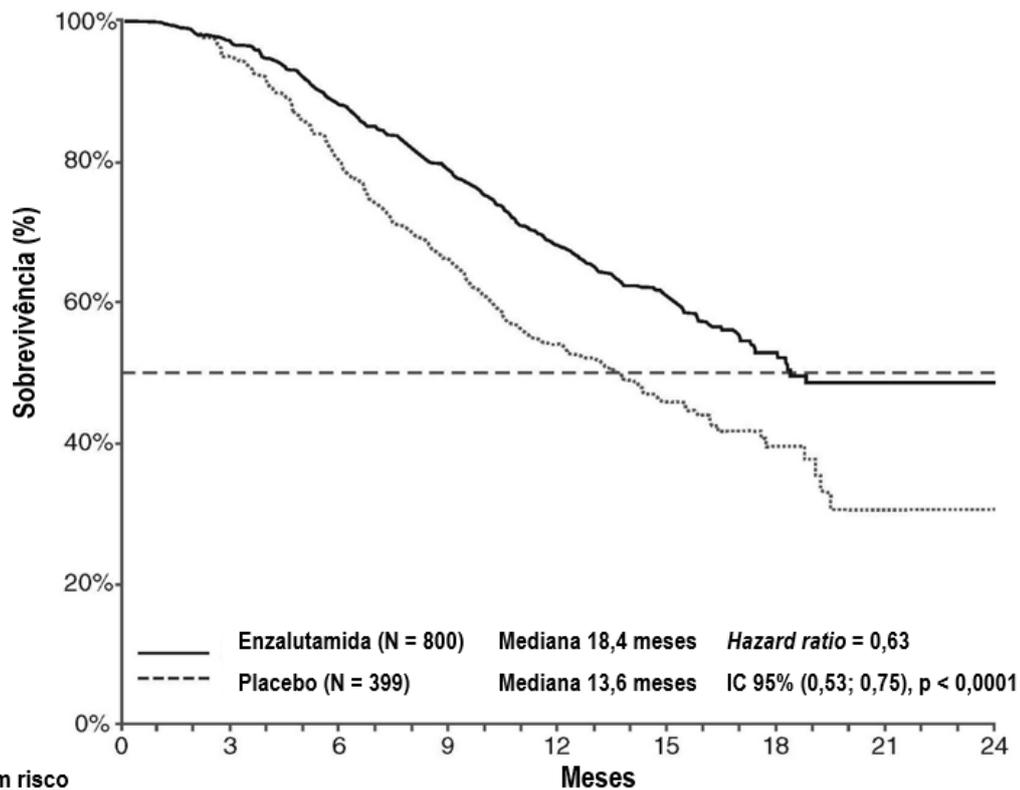


Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência no estudo AFFIRM (análise intenção-de-tratar)

Subgrupo	Número de doentes Enzalutamida / Placebo	Hazard Ratio para Morte (IC 95%)	Sobrevivência Global Mediana Enzalutamida / Placebo
Todos os doentes	800 / 399	0.63 (0.53-0.75)	18.4 / 13.6
Idade			
<65	232 / 130	0.63 (0.46-0.87)	— / 12.4
≥65	568 / 269	0.63 (0.51-0.78)	18.4 / 13.9
Pontuação Basal do Índice de Desempenho ECOG			
0-1	730 / 367	0.62 (0.52-0.75)	— / 14.2
2	70 / 32	0.65 (0.39-1.07)	10.5 / 7.2
Pontuação de Dor Média Basal no BPI-SF (Pergunta #3)			
<4	574 / 284	0.59 (0.47-0.74)	— / 16.2
≥4	226 / 115	0.71 (0.54-0.94)	12.4 / 9.1
Número de Regimes de Quimioterapia Prévios			
1	579 / 296	0.59 (0.48-0.73)	— / 14.2
≥2	221 / 103	0.74 (0.54-1.03)	15.9 / 12.3
Tipo de Progressão no Início do Estudo			
Apenas Progressão do PSA	326 / 164	0.62 (0.46-0.83)	— / 19.5
Progressão Radiográfica ± Progressão do PSA	470 / 234	0.64 (0.52-0.80)	17.3 / 13.0
Valor de PSA Basal			
≤ Mediana (111.2 µg/L)	412 / 188	0.67 (0.50-0.89)	— / 19.2
> Mediana (111.2 µg/L)	388 / 211	0.62 (0.50-0.78)	15.3 / 10.3
Valor de HDL Basal			
≤ Mediana (211 U/L)	411 / 192	0.63 (0.46-0.86)	— / 19.2
> Mediana (211 U/L)	389 / 205	0.61 (0.50-0.76)	12.4 / 8.5
Score Gleason Total no Diagnóstico			
≤7	360 / 175	0.67 (0.51-0.88)	18.4 / 14.8
≥8	366 / 193	0.60 (0.47-0.76)	18.2 / 11.3
Doença Visceral Pulmonar e/ou Hepática no Recrutamento			
Sim	196 / 82	0.78 (0.56-1.09)	13.4 / 9.5
Não	604 / 317	0.56 (0.46-0.69)	— / 14.2

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0
Favorece a Enzalutamida Favorece o Placebo

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

Figura 8: Sobrevivência global por subgrupo no estudo AFFIRM – Hazard ratio e Intervalo de Confiança de 95%

Além da melhoria observada na sobrevivência global, os principais objetivos secundários (progressão do PSA, sobrevivência livre de progressão radiográfica e tempo até ao primeiro acontecimento musculo-esquelético) favorecem a enzalutamida e foram estatisticamente significativos após ajuste para testes múltiplos.

A sobrevivência livre de progressão radiográfica, de acordo com a avaliação do investigador pelos critérios RECIST v1.1 para tecidos moles e aparecimento de 2 ou mais lesões ósseas foi de 8,3 meses nos doentes tratados com enzalutamida e de 2,9 meses nos doentes que receberam placebo [HR = 0,40, (IC 95%: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. A análise envolveu 216 mortes sem progressão documentada e 645 acontecimentos de progressão documentados, dos quais 303 (47%) foram devidos a progressão em tecidos moles, 268 (42%) a progressão de lesões ósseas e 74 (11%) a lesões do tecido mole e lesões ósseas.

A diminuição confirmada do PSA de 50% ou 90% foi respetivamente de 54,0% e 24,8% nos doentes tratados com enzalutamida e de 1,5% e 0,9%, respetivamente, nos doentes que receberam placebo ($p < 0,0001$). O tempo mediano até a progressão do PSA foi de 8,3 meses nos doentes tratados com enzalutamida e de 3,0 meses nos doentes que receberam placebo [HR = 0,25, (IC 95%: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

O tempo mediano até ao primeiro acontecimento musculo-esquelético foi de 16,7 meses nos doentes tratados com enzalutamida e de 13,3 meses nos doentes que tomaram placebo [HR = 0,69, (IC 95%: 0,57; 0,84) $p < 0,0001$]. O acontecimento musculo-esquelético foi definido como radioterapia ou cirurgia óssea, fratura óssea patológica, compressão da espinal medula ou alteração da terapêutica antineoplásica para tratar a dor óssea. A análise envolveu 448 acontecimentos musculo-esqueléticos, dos quais 277 acontecimentos (62%) foram radioterapia óssea, 95 acontecimentos (21%) foram a compressão da espinal medula, 47 acontecimentos (10%) foram fraturas ósseas patológicas, 36 acontecimentos (8%) foram alterações da terapêutica antineoplásica para tratar a dor óssea e 7 acontecimentos (2%) foram cirurgias ósseas.

Estudo 9785-CL-0410 (enzalutamida após abiraterona em doentes com CPRC metastático)

O estudo foi um ensaio de braço único em 214 doentes com CPRC metastático progressivo que receberam enzalutamida (160 mg uma vez por dia) após pelo menos 24 semanas de tratamento com acetato de abiraterona mais prednisona. A rPFS mediana (sobrevivência livre de progressão radiográfica, o objetivo primário do estudo) foi de 8,1 meses (IC 95%: 6,1; 8,3). A mediana da OS não foi atingida. A resposta do PSA (definida como redução $\geq 50\%$ desde a linha de base) foi de 22,4% (IC 95%: 17,0; 28,6). Para os 69 doentes que receberam anteriormente quimioterapia, a rPFS mediana foi de 7,9 meses (IC 95%: 5,5; 10,8). A resposta do PSA foi de 23,2% (IC 95%: 13,9; 34,9).

Para os 145 doentes que não tiveram quimioterapia anterior, a rPFS mediana foi de 8,1 meses (IC 95%: 5,7; 8,3). A resposta do PSA foi 22,1% (IC 95%: 15,6; 29,7).

Embora tenha havido uma resposta limitada em alguns doentes do tratamento com enzalutamida após abiraterona, a razão para esse resultado é atualmente desconhecida. O desenho do estudo não permitiu identificar doentes que provavelmente beneficiarão, nem a ordem em que enzalutamida e abiraterona devem ser otimamente sequenciadas.

Doentes idosos

Dos 3179 doentes nos ensaios clínicos controlados que receberam enzalutamida, 2518 doentes (79%) tinham 65 anos ou mais e 1162 doentes (37%) tinham 75 anos ou mais. Globalmente, não se observaram diferenças na segurança ou eficácia entre estes doentes idosos e doentes mais jovens.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com a enzalutamida em todos os subgrupos da população pediátrica no carcinoma da próstata (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A enzalutamida é pouco solúvel na água. A solubilidade de enzalutamida é aumentada pelos glicérides macrogol caprilcaproil como emulsionante/surfatante. Nos estudos pré-clínicos, a absorção de enzalutamida foi aumentada quando dissolvido em glicérides macrogol caprilcaproil.

A farmacocinética de enzalutamida foi avaliada em doentes com cancro da próstata e em indivíduos saudáveis do sexo masculino. A semivida média terminal ($t_{1/2}$) de enzalutamida, após dose única por via oral, é de 5,8 dias (intervalo 2,8 a 10,2 dias) e o estado estacionário é atingido em aproximadamente um mês. Com a administração oral diária, a enzalutamida acumula-se aproximadamente 8,3 vezes mais do que com uma dose única. As flutuações diárias nas concentrações plasmáticas são baixas (relação pico-vale de 1,25). A depuração de enzalutamida faz-se primariamente através do metabolismo hepático, sendo produzido um metabolito ativo que é tão ativo como a enzalutamida e circula em concentrações plasmáticas aproximadas às de enzalutamida.

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de enzalutamida nos doentes são observadas 1 a 2 horas após a administração. Tendo por base um estudo de balanço de massa em seres humanos, estima-se que a absorção oral de enzalutamida é no mínimo de 84,2%. A enzalutamida não é um substrato dos transportadores de efluxo P-gp ou BCRP. No estado estacionário, os valores médios de C_{max} para a enzalutamida e o seu metabolito ativo são de 16,6 µg/ml (23% do coeficiente de variação [CV]) e de 12,7 µg/ml (CV 30%), respetivamente.

Os alimentos não afetam a magnitude da absorção de forma clinicamente significativa. Nos ensaios clínicos, o Xtandi foi administrado independentemente dos alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição aparente médio (V/F) de enzalutamida após uma dose oral única é de 110 l (CV 29%). O volume de distribuição de enzalutamida é superior ao volume da água corporal total, o que indica uma extensa distribuição extravascular. Estudos em roedores indicam que a enzalutamida e o seu metabolito ativo podem atravessar a membrana hemato-encefálica.

A enzalutamida liga-se 97% a 98% às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. O metabolito ativo liga-se 95% às proteínas plasmáticas. Não ocorreu deslocamento da ligação às proteínas *in vitro* entre a enzalutamida e outros medicamentos altamente ligados (varfarina, ibuprofeno e ácido salicílico).

Biotransformação

A enzalutamida é extensamente metabolizada. Existem dois metabolitos principais no plasma humano: N-desmetil enzalutamida (ativo) e um derivado do ácido carboxílico (inativo). A enzalutamida é metabolizada pelo CYP2C8 e em menor extensão pelo CYP3A4/5 (ver secção 4.5), ambas desempenham um papel na formação do metabolito ativo. *In vitro*, a N-desmetil enzalutamida é metabolizada a metabolito do ácido carboxílico pela carboxilesterase 1, que também tem um papel menor no metabolismo de enzalutamida no metabolito do ácido carboxílico. A N-desmetil enzalutamida não foi metabolizada pelos CYPs *in vitro*.

Em condições de utilização clínica, a enzalutamida é um indutor forte do CYP3A4, um indutor moderado do CYP2C9 e do CYP2C19 e não tem qualquer efeito clinicamente relevante no CYP2C8 (ver secção 4.5).

Eliminação

A eliminação aparente média (CL/F) de enzalutamida nos doentes varia entre 0,520 e 0,564 l/h.

Após administração oral de ¹⁴C-enzalutamida, 84,6% da radioatividade é recuperada por volta do 77º dia após administração da dose: 71,0% é recuperada na urina (principalmente na forma de metabolito inativo, com quantidades vestigiais de enzalutamida e do metabolito ativo) e 13,6% é recuperada nas fezes (0,39% da dose na forma de enzalutamida inalterada).

Dados *in vitro* indicam que a enzalutamida não é um substrato do OATP1B1, do OATP1B3 ou OCT1; e N-desmetil enzalutamida não é um substrato da P-gp ou BCRP.

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

Linearidade

Não se observaram desvios importantes à proporcionalidade de dose no intervalo da dose de 40 a 160 mg. Os valores da C_{min} no estado estacionário nos doentes individuais mantiveram-se constantes durante mais de um ano de tratamento crónico, demonstrando uma farmacocinética linear em função do tempo após se ter atingido o estado estacionário.

Compromisso renal

Não foi efetuado nenhum estudo formal com a enzalutamida no compromisso renal. Os doentes com creatinina sérica > 177 µmol/l (2 mg/dl) foram excluídos dos ensaios clínicos. Tendo por base uma análise farmacocinética da população, não é necessário ajuste de dose em doentes com valores estimados da clearance da creatinina (CrCl) ≥ 30 ml/min (calculados pela fórmula de Cockcroft-Gault). A enzalutamida não foi avaliada em doentes com compromisso renal grave (CrCL < 30 ml/min) ou com doença renal terminal e recomenda-se precaução no tratamento destes doentes. É pouco provável que a enzalutamida seja removida de forma significativa por hemodiálise intermitente ou por diálise peritoneal ambulatoria contínua.

Compromisso hepático

O compromisso hepático não tem um efeito pronunciado sobre a exposição total a enzalutamida ou ao seu metabolito ativo. A semi-vida de enzalutamida duplicou em doentes com compromisso hepático grave, em comparação com os controlos saudáveis (10,4 dias comparativamente a 4,7 dias), possivelmente relacionado com um aumento da distribuição nos tecidos.

A farmacocinética de enzalutamida foi avaliada em doentes com compromisso hepático inicial ligeiro (n = 6) ou moderado (n = 8) ou grave (n=8) (Classe A, B ou C Child-Pugh, respetivamente) e em 22 indivíduos de controlo emparelhados com função hepática normal. Após uma dose oral única de 160 mg de enzalutamida, a AUC e C_{max} de enzalutamida em indivíduos com compromisso ligeiro aumentaram 5% e 24%, respetivamente, e a AUC e C_{max} de enzalutamida em indivíduos com compromisso moderado aumentaram 29% e diminuíram 11%, respetivamente, a AUC e C_{max} de enzalutamida em indivíduos com compromisso hepático grave aumentaram 5% e diminuíram 41%, respetivamente em comparação com indivíduos controlo saudáveis.

A enzalutamida não ligada associada ao metabolito ativo não ligado, a AUC e C_{max} em indivíduos com compromisso ligeiro aumentaram 14% a 19%, respetivamente, e a AUC e C_{max} em indivíduos com compromisso moderado aumentaram 14% e diminuíram 17%, respetivamente, a AUC e C_{max} de enzalutamida em indivíduos com compromisso hepático grave aumentaram 34% e diminuíram 27%, respetivamente em comparação com indivíduos controlo saudáveis.

Raça

Nos ensaios clínicos controlados, a maioria dos doentes (> 74%) eram caucasianos. Com base em dados de farmacocinética dos estudos com doentes japoneses e chineses com cancro da próstata, não houve diferenças clinicamente relevantes na exposição entre as populações. Existem dados insuficientes para avaliar as possíveis diferenças na farmacocinética de enzalutamida noutras raças.

Doentes idosos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O tratamento de ratinhos fêmeas grávidas com enzalutamida resultou num aumento da incidência de mortes embriofetais e alterações externas e esqueléticas. Não se realizaram estudos de toxicidade reprodutiva com a enzalutamida, mas, em estudos em ratos (4 e 26 semanas) e cães (4, 13 e 39 semanas), foram observadas atrofia, aspermia/hipospermia e hipertrofia/hiperplasia do sistema reprodutivo, consistentes com a atividade farmacológica de enzalutamida. Nos estudos em ratinhos (4 semanas), ratos (4 e 26 semanas) e cães (4, 13 e 39 semanas), as alterações nos órgãos reprodutivos associadas à enzalutamida consistiram numa diminuição do peso dos órgãos com atrofia da próstata e epidídimos. Foram observadas hipertrofia e/ou hiperplasia das células de Leydig em ratinhos (4 semanas) e cães (39 semanas). Outras alterações dos tecidos reprodutivos incluíram hipertrofia/hiperplasia da glândula pituitária e atrofia das vesículas seminais em ratos e hipospermia e degeneração dos túbulos seminíferos em cães. Consoante o género, foram observadas diferenças nas glândulas mamárias de ratos (atrofia nos machos e hiperplasia lobular nas fêmeas). As alterações nos órgãos reprodutivos de ambas as espécies foram consistentes com a atividade farmacológica de enzalutamida e reverteram ou foram parcialmente resolvidas, após um período de recuperação de 8 semanas. Não se verificaram quaisquer outras alterações importantes na patologia clínica ou histopatologia de qualquer outro sistema orgânico, incluindo o fígado, em ambas as espécies.

Estudos com ratos fêmea grávidas demonstraram que a enzalutamida e/ou os seus metabolitos são transferidos para o feto. Após a administração oral de ^{14}C - enzalutamida radiomarcada em ratos, ao dia 14 de gravidez, na dose de 30 mg/kg (~1,9 vezes a dose máxima indicada em humanos), a radioatividade máxima no feto foi alcançada 4 horas após a administração e foi inferior à do plasma materno, com a razão tecido/plasma de 0,27. a radioatividade no feto diminuiu para 0,08 vezes da concentração máxima após 72 horas após a administração.

Estudos com ratos lactantes demonstraram que a enzalutamida e/ou os seus metabolitos são excretados no leite de rato. Após administração oral de ^{14}C - enzalutamida radiomarcada em ratos a amamentar na dose de 30 mg/kg (~1,9 vezes a dose máxima indicada em humanos), a radioatividade máxima no leite foi alcançada após 4 horas da administração e foi 3,54 vezes superior à do plasma materno. Os resultados do estudo também demonstraram que a enzalutamida e/ou os seus metabolitos são transferidos para tecidos de ratos infantis através de leite e subsequentemente eliminados.

A enzalutamida obteve resultados negativos para genotoxicidade numa série standard de testes in vitro e in vivo. Num estudo de 6 meses em ratos rasH2 geneticamente modificados, a enzalutamida não mostrou potencial carcinogénico (ausência de achados neoplásicos) em doses de até 20 mg/kg por dia ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g.h/ml}$), o que resultou em níveis de exposição plasmática semelhante à exposição clínica ($\text{AUC}_{24\text{h}} 322 \mu\text{g.h/ml}$) em doentes com CPMRC que receberam 160 mg diários.

A dosagem diária em ratos durante dois anos com enzalutamida a 10-100 mg/kg/dia produziu uma incidência aumentada de vários tipos de tumores, principalmente benignos. Os mais proeminentes foram os tumores benignos de células de Leydig, o papiloma urotelial e o carcinoma da bexiga. Os tumores benignos de células de Leydig são esperados com base nas propriedades farmacológicas deste fármaco antiandrogénico e não são considerados relevantes para em humanos. Alguns casos de papiloma urotelial e o carcinoma da bexiga são considerados como expectáveis com base na estrutura horizontal da bexiga do rato, a qual favorece a concentração de urina e irritação local contínua por cristais ou cálculos. No estudo, cálculos e cristais foram observados nas bexigas de ratos. No entanto, não foi estabelecido nenhum mecanismo de ação óbvio para explicar especificamente esta alteração, e tendo em conta que os níveis de exposição, baseados na AUC, alcançados no estudo, para enzalutamida e os seus metabolitos, foram menores ou similares àqueles em doentes com cancro da próstata numa dose recomendada de 160 mg/dia, o potencial carcinogénico da enzalutamida sobre a bexiga em humanos não pode ser excluído. Outros tumores, também potencialmente relacionados com a farmacologia primária, incluem fibroadenoma de glândulas mamárias e timoma benigno do timo em

machos, tumores nas células germinativas do ovário em fêmeas e adenomas da parte distal da hipófise em ambos os sexos. Os níveis de exposição alcançados neste estudo em ratos machos na semana 26 numa dose de 100 mg/ kg por dia de enzalutamida juntamente com os seus metabolitos ativos M1 e M2 (AUC₂₄: enzalutamida ~ 457 µg.h/ml, M1 ~ 321 µg.h/ml, M2 ~ 35 µg.h/ml) foram inferiores ou semelhantes aos doentes com cancro da próstata na dose recomendada (160 mg/dia) de enzalutamida (AUC₂₄: enzalutamida ~ 322 µg.h/ml, M1 ~ 193 µg.h/ml, M2 ~ 278 µg.h/ ml).

A enzalutamida não foi fototóxica *in vitro*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo das cápsulas

Caprilocaproil glicérideos macrogol-8

Butil-hidroxianisol (E320)

Butil-hidroxitolueno (E321)

Invólucro das cápsulas

Gelatina

Solução de sorbitol e sorbitano

Glicerina

Dióxido de titânio (E171)

Água purificada

Tinta de impressão

Óxido de ferro preto (E172)

Acetofalato de polivinil

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer qualquer condição especial de armazenamento.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de cartão com blisters de PVC/PCTFE/alumínio contendo 28 cápsulas moles. Cada embalagem contém 4 bolsas (112 cápsulas moles).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Xtandi não deve ser manuseado por pessoas que não sejam o doente ou os seus cuidadores, e especialmente por mulheres que estejam grávidas ou possam engravidar. As cápsulas moles não devem ser dissolvidas ou abertas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/846/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de junho de 2013
Data da última renovação: 08 de fevereiro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2018

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.