

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xtandi 40 mg cápsulas moles.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula mole contém 40 mg de enzalutamida.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula mole contém 52,4 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

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 metastático resistente à castração 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 cancro da próstata metastático resistente à castração com progressão da doença durante ou após o tratamento com docetaxel.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

A castração médica com um análogo da 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 potentes do CYP2C8

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

Doentes idosos

Não é necessário fazer ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 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 do medicamento em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 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 em homens adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração, não existe utilização relevante da enzalutamida na população pediátrica.

Modo de administração

Xtandi é administrado por via oral. As cápsulas 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 secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco de convulsões

Recomenda-se precaução na administração de Xtandi a doentes com antecedentes convulsivos ou de outros fatores predisponentes incluindo, mas não limitado a lesão cerebral subjacente, acidente vascular cerebral, tumores cerebrais primários ou metástases cerebrais, ou alcoolismo. Além disso, o risco de convulsões pode estar aumentado em doentes com administração concomitante de medicamentos que reduzem o limiar convulsivo.

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 potente 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 da 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 do medicamento 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 III excluíram doentes com enfarte do miocárdio recente (nos últimos 6 meses) ou angina 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 se limitam a edema da língua, edema labial e edema 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 da enzalutamida e na formação do seu metabolito ativo. Após administração oral do inibidor potente do CYP2C8 gemfibrozil (600 mg duas vezes por dia) em indivíduos do sexo masculino saudáveis, a AUC da 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 potentes (ex. gemfibrozil) do CYP2C8 devem

ser evitados ou usados com precaução. Se é necessária a coadministração de um inibidor potente 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 da enzalutamida. Após a administração oral do inibidor potente do CYP3A4 itraconazol (200 mg uma vez por dia) em indivíduos do sexo masculino saudáveis, a AUC da 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 potente do CYP3A4 rifampicina (600 mg uma vez por dia) em indivíduos do sexo masculino saudáveis, a AUC da 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 da enzalutamida para afetar a exposição a outros medicamentos

Indução enzimática

A enzalutamida é um potente 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 potente do CYP3A4 e um indutor moderado do CYP2C9 e do CYP2C19. A coadministração da 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)
- Anticoagulantes (ex. acenocumarol, varfarina)
- Antiepiléticos (ex. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valpróico)

- Antipsicóticos (ex. haloperidol)
- Bloqueadores beta (ex. bisoprolol, propranolol)
- Bloqueadores da entrada do cálcio (ex. diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)
- Cardiotônicos digitálicos (ex. digoxina)
- Corticosteroides (ex. dexametasona, prednisolona)
- Antirretrovirais VIH (ex. indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (ex. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 (ex. atorvastatina, sinvastatina)
- Medicamentos para a tiroide (ex. levotiroxina)

O potencial de indução total da 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 da enzalutamida (5,8 dias, ver secção 5.2), os efeitos sobre as enzimas podem persistir durante um mês, ou mais, após a interrupção da 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 da 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, disopiramida) 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.

Contraceção nos homens e nas mulheres

Desconhece-se se a enzalutamida ou os seus metabolitos estão presentes no sêmen. 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 e 5.3).

Amamentação

A enzalutamida não está indicada em mulheres.

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

A enzalutamida pode ter uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que foram notificados acontecimentos adversos psiquiátricos e neurológicos, incluindo convulsão (ver secção 4.8). Os doentes com história de convulsões ou outros fatores predisponentes (ver secção 4.4) devem ser advertidos sobre o risco de 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, cefaleia e hipertensão. Outras reações adversas importantes incluem quedas, fraturas não patológicas, distúrbios cognitivos e neutropenia.

Ocorreram convulsões em 0,5% dos doentes tratados com enzalutamida, 0,1% dos doentes tratados com placebo e 0,3% dos doentes tratados com bicalutamida

Foram reportados 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 ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); 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	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes: leucopenia, neutropenia Desconhecido*: trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido*: edema da língua, edema labial, edema faríngeo
Perturbações gerais	Muito frequentes: astenia/fadiga
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes: ansiedade Pouco frequentes: alucinações visuais
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes: cefaleias Frequentes: defeito de memória, amnésia, atenção alterada, síndrome das pernas inquietas Pouco frequentes: alteração cognitiva, convulsão Desconhecido*: síndrome de encefalopatia posterior reversível
Doenças cardíacas	Desconhecido*: intervalo QT prolongado (ver secção 4.4 e 4.5)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes: ginecomastia
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	Frequentes: fraturas** Desconhecido*: mialgia, espasmos musculares, fraqueza muscular, dorsalgia
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequente: quedas

* Notificações espontâneas de experiência de pós-comercialização.

** Inclui todas as fraturas exceto a fratura patológica.

Descrição de reações adversas selecionadas

Convulsões

Nos ensaios clínicos controlados, 10 doentes (0,5%) dos 2051 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 AFFIRM, seis doentes (0,8%), de entre os 800 doentes pós-quimioterapia tratados com uma dose diária de 160 mg de enzalutamida, sofreram convulsões, enquanto não ocorreram convulsões em doentes que receberam placebo. Em vários destes doentes estavam presentes fatores potencialmente predisponentes que podem ter aumentado, de forma independente, o risco de convulsões. No ensaio clínico PREVAIL, um doente (0,1%) de entre os 871 doentes sem quimioterapia prévia tratados com uma dose diária de 160 mg de enzalutamida, e um doente (0,1%) a receber placebo, apresentaram uma convulsão. Nos ensaios controlados com bicalutamida, 3 doentes (0,8%) dos 380 doentes não submetidos a quimioterapia tratados com enzalutamida e 1 doente (0,3%) dos 387 a receber bicalutamida apresentaram uma convulsão.

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.

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 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

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: ainda não atribuído, código ATC: ainda não atribuído

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 indetetáveis 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 potente 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, 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 III 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.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de enzalutamida foi estabelecida em dois ensaios clínicos de fase III aleatorizados, multicêntricos, controlados com placebo [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] em doentes com cancro da próstata metastático progressivo que apresentaram insucesso com a terapêutica de privação androgénica [análogo da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH - *luteinising*

hormone-releasing hormone) ou após orquiectomia bilateral]. O ensaio clínico PREVAIL recrutou doentes não previamente tratados com quimioterapia; enquanto o ensaio clínico AFFIRM recrutou doentes que tinham recebido previamente docetaxel. 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. Em ambos os 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, em ambos os estudos recomendou-se que os doentes fossem mantidos nos respetivos tratamentos do estudo até serem cumpridos os critérios de descontinuação especificados abaixo para cada estudo.

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

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 1 ou 2) 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%: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. 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 2, Figura 1). 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 2: 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 (95% CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
Valor p ^a	< 0,0001	
Taxa de risco (IC 95%) ^b	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 ^a	0,0002	
Taxa de risco (IC 95%) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

^a Valor p deriva de um teste *log-rank* não estratificado

^b A taxa de risco deriva de um modelo de riscos proporcionais não estratificado. A taxa de risco < 1 favorece enzalutamida NR, não alcançado.

Figura 1: Curvas de Sobrevivência Global de Kaplan-Meier baseada na Análise de Sobrevivência Atualizada no Estudo PREVAIL (Análise Intenção-de-Tratar)

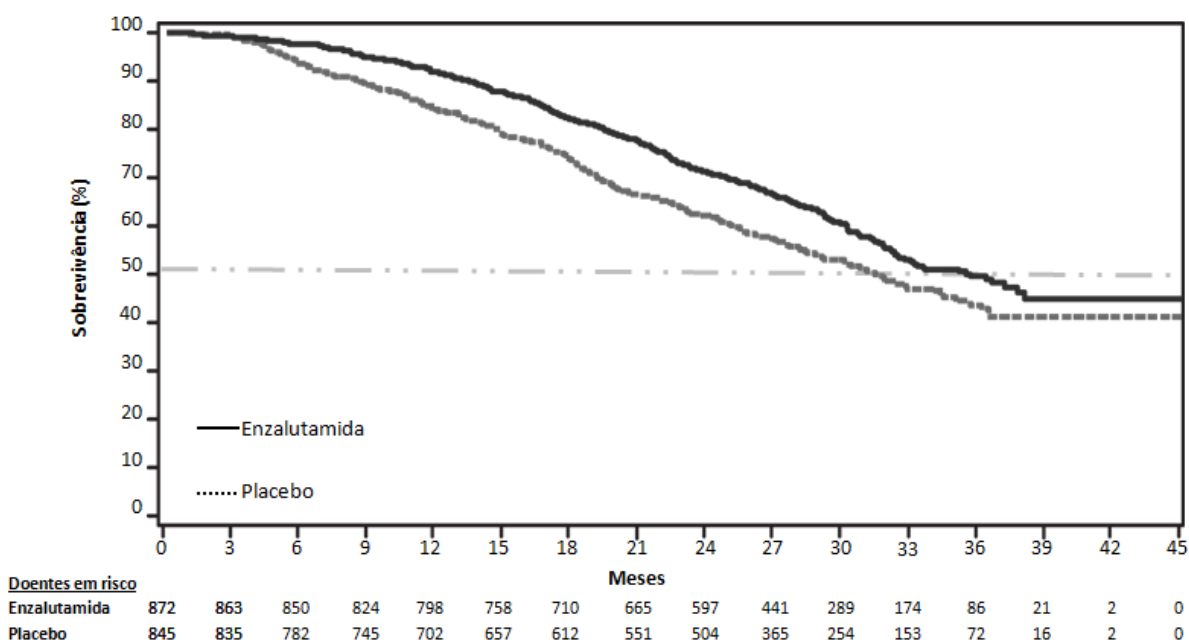
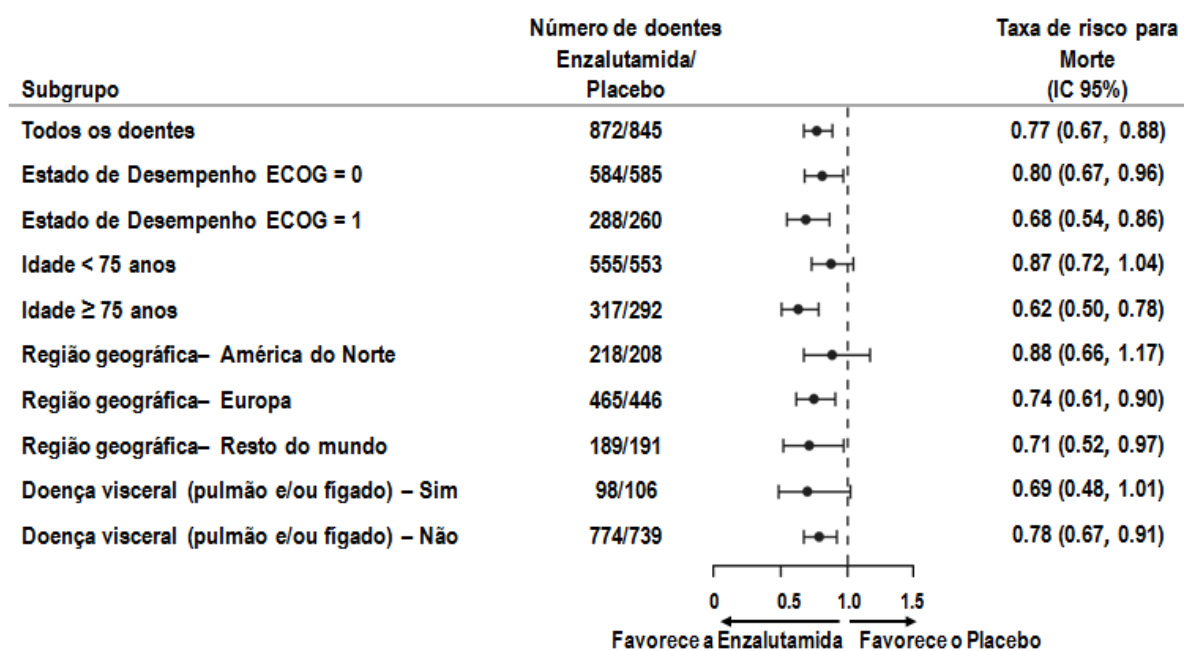
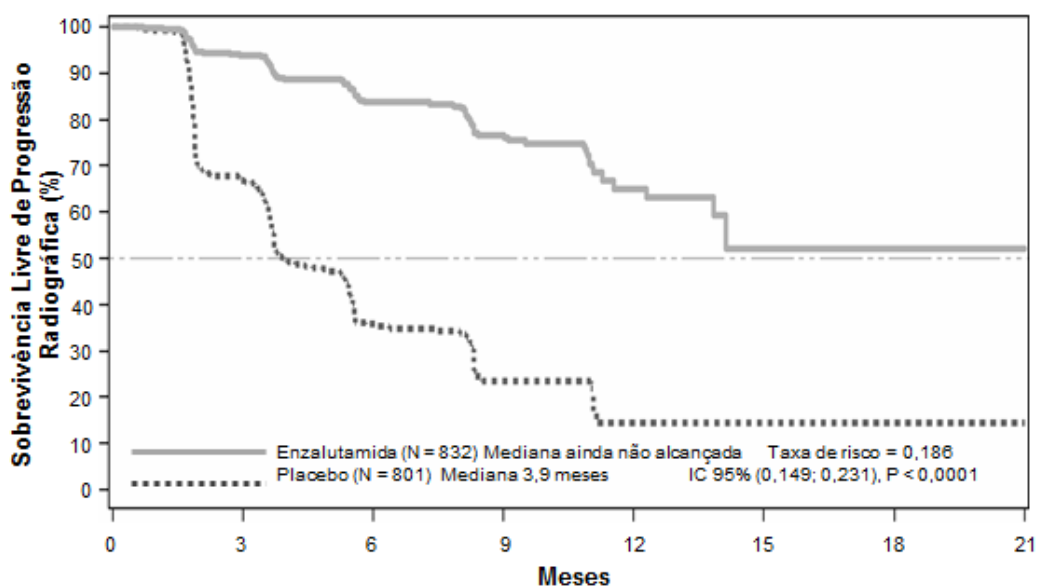


Figura 2: Atualização da Análise da Sobrevivência Global por Subgrupo: Taxa de Risco e Intervalo de Confiança de 95% no Estudo PREVAIL (Análise Intenção-de-Tratar)



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 = 0,186 (IC 95%: 0,149, 0,231), $p < 0,0001$]. Cento e dezoito (17%) dos doentes tratados com enzalutamida e 321 (40%) dos doentes tratados com placebo tiveram um evento. A rPFS mediana não foi alcançada (CI 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 3). 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 = 0,307 (IC 95%: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. A rPFS mediana foi de 19,7 meses no grupo de enzalutamida e de 5,4 meses no grupo de placebo.

Figura 3: Curvas de Sobrevivência Livre de Progressão Radiográfica de Kaplan-Meier no Estudo PREVAIL (Análise Intenção-de-Tratar)



Doentes em risco

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

No momento da análise primária tinham sido aleatorizados 1633 doentes.

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=0,350; CI 95%: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

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% (CI 95%: 53,8; 63,7) comparativamente a 5,0% (CI 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% (CI 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 (CI 95%: 0,610; 0,844) valor $p < 0,0001$]. 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=0,169; IC 95%: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$].

O tratamento com enzalutamida reduziu o risco de degradação de FACT-P em 37,5% comparativamente a placebo ($p < 0,001$). 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 9785-CL-0222 (TERRAIN) (doentes não submetidos a quimioterapia)

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

Estudo CRPC2 (AFFIRM) (doentes que receberam previamente quimioterapia)

A eficácia e segurança da enzalutamida, em doentes com cancro da próstata metastático resistente à castração que receberam docetaxel e estavam a usar um análogo da LHRH ou que foram submetidos a orquiectomia, foram avaliadas num ensaio clínico de fase III 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 musculo-esquelético) 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 predispussem à ocorrência de convulsões (ver secção 4.8) ou medicamentos conhecidos por diminuírem o limiar convulsivo, assim como doentes com doença cardiovascular clinicamente significativa tal como hipertensão não controlada, história recente de enfarte do miocárdio ou angina 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 3 e Figuras 4 e 5).

Tabela 3: 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 ^a	< 0,0001	
Taxa de risco (IC 95%) ^b	0,631 (0,529, 0,752)	

^a Valor de p deriva do teste *log-rank* estratificado pela pontuação da escala de *performance* ECOG (0-1 vs. 2) e da pontuação de dor média (< 4 vs. ≥ 4)

^b A taxa de risco deriva de um modelo de riscos proporcionais estratificado. A taxa de risco < 1 favorece enzalutamida
NR, não atingido.

Figura 4: Curvas de Sobrevivência de Kaplan-Meier no Ensaio Clínico AFFIRM (Análise Intenção-de-Tratar)

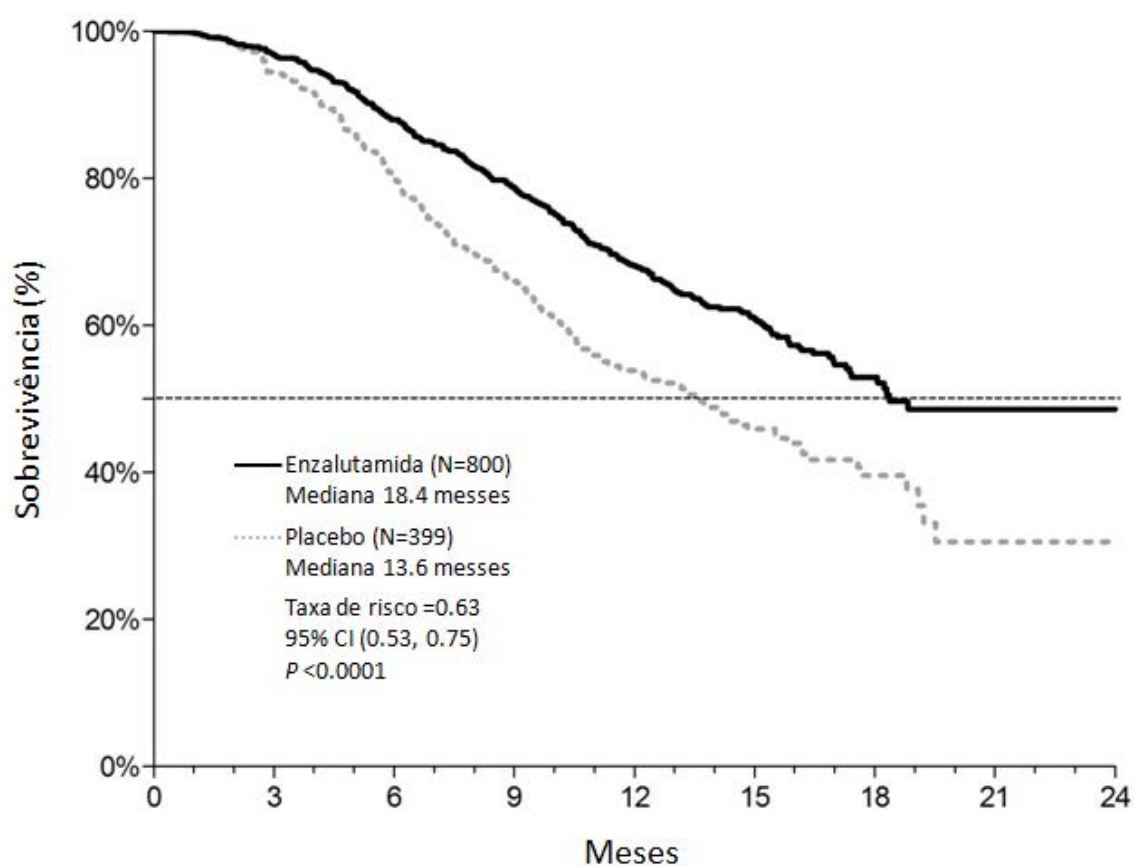
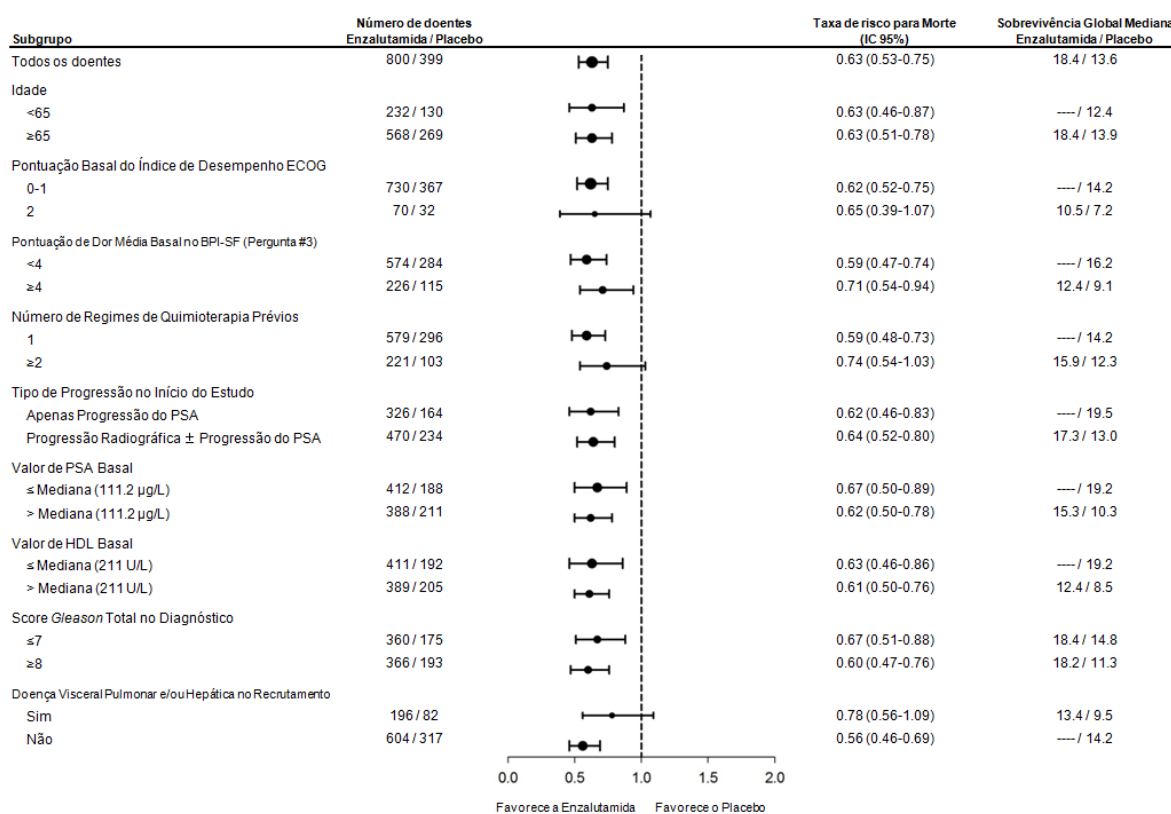


Figura 5: Sobrevivência Global por Subgrupo no Ensaio Clínico AFFIRM – Taxa de Risco e Intervalo de Confiança de 95%



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; PSA: Antígeno específico da próstata

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 (TR = 0,404, IC 95%: [0,350, 0,466]; $p < 0,0001$). 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 (TR = 0,248, IC 95%: [0,204, 0,303]; $p < 0,0001$).

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 (TR = 0,688, IC 95%: [0,566, 0,835]; $p < 0,0001$). 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.

Não foi estudada a eficácia da enzalutamida em doentes que tenham previamente recebido acetato de abiraterona.

Doentes idosos

Dos 1671 doentes nos ensaios clínicos de fase III que receberam enzalutamida, 1261 doentes (75%) tinham 65 anos ou mais e 516 doentes (31%) 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. Neste produto, a solubilidade da enzalutamida é aumentada pelos glicérides macrogol caprilcaproil como emulsionante/surfatante. Nos estudos pré-clínicos, a absorção da enzalutamida foi aumentada quando dissolvido em glicérides macrogol caprilcaproil.

A farmacocinética da enzalutamida foi avaliada em doentes com cancro da próstata e em indivíduos saudáveis do sexo masculino. A semivida média terminal ($t_{1/2}$) da 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 da 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 da enzalutamida.

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) da 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 da 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) da enzalutamida após uma dose oral única é de 110 l (CV 29%). O volume de distribuição da 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 fármacos 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 da 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 potente 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) da 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 do medicamento 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 da 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} da enzalutamida em indivíduos com compromisso ligeiro aumentaram 5% e 24%, respetivamente, e a AUC e C_{max} da 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%, repetidamente em comparação com indivíduos controlo saudáveis.

Raça

Nos ensaios clínicos, a maioria dos doentes (> 84%) eram Caucasianos. Com base em dados de farmacocinética de um estudo com doentes japoneses com cancro da próstata, não houve diferenças clinicamente relevantes na exposição entre japoneses e caucasianos. Existem dados insuficientes para avaliar as possíveis diferenças na farmacocinética de enzalutamida noutras raças.

Doentes idosos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O tratamento de ratinhos fêmeas grávidas com enzalutamida resultou num aumento da incidência de mortes embrionárias 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 da 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 da 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.

A enzalutamida não induziu mutações no teste de mutação bacteriana (Ames) e não foi clastogénica no teste citogenético *in vitro* com células de linfoma de rato nem no teste *in vivo* dos micronúcleos em ratos. Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico da enzalutamida. 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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO III

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 8 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de responder às incertezas relativas à eficácia a longo prazo, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve submeter resultados atualizados do estudo PREVAIL e, mais especificamente, dados de rPFS avaliados pelo investigador. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve apresentar os dados com base no último ponto temporal em que estão disponíveis dados de rPFS avaliados pelo investigador de acordo com o protocolo do estudo e em que os dados não estão significativamente afectados pelo cruzamento.	30 de setembro de 2015

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM COM BLUE BOX

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xtandi 40 mg cápsulas moles
enzalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de enzalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol (E420).
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

112 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/13/846/001 112 cápsulas moles

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xtandi 40 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

BOLSA SEM BLUE BOX

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xtandi 40 mg cápsulas moles
enzalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de enzalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sorbitol (E420).
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

2ª Feira

3ª Feira

4ª Feira

5ª Feira

6ª Feira

Sábado

Domingo

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xtandi 40 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xtandi 40 mg

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Xtandi 40 mg cápsulas moles enzalutamida

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Xtandi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xtandi
3. Como tomar Xtandi
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xtandi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xtandi e para que é utilizado

Xtandi contém a substância ativa enzalutamida. Xtandi é usado para tratar homens adultos com cancro da próstata que se espalhou para outras partes do corpo.

Como atua o Xtandi

Xtandi é um medicamento que atua bloqueando a atividade das hormonas chamadas de androgénios (como a testosterona). Ao bloquear os androgénios, a enzalutamida impede o crescimento e a divisão das células da próstata cancerosas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Xtandi

Não tome Xtandi:

- Se tem alergia à enzalutamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se estiver grávida ou puder ficar grávida (ver “Gravidez, aleitamento e fertilidade”)

Advertências e precauções

Convulsões

Foram comunicadas convulsões em 5 doentes em cada 1.000 a tomar Xtandi e menos de um doente em cada 1.000 a tomar placebo (ver também “Outros medicamentos e Xtandi” nesta secção e na secção 4, “Efeitos secundários possíveis”).

Estas são algumas situações nas quais pode ter um maior risco de ter convulsão:

- Se teve episódios prévios de convulsão
- Se teve uma lesão cerebral grave ou uma história de traumatismo craniano
- Se teve algum tipo de acidente vascular cerebral (AVC)
- Se teve um tumor cerebral ou cancro que se disseminou no cérebro
- Se bebe regularmente grandes quantidades de álcool ou ocasionalmente
- Se está a tomar medicamentos que podem causar convulsões ou que podem aumentar a

suscetibilidade de ter convulsões (ver “Outros medicamentos e Xtandi” mais abaixo)

Se tiver convulsões durante o tratamento:

Pare o tratamento com Xtandi e não tome mais nenhuma cápsula. Consulte o seu médico o mais brevemente possível.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SERP)

Foram relatados casos raros de SERP, uma doença rara, reversível, que envolve o cérebro em doentes tratados com XTANDI. Se tiver convulsões, agravamento de dor de cabeça, confusão, cegueira ou problemas de visão, por favor contacte o seu médico o mais rapidamente possível. (Ver também a secção 4 ‘Efeitos secundários possíveis’).

Fale com o seu médico antes de tomar Xtandi

- Se está a tomar qualquer medicamento para evitar a formação de coágulos sanguíneos (ex. varfarina, acenocumarol)
- Se tem problemas com o seu fígado
- Se tem problemas nos seus rins

Por favor, informe o seu médico se tiver qualquer uma das seguintes situações:

Qualquer condição cardíaca ou dos vasos sanguíneos, incluindo problemas de ritmo cardíaco (arritmia), ou estão a ser tratados com medicamentos para estas situações. O risco de problemas de ritmo cardíaco pode ser aumentado quando se utiliza Xtandi.

Se alguma das situações acima mencionadas se aplica a si ou se não tiver a certeza, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não é para o uso nas crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Xtandi

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Tem de saber o nome dos medicamentos que está a tomar. Mantenha uma lista desses medicamentos consigo para mostrar ao seu médico, quando lhe for prescrito um novo medicamento. Não deve iniciar ou parar de tomar qualquer medicamento antes de falar com o médico que lhe prescreveu Xtandi.

Diga ao seu médico se estiver a tomar qualquer dos seguintes medicamentos. Quando tomados na mesma altura que Xtandi, estes medicamentos podem aumentar o risco de convulsões:

- Alguns medicamentos usados no tratamento da asma e outras doenças respiratórias (ex. aminofilina, teofilina)
- Medicamentos usados para tratar certos distúrbios psiquiátricos, como a depressão e esquizofrenia (ex. clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, bupropiom, lítio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina)
- Certos medicamentos usados para o tratamento da dor (ex. petidina)

Diga ao seu médico se estiver a tomar os seguintes medicamentos. Estes medicamentos podem influenciar o efeito do Xtandi ou Xtandi pode influenciar o efeito destes medicamentos:

Isto inclui certos medicamentos usados para:

- Baixar o colesterol (ex. gemfibrozil, atorvastatina, sinvastatina)
- Tratar a dor (ex. fentanilo, tramadol)
- Tratar o cancro (ex. cabazitaxel)
- Tratar a epilepsia (ex. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valprórico)
- Tratar certos distúrbios psiquiátricos, como a ansiedade grave ou a esquizofrenia (ex. diazepam, midazolam, haloperidol)

- Tratar as perturbações do sono (ex. zolpidem)
- Tratar problemas cardíacos ou baixar a tensão arterial (ex. bisoprolol, digoxina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, propranolol, verapamil)
- Tratar doenças inflamatórias graves (ex. dexametasona, prednisolona)
- Tratar a infeção pelo VIH (ex. indinavir, ritonavir)
- Tratar infeções bacterianas (ex. claritromicina, doxiciclina)
- Tratar distúrbios da tiroide (ex. levotiroxina)
- Tratar a gota (ex. colquicina)
- Prevenir problemas cardíacos ou acidentes vasculares cerebrais (dabigatrano etexilato)

Xtandi pode interferir com alguns medicamentos usados para tratar problemas de ritmo cardíaco (por exemplo, quinidina, procainamida, amiodarona e sotalol) ou pode aumentar o risco de problemas de ritmo cardíaco quando utilizado com outros medicamentos (por exemplo, a metadona (utilizado para o alívio da dor e para desintoxicação de drogas), moxifloxacina (um antibiótico), antipsicóticos usados para doenças mentais graves).

Diga ao seu médico se estiver a tomar qualquer dos medicamentos acima listados. Pode haver necessidade de alterar a dose de Xtandi ou de qualquer outro medicamento que estiver a tomar.

Gravidez, amamentação e fertilidade

- **Xtandi não é para ser usado em mulheres.** Este medicamento pode afetar o feto se for tomado por mulheres grávidas. Não deve ser tomado por mulheres grávidas, que possam ficar grávidas ou que estejam a amamentar.
- Este medicamento poderá afetar a fertilidade nos homens.
- Se tem relações sexuais com uma mulher que pode ficar grávida, utilize um preservativo e outro método anticoncepcional eficaz, durante o tratamento e até 3 meses após o tratamento com este medicamento. Se tem relações sexuais com uma mulher grávida, use um preservativo para proteger o feto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode ter um efeito moderado na sua capacidade de conduzir ou usar quaisquer instrumentos ou máquinas, uma vez que os efeitos secundários do Xtandi incluem convulsões. Se tem um risco maior de sofrer convulsões (ver secção 2), deve falar com o seu médico.

Xtandi contém sorbitol

Este medicamento contém sorbitol (um tipo de açúcar). Se o seu médico lhe tiver dito que é intolerante a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Xtandi

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 160 mg (quatro cápsulas), tomadas à mesma hora uma vez por dia.

Tomar Xtandi

- Engula as cápsulas inteiras com água.
- Não mastigue, dissolva ou abra as cápsulas antes de engolir.
- Xtandi pode ser tomado com ou sem alimentos.

O seu médico pode prescrever outros medicamentos durante o seu tratamento com Xtandi.

Se tomar mais Xtandi do que deveria

Se tomou mais cápsulas do que as que lhe foram prescritas, pare de tomar Xtandi e contacte o seu médico. Pode ter um maior risco de convulsões ou outros efeitos secundários.

Caso se tenha esquecido de tomar Xtandi

- Caso se tenha esquecido de tomar Xtandi à hora habitual, tome a sua dose habitual assim que se lembrar.
- Caso se tenha esquecido de tomar Xtandi durante um dia inteiro, tome a sua dose habitual no dia seguinte.
- Caso se tenha esquecido de tomar Xtandi durante mais de um dia, fale imediatamente com o seu médico.
- **Não tome uma dose a dobrar** para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Xtandi

Não pare de tomar este medicamento a menos que o médico lhe diga para parar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Convulsões

Foram comunicadas convulsões em 5 doentes em cada 1.000 a tomar Xtandi e menos de uma pessoa em cada 1.000 a tomar placebo.

As convulsões são mais prováveis se tomar mais do que a dose recomendada deste medicamento, se está a tomar certos outros medicamentos ou se tem um risco de convulsões superior ao habitual (ver secção 2).

Se tiver convulsões, consulte o seu médico o mais brevemente possível. Não tome mais Xtandi.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SERP)

Foram relatados casos raros de SERP (pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas), uma doença rara, reversível, que envolve o cérebro em doentes tratados com XTANDI. Se tiver convulsões, agravamento de dor de cabeça, confusão, cegueira ou problemas de visão, por favor contacte o seu médico o mais rapidamente possível.

Outros efeitos secundários possíveis incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 doentes)

Cansaço, cefaleias (dor de cabeça), afrontamentos, tensão arterial elevada

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 doentes)

Quedas, fraturas ósseas (nos ossos), alucinações, sensação de ansiedade, pele seca, comichão, dificuldades de memória, aumento mamário nos homens (ginecomastia), sintoma da síndrome de pernas inquietas (uma necessidade incontrolável de mover uma parte do corpo, habitualmente a perna), diminuição da concentração, esquecimento

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 doentes)

Alucinações, dificuldade em pensar claramente, baixa contagem de glóbulos brancos

Desconhecido (a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis)

Dores musculares, espasmos musculares, fraqueza muscular, dores de costas, alterações no eletrocardiograma (intervalo QT prolongado), desconforto no estômago incluindo sensação de enjoo (náuseas), erupção cutânea, mal-estar (vómitos), inchaço dos lábios, língua e/ou garganta, diminuição das plaquetas sanguíneas (o que aumenta o risco de sangramento ou nódoas negras), diarreia.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

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 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Xtandi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na bolsa e na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de armazenamento.

Não tome qualquer cápsula que esteja a verter, que esteja danificada, ou com sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xtandi

- A substância ativa é a enzalutamida. Cada cápsula contém 40 mg de enzalutamida.
- Os outros componentes da cápsula são caprilcaproil glicérideos macrogol-8, butil-hidroxianisol (E320) e butil-hidroxitolueno (E321).
- Os componentes do invólucro da cápsula são gelatina, solução de sorbitol e sorbitano (ver secção 2), glicerina, dióxido de titânio (E171) e água purificada.
- Os componentes da tinta são: óxido de ferro preto (E172) e acetofalato de polivinil.

Qual o aspeto de Xtandi e conteúdo da embalagem

- As cápsulas de Xtandi são brancas ou quase brancas, cápsulas moles oblongas (aproximadamente 20 mm por 9 mm) com “ENZ” impresso num dos lados.
- Cada caixa contém 112 cápsulas em 4 blisters em bolsas com 28 cápsulas cada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma a/s
Taani
Tel: +45 4343 0355

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 02 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 8189900

Lietuva

Astellas Pharma a/s
Danija
Tel: +45 4343 0355

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Malta

E.J. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 447184

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: + 40 (0)21 361 04 95 /96 /92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 386 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.,
Tel: + 421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

Latvija

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: + 45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

Este folheto foi revisto pela última vez em

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