

Mini-337995-XTA-BRA. XTANDI® - enzalutamida – INDICAÇÕES: XTANDI está indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica. XTANDI está indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que tenham recebido terapia com docetaxel. XTANDI está indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração. XTANDI é indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm), sem uso de docetaxel concomitante. **CONTRAINDICAÇÕES:** XTANDI é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes do medicamento e em mulheres que estejam ou possam ficar grávidas. **Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Risco de convulsões:** O uso de enzalutamida tem sido associado a convulsões. Descontinue permanentemente a enzalutamida em pacientes que apresentarem convulsões durante o tratamento. **Síndrome de encefalopatia posterior reversível:** Houve relatos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) em pacientes recebendo XTANDI. PRES é uma doença neurológica rara e reversível que pode apresentar sintomas com rápida evolução, incluindo convulsões, dor de cabeça, confusão, cegueira e outros distúrbios visuais e neurológicos, com ou sem hipertensão associada. Um diagnóstico de PRES requer confirmação por exame de imagem cerebral, preferencialmente por ressonância magnética (RM). Recomenda-se a descontinuação do XTANDI em pacientes que desenvolvam PRES. **Reações de hipersensibilidade:** Foram observadas com enzalutamida reações de hipersensibilidade manifestadas por sintomas que incluíam, entre outros, erupção cutânea ou edema na face, na língua, no lábio ou na faringe. Aconselhe os pacientes que apresentarem quaisquer sintomas de hipersensibilidade a descontinuar a enzalutamida e a procurar imediatamente atendimento médico. **Comprometimento renal:** É necessária cautela em pacientes com comprometimento renal grave, já que XTANDI não foi avaliado nesta população de pacientes. **Comprometimento hepático:** Não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento hepático basal leve, moderado ou grave (Classe A, B ou C de Child-Pugh, respectivamente). **Doença cardiovascular recente:** Os estudos de fase 3 excluíram pacientes com infarto do miocárdio recente (nos últimos 6 meses) ou angina instável (nos últimos 3 meses), insuficiência cardíaca de classe III ou IV segundo a New York Heart Association (NYHA), salvo se fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) $\geq 45\%$, bradicardia ou hipertensão não controlada. Isso deve ser considerado se XTANDI for prescrito a esses pacientes. **Terapia de privação de andrógenos pode prolongar o intervalo QT:** Em pacientes com histórico ou fatores de risco para prolongamento do intervalo QT, e em pacientes recebendo medicamentos concomitantes que possam prolongar o intervalo QT, os médicos devem avaliar a relação risco-benefício, incluindo o potencial para torsades de pointes, antes de iniciar terapia com XTANDI. **Uso com quimioterapia:** A segurança e a eficácia do uso concomitante de XTANDI com quimioterapia citotóxica não foram definidas. A coadministração de enzalutamida não tem efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de docetaxel endovenoso; contudo, não se pode excluir um aumento na ocorrência de neutropenia induzida por docetaxel. **Excipientes:** XTANDI contém sorbitol (E420). Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar XTANDI. **Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas:** XTANDI pode ter influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que foram notificados eventos psiquiátricos e neurológicos, incluindo convulsões. Os pacientes devem ser avisados do risco potencial de sofrer um evento psiquiátrico ou neurológico ao dirigir ou operar máquinas. Não foram feitos estudos para estabelecer os efeitos da enzalutamida sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas. **Fertilidade, gravidez e lactação: Contracepção em homens e mulheres:** É desconhecida a presença de XTANDI ou seus dos metabólitos no sêmen. Durante e após 3 meses de tratamento com XTANDI, é necessário o uso de preservativo se o paciente mantiver atividade sexual com uma mulher grávida. Se o paciente mantiver atividade sexual com uma mulher em idade fértil, preservativo ou outra forma de controle de natalidade deve ser usado durante e por 3 meses após o tratamento. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. **Gravidez e mulheres com potencial de engravidar:** XTANDI não é indicado para uso em mulheres. É contraindicado para mulheres que estejam ou possam engravidar. Não existem dados em humanos sobre o uso de enzalutamida durante a gravidez. Esse medicamento pode causar danos fetais ou possível perda gestacional se tomado por mulheres grávidas. **XTANDI não deve ser manuseado por outras pessoas fora o paciente e seus cuidadores. As cápsulas gelatinosas moles não devem ser dissolvidas ou abertas. A prescrição deste medicamento para mulheres com potencial de engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Ele provoca anomalias fetais, sendo o risco ao feto maior do que qualquer benefício possível para a paciente. Amamentação:** XTANDI não é indicado para uso em mulheres. Não se sabe se a enzalutamida está presente no leite humano. A enzalutamida e/ou seus metabólitos são secretados no leite de ratas. **Fertilidade:** O tratamento de fêmeas prenhas de camundongos com enzalutamida resultou em aumento da incidência de mortes embrionárias e alterações externas e esqueléticas. Não foram conduzidos estudos toxicológicos de reprodução com enzalutamida, mas em pesquisas com ratos (4 e 26 semanas) e cães (4, 13 e 39 semanas), foram observados atrofia, aspermia/hipospermia e hipertrofia/hiperplasia no sistema reprodutor, consistentes com a atividade da enzalutamida. Nas pesquisas com camundongos (4 semanas), ratos (4 e 26 semanas) e cães (4, 13 e 39 semanas), as alterações observadas nos órgãos reprodutivos associadas com a enzalutamida foram reduções no peso do órgão com atrofia da próstata e epidídimo. Foram observadas hipertrofia e/ou hiperplasia de células de Leydig em camundongos (4 semanas) e cães (39 semanas). Alterações adicionais nos tecidos reprodutivos incluíram hipertrofia/hiperplasia da glândula pituitária e atrofia nas vesículas seminais em ratos e hipospermia e degeneração do túbulo seminífero em cães. Foram observadas diferenças de gênero em glândulas mamárias de ratos

(atrofia em machos e hiperplasia lobular em fêmeas). As alterações nos órgãos reprodutivos em ambas as espécies foram consistentes com a atividade farmacológica de enzalutamida e revertidas ou parcialmente resolvidas após um período de recuperação de 8 semanas. Não houve outras alterações importantes na patologia clínica ou histopatologia em qualquer outro sistema orgânico, inclusive o fígado, em qualquer espécie. Estudos em ratas grávidas demonstraram que a enzalutamida e/ou seus metabólitos passam para os fetos. Após administração oral de ^{14}C -enzalutamida radiomarcada a ratas no dia 14 da gravidez na dose de 30 mg/kg, a radioatividade máxima no feto foi alcançada 4 horas após a administração e foi menor que a encontrada no plasma materno com uma proporção tecido/plasma de 0,27. A radioatividade no feto diminuiu para 0,08 vezes a concentração máxima 72 horas após a administração. Estudos em ratas lactantes demonstraram que a enzalutamida e/ou seus metabólitos são secretados no leite de rata. Após administração oral de ^{14}C -enzalutamida radiomarcada a ratas lactantes na dose de 30 mg/kg, a radioatividade máxima no leite foi alcançada 4 horas após a administração e era até 3,54 vezes maior que a encontrada no plasma materno. Os resultados dos estudos também demonstram que a enzalutamida e/ou seus metabólitos passam para os tecidos dos ratos lactentes por meio do leite e são eliminados posteriormente.

Carcinogênese, mutagênese e fototoxicidade: Em um estudo de 6 meses em camundongos rasH2 transgênicos, a enzalutamida não mostrou potencial carcinogênico (ausência de achados neoplásicos) em doses de até 20 mg / kg por dia (AUC_{24h} ~ 317 µg.h/mL), o que resultou em níveis de exposição plasmática semelhantes à exposição clínica (AUC_{24h} 322 µg.h/mL) em pacientes com CRPCm que receberam 160 mg diários. A dosagem diária de ratos durante dois anos com enzalutamida a 10-100 mg/kg/dia produziu um aumento na incidência de vários tipos de tumores, principalmente benignos. Os mais proeminentes destes foram tumores de células de Leydig benignos e papiloma de urotélio e carcinoma de bexiga urinária, cuja indução não é considerada relevante para os seres humanos. Outros tumores incluem fibroadenoma de glândulas mamárias e timoma benigno em machos, tumores de células granulosas benignas de ovários em fêmeas e adenoma da *pars distalis* hipofisária em ambos os sexos. Os níveis de exposição (com base na AUC) alcançados neste estudo, para a enzalutamida mais o seu metabólito ativo M2, foram inferiores ou semelhantes aos dos pacientes com câncer da próstata na dose recomendada de enzalutamida. A enzalutamida não induziu mutações no ensaio de mutagênese microbiana (Ames) e foi não clastogênica no ensaio citogenético *in vitro* com células de linfoma de camundongo nem no ensaio de micronúcleos de camundongo *in vivo*. Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico da enzalutamida. Enzalutamida não foi fototóxica *in vitro*.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Uso concomitante com outros medicamentos: A enzalutamida é um potente indutor enzimático e pode levar à perda de eficácia de muitos medicamentos comumente usados (consulte exemplos nesta seção). Deve-se então fazer uma revisão dos medicamentos concomitantes antes de iniciar o tratamento com enzalutamida. O uso concomitante de enzalutamida com medicamentos que são substratos sensíveis de muitas enzimas metabolizadoras ou transportadores (veja abaixo) deve ser de modo geral evitado se o efeito terapêutico deles for muito importante para o paciente, e se não for possível ajustar facilmente a dose com base no monitoramento da eficácia ou das concentrações plasmáticas. Deve-se evitar a administração concomitante com varfarina e anticoagulantes cumarínicos. Se XTANDI for administrado juntamente com um anticoagulante metabolizado por CYP2C9 (como varfarina ou acenocumarol), deve-se fazer um monitoramento adicional com a razão normalizada internacional (RNI).

Potencial para outros medicamentos afetarem exposições a enzalutamida:

Inibidores do CYP2C8: O CYP2C8 desempenha um importante papel na eliminação da enzalutamida e na formação de seu metabólito ativo. Após a administração oral do forte inibidor de CYP2C8 genfibrozila (600 mg duas vezes por dia) em indivíduos saudáveis do sexo masculino, a AUC da enzalutamida aumentou 326%, enquanto a $C_{\text{máx}}$ diminuiu 18%. A AUC da soma de enzalutamida não ligada mais o metabólito ativo não ligado aumentou 77%, enquanto a $C_{\text{máx}}$ diminuiu 19%. Fortes inibidores (ex.: genfibrozila) do CYP2C8 devem ser evitados ou usados com cautela durante o tratamento com enzalutamida. Se os pacientes precisarem usar um inibidor forte de CYP2C8, a dose de enzalutamida deve ser reduzida para 80 mg, uma vez ao dia.

Inibidores do CYP3A4: O CYP3A4 desempenha um papel secundário no metabolismo da enzalutamida. Após a administração oral do forte inibidor do CYP3A4 itraconazol (200 mg uma vez ao dia) em indivíduos saudáveis do sexo masculino, a AUC da enzalutamida aumentou em 41%, enquanto a $C_{\text{máx}}$ não sofreu alteração. A AUC da soma da enzalutamida não ligada mais o metabólito ativo não ligado aumentou 27%, enquanto a $C_{\text{máx}}$ novamente não sofreu alteração. Ajustes de dose não são necessários quando enzalutamida é coadministrada com inibidores do CYP3A4.

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

Potencial para enzalutamida afetar exposições a outros medicamentos:

Indução enzimática: A enzalutamida é um forte indutor enzimático e aumenta a síntese de muitas enzimas e transportadores; portanto, é esperado que haja interação com muitos medicamentos comuns que são substratos de enzimas ou transportadores. A redução da concentração plasmática pode ser substancial e levar à perda ou diminuição do efeito clínico. Há também o risco de aumento da formação de metabólitos ativos. As enzimas que podem ser induzidas incluem CYP3A no fígado e no intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e uridina 5'-difosfato-glicuroniltransferase (UGTs - enzimas conjugadoras de glucuronídeo). Alguns transportadores podem também ser induzidos, por exemplo, a proteína de resistência a múltiplas drogas 2 (MRP2) e o polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1). Estudos *in vivo* demonstraram que a enzalutamida é um forte indutor do CYP3A4 e um indutor moderado do CYP2C9 e do CYP219. A coadministração de enzalutamida (160 mg uma vez ao dia) com doses orais únicas de substratos sensíveis ao CYP em pacientes com câncer de próstata resultou em uma redução de 86% na AUC do midazolam (substrato CYP3A4), uma redução de 56% na AUC da S-varfarina (substrato CYP2C9) e uma redução de 70% na AUC

do omeprazol (substrato CYP2C19). A uridina 5-disfosfato-glucuronosiltransferase (UGT1A1) também pode ter sido induzida. Em um estudo clínico em pacientes com CRPC metastático, XTANDI (160 mg uma vez por dia) não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do docetaxel administrado por via intravenosa (75 mg/m² por infusão a cada 3 semanas). A AUC do docetaxel diminuiu em 12% (razão da média geométrica [GMR] = 0,882 [IC 90%: 0,767; 1,02]) enquanto a C_{máx} diminuiu em 4% (GMR = 0,963 [IC 90%: 0,834; 1,11]). São esperadas interações com certos medicamentos que são eliminados por meio do metabolismo ou transporte ativo. Caso o seu efeito terapêutico seja de grande importância para o paciente e ajustes de dose não forem facilmente realizados com base no monitoramento da eficácia ou das concentrações plasmáticas, estes medicamentos devem ser evitados ou usados com cuidado. Há suspeita de que o risco de lesão hepática após a administração de paracetamol seja maior em pacientes tratados concomitantemente com indutores enzimáticos. Os grupos de medicamentos que podem ser afetados incluem os seguintes medicamentos, mas não estão limitados a eles: certos medicamentos usados para tratar asma e outras doenças respiratórias (ex.: aminofilina, teofilina); medicamentos usados para tratar certos transtornos psiquiátricos como depressão e esquizofrenia (ex.: clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, bupropiona, lítio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina); analgésicos (ex.: fentanila, tramadol, petidina); antibióticos (ex.: claritromicina, doxiciclina); agentes anticâncer (ex.: cabazitaxel); antiepiléticos (ex.: carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valpróico); antipsicóticos (ex.: haloperidol); antitrombóticos (ex.: acenocumarol, varfarina, clopidogrel); betabloqueadores (ex.: bisoprolol, propranolol); bloqueadores dos canais de cálcio (ex.: diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil); glicosídeos cardíacos (ex.: digoxina); corticoides (ex.: dexametasona, prednisolona); antivirais HIV (ex.: indinavir, ritonavir); hipnóticos (ex.: diazepam, midazolam, zolpidem); imunossupressores (ex.: ciclosporina, tacrolimo); inibidor de bomba de prótons (ex.: omeprazol); estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 (ex.: atorvastatina, sinvastatina) e agentes tireoideanos (ex.: levotiroxina). O potencial total de indução da enzalutamida pode não ocorrer até cerca de 1 mês após o início do tratamento, quando as concentrações plasmáticas da enzalutamida no estado de equilíbrio forem atingidas, embora alguns efeitos de indução possam aparecer anteriormente. Os pacientes em uso de medicamentos que são substratos do CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, ou UGT1A1 devem ser avaliados para possível perda de efeitos farmacológicos (ou aumento dos efeitos nos casos em que há formação de metabólitos ativos) durante o primeiro mês de tratamento com enzalutamida, e o ajuste de dose deve ser considerado conforme apropriado. Levando em consideração a longa meia-vida da enzalutamida (5,8 dias), o efeito nas enzimas pode persistir por um mês ou mais após a interrupção da enzalutamida. Uma redução gradual da dose do medicamento concomitante pode ser necessária quando o tratamento com enzalutamida for interrompido. **Substratos CYP1A2 e CYP2C8:** A enzalutamida (160 mg uma vez ao dia) não causou uma alteração clinicamente relevante na AUC ou na C_{máx} da cafeína (substrato CYP1A2) ou da pioglitazona (substrato CYP2C8). A AUC da pioglitazona aumentou 20%, enquanto a C_{máx} diminuiu 18%. A AUC e a C_{máx} da cafeína diminuíram 11% e 4%, respectivamente. Não é indicado ajuste de dose quando um substrato CYP1A2 ou CYP2C8 é coadministrado com enzalutamida. **Substratos P-gp:** Dados *in vitro* indicam que a enzalutamida pode ser um inibidor do transportador de efluxo P-gp. Um leve efeito inibidor da enzalutamida, em estado estacionário, na P-gp foi observado em um estudo em pacientes com câncer da próstata que receberam uma dose oral única de digoxina, um substrato da P-gp, antes da e concomitantemente à enzalutamida (administração concomitante após, no mínimo, 55 dias de uma dose diária de 160 mg de enzalutamida). A AUC e a C_{máx} da digoxina aumentaram em 33% e 17%, respectivamente. Medicamentos com abrangência terapêutica estreita que são substratos para P-gp (ex., colchicina, etexilato de dabigatran, digoxina) devem ser usados com cautela quando administrados concomitantemente à enzalutamida e podem exigir ajustes de dose para manterem concentrações plasmáticas ideais. **Substratos BCRP:** Com base nos dados *in vitro*, a inibição da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) não pode ser excluída. Entretanto, em estado estacionário, a enzalutamida não causou uma alteração clinicamente relevante na exposição da rosuvastatina, substrato da BCRP, em pacientes com câncer de próstata que receberam uma dose oral única de rosuvastatina antes da e concomitantemente à enzalutamida (administração concomitante após, no mínimo, 55 dias de uma dose diária de 160 mg de enzalutamida). A AUC de rosuvastatina diminuiu em 14%, enquanto a C_{máx} aumentou em 6%. Nenhum ajuste de dose é necessário quando um substrato da BCRP é coadministrado com XTANDI. **Substratos MRP2, OAT3 e OCT1:** Com base em dados *in vitro*, não é possível excluir a inibição de MRP2 (proteína-2 associada à resistência a múltiplas drogas) (no intestino), bem como transportador de ânions orgânicos 3 (OAT3) e transportador de cátions orgânicos 1 (OCT1) (sistemicamente). Teoricamente, a indução desses transportadores é também possível e o efeito resultante é desconhecido no momento. **Medicamentos que prolongam o intervalo QT:** Como o tratamento de privação androgênica pode prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de XTANDI com medicamentos que reconhecidamente prolonguem o intervalo QT ou medicamentos que possam induzir torsades de pointes, tais como os antiarrítmicos de classe IA (por ex., quinidina, disopiramida) ou classe III (por ex., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deve ser cuidadosamente avaliado. **Efeito dos alimentos sobre exposições à enzalutamida:** Os alimentos não têm efeito clinicamente significativo sobre o grau de exposição à enzalutamida. Em ensaios clínicos, foi administrada enzalutamida independentemente dos alimentos. **POSOLOGIA E MODO DE USAR: USO ORAL. Posologia:** A dose recomendada de XTANDI é 160 mg (quatro cápsulas de 40 mg) como dose oral única diária. A castração medicamentosa com um análogo do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) deve continuar durante o tratamento de pacientes não submetidos à castração cirúrgica. Se o paciente se esquecer de tomar XTANDI no horário usual, a dose prescrita deve ser tomada o mais próximo possível deste horário. Se o paciente esquecer uma dose por um dia inteiro, o tratamento deve ser reiniciado no dia seguinte com a dose diária usual. Se o paciente apresentar toxicidade de grau ≥ 3 ou uma reação adversa intolerável, a administração

deve ser suspensa por uma semana ou até que os sintomas melhorem a grau ≤ 2 , e então reiniciada com a mesma dose ou uma dose reduzida (120 mg ou 80 mg), se justificável. Na população controlada combinada, a duração mediana da exposição à enzalutamida foi de 12,8 meses e a duração mediana da exposição ao placebo foi de 3,8 meses. **Uso concomitante com inibidores fortes do CYP2C8:** O uso concomitante de inibidores fortes do CYP2C8 deve ser evitado, se possível. Se os pacientes precisam coadministrar um inibidor forte do CYP2C8, a dose de enzalutamida deve ser reduzida para 80 mg uma vez ao dia. Se a coadministração do inibidor forte do CYP2C8 for suspensa, a dose de enzalutamida deve retornar ao valor usado antes de introduzir o inibidor forte do CYP2C8. **Populações especiais:** **Pacientes idosos:** Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos. **Pacientes com comprometimento hepático:** Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento hepático leve, moderado ou grave (Child-Pugh Classe A, B, ou C, respectivamente). Foi observado, entretanto, aumento da meia-vida do medicamento em pacientes com comprometimento hepático grave. **Pacientes com comprometimento renal:** Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. É necessária cautela em pacientes com comprometimento renal grave ou doença renal em estágio terminal. **Sexo:** A enzalutamida não é indicada para uso em mulheres. **População pediátrica:** A enzalutamida não é indicada para uso em crianças. **Método de administração:** As cápsulas de XTANDI destinam-se a uso por via oral. As cápsulas não devem ser mastigadas, dissolvidas ou abertas, mas devem ser ingeridas inteiras com água, e podem ser tomadas com ou sem alimentos. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.** Com base em seu mecanismo de ação e toxicidade embrionária-fetal observada em camundongos, XTANDI pode prejudicar um feto em desenvolvimento. As mulheres que estão ou podem engravidar não devem manusear cápsulas de XTANDI danificadas ou abertas sem proteção, por exemplo, luvas. **REAÇÕES ADVERSAS:** As reações adversas mais comuns são fadiga, fogachos, hipertensão, astenia, fraturas e quedas. Outras reações adversas importantes incluem doença cardíaca isquêmica e neutropenia. Ocorreram convulsões em 0,5% dos pacientes tratados com enzalutamida, 0,2% dos pacientes tratados com placebo e 0,3% dos pacientes tratados com bicalutamida. Casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) foram relatados em pacientes tratados com enzalutamida. As reações adversas observadas em estudos clínicos estão listadas abaixo por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas como segue: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); desconhecidas (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. **Reações adversas identificadas nos ensaios clínicos controlados e pós-comercialização:** **Distúrbios do sangue e sistema linfático:** Incomuns: leucopenia, neutropenia. Desconhecidos*: trombocitopenia. **Distúrbios do sistema imune:** Desconhecidos*: edema facial, edema da língua, edema do lábio, edema faríngeo. **Distúrbios psiquiátricos:** Comuns: ansiedade. Incomuns: alucinações visuais. **Distúrbios do sistema nervoso:** Comuns: dor de cabeça, perda de memória, amnésia, déficit de atenção, disgeusia, síndrome das pernas inquietas. Incomuns: distúrbio cognitivo, convulsão†. Desconhecidos*: síndrome de encefalopatia posterior reversível. **Distúrbios cardíacos:** Comuns: doença cardíaca isquêmica†. Desconhecidos*: prolongamento do intervalo QT. **Distúrbios vasculares:** Muito comuns: fogachos, hipertensão. **Distúrbios gastrointestinais:** Desconhecidos*: náusea, diarreia, vômito. **Distúrbios do tecido subcutâneo e pele:** Comuns: prurido, pele seca. Desconhecidos*: erupção cutânea, reações cutâneas severas‡. **Distúrbios dos tecidos conjuntivo e musculoesquelético:** Muito comuns: fratura‡. Desconhecidos*: mialgia, espasmos musculares, fraqueza muscular, dor lombar. **Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas:** Comuns: ginecomastia. **Distúrbios gerais e no local de administração:** Muito comuns: astenia/fadiga. **Lesões, envenenamento e complicações processuais:** Muito comuns: quedas. * Relatos espontâneos da experiência pós-comercialização. † Conforme avaliado por buscas específicas de "Convulsões", incluindo convulsão, convulsão tipo grande mal, convulsões parciais complexas, convulsões parciais e *status epilepticus*. Isso inclui casos raros de convulsões com complicações que levam ao óbito. ‡ Conforme avaliado por buscas específicas de 'Infarto do Miocárdio' e 'Outras Doenças Isquêmicas do Coração' incluindo os seguintes termos preferidos observados em pelo menos dois pacientes nos estudos randomizados de fase 3 controlados por placebo: angina pectoris, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda, angina instável, isquemia miocárdica e doença arterial coronária. § Inclui todos os termos preferidos com a palavra "fratura" óssea. § Conforme avaliado por buscas específicas de "Reações Cutâneas Adversas Severas", Pustulose exantematosa generalizada aguda, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa generalizada, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, eritema multiforme, erupção cutânea esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (TEN) e erupção cutânea tóxica foram relatados em casos póscomercialização. **Convulsão:** Nos estudos clínicos controlados, 24 pacientes (0,5%) de um total de 4.403 pacientes tratados com uma dose diária de 160 mg de enzalutamida apresentaram convulsão, enquanto apenas quatro pacientes ($< 0,2\%$) recebendo placebo e um paciente (0,3%) recebendo bicalutamida apresentaram convulsão. A dose parece ser um importante fator preditivo do risco de convulsão, conforme refletem os dados pré-clínicos e os dados de um estudo de escalonamento da dose. Nos estudos clínicos controlados, foram excluídos pacientes com convulsões prévias ou fatores de risco para convulsão. No estudo 9785-CL-0403 (UPWARD) com braço único para avaliar a incidência de convulsões em pacientes com fatores predisponentes a convulsões (dos quais 1,7% apresentavam histórico de convulsões), 8 de 366 (2,2%) pacientes tratados com enzalutamida apresentaram convulsões. A duração mediana do tratamento foi 9,3 meses. O mecanismo pelo qual a enzalutamida pode reduzir o limiar de convulsões é desconhecido, mas pode ser relacionado a dados de estudos *in vitro* que mostram que a enzalutamida e seu metabólito ativo se ligam ao canal de cloreto acoplado ao receptor GABA e podem inibir sua atividade. **Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado que sua eficácia e segurança são aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado**

corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças. Registro MS - 1.7717.0006.** Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. Solicitação de Informações Médicas: medinfo.br@astellas.com.

CONTRAINDICAÇÕES: XTANDI É CONTRAINDICADO A PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE À SUBSTÂNCIA ATIVA OU A QUALQUER DOS EXCIPIENTES E EM MULHERES QUE ESTEJAM OU POSSAM FICAR GRÁVIDAS. ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO PARA MENORES DE 18 ANOS. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** A ENZALUTAMIDA É UM POTENTE INDUTOR ENZIMÁTICO E PODE LEVAR À PERDA DE EFICÁCIA DE MUITOS MEDICAMENTOS COMUMENTE USADOS. DEVE SER FEITA UMA REVISÃO DOS MEDICAMENTOS CONCOMITANTES ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO COM ENZALUTAMIDA. A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.