

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xtandi 40 mg comprimidos revestidos por película
Xtandi 80 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xtandi 40 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de enzalutamida

Xtandi 80 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de enzalutamida

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Xtandi 40 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos redondos, de cor amarela, revestidos por película, com a gravação E 40.

Xtandi 80 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos ovais, de cor amarela, revestidos por película, com a gravação E 80.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xtandi é indicado:

- em monoterapia ou em combinação com terapêutica de privação androgénica no tratamento de homens adultos com cancro da próstata não metastático hormonossensível (CPnmHS) de alto risco em recidiva bioquímica (BCR) que não são adequados para radioterapia de resgate (ver secção 5.1).
- em combinação com terapêutica de privação androgénica no tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) (ver secção 5.1).
- 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 comprimidos revestidos por película de 40 mg ou dois comprimidos revestidos por película de 80 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 com CPRC ou CPmHS que não foram submetidos a castração cirúrgica.

Os doentes com CPnmHS BCR de alto risco podem ser tratados com Xtandi com ou sem um análogo da LHRH. No caso dos doentes a quem for administrado Xtandi com ou sem um análogo da LHRH, o tratamento pode ser suspenso se o PSA for indetetável ($< 0,2$ ng/ml) após 36 semanas de terapêutica. O tratamento deve ser reiniciado quando o PSA tiver aumentado para $\geq 2,0$ ng/ml para doentes sujeitos a prostatectomia radical prévia ou $\geq 5,0$ ng/ml para doentes sujeitos a radioterapia primária prévia. Se o PSA for detetável ($\geq 0,2$ ng/ml) após 36 semanas de terapêutica, o tratamento deve ser continuado (ver secção 5.1).

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).

Idosos

Não é necessário fazer ajuste da 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 ou 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

Não existe utilização relevante de enzalutamida na população pediátrica para a indicação do tratamento do CPRC, do CPmHS, ou do CPnmHS BCR de alto risco em homens adultos.

Modo de administração

Xtandi é administrado por via oral. Os comprimidos revestidos por película não devem ser cortados, partidos ou mastigados mas devem ser engolidos inteiros com água e podem ser tomados 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 notificados casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) em doentes a receber Xtandi (ver secção 4.8). SEPR 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 SEPR requer confirmação por imagiologia cerebral, de preferência ressonância magnética (RM). É recomendada a descontinuação de Xtandi em doentes que desenvolvam SEPR.

Segundas Neoplasias Malignas Primárias

Foram notificados casos de segundas neoplasias malignas primárias em doentes tratados com enzalutamida em estudos clínicos. Em estudos clínicos de fase 3, os eventos notificados mais frequentemente nos doentes tratados com enzalutamida, e mais do que os com placebo, foram cancro da bexiga (0,3%), adenocarcinoma do cólon (0,2%), carcinoma de células de transição (0,2%) e melanoma maligno (0,2%).

Os doentes devem ser advertidos para prontamente informarem o seu médico caso notem sinais como sangramento gastrointestinal, hematúria macroscópica, ou outros sintomas tais como disúria ou urgência urinária, desenvolvidos durante o tratamento com enzalutamida.

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). Portanto, deve ser efetuada uma análise dos medicamentos concomitantes antes de iniciar o tratamento com 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 da dose não podem ser facilmente realizados com base na monitorização da 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, uma vez que 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 nos tecidos. 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), insuficiência cardíaca de classe III ou IV segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), 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 coadministração de enzalutamida não apresenta efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver secção 4.5); no entanto, não pode ser excluído um aumento na ocorrência de neutropenia induzida pelo docetaxel.

Reações cutâneas graves

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson, que pode colocar a vida em perigo ou com desfecho fatal, com o tratamento com enzalutamida.

No momento da prescrição, os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e devem ser monitorizados de perto em relação a reações cutâneas.

Se aparecerem sinais ou sintomas sugestivos desta reação, a enzalutamida deve ser imediatamente descontinuada e deve ser considerado um tratamento alternativo (mais adequado).

Reações de hipersensibilidade

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

Xtandi em monoterapia em doentes com CPnmHS BCR de alto risco

Os resultados do estudo EMBARK sugerem que Xtandi em monoterapia e em combinação com terapêutica de privação androgénica não são opções de tratamento equivalentes em doentes com CPnmHS BCR de alto risco (ver secções 4.8 e 5.1). Xtandi em combinação com terapêutica de privação androgénica é considerada a opção de tratamento preferida exceto em casos nos quais a adição de terapêutica de privação androgénica pode resultar em toxicidade inaceitável ou risco.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (menos do que 23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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%. Para 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 da 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. Para 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 da 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 da 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 redução do 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). Alguns transportadores podem também ser induzidos, como por exemplo, a proteína de resistência múltipla 2 (MRP2) e o polipéptido transportador aniônico 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 da dose não são facilmente realizados com base na monitorização da eficácia ou da concentração plasmática, estes medicamentos devem ser evitados ou utilizados com precaução. O risco de lesão hepática após a administração de paracetamol suspeita-se ser maior em doentes tratados concomitantemente com indutores enzimáticos.

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 dos canais de cálcio (ex. diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)
- Glicósidos carditónicos (ex. digoxina)
- Corticosteroides (ex. dexametasona, prednisolona)
- Antirretrovirais VIH (ex. indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (ex. diazepam, midazolam, zolpidem)

- Imunossuppressores (ex. tacrolímus)
- Inibidores da bomba de prótons (ex. omeprazol)
- Estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 (ex. atorvastatina, sinvastatina)
- Antitiroídeos (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 da 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 CYP1A2) ou da 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 da dose quando se coadministra um substrato do CYP1A2 ou CYP2C8 com Xtandi.

Substratos da gp-P

Dados *in vitro* indicam que a enzalutamida pode ser um inibidor do transportador de efluxo gp-P (glicoproteína P). Foi observado um leve efeito inibitório da enzalutamida, no estado estacionário, na gp-P (glicoproteína P) num estudo em doentes com cancro da próstata que receberam uma dose oral única de digoxina em substratos da gp-P por sonda antes e concomitantemente com enzalutamida (administração concomitantemente seguida de, pelo menos, 55 dias de uma dosagem diária única de 160 mg de enzalutamida). A AUC e C_{max} da digoxina aumentaram em 33% e 17%, respetivamente. Os medicamentos que têm uma margem terapêutica estreita e que são substratos da gp-P (ex. colquicina, dabigatrano etexilato, digoxina) devem ser usados com precaução quando administrados concomitantemente com Xtandi e podem ser necessários ajustes da dose para manter as concentrações plasmáticas ótimas.

Substratos da BCRP

No estado estacionário, a enzalutamida não causou uma alteração clinicamente significativa na exposição à rosuvastatina em substratos da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) por sonda em doentes com cancro da próstata que receberam uma dose única oral de rosuvastatina antes e concomitantemente com enzalutamida (administração concomitante seguida de, pelo menos, 55 dias de uma dosagem diária única de 160 mg de enzalutamida). A AUC da rosuvastatina sofreu uma redução de 14%, enquanto o C_{max} aumentou em 6%. Não é necessário o ajuste da dose quando um substrato da BCRP é coadministrado com o Xtandi.

Substratos da MRP2, OAT3 e do OCT1

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

Medicamentos que podem prolongar o intervalo QT

Uma vez que 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 *Torsade de pointes*, tais como medicamentos antiarrítmicos de classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramide) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), 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 causar danos no 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 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 pode ter 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 ou neurológicos ao conduzir ou utilizar máquinas. Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da 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, hipertensão, fraturas e queda. Outras reações adversas importantes incluem cardiopatia isquémica e convulsões.

Ocorreram convulsões em 0,6% 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).

Foi notificada síndrome de Stevens-Johnson com o tratamento 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); desconhecida (a frequência não pode ser calculada 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.

Classes de sistemas de órgãos do MedDRA	Reação adversa e frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes: leucopenia, neutropenia Desconhecida*: trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida*: 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, disgeusia, síndrome de pernas inquietas, alteração cognitiva Pouco frequentes: convulsão [‡] Desconhecida*: síndrome de encefalopatia posterior reversível
Cardiopatias	Frequentes: cardiopatia isquêmica [†] Desconhecida*: prolongamento do intervalo QT (ver secções 4.4 e 4.5)
Vasculopatias	Muito frequentes: rubor quente, hipertensão
Doenças gastrointestinais	Desconhecida*: náuseas, vômitos, diarreia
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes: enzimas hepáticas aumentadas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: xerose cutânea, prurido Desconhecida*: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes: fraturas [‡] Desconhecida*: mialgia, espasmos musculares, fraqueza muscular, dorsalgia
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes: ginecomastia, dor nos mamilos [#] , hipersensibilidade dolorosa da mama [#]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes: astenia, fadiga
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Muito frequentes: queda

* Notificações espontâneas de experiência de pós-comercialização.

[‡] Conforme avaliado por SMQs específicas 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 SMQs específicas de ‘Enfarte do Miocárdio’ e ‘Outras Cardiopatias Isquémicas’ 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 coronária aguda, angina de peito instável, isquemia miocárdica e arteriosclerose das artérias coronárias.

[‡] Inclui todos os termos preferenciais com a palavra ‘fratura’ nos ossos.

[#] Reações adversas com enzalutamida em monoterapia

Descrição de reações adversas selecionadas

Convulsões

Nos ensaios clínicos controlados, 31 doentes (0,6%) dos 5110 doentes tratados com uma dose diária de 160 mg de enzalutamida tiveram uma convulsão, enquanto quatro doentes (0,1%) a receber placebo e um doente (0,3%) a receber bicalutamida tiveram 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.

Cardiopatia Isquémica

Num ensaio clínico aleatorizado, controlado por placebo, a cardiopatia isquémica ocorreu em 3,5% dos doentes tratados com enzalutamida e ADT comparativamente a 2% dos doentes tratados com placebo e ADT. Catorze (0,4%) dos doentes tratados com enzalutamida e ADT e 3 (0,1%) dos doentes tratados com placebo e ADT tiveram um evento de cardiopatia isquémica que resultou na morte do doente.

No estudo EMBARK, a cardiopatia isquémica ocorreu em 5,4% dos doentes tratados com enzalutamida e leuprorrelina e em 9% dos doentes tratados com enzalutamida em monoterapia. Nenhum doente tratado com enzalutamida e leuprorrelina e um (0,3%) doente tratado com enzalutamida em monoterapia tiveram um evento de cardiopatia isquémica que resultou na morte do doente.

Ginecomastia

No estudo EMBARK, foi observada ginecomastia (todos os graus) em 29 dos 353 doentes (8,2%) tratados com enzalutamida e leuprorrelina e em 159 dos 354 doentes (44,9%) tratados com enzalutamida em monoterapia. Não foi observada ginecomastia de grau 3 ou mais elevado em quaisquer doentes tratados com enzalutamida e leuprorrelina, tendo sido observada em 3 doentes (0,8%) tratados com enzalutamida em monoterapia.

Dor nos mamilos

No estudo EMBARK, foi observada dor nos mamilos (todos os graus) em 11 dos 353 doentes (3,1%) tratados com enzalutamida e leuprorrelina e em 54 dos 354 doentes (15,3%) tratados com enzalutamida em monoterapia. Não foi observada dor nos mamilos de grau 3 ou mais elevado em quaisquer doentes tratados com enzalutamida e leuprorrelina ou com enzalutamida em monoterapia.

Hipersensibilidade dolorosa da mama

No estudo EMBARK, foi observada hipersensibilidade dolorosa da mama (todos os graus) em 5 dos 353 doentes (1,4%) tratados com enzalutamida e leuprorrelina e em 51 dos 354 doentes (14,4%) tratados com enzalutamida em monoterapia. Não foi observada hipersensibilidade dolorosa da mama de grau 3 ou mais elevado em quaisquer doentes tratados com enzalutamida e leuprorrelina ou com enzalutamida em monoterapia.

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 através diretamente ao INFARMED, I.P.:

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

ou através dos seguintes contactos:

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)
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 conseqüentemente, 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% dos níveis basais de PSA.

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 por placebo [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] em doentes com cancro da próstata metastático progressivo que apresentaram progressão da doença 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. A eficácia em doentes com CPmHS foi estabelecida num estudo clínico de fase 3, aleatorizado, multicêntrico e controlado por placebo [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Outro estudo clínico de fase 3 aleatorizado, multicêntrico, controlado por placebo [MDV3100-13 (EMBARC)] estabeleceu a eficácia em doentes com CPnmHS BCR de alto risco. Todos os doentes foram tratados com um análogo da LHRH ou tiveram orquiectomia bilateral, exceto indicação em contrário.

Nos braços do tratamento ativos, Xtandi foi administrado por via oral numa dose de 160 mg por dia. Nos cinco estudos clínicos (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM e PREVAIL), os doentes receberam placebo no braço de controlo e não foram obrigados a tomar prednisona.

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

Estudo MDV3100-13 (EMBARC) (doentes com CPHS não metastático BCR de alto risco)

O estudo EMBARK recrutou 1068 doentes com CPnmHS BCR de alto risco aleatorizados numa relação 1:1:1 para receber tratamento com enzalutamida por via oral numa dose de 160 mg uma vez por dia concomitantemente com ADT (N = 355), enzalutamida por via oral numa dose de 160 mg uma vez por dia em monoterapia de estudo aberto (N = 355), ou placebo por via oral uma vez por dia concomitantemente com ADT (N = 358) (ADT definida como leuprorrelina). Todos os doentes receberam terapêutica definitiva prévia com prostatectomia radical ou radioterapia (incluindo braquiterapia) ou ambas, com intenção curativa. Foi requerido que os doentes tivessem confirmação de doença não metastática por revisão central independente em ocultação (BICR) e recidiva bioquímica de alto risco (definida como um tempo de duplicação do PSA ≤ 9 meses). Foi também requerido que os doentestivessem valores do PSA ≥ 1 ng/ml se tivessem sido sujeitos a uma prostatectomia radical prévia (com ou sem radioterapia), como tratamento primário para o cancro da próstata, ou valores do PSA pelo menos 2 ng/ml acima do nadir, se tivessem sido sujeitos apenas a radioterapia prévia. Os doentes que tinham sido sujeitos a uma prostatectomia prévia e eram candidatos adequados para radioterapia de resgate conforme determinado pelo investigador foram excluídos do estudo.

Os doentes foram estratificados pela análise do PSA (≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml), tempo de duplicação do PSA (≤ 3 meses *versus* > 3 meses a ≤ 9 meses) e terapêutica hormonal prévia (terapêutica hormonal prévia vs. ausência de terapêutica hormonal prévia). Para os doentes cujos valores do PSA eram indetetáveis ($< 0,2$ ng/ml) na semana 36, o tratamento foi suspenso na semana 37 e depois reiniciado

quando os valores do PSA aumentaram para $\geq 2,0$ ng/ml para doentes com prostatectomia prévia ou $\geq 5,0$ ng/ml para doentes sem prostatectomia prévia. Para os doentes cujos valores do PSA eram detetáveis na semana 36 ($\geq 0,2$ ng/ml), o tratamento continuou sem suspensão até serem cumpridos os critérios de descontinuação permanente do tratamento. O tratamento foi descontinuado permanentemente quando foi confirmado o desenvolvimento da progressão radiográfica por revisão central após a leitura inicial local.

As características demográficas e na linha de base estavam bem equilibradas entre os três grupos de tratamento. A idade mediana global na aleatorização foi de 69 anos (intervalo: 49,0 – 93,0). A maioria dos doentes na população total era Caucasiana (83,2%), 7,3% era Asiática e 4,4% era Negra. O tempo de duplicação do PSA mediano foi de 4,9 meses. Setenta e quatro por cento dos doentes receberam terapêutica definitiva prévia com prostatectomia radical, 75% dos doentes receberam terapêutica prévia com radioterapia (incluindo braquiterapia) e 49% dos doentes receberam terapêutica prévia com ambas. Trinta e dois por cento dos doentes tinham uma pontuação de Gleason de ≥ 8 . A pontuação do Índice de Desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) foi de 0 para 92% dos doentes e de 1 para 8% dos doentes no momento da entrada no estudo.

A sobrevivência livre de metástases (MFS - *metastasis-free survival*) em doentes aleatorizados para receber enzalutamida e ADT comparativamente aos doentes aleatorizados para receber o placebo e ADT foi o parâmetro de avaliação primário. A sobrevivência livre de metástases foi definida como o tempo desde a aleatorização até à progressão radiográfica ou morte no estudo, o que ocorrer primeiro.

Os parâmetros de avaliação secundários testados para multiplicidade avaliados foram o tempo até à progressão do PSA, o tempo até à primeira utilização de terapêutica antineoplástica e a sobrevivência global. Outro parâmetro de avaliação secundário testado para multiplicidade foi a MFS em doentes aleatorizados para receber enzalutamida em monoterapia comparativamente aos doentes aleatorizados para receber o placebo e ADT.

A enzalutamida e ADT e em monoterapia demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na MFS comparativamente com o placebo e ADT. Os principais resultados de eficácia são apresentados na Tabela 2.

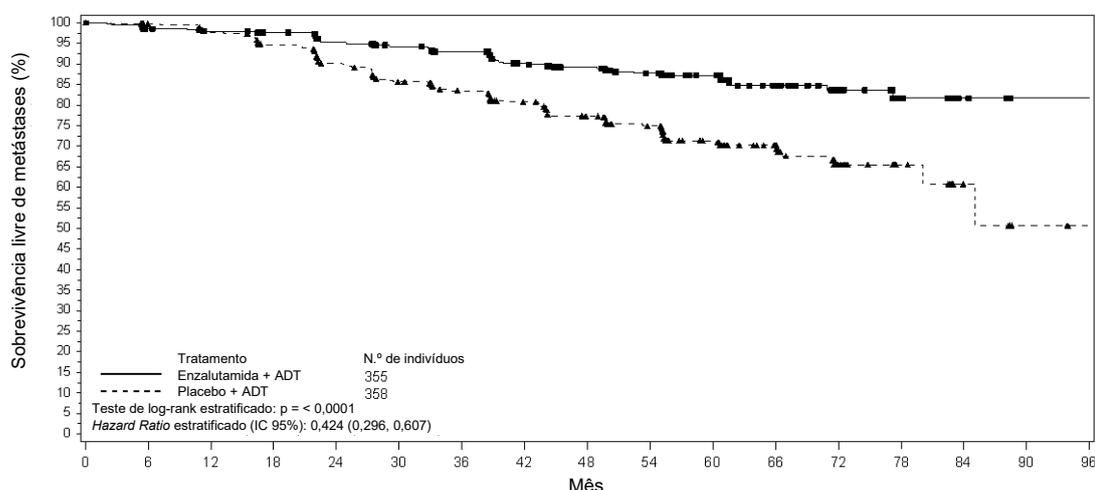
Tabela 2: Resumo da eficácia em doentes tratados com enzalutamida e ADT, placebo e ADT ou enzalutamida em monoterapia, no estudo EMBARK (análise intenção de tratar)

	Enzalutamida e ADT (N = 355)	Placebo e ADT (N = 358)	Enzalutamida em monoterapia (N = 355)
Sobrevivência livre de metástases¹			
Número de eventos (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediana, meses (IC 95%) ³	NR (NR, NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR, NR)
<i>Hazard Ratio</i> relativo ao placebo e ADT (IC 95%) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
Valor p para comparação com o placebo e ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Tempo até à progressão do PSA⁶			
Número de eventos (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediana, meses (IC 95%) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
<i>Hazard Ratio</i> relativo ao placebo e ADT (IC 95%) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
Valor p para comparação com o placebo e ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Tempo até ao início de nova terapêutica antineoplástica			
Número de eventos (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediana, meses (IC 95%) ³	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)

	Enzalutamida e ADT (N = 355)	Placebo e ADT (N = 358)	Enzalutamida em monoterapia (N = 355)
<i>Hazard Ratio</i> relativo ao placebo e ADT (IC 95%) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
Valor p para comparação com o placebo e ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Sobrevivência global⁸			
Número de eventos (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediana, meses (IC 95%) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
<i>Hazard Ratio</i> relativo ao placebo e ADT (IC 95%) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
Valor p para comparação com o placebo e ADT ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

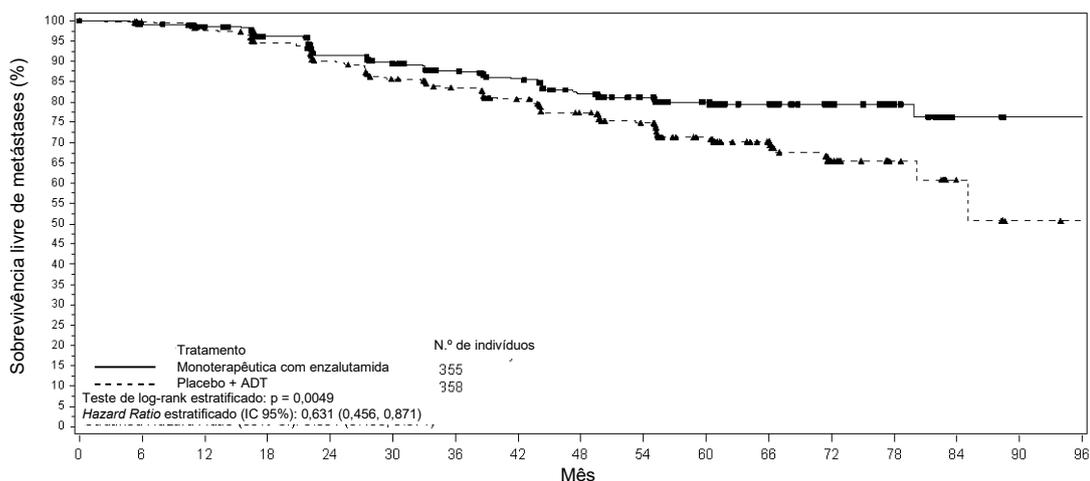
NR = não alcançado.

1. Tempo mediano de *follow-up* de 61 meses.
2. Baseado no evento contributivo mais antigo (progressão radiográfica ou morte).
3. Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier.
4. O *Hazard Ratio* é baseado num modelo de regressão de Cox estratificado pela análise do PSA, tempo de duplicação do PSA e terapêutica hormonal prévia.
5. O Valor p bilateral é baseado num teste de log-rank estratificado pela análise do PSA, tempo de duplicação do PSA e terapêutica hormonal prévia.
6. Baseado na progressão do PSA em conformidade com os critérios do Grupo 2 de Trabalho dos Ensaio Clínicos de Cancro da Próstata.
7. Baseado na primeira utilização de pós-linha de base da terapêutica antineoplástica para o cancro da próstata.
8. Baseado numa análise interina pré-especificada com os dados recolhidos até 31 de janeiro de 2023 e um tempo mediano de *follow-up* de 65 meses.
9. O resultado não cumpriu o nível de significância bilateral pré-especificado de $p \leq 0,0001$.



Enzalutamida + ADT:																			
Doentes em risco	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0		
Placebo + ADT:																			
Doentes em risco	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0		

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de MFS nos braços de tratamento de Enzalutamida e ADT vs. Placebo e ADT do estudo EMBARK (análise intenção de tratar)



Monoterapêutica com enzalutamida:	
Doentes em risco	355 342 328 309 287 273 260 247 228 209 171 108 52 26 5 0 0
Placebo + ADT:	
Doentes em risco	358 335 321 303 280 259 238 221 203 183 138 88 32 15 6 1 0

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de MFS nos braços de tratamento de Enzalutamida em monoterapia vs. Placebo e ADT do estudo EMBARK (análise intenção de tratar)

Após a administração de ADT como enzalutamida e ADT ou Placebo e ADT, os níveis de testosterona diminuíram rapidamente para níveis de castração e mantiveram-se baixos até à interrupção do tratamento às 37 semanas. Após a interrupção, os níveis de testosterona aumentaram gradualmente para níveis próximos à linha de base. Após o reinício do tratamento, diminuíram novamente para níveis de castração. No braço de enzalutamida em monoterapia, os níveis de testosterona aumentaram após o início do tratamento e regressaram para os níveis da linha de base após a interrupção do tratamento. Aumentaram novamente após o reinício do tratamento com enzalutamida.

Estudo 9785-CL-0335 (ARCHES) (doentes com CPHS metastático)

O estudo ARCHES incluiu 1150 doentes com CPHS, aleatorizados numa relação 1:1 para receber tratamento com enzalutamida mais ADT ou placebo mais ADT (ADT definida como um análogo da LHRH ou orquiectomia bilateral). Os doentes receberam enzalutamida numa dose única diária de 160 mg (N = 574) ou placebo (N = 576).

Foram considerados elegíveis os doentes com cancro da próstata metastático documentado por cintigrafia óssea positiva (para doença óssea) ou lesões metastáticas na TAC ou RM (para tecidos moles). Os doentes cuja disseminação da doença se limitou aos gânglios linfáticos pélvicos regionais não foram elegíveis. Foi permitido aos doentes receber até 6 ciclos de tratamento com docetaxel, com a administração final do tratamento concluída no período de 2 meses a partir do dia 1 e sem evidência de progressão da doença durante ou após a conclusão do tratamento com docetaxel. Foram excluídos os doentes com metástases cerebrais, suspeitas ou conhecidas, ou doença leptomeníngea ativa ou com história de convulsões ou qualquer contributo que possa predispor para convulsões.

As características demográficas e na linha de base estavam bem equilibradas entre os dois grupos de tratamento. A idade mediana na aleatorização foi de 70 anos em ambos os grupos de tratamento. A maioria dos doentes na população total era caucasiana (80,5%); 13,5% era asiática e 1,4% era negra. A pontuação do Índice de Desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) foi de 0 para 78% dos doentes e de 1 para 22% dos doentes no momento da entrada no estudo. Os doentes foram estratificados por doença de baixo *versus* alto volume e tratamento prévio com docetaxel para o cancro da próstata. Trinta e sete por cento dos doentes apresentavam doença de baixo volume e 63% doença de alto volume. Oitenta e dois por cento dos doentes não tinham recebido tratamento prévio com docetaxel, 2% receberam 1-5 ciclos e 16% receberam 6 ciclos prévios. O tratamento com docetaxel concomitante não foi permitido.

A sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS), com base na revisão central independente, foi o parâmetro de avaliação primário, definido como o tempo desde a aleatorização até à primeira evidência objetiva de progressão radiográfica da doença ou morte (por qualquer causa desde a aleatorização até às 24 semanas a partir da descontinuação do fármaco do estudo), o que ocorresse primeiro.

A enzalutamida demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 61% do risco de um evento de rPFS em comparação com placebo [HR = 0,39 (IC 95%: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Foram observados resultados consistentes da rPFS em doentes com doença de alto ou baixo volume e doentes com e sem tratamento prévio com docetaxel. A mediana do tempo até um evento rPFS não foi atingida no braço com enzalutamida e foi de 19,0 meses (IC 95%: 16,6; 22,2) no braço placebo.

Tabela 3: Resumo da eficácia em doentes tratados com enzalutamida ou placebo no estudo ARCHES (análise intenção-de-tratar)

	Enzalutamida e ADT (N = 574)	Placebo e ADT (N = 576)
Sobrevivência Livre de Progressão Radiográfica		
Número de eventos (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediana, meses (IC 95%) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Hazard ratio (IC 95%) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
Valor P ²	P < 0,0001	

NR = não atingido.

1. Calculado usando o método Brookmeyer e Crowley.
2. Estratificado por volume da doença (baixo versus alto) e utilização prévia de docetaxel (sim ou não).

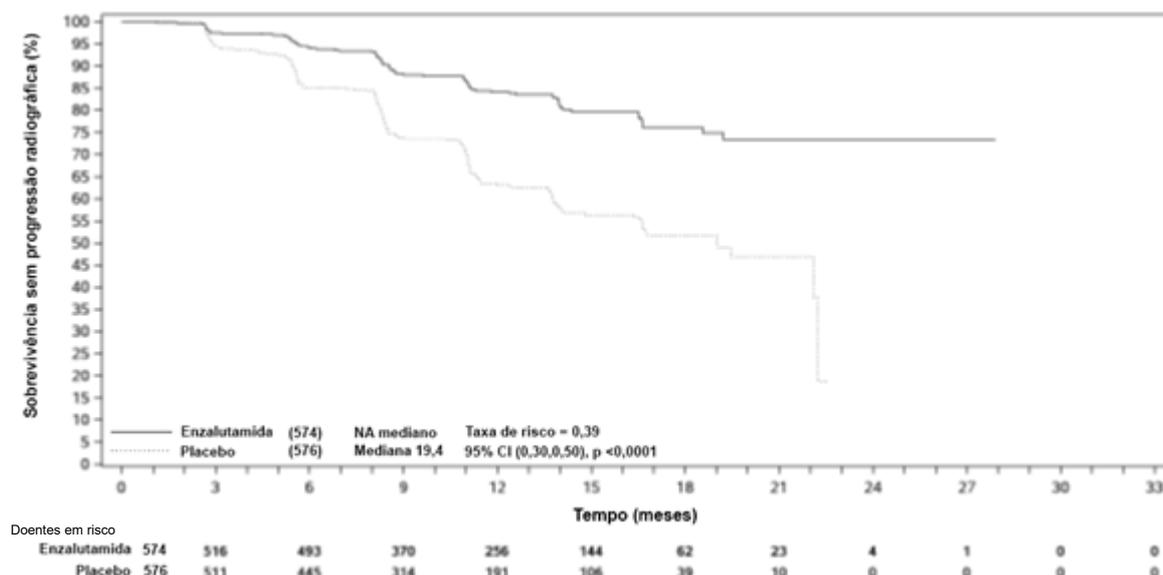


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier da rPFS no estudo ARCHES (análise intenção de tratar)

Os principais parâmetros de avaliação de eficácia secundários avaliados no estudo incluíram o tempo até à progressão do PSA, o tempo até ao início de nova terapêutica antineoplásica, a taxa de PSA indetetável (redução para $< 0,2 \mu\text{g/L}$) e a taxa de resposta objetiva (RECIST 1.1 com base na revisão independente). Foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas em doentes tratados com enzalutamida em comparação com placebo para todos estes parâmetros de avaliação secundários.

Outro principal parâmetro de avaliação de eficácia secundário avaliado no estudo foi a sobrevivência global. Na última análise pré-especificada final para a sobrevivência global, realizada quando foram observadas 356 mortes, foi demonstrada uma redução estatisticamente significativa de 34% no risco de morte no grupo aleatorizado para receber enzalutamida em comparação com o grupo aleatorizado para receber o placebo. [HR = 0,66, (IC 95%: 0,53; 0,81), $p < 0.0001$]. O tempo médio de sobrevivência global não foi alcançado em nenhum grupo de tratamento. A mediana do tempo médio de seguimento estimado para todos os doentes foi de 44,6 meses (ver Figura 4).

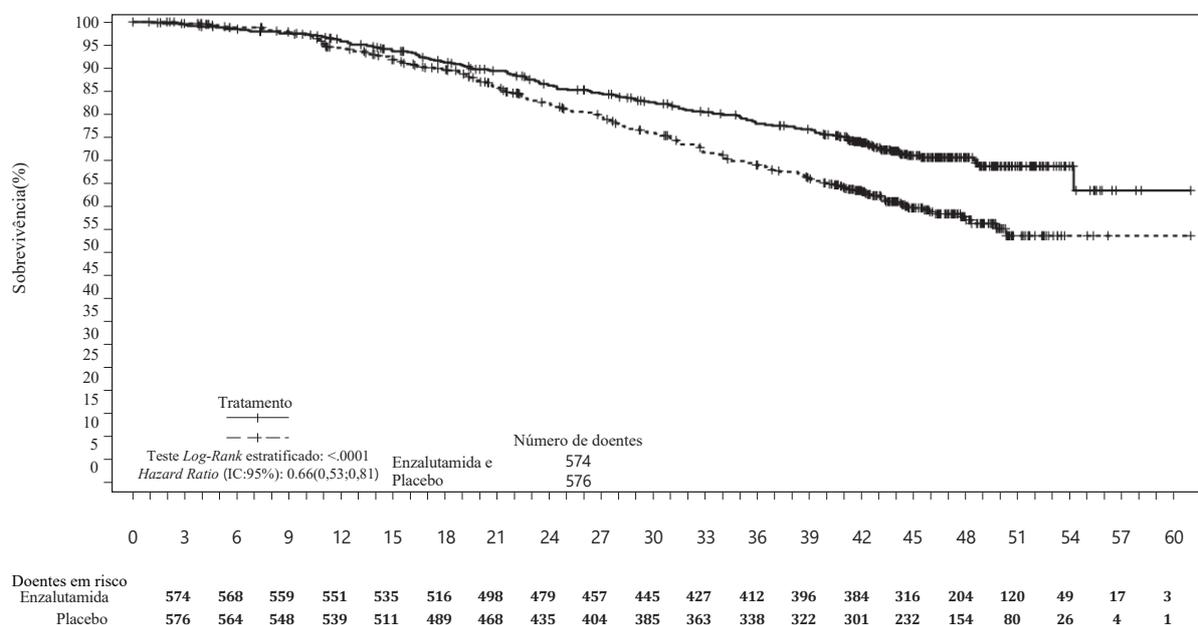


Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global no estudo ARCHES (análise intenção de tratar)

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 (classe 1 ou 2 segundo a NYHA) 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 parâmetro de avaliação 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 principais parâmetros de avaliação secundários avaliados no estudo foram o tempo até à progressão do PSA, tempo até ao início de nova terapêutica antineoplásica e sobrevivência global (OS). Adicionalmente os parâmetros de avaliação secundários incluíram o tempo até primeira utilização de quimioterapia citotóxica e sobrevivência livre de quimioterapia. Ver resultados abaixo (Tabela 4).

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) (ver figura 5).

Tabela 4: Sumário dos resultados de eficácia no estudo PROSPER (análise intenção de tratar)

	Enzalutamida (N = 933)	Placebo (N = 468)
Parâmetro de avaliação 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 parâmetros de avaliação secundários		
Sobrevivência global⁴		
Número de eventos (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediana, meses (IC 95%) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95%) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
Valor p ³	$p = 0,0011$	
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. O 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).
4. Baseado numa análise interina pré-especificada com os dados recolhidos até 15 de outubro de 2019.

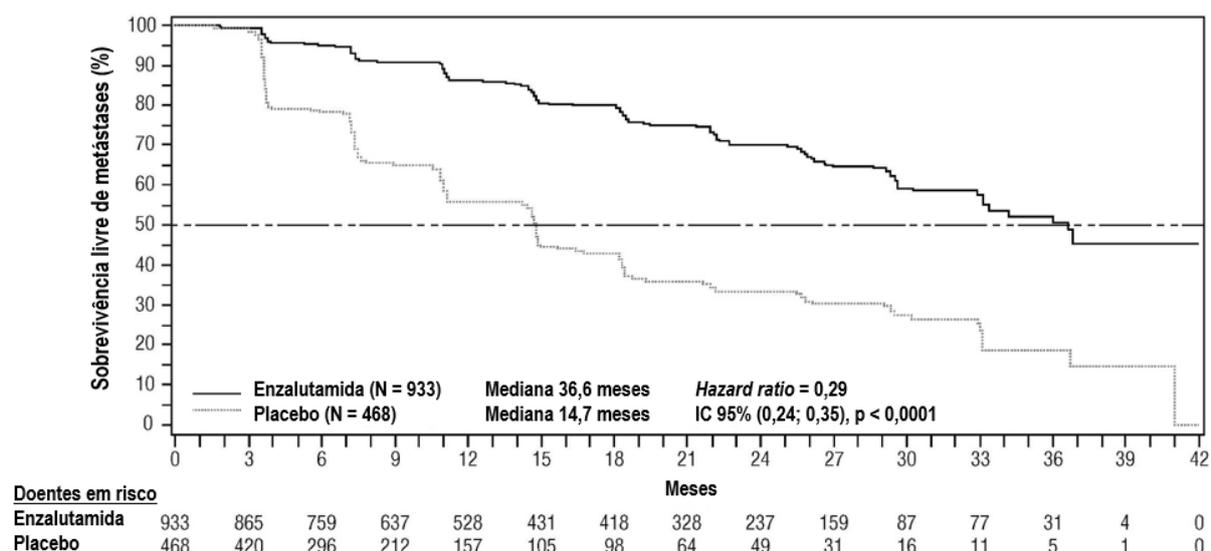


Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de metástases no estudo PROSPER (análise intenção de tratar)

Na análise final para a sobrevivência global, realizada quando foram observadas 446 mortes, foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa da sobrevivência global nos doentes aleatorizados para receber enzalutamida em comparação com os doentes aleatorizados para receber placebo, com uma redução do risco de morte de 26,6% [hazard ratio (HR) = 0,734, (IC 95%: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (ver figura 6). A mediana do tempo de seguimento para os grupos enzalutamida e placebo foi de 48,6 e 47,2 meses, respetivamente. Trinta e três por cento dos doentes tratados com enzalutamida e 65% dos doentes tratados com placebo receberam, pelo menos, uma terapêutica antineoplásica subsequente que pode prolongar a sobrevivência global.

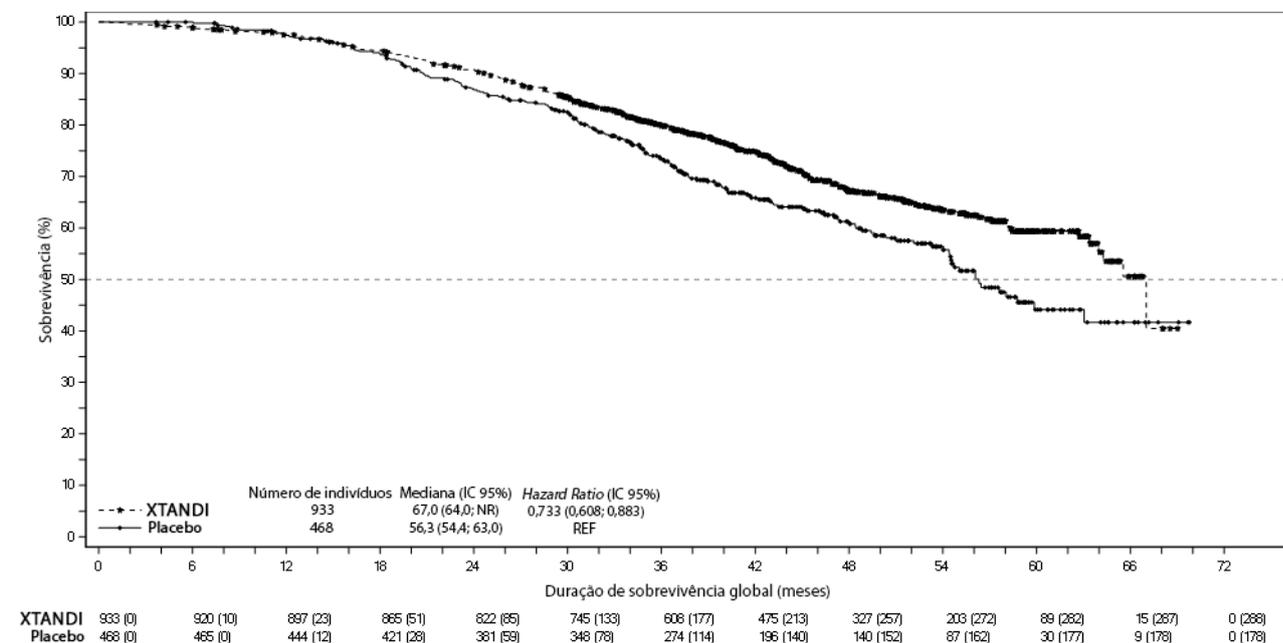


Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global no estudo PROSPER (análise intenção de tratar)

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 de 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 (IC 95%: 16,2; 19,7) no braço placebo (ver Figura 7).

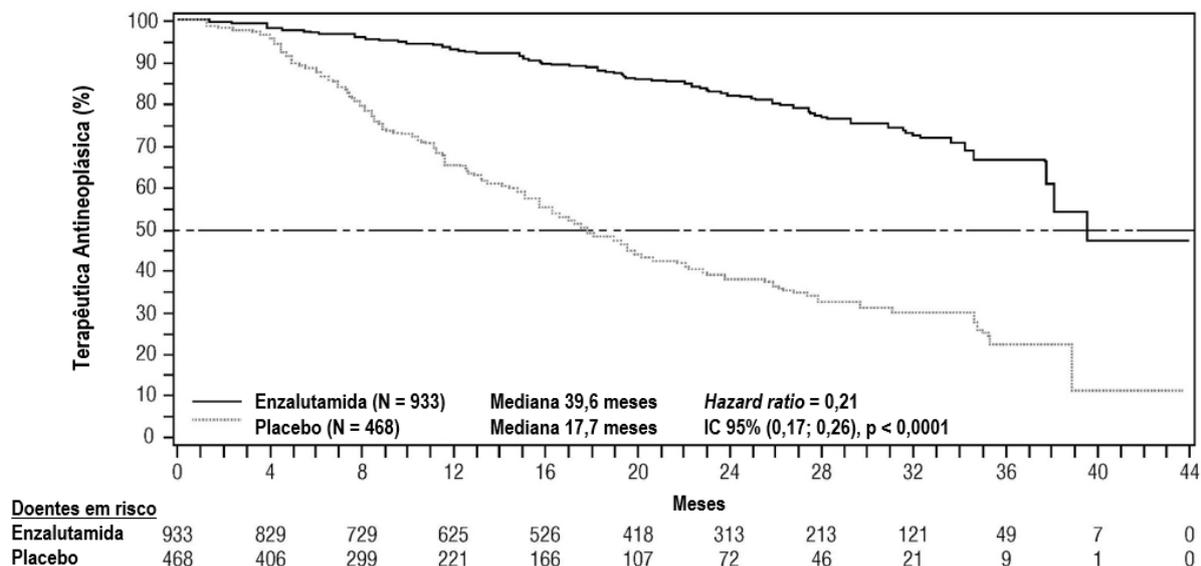


Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier do tempo mediano até primeira utilização de nova terapêutica antineoplásica no estudo PROSPER (análise intenção de tratar)

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 (Sobrevivência Livre de Progressão) foi o parâmetro de avaliação 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 (ver Figura 8).

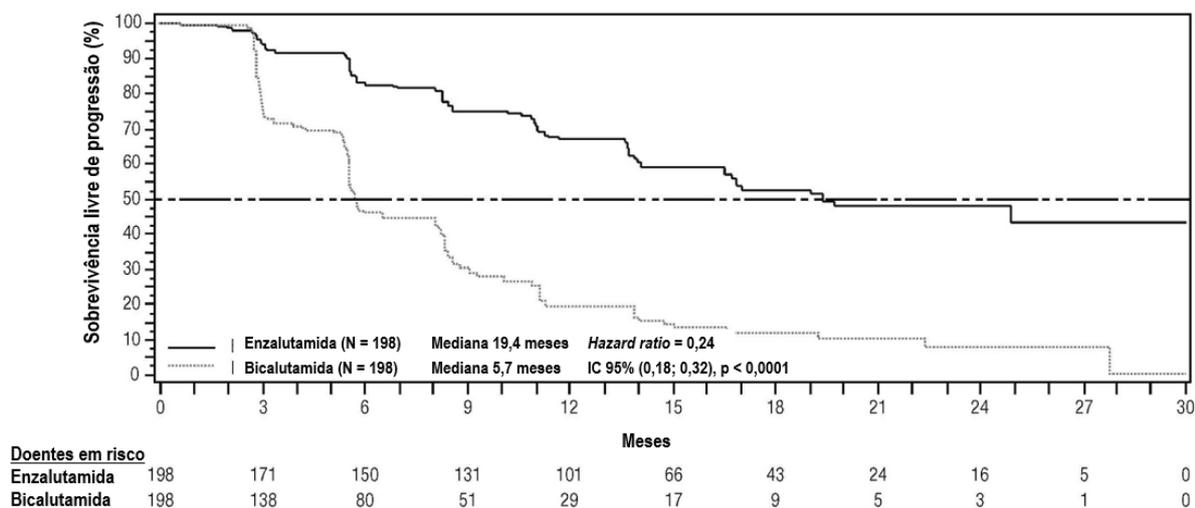


Figure 8: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão no estudo STRIVE (análise intenção de tratar)

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 ocorresse 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 (classe I ou II segundo a NYHA) e doentes a tomar medicamentos associados à redução do limiar convulsivante. Foram excluídos doentes com antecedentes de convulsão ou com 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 evento músculoesquelético ou progressão clínica) e início de quimioterapia citotóxica ou uma terapêutica em investigação, ou até 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 era 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 parâmetros de avaliação de eficácia coprimários foram a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS - *radiographic progression-free survival*). Para além dos parâmetros de avaliação coprimários, o benefício também foi avaliado mediante o tempo até ao início de quimioterapia citotóxica, melhor resposta global dos tecidos moles, tempo até ao primeiro evento músculoesquelético, 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 Ensaios Clínicos de Cancro da Próstata 2 (PCWG2 - *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) (para lesões ósseas) e/ou pelos Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v 1.1*) (para lesões nos tecidos moles). A análise da rPFS foi realizada através de uma avaliação da progressão radiográfica revista centralmente.

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 ao 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 5). 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 podem prolongar a sobrevivência global.

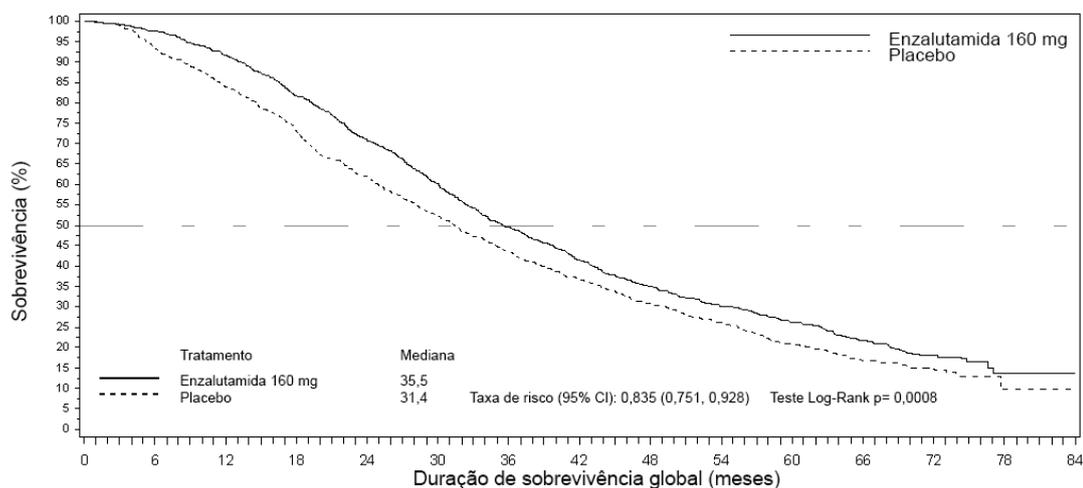
Uma análise final a 5 anos dos dados do PREVAIL mostrou um aumento estatisticamente significativo da sobrevivência global que foi mantido nos doentes tratados com enzalutamida em comparação com placebo [HR = 0,835 (IC 95%: 0,75; 0,93); valor $p = 0,0008$] apesar de 28% dos doentes a receber placebo terem mudado para a enzalutamida. A taxa de OS a 5 anos foi de 26% para o braço enzalutamida em comparação com 21% para o braço placebo.

Tabela 5: 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	$p < 0,0001$	
<i>Hazard Ratio</i> (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	$p = 0,0002$	
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95%) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Análise de sobrevivência a 5 anos		
Número de mortes (%)	689 (79)	693 (82)
Sobrevivência mediana, meses (IC 95%)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
Valor p^1	$p = 0,0008$	
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95%) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

NR, não alcançado.

1. O 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.



Enzalutamida 160 mg:	372	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Doentes em risco															
Placebo:	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0
Doentes em risco															

Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global baseadas na análise de sobrevivência a 5 anos do estudo PREVAIL (análise intenção-de-tratar)

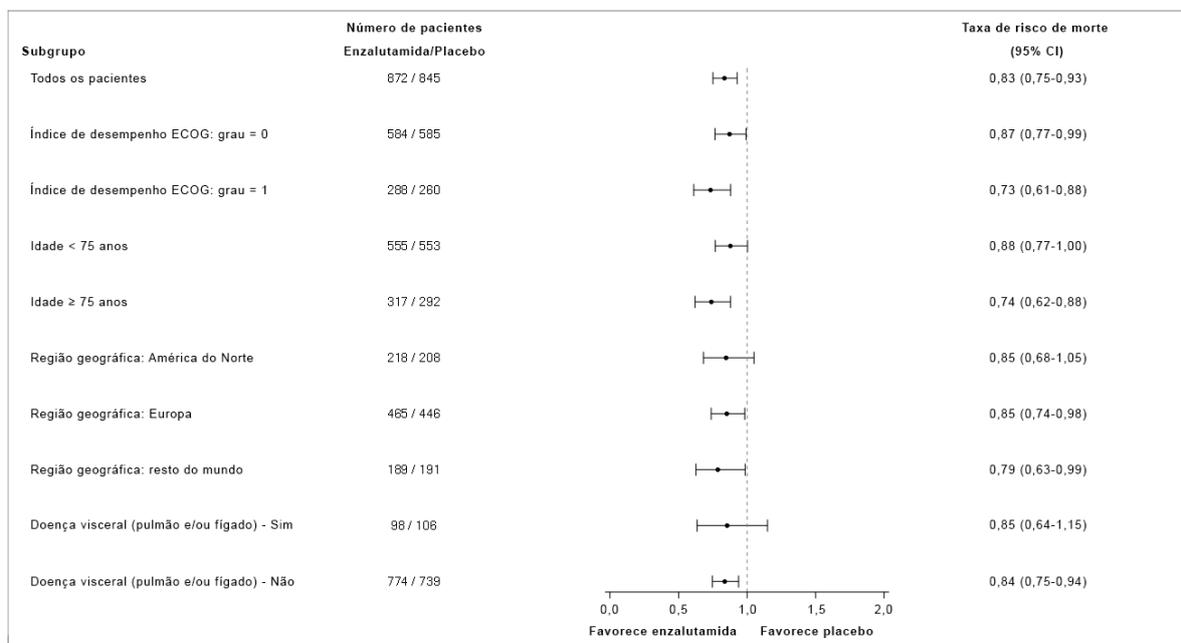
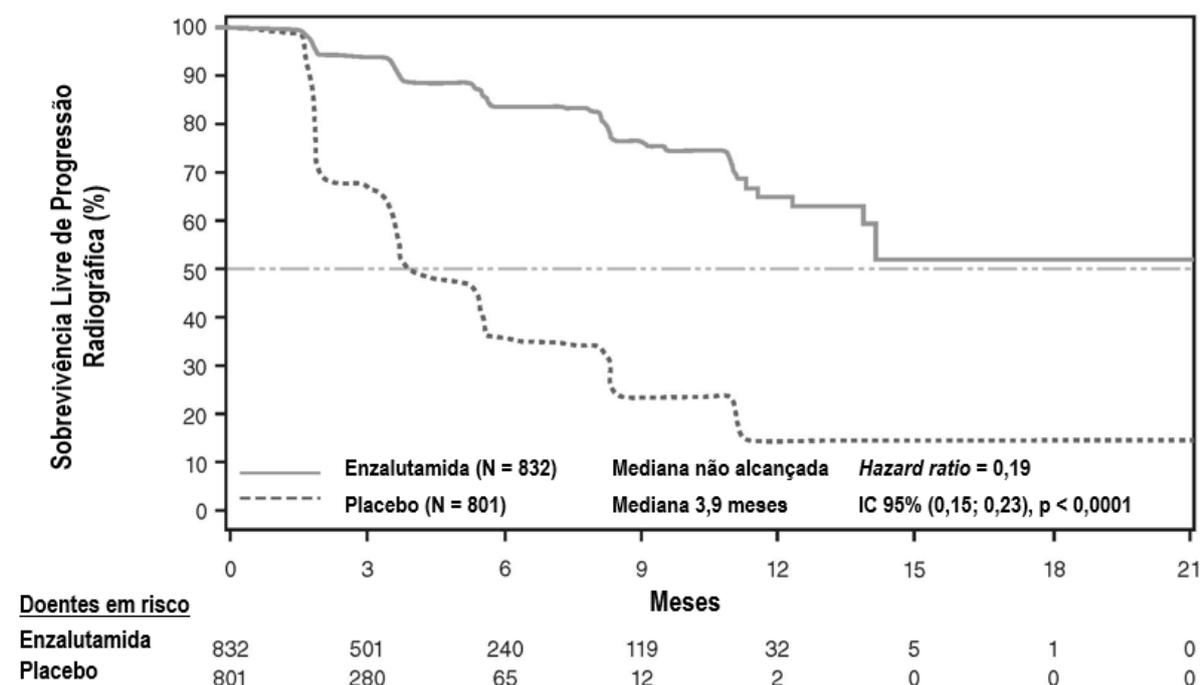


Figura 10: Análise a 5 anos da sobrevivência global por subgrupos: Hazard ratio e intervalo de confiança de 95% no estudo PREVAIL (análise intenção de tratar)

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 11). 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 11: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão radiográfica no estudo PREVAIL (análise intenção de tratar)

Para além dos parâmetros de avaliação de eficácia coprimários, também foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas nos seguintes parâmetros de avaliação 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.

A enzalutamida reduziu significativamente o risco do primeiro evento músculoesquelético em 28% [HR = 0,718 (IC 95%: 0,61; 0,84) $p < 0,0001$]. O evento músculoesquelético 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 eventos músculoesqueléticos, dos quais 389 eventos (66,3%) foram radioterapia óssea, 79 eventos (13,5%) foram compressão da espinal medula, 70 eventos (11,9%) foram fraturas ósseas patológicas, 45 eventos (7,6%) foram alterações da terapêutica antineoplásica para tratar a dor óssea e 22 eventos (3,7%) foram cirurgias ósseas.

Os doentes a receber enzalutamida demonstraram uma taxa de resposta da PSA total significativamente superior (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 da 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. Foram aleatorizados 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 evento 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 era 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 do 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 predisusessem 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 da *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 dos doentes tratados com enzalutamida em comparação com o placebo (Tabela 6 e Figuras 12 e 13).

Tabela 6: 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.

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

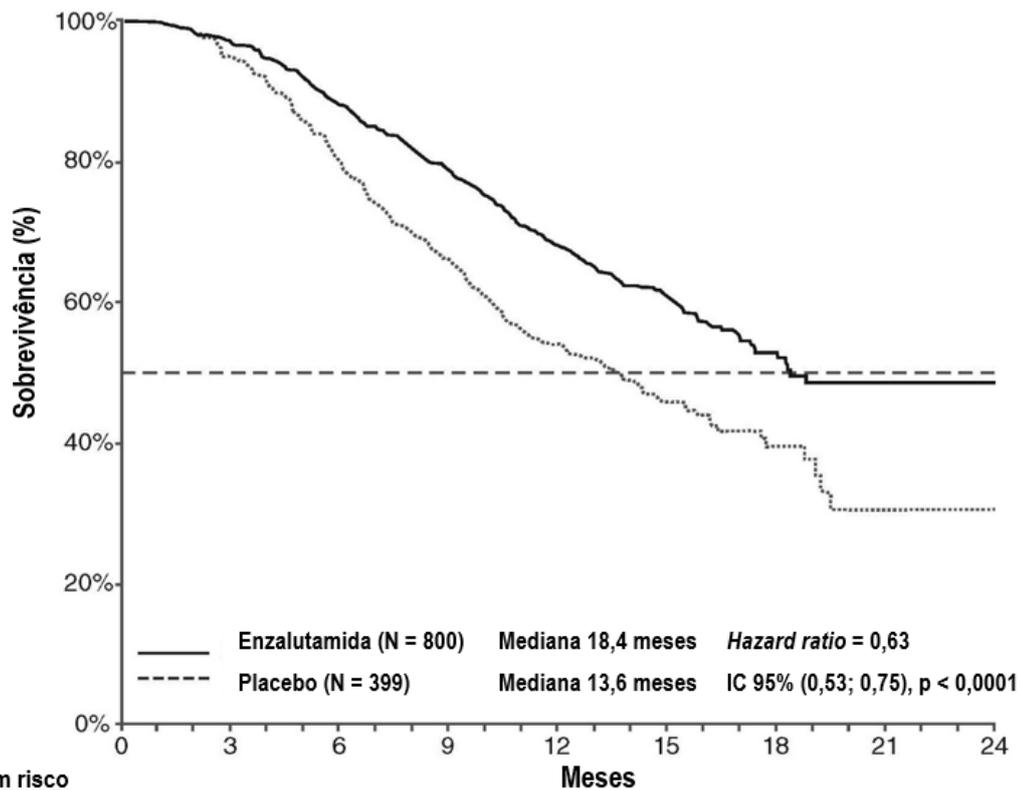
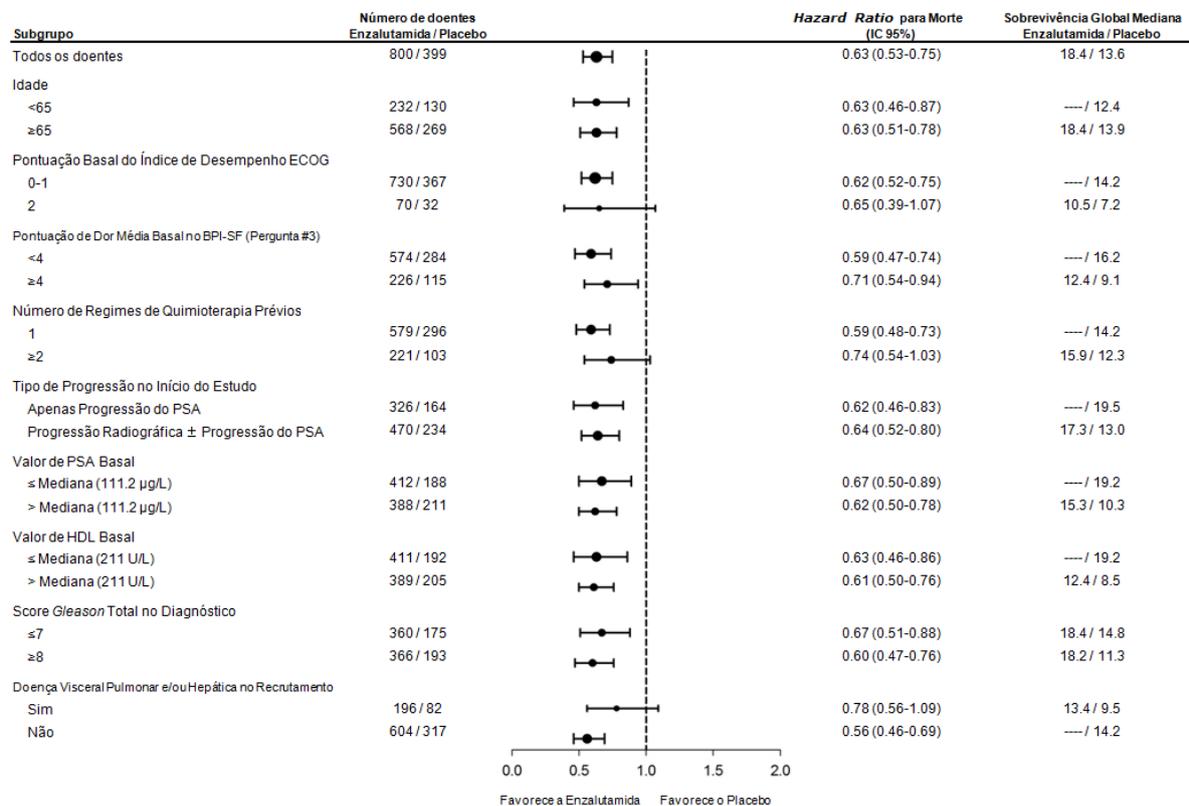


Figura 12: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global no estudo AFFIRM (análise intenção de tratar)



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

Figura 13: Sobrevivência global por subgrupo no estudo AFFIRM – Hazard Ratio e Intervalo de Confiança de 95%

Além da melhoria observada na sobrevivência global, os principais parâmetros de avaliação secundários (progressão do PSA, sobrevivência livre de progressão radiográfica e tempo até ao primeiro evento musculoesquelético) 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 eventos 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 dos tecidos moles e lesões ósseas.

A diminuição confirmada do PSA de 50% ou 90% foi de, respetivamente, 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 à 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 evento musculoesquelético 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 evento musculoesquelético 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 eventos musculoesqueléticos, dos quais 277 eventos (62%) foram radioterapia óssea, 95 eventos (21%) foram a compressão da espinal medula, 47 eventos (10%) foram fraturas ósseas patológicas, 36 eventos (8%) foram alterações da terapêutica antineoplásica para tratar a dor óssea e 7 eventos (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 parâmetro de avaliação 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 os doentes que provavelmente poderão beneficiar, nem a ordem em que enzalutamida e abiraterona devem ser otimamente sequenciadas.

Idosos

Dos 5110 doentes nos ensaios clínicos controlados que receberam enzalutamida, 3988 doentes (78%) tinham 65 anos ou mais e 1703 doentes (33%) 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 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 da enzalutamida é aumentada pelos glicéridos macrogol caprilocaproil como emulsionante/surfatante. Nos estudos pré-clínicos, a absorção da enzalutamida foi aumentada quando dissolvida em glicéridos macrogol caprilocaproil.

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 de enzalutamida.

Absorção

A absorção oral dos comprimidos de enzalutamida foi avaliada em voluntários saudáveis do sexo masculino após uma dose única de 160 mg de Xtandi – comprimidos revestidos por película. A modelação e simulação de farmacocinética foram usadas para estimar o perfil farmacocinético em estado estacionário. Com base nestas previsões, assim como noutros dados de suporte, o tempo mediano para atingir as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) da enzalutamida é de 2 horas (intervalo 0,5 a 6 horas), e os perfis farmacocinéticos em estado estacionário da enzalutamida e dos seus metabolitos ativos são semelhantes para as formulações de comprimidos e cápsulas moles de Xtandi. Após a administração oral da formulação de cápsulas moles (Xtandi 160 mg diárias) em doentes com CPRC metastático, os valores médios das C_{max} em estado estacionário para a enzalutamida e os seus metabolitos ativos são de 16,6 µg/mL (23% coeficiente de variação [CV]) e 12,7 µg/mL (30% CV), respetivamente.

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 gp-P ou BCRP.

Os alimentos não afetam a magnitude da absorção de forma clinicamente significativa. Nos ensaios clínicos, 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 barreira hematoencefálica.

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 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 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 a N-desmetil enzalutamida não é um substrato da gp-P 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 estudos 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 à 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 da enzalutamida foi avaliada em doentes com compromisso hepático inicial ligeiro (n = 6), 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} da enzalutamida em indivíduos com compromisso hepático grave aumentaram 5% e diminuíram 41%, respetivamente, em comparação com indivíduos controlo saudáveis.

Para a enzalutamida não ligada em associação 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, e 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 estudos clínicos controlados, a maioria dos doentes (> 75%) 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 da enzalutamida noutras raças.

Idosos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O tratamento de ratinhos fêmea grávidas com enzalutamida resultou num aumento da incidência de mortes embriofetais e alterações externas e esqueléticas. Não se realizaram estudos de fertilidade com a enzalutamida mas, em estudos em ratos (4 e 26 semanas) e cães (4, 13 e 39 semanas), foram observadas atrofia, aspermia/hiospermia 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 hiospermia 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.

Estudos com ratos fêmea grávidas demonstraram que a enzalutamida e/ou os seus metabolitos são transferidos para o feto. Após a administração oral de ¹⁴C- 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 ¹⁴C- 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 do leite e subsequentemente eliminados.

A enzalutamida obteve resultados negativos para genotoxicidade numa série de testes padrão *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 ($AUC_{24h} \sim 317 \mu\text{g.h/ml}$), o que resultou em níveis de exposição plasmática semelhante à exposição clínica ($AUC_{24h} \sim 322 \mu\text{g.h/ml}$) em doentes com CPmRC que receberam 160 mg diários.

A dosagem diária de ratos durante dois anos com enzalutamida culminou num aumento da incidência de achados neoplásicos. Estes incluíram timoma benigno, fibroadenoma das glândulas mamárias, tumores benignos de células de Leydig nos testículos, papiloma urotelial e carcinoma da bexiga em machos; tumores benignos nas células germinativas do ovário em fêmeas e adenoma da parte distal da hipófise em ambos os sexos. A relevância para o humano do timoma, do adenoma hipofisário e fibroadenoma mamário, bem como do papiloma urotelial e do carcinoma da bexiga não pode ser descartada.

A enzalutamida não foi fototóxica *in vitro*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo dos comprimidos

Hipromelose acetato succinato
Celulose microcristalina
Sílica anidra coloidal
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento dos comprimidos

Hipromelose
Talco
Macrogol (8000)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos revestidos por película de 40 mg

Embalagens de cartão com blisters de PVC/PCTFE/alumínio contendo 28 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 112 comprimidos revestidos por película (4 embalagens).

Comprimidos revestidos por película de 80 mg

Embalagens de cartão com blisters de PVC/PCTFE/alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 56 comprimidos revestidos por película (4 embalagens).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Xtandi não deve ser manuseado por pessoas que não sejam o doente ou os seus cuidadores. Com base no seu mecanismo de ação e na toxicidade embriofetal observada em ratinhos, Xtandi poderá prejudicar o desenvolvimento do feto. As mulheres que estejam grávidas ou possam engravidar não devem manusear comprimidos de Xtandi danificados ou abertos sem proteção, por ex. luvas. Ver secção 5.3 Dados de segurança pré-clínicos. Os comprimidos revestidos por película não devem ser mastigados, cortados ou partidos.

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/1/13/846/002 (40 mg comprimidos revestidos por película)

EU/1/13/846/003 (80 mg comprimidos revestidos por película)

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

04/2024

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