

Ref.: MT2345671/24 Reg. ISP. N° F-24971/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)

Vía oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Apalutamida 60 mg.

Excipientes: **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

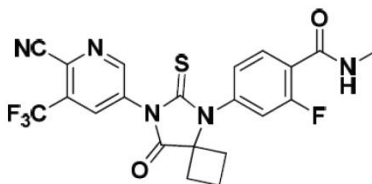
ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antiandrógenos, código ATC: L02BB05.

DESCRIPCIÓN

Apalutamida, el ingrediente activo de ERLEADA, es un inhibidor del receptor de andrógenos. El nombre químico es (4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-il]-2-fluoro -N-metilbenzamida). Apalutamida es un polvo blanco a ligeramente amarillo. Apalutamida es prácticamente insoluble en medio acuoso en un amplio rango de valores de pH.

El peso molecular es 477,44 y la fórmula molecular es C₂₁H₁₅F₄N₅O₂S. La fórmula estructural es:



INDICACIONES

ERLEADA está indicado para el tratamiento de pacientes con

- Cáncer de próstata metastásico, sensible a la castración (mCPSC).
- Cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (nmCPRC).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)****PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Mecanismo de acción**

Apalutamida es un inhibidor del receptor de andrógenos (RA) que se une directamente al dominio de unión del ligando del RA. Apalutamida inhibe la translocación nuclear del RA, inhibe la unión al ADN e impide la transcripción mediada por el RA. Un metabolito principal, la N-desmetil apalutamida, es un inhibidor del RA menos potente, y exhibió un tercio de la actividad de apalutamida en un ensayo de transcripción del gen reportero *in vitro*. La administración de apalutamida causó una disminución de la proliferación de células tumorales y un aumento de la apoptosis resultando en una disminución de volumen tumoral en modelos de xenoinjerto de ratón de cáncer de próstata.

Farmacodinámica

240 mg de apalutamida al día además de la terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) en pacientes con mCPSC (TITAN) redujeron el PSA a niveles indetectables (<0,2 ng/mL) en el 68 % de los pacientes en comparación con el 32 % de los pacientes que tomaron ADT solo.

240 mg de apalutamida al día además de ADT en pacientes con nmCPRC (SPARTAN) redujeron el PSA a niveles indetectables (<0,2 ng/mL) en el 38 % de los pacientes en comparación con ningún paciente (0 %) que tomaba ADT solo.

La relación exposición-respuesta y el curso temporal de la respuesta farmacodinámica para la seguridad y eficacia de apalutamida no se han caracterizado completamente.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de la apalutamida 240 mg una vez al día en el intervalo QTc se evaluó en un estudio de QT específico, de grupo único, multicéntrico, no controlado, abierto, en 45 pacientes con CPRC. El cambio QTcF máximo promedio desde el valor basal fue de 12,4 ms (2 lados, IC del 90% superior: 16,0 ms). Un análisis de exposición QT sugiere un aumento dependiente de la concentración en el QTcF para apalutamida y sus metabolitos activos.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de apalutamida se presentan como la media (desvío estándar [DE]), a menos que se especifique lo contrario. La $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva de concentración (AUC) de apalutamida aumentan proporcionalmente luego de dosis diarias repetidas de 30 a 480 mg (0,125 a 2 veces la dosis recomendada).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)**

Luego de la administración de la dosis recomendada, se alcanzó el estado estacionario de apalutamida después de 4 semanas y la relación media de acumulación fue aproximadamente 5 veces. En estado estacionario, la $C_{\text{máx}}$ de apalutamida fue 6,0 $\mu\text{g/ml}$ (1,7) y el AUC fue de 100 $\mu\text{g.h/ml}$ (32). Las fluctuaciones diarias en las concentraciones plasmáticas de apalutamida fueron bajas, con una relación promedio pico a valle de 1,63. Se observó un aumento en el aclaramiento aparente (CL/F) con la dosificación repetida, probablemente debido a la inducción del metabolismo propio de la apalutamida. El efecto de autoinducción probablemente alcanza su máximo a la dosis recomendada debido a que la exposición de apalutamida a lo largo del rango de dosis de 30 a 480 mg es proporcional a la dosis.

En el estado estacionario, después de la dosis recomendada, los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC para el metabolito activo principal N-desmetil apalutamida, fueron 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (1,0) y 124 $\mu\text{g.h/ml}$ (23), respectivamente. La N-desmetil apalutamida fue caracterizada por un perfil plano de concentración-tiempo en estado estacionario con una relación promedio de pico a valle de 1,27. La relación media del AUC metabolito/ fármaco original para la N-desmetil apalutamida después de la administración de dosis repetidas fue de 1,3. Basado en la exposición sistémica, la potencia relativa y las propiedades farmacocinéticas, la N-desmetil apalutamida probablemente contribuyó a la actividad clínica de apalutamida.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media fue aproximadamente del 100%. El tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$) fue de 2 horas (rango: 1 a 5 horas).

La administración oral de cuatro comprimidos de apalutamida 60 mg dispersos en puré de manzana, no produjo cambios clínicamente relevantes en la $C_{\text{máx}}$ y AUC en comparación con la administración de cuatro comprimidos intactos de 60 mg en condiciones de ayuno.

Efecto de la comida

La administración de apalutamida a individuos sanos en condiciones de ayuno y con una comida rica en grasas (aproximadamente 500 a 600 calorías grasas, 250 calorías de carbohidratos, y 150 calorías proteicas) no produjo cambios clínicamente relevantes en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC. La mediana de tiempo para alcanzar $t_{\text{máx}}$ se retrasó aproximadamente 2 horas con la comida.

Distribución

El volumen medio aparente de distribución en estado estacionario de apalutamida fue aproximadamente 276 L.

Apalutamida y N-desmetil apalutamida se unen en un 96% y un 95% a proteínas plasmáticas, respectivamente, sin dependencia de la concentración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)****Eliminación**

El CL/F de apalutamida fue de 1,3 L/h después de una dosis única y aumentó a 2,0 L/h en el estado estacionario después de la dosificación diaria, probablemente debido a la autoinducción del CYP3A4. La vida media efectiva para la apalutamida en pacientes es de aproximadamente 3 días en estado estacionario.

Metabolismo

El metabolismo es la ruta principal de eliminación de la apalutamida. Apalutamida se metaboliza principalmente por el CYP2C8 y CYP3A4 para formar el metabolito N-desmetil apalutamida. La contribución del CYP2C8 y CYP3A4 en el metabolismo de apalutamida se estima en un 58% y 13% después de una dosis única, pero cambia al 40% y al 37%, respectivamente, en el estado estacionario.

Apalutamida representó el 45% y la N-desmetil apalutamida representó el 44% del AUC total luego de una administración oral única de 240 mg de apalutamida radiomarcada.

Excreción

Después de una administración oral única de apalutamida radiomarcada, el 65% de la dosis se recuperó en orina (1,2% de dosis como apalutamida inalterada y 2,7% como N-desmetil apalutamida) y el 24% se recuperó en las heces (1,5% de la dosis como apalutamida inalterada y 2% como N-desmetil apalutamida), hasta 70 días después de la administración.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la apalutamida y N-desmetil apalutamida basado en la edad (18-94 años), raza (negro, asiático no japonés, japonés), insuficiencia renal leve a moderada (eGFR 30-89 ml/min/1,73m², estimada por la ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD, por sus siglas en inglés]), o insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B).

No se conoce el efecto potencial de la insuficiencia renal grave o la enfermedad renal en etapa terminal (eGFR $\leq$ 29 ml/min/1,73m², MDRD) o la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) en la farmacocinética de apalutamida.

Interacciones con otros medicamentos***Efecto de otros medicamentos sobre ERLEADA******Inhibidores fuertes del CYP2C8***

La C_{máx} de apalutamida disminuyó en un 21%, mientras que el AUC aumentó en un 68% después de la administración conjunta de ERLEADA como una dosis única de 240 mg con gemfibrozilo (un inhibidor potente del CYP2C8). Se espera que gemfibrozilo aumente la C_{máx} y el AUC de apalutamida en el estado estacionario en un 32% y un 44%,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)**

respectivamente. Para las fracciones activas (suma de apalutamida no unida más la N-desmetil apalutamida no unida ajustada a la potencia), se estima un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en estado estacionario del 19% y un 23%, respectivamente.

Inhibidores fuertes del CYP3A4

La $C_{m\acute{a}x}$ de apalutamida disminuyó en un 22% mientras que el AUC fue similar después de la administración conjunta de ERLEADA como una dosis única de 240 mg con itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A4). Se estima que ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) incrementa el AUC de apalutamida tras una dosis única, pero no tenga impacto en la $C_{m\acute{a}x}$. Se estima que ketoconazol puede aumentar la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la apalutamida en estado estacionario en un 38% y 51%, respectivamente. Para las fracciones activas, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en estado estacionario se estima un aumento del 23% y 28%, respectivamente.

Inductores del CYP3A4/CYP2C8

Se estima que rifampicina (inductor fuerte del CYP3A4 e inductor moderado del CYP2C8) puede disminuir la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en estado estacionario de apalutamida en un 25% y 34%, respectivamente. Para las fracciones activas, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en estado estacionario se estiman que disminuyan en un 15% y 19%, respectivamente.

Agentes reductores de ácido

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológicas relevantes, por lo tanto, no se espera que los agentes reductores de ácido (por ejemplo, inhibidor de la bomba de protones, antagonista del receptor H_2 , antiácido) afecten a la solubilidad y biodisponibilidad de apalutamida.

Drogas que afectan a los transportadores

La apalutamida y la N-desmetil apalutamida *in vitro* son sustratos de la P-gp pero no de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Debido a que apalutamida se absorbe por completo después de la administración oral, la P-gp no limita la absorción de apalutamida y, por lo tanto, no se espera que la inhibición o inducción de la P-gp afecte a la biodisponibilidad de la apalutamida.

Efecto de ERLEADA sobre otros medicamentos***Sustratos del CYP***

Los estudios *in vitro* mostraron que la apalutamida y la N-desmetil apalutamida son inductores moderados a fuertes del CYP3A4 y CYP2B6, inhibidores moderados del CYP2B6 y CYP2C8, e inhibidores débiles del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Apalutamida y N-desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 y CYP2D6 en concentraciones terapéuticamente relevantes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)**

La administración concomitante de ERLEADA con dosis orales únicas de sustratos de CYP sensibles resultó en una disminución del 92% en el AUC de midazolam (un sustrato del CYP3A4), una disminución del 85% en el AUC de omeprazol (un sustrato del CYP2C19) y una disminución del 46% en el AUC de S-warfarina (un sustrato del CYP2C9). ERLEADA no causó cambios clínicamente significativos en la exposición al sustrato del CYP2C8.

Sustratos de P-gp, BCRP y OATP1B1

La administración conjunta de ERLEADA con dosis orales únicas de sustratos de transportadores resultó en una disminución del 30% en el AUC de fexofenadina (un sustrato del P-gp) y una disminución del 41% en el AUC de rosuvastatina (un sustrato del BCRP/OATP1B1) pero no tuvo impacto en la $C_{m\acute{a}x}$.

Sustratos de UGT

Apalutamida puede inducir la UGT. La administración concomitante de ERLEADA con medicamentos que son sustratos de la UGT puede resultar en una menor exposición a estos medicamentos.

Sustratos de OCT2, OAT1, OAT3 y MATEs

In vitro, apalutamida y N-desmetil apalutamida inhiben el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y las extrusiones de múltiples fármacos y toxinas (MATEs, por sus siglas en inglés) y no inhibe el transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1). No se espera que apalutamida cause cambios clínicamente significativos en la exposición a un sustrato del OAT3.

Análogos de la GnRH

En los individuos mCPSC recibiendo acetato de leuprolida (un análogo de GnRH) coadministrado con apalutamida, los datos farmacocinéticos (PK, por sus siglas en inglés) indicaron que apalutamida no tuvo un efecto aparente en la exposición en estado estacionario de leuprolida.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**Dosis recomendada**

La dosis recomendada de ERLEADA es de 240 mg administrada por vía oral una vez al día. Puede administrarse en cuatro comprimidos de 60 mg. Ingerir los comprimidos enteros. No triturar ni partir los comprimidos. ERLEADA se puede tomar con o sin comida.

Los pacientes también deben recibir concomitantemente un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o deben haber sido sometidos a una orquiectomía bilateral.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)****Modificación de la dosis**

Si se presenta un efecto adverso Grado ≥ 3 u otro efecto adverso intolerable, suspenda ERLEADA. Considerar la interrupción permanente de ERLEADA en caso de acontecimientos cardiovasculares isquémicos y cerebrovasculares de grado 3 o 4 (ver “Advertencias y precauciones”). Suspenda permanentemente ERLEADA en caso de enfermedad pulmonar intersticial (ILD, por sus siglas en inglés)/neumonitis grave o si no se identifican otras causas potenciales de enfermedad pulmonar intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) /neumonitis, o de reacciones adversas severas cutáneas (SCARs, por sus siglas en inglés) confirmadas o de otras reacciones cutáneas de grado 4 (ver “Advertencias y precauciones” y “Reacciones adversas”). En caso de otras reacciones adversas, suspenda la dosificación hasta que los síntomas mejoren a Grado ≤ 1 o al grado original, luego reanude ERLEADA con la misma dosis o con una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si está justificado.

Método alternativo de administración

Dispersar los comprimidos en agua y administrar con jugo de naranja, puré de manzana o agua adicional

Para los pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, la dosis recomendada de comprimidos de ERLEADA puede dispersarse en agua sin gas y administrarse después con jugo de naranja, puré de manzana o agua adicional, como se indica a continuación:

1. Coloque toda la dosis prescrita de comprimidos de ERLEADA en un vaso. No triture ni parta los comprimidos.
2. Para comprimidos de 60 mg (dosis prescrita de 240 mg, 180 mg o 120 mg): Añada aproximadamente 4 cucharaditas (20 mL) de agua sin gas para asegurarse de que los comprimidos quedan completamente sumergidos en el agua.
3. Espere 2 minutos hasta que los comprimidos se rompan y se dispersen y, a continuación, remueva la mezcla.
4. Añadir 2 cucharadas soperas (30 ml) de jugo de naranja, puré de manzana o más agua y remover la mezcla.
5. Trague la mezcla inmediatamente.
6. Enjuague el vaso con agua suficiente para asegurarse de que se toma toda la dosis y bébasela inmediatamente.

No guarde ERLEADA mezclada con agua sin gas, jugo de naranja o puré de manzana para su uso posterior.

Administración de comprimidos a través de una sonda de alimentación

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)**

Los comprimidos de ERLEADA pueden administrarse a través de una sonda de alimentación de 8 French o superior de la siguiente manera:

1. Para comprimidos de 60 mg (dosis prescrita de 240 mg, 180 mg o 120 mg): Coloque toda la dosis prescrita de comprimidos de ERLEADA en el cilindro de la jeringa (utilice al menos una jeringa de 50 ml) y aspire 20 ml de agua sin gas en la jeringa.
2. Esperar 10 minutos y agitar enérgicamente para dispersar completamente el contenido.
3. Administrar inmediatamente a través de la sonda de alimentación.
4. Rellenar la jeringa con agua sin gas y administrar. Repetir hasta que no queden restos de comprimidos en la jeringa o en la sonda de alimentación.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes del producto.

Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos**

Ocurrieron eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos, incluidos eventos que condujeron a la muerte, en pacientes que recibieron ERLEADA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares. Optimizar el manejo de los factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión, diabetes o dislipidemia. Considerar la discontinuación de ERLEADA ante eventos Grado 3 y 4.

En el estudio aleatorizado (SPARTAN) para pacientes con nmCPRC, ocurrieron eventos cardiovasculares isquémicos en el 3,7% de los pacientes tratados con ERLEADA y el 2% de los pacientes tratados con placebo. En un estudio aleatorizado (TITAN) de pacientes con mCPSC, ocurrieron eventos cardiovasculares isquémicos en el 4,4% de los pacientes tratados con ERLEADA y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo. Durante la totalidad de los estudios SPARTAN y TITAN, 4 pacientes (0,3%) tratados con ERLEADA y 2 pacientes (0,2%) tratados con placebo murieron por un evento cardiovascular isquémico.

En el estudio SPARTAN, ocurrieron eventos cerebrovasculares en el 2,5% de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 1% de los pacientes tratados con placebo (Ver “Reacciones adversas, Experiencia de ensayos clínicos”). En el estudio TITAN, ocurrieron eventos cerebrovasculares en el 1,9% de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 2,1% de los

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)**

pacientes tratados con placebo. A lo largo de los estudios SPARTAN y TITAN, 3 pacientes (0,2%) tratados con ERLEADA, y 2 pacientes (0,2%) tratados con placebo fallecieron a causa de un evento cerebrovascular.

Los pacientes con historial de angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, o ataque isquémico transitorio dentro de los seis meses de aleatorización fueron excluidos de los estudios SPARTAN y TITAN.

Fracturas

Ocurrieron fracturas en pacientes recibiendo ERLEADA. Evaluar a los pacientes por el riesgo de fractura. Monitorear y manejar los pacientes con riesgo de fracturas de acuerdo con lo establecido en las guías de tratamiento y considerar la utilización de agentes dirigidos al hueso.

En el estudio aleatorizado (SPARTAN) de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración, ocurrieron fracturas en el 12% de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 7% de los tratados con placebo. Las fracturas Grado 3-4 ocurrieron en el 2,7% de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 0,8% de los pacientes tratados con placebo. La mediana del tiempo hasta el inicio de las fracturas fue de 314 días (rango: 20 a 953 días) para los pacientes tratados con ERLEADA. La evaluación de la densidad ósea de rutina y el tratamiento de la osteoporosis con agentes dirigidos al hueso no se realizaron en el estudio SPARTAN.

En un estudio aleatorizado (TITAN) de pacientes con cáncer de próstata metastásico, sensible a la castración, ocurrieron fracturas en el 9% de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 6% de los pacientes tratados con placebo. Las fracturas Grado 3-4 fueron similares en ambos grupos al 1,5%. La mediana del tiempo hasta el inicio de las fracturas fue de 56 días (rango: 2 a 111 días) para los pacientes tratados con ERLEADA. La evaluación de la densidad ósea de rutina y el tratamiento de la osteoporosis con agentes dirigidos al hueso no se realizaron en el estudio TITAN.

Caídas

Ocurrieron caídas en pacientes recibiendo ERLEADA, con una mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (ver “Uso en poblaciones específicas”). Evaluar a los pacientes por riesgo de caídas.

En un estudio aleatorizado (SPARTAN), ocurrieron caídas en el 16% de los pacientes tratados con ERLEADA, en comparación con el 9% de los pacientes tratados con placebo. Las caídas no estuvieron asociadas con pérdida del conocimiento o convulsiones.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)****Convulsiones**

Ocurrieron convulsiones en pacientes recibiendo ERLEADA. Discontinuar permanentemente ERLEADA en pacientes que desarrollen convulsiones durante el tratamiento. No se conoce si los medicamentos antiepilépticos pueden prevenir las convulsiones con ERLEADA. Advertir a los pacientes del riesgo de desarrollar convulsiones mientras reciben ERLEADA y de la participación en cualquier actividad donde una pérdida repentina del conocimiento pueda causar daños a ellos o a otros.

En dos estudios aleatorizados (SPARTAN y TITAN), cinco pacientes (0,4%) tratados con ERLEADA y un paciente tratado con placebo (0,1%) experimentaron una convulsión. Las convulsiones ocurrieron entre los 159 a 650 días luego del inicio de ERLEADA. Fueron excluidos los pacientes con un historial de convulsiones, con factores predisponentes a convulsiones, o que estaban recibiendo medicamentos conocidos por disminuir el umbral convulsivo o por inducir convulsiones. No se dispone de experiencia clínica en la readministración de ERLEADA en pacientes que han experimentado una convulsión.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han producido casos mortales y potencialmente mortales de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluyendo el síndrome de Stevens Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica (SJS/NET), y Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), en pacientes que reciben ERLEADA (ver “Reacciones adversas”).

Monitorear a los pacientes para que no desarrollen RAS. Informe a los pacientes de los signos y síntomas de las SCARs (por ejemplo, un pródromo de fiebre, síntomas similares a los de la gripe, lesiones en las mucosas, erupción cutánea progresiva o linfadenopatía).

Si se sospecha que se trata de una SCAR, interrumpa ERLEADA hasta que se haya determinado la etiología de la reacción. Se recomienda consultar con un dermatólogo. Si se confirma una SCAR, o en el caso de otras reacciones cutáneas de grado 4, interrumpir permanentemente ERLEADA (ver “Posología y administración” y “Reacciones adversas”).

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD, por sus siglas en inglés)/neumonitis

En los pacientes tratados con ERLEADA puede producirse una enfermedad pulmonar intersticial (ILD) o neumonitis mortal y potencialmente mortal.

Se produjeron casos de ILD/neumonitis posteriores a la comercialización, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con ERLEADA. En los ensayos clínicos (TITAN y SPARTAN, n=1327), el 0,8% de los pacientes tratados con ERLEADA experimentaron

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)**

ILD/neumonitis, incluido el 0,2% que experimentaron acontecimientos de grado 3 (ver “Reacciones adversas”).

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas nuevos o que empeoran indicativos de ILD/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos, fiebre). Suspenda inmediatamente ERLEADA si se sospecha ILD/neumonitis.

Suspenda permanentemente ERLEADA en pacientes con ILD/neumonitis grave o si no se identifican otras causas potenciales de ILD/neumonitis (ver “Posología y forma de administración”).

Toxicidad embriofetal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLEADA en mujeres. Basado en hallazgos en animales y su mecanismo de acción, ERLEADA puede causar daño fetal y pérdida del embarazo cuando se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración oral de apalutamida a ratas embarazadas durante y después de la organogénesis resultó en anomalías fetales y letalidad embriofetal a exposiciones maternas ≥ 2 veces la exposición clínica humana (AUC) a la dosis recomendada. Aconsejar a los pacientes hombres en pareja con mujeres en edad fértil usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 3 meses posteriores a la última dosis de ERLEADA (Ver “Uso en poblaciones específicas” y “Propiedades farmacológicas”).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en más detalle en otras secciones del prospecto:

- Eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos (Ver “Advertencias y precauciones”)
- Fracturas (Ver “Advertencias y precauciones”)
- Caídas (Ver “Advertencias y precauciones”)
- Convulsiones (Ver “Advertencias y precauciones”)
- Reacciones Adversas Cutáneas Graves (Ver “Advertencias y precauciones”)
- Enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (ver “Advertencias y Precauciones”)

Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)**

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) que ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ERLEADA ($\geq 2\%$ en comparación al placebo) de los estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo (TITAN y SPARTAN) fueron fatiga, artralgia, erupciones, disminución del apetito, caídas, disminución del peso, hipertensión, sofocos, diarrea y fracturas.

Cáncer de próstata metastásico, sensible a la castración (mCPSC)

TITAN, un estudio clínico multicéntrico aleatorizado (1:1) doble ciego, controlado con placebo, que incluyó pacientes con mCPSC. En este estudio, los pacientes recibieron ERLEADA en una dosis de 240 mg diarios o placebo. Todos los pacientes en el estudio TITAN recibieron concomitantemente un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o fueron sometidos previamente a orquiectomía bilateral. La mediana de duración de la exposición fue de 20 meses (rango: 0 a 34 meses) en los pacientes que recibieron ERLEADA y 18 meses (rango: 0,1 a 34 meses) en los pacientes que recibieron placebo.

Diez pacientes (1,9%) que fueron tratados con ERLEADA murieron por reacciones adversas. Las razones de muerte fueron eventos cardiovasculares isquémicos (n=3), lesión renal aguda (n=2), paro cardiorrespiratorio (n=1), muerte súbita cardíaca (n=1), insuficiencia respiratoria (n=1), accidente cerebrovascular (n=1) y perforación de úlcera de intestino grueso (n=1). ERLEADA fue discontinuado debido a reacciones adversas en el 8% de los pacientes, más frecuentemente debido a erupciones (2,3%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción o reducción de la dosis de ERLEADA ocurrieron en el 23% de los pacientes; las más frecuentes ($>1\%$) fueron erupciones, fatiga e hipertensión. Las reacciones adversas serias ocurrieron en el 20% de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 20% de los pacientes recibiendo placebo.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ en el grupo de ERLEADA en TITAN que ocurrieron con un aumento absoluto de frecuencia $\geq 2\%$ en comparación con placebo. La Tabla 2 muestra las anomalías de laboratorio que ocurrieron en $\geq 15\%$ de los pacientes, y más frecuentemente ($>5\%$) en el grupo de ERLEADA en comparación con placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)

Tabla 1: Reacciones adversas en TITAN (mCPSC)

Clasificación según sistema/órgano Reacción adversa	ERLEADA N=524		Placebo N=527	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia ^a	17	0,4	15	0,9
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupciones ^b	28	6	9	0,6
Prurito	11	0,2	4,6	0,2
Trastornos vasculares				
Sofocos	23	0	16	0
Hipertensión	18	8	16	9

^a Según los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la mayor gravedad para estos eventos es Grado 3. ^b Incluye erupción, erupción maculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación cutánea, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, ulceración bucal, erupción pustular, ampollas, pápulas, penfigoide, erosión cutánea, dermatitis y erupción vesicular

Reacciones adversas adicionales de interés que ocurrieron en menos del 10% de los pacientes tratados con ERLEADA incluyeron diarrea (9% contra 6% con placebo), espasmos musculares (3,1% contra 1,9% con placebo), disgeusia (3,2% contra 0,6% con placebo), hipotiroidismo (3,6% contra 0,6% con placebo) y ILD/neumonitis (1,1% contra 0,4% con placebo).

Tabla 2: Anomalías de laboratorio que ocurrieron en $\geq 15\%$ de los pacientes tratados con ERLEADA y con una mayor incidencia que con placebo (diferencia entre ambos grupos $> 5\%$ todos los grados) en el estudio TITAN (mCPSC)

Anomalía de laboratorio	ERLEADA N=524		Placebo N=527	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Hematología				
Disminución de glóbulos blancos	27	0,4	19	0,6
Química				
Hipertrigliceridemia ^a	17	2,5	12	2,3

^a No refleja valores en ayuno

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)**Cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (nmCPRC)

SPARTAN, un estudio clínico aleatorizado (2:1), multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, incluyó pacientes con nmCPRC. En este estudio, los pacientes recibieron ERLEADA en una dosis de 240 mg diarios o placebo. Todos los pacientes en el estudio SPARTAN recibieron concomitantemente un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o fueron sometidos a una orquiectomía bilateral. La mediana de duración de la exposición fue de 33 meses (rango: 0,1 a 75 meses) en los pacientes que recibieron ERLEADA y 11 meses (rango: 0,1 a 37 meses) en los pacientes que recibieron placebo.

Veinticuatro pacientes (3%) que fueron tratados con ERLEADA fallecieron debido a reacciones adversas. Las razones de muerte con ≥ 2 pacientes incluyeron infecciones (n=7), infarto de miocardio (n=3), evento cerebrovascular (n=2), y razón desconocida (n=3). ERLEADA fue discontinuado debido a reacciones adversas en el 11% de los pacientes, más frecuentemente debido a erupciones (3,2%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción o reducción de la dosis de ERLEADA ocurrieron en el 33% de los pacientes; las más frecuentes ($>1\%$) fueron erupciones, diarrea, fatiga, náuseas, vómitos, hipertensión y hematuria. Las reacciones adversas serias ocurrieron en el 25% de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 23% de los pacientes recibiendo placebo. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($>2\%$) fueron fracturas (3,4%) en el grupo de ERLEADA y retención urinaria (3,8%) en el grupo de placebo.

La Tabla 3 muestra reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ en el grupo de ERLEADA en SPARTAN, que ocurrieron con un aumento absoluto de frecuencia del $\geq 2\%$ en comparación con placebo. La Tabla 4 muestra las anomalías de laboratorio que ocurrieron en $\geq 15\%$ de los pacientes, y más frecuentemente ($>5\%$) en el grupo de ERLEADA en comparación con placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)

Tabla 3: Reacciones adversas en SPARTAN (nmCPRC)

Clasificación de sistema/órgano Reacción adversa	ERLEADA N=803		Placebo N=398	
	Todos los grados %	Grado 3- 4 %	Todos los grados %	Grado 3- 4 %
Trastornos generales y condición del sitio de administración				
Fatiga ^{a, b}	39	1,4	28	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia ^b	16	0	8	0
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos				
Erupción ^c	25	5,2	6	0,3
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito ^d	12	0,1	9	0
Edema periférico ^e	11	0	9	0
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento				
Caídas ^b	16	1,7	9	0,8
Fracturas ^f	12	2,7	7	0,8
Investigación				
Disminución de peso ^b	16	1,1	6	0,3
Trastornos vasculares				
Hipertensión	25	14	20	12
Sofocos	14	0	9	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	20	1,1	15	0,5
Náuseas	18	0	16	0

¹ Incluye fatiga y astenia.² Según los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la mayor gravedad para estos eventos es Grado 3.³ Incluye erupción, erupción maculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación cutánea, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, ulceración bucal, erupción pustular, ampollas, pápulas, penfigoide, erosión cutánea, dermatitis y erupción vesicular.⁴ Incluye trastornos del apetito, disminución del apetito, saciedad temprana e hipofagia.⁵ Incluye edema periférico, edema generalizado, edema, edema genital, edema peneano, inflamación periférica, edema escrotal, linfedema, inflamación y edema localizado.⁶ Incluye fractura de costilla, fractura vertebral lumbar, fractura de compresión espinal, fractura espinal, fractura del pie, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura vertebral torácica, fractura de miembro superior, fractura del sacro, fractura de la mano, fractura del pubis, fractura del acetábulo, fractura del tobillo, fractura de compresión, fractura de cartílago costal, fractura de huesos faciales, fractura de extremidad inferior, fractura osteoporótica, fractura de muñeca, fractura por avulsión, fractura de peroné, fractura de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)

cóccix, fractura pélvica, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura traumática, fractura vertebral cervical, fractura de cuello femoral y fractura de tibia

Reacciones adversas adicionales clínicamente significativas ocurrieron en menos del 10% de los pacientes tratados con ERLEADA incluyeron hipotiroidismo (8% contra 2% en placebo), prurito (6% versus 1,5% en placebo), falla cardíaca (2,2% versus 1% en placebo) y ILD/neumonitis (0,6% versus 0% en placebo).

Tabla 4: Anomalías de laboratorio que ocurrieron en $\geq 15\%$ de los pacientes tratados con ERLEADA y con una mayor incidencia que en placebo (diferencia entre ambos grupos $> 5\%$ todos los grados) en el estudio SPARTAN (nmCPRC)

Anomalías de laboratorio	ERLEADA N=803		Placebo N=398	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Hematología				
Anemia	70	0,4	64	0,5
Leucopenia	47	0,3	29	0
Linfopenia	41	1,8	21	1,6
Química				
Hipercolesterolemia ^a	76	0,1	46	0
Hiperglicemia ^a	70	2	59	1
Hipertrigliceridemia ^a	67	1,6	49	0,8
Hipercalcemia	32	1,9	22	0,5

^a No refleja valores en ayuno

Erupción

En los datos combinados de dos estudios clínicos SPARTAN y TITAN aleatorizados controlados con placebo, la erupción asociada con ERLEADA fue más comúnmente descripta como macular o maculo-papular. Se notificaron reacciones adversas de erupción en 26% de los pacientes tratados con ERLEADA versus el 8% de los pacientes tratados con placebo. Erupciones de Grado 3 (definida como cobertura del $>30\%$ del área de superficie corporal [ASC]) se reportaron con el tratamiento con ERLEADA (6%) versus placebo (0,5%).

El inicio de la erupción ocurrió a una mediana de 83 días del tratamiento con ERLEADA. La erupción se resolvió en el 78% de los pacientes con una mediana de 78 días desde el inicio de la erupción. La erupción fue tratada con mayor frecuencia con antihistamínicos orales, corticoesteroides tópicos, y 19% de los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos. La reducción de la dosis o la interrupción de la dosis ocurrió en el 14% y 28% de los pacientes,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)**

respectivamente. De los pacientes que tuvieron una interrupción de la dosis, el 59% experimentaron recurrencia de la erupción tras la reintroducción de ERLEADA.

Hipotiroidismo

En los datos combinados de dos estudios clínicos SPARTAN y TITAN aleatorizados controlados con placebo, el hipotiroidismo fue reportado por el 8% de los pacientes tratados con ERLEADA y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo, según las evaluaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) cada 4 meses. Elevaciones de la TSH ocurrieron en el 25% de los pacientes tratados con ERLEADA y en 7% de los pacientes tratados con placebo. La mediana del inicio fue en la primera evaluación agendada. No se observaron reacciones adversas Grado 3 o 4. La terapia de reemplazo tiroideo fue iniciada en el 4,9% de los pacientes tratados con ERLEADA. La terapia de reemplazo tiroideo, cuando esté clínicamente indicada, debe iniciarse o ajustarse a la dosis (ver “Interacciones con otros medicamentos”).

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el período posterior a la aprobación de ERLEADA. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis (ver “Advertencias y Precauciones”).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólisis Epidérmica Tóxica, (SJS/NET) y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**Efecto de otros medicamentos sobre ERLEADA****Inhibidores potentes del CYP2C8 y CYP3A4**

Se espera que la coadministración de un inhibidor potente del CYP2C8 o CYP3A4 aumente la exposición en el estado estacionario de las fracciones activas (suma de apalutamida no unida más la N-desmetil-apalutamida no unida ajustada en potencia). No es necesario un ajuste inicial de la dosis, sin embargo, reducir la dosis de ERLEADA en base a la tolerabilidad (ver “Posología y forma de administración”). No se espera que los inhibidores leves o moderados del CYP2C8 o CYP3A4 afecten la exposición a la apalutamida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)****Efecto de ERLEADA sobre otros medicamentos**Sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y UGT

ERLEADA es un inductor potente del CYP3A4 y CYP2C19, y un inductor débil del CYP2C9 en humanos. El uso concomitante de ERLEADA con otros medicamentos que son metabolizados principalmente por el CYP3A4, CYP2C19 o CYP2C9 puede resultar en una exposición menor a estos medicamentos. Cuando sea posible, se recomienda la sustitución de estos medicamentos, o la evaluación por pérdida de actividad si el medicamento es continuado. La administración concomitante de ERLEADA con medicamentos que son sustratos de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) puede resultar en una exposición disminuida. Se recomienda precaución si sustratos del UGT deben ser coadministrados con ERLEADA y la evaluación por pérdida de actividad (ver “Propiedades farmacológicas”).

Sustratos de P-gp, BCRP o OATP1B1

Apalutamida demostró ser clínicamente un inductor débil de la glicoproteína P (P-gp), de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). En estado estacionario, apalutamida disminuyó la exposición plasmática a fexofenadina (un sustrato de P-gp) y rosuvastatina (un sustrato de BCRP / OATP1B1). El uso concomitante de ERLEADA con medicamentos que son sustratos de la P-gp, BCRP u OATP1B1 puede provocar una menor exposición de estos medicamentos. Se recomienda precaución si sustratos de la P-gp, BCRP u OATP1B1 deben ser coadministrados con ERLEADA y evaluar la pérdida de actividad si el medicamento es continuado (ver “Propiedades farmacológicas”).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**Embarazo**Resumen de riesgos

La seguridad y eficacia de ERLEADA no ha sido establecida en mujeres. En base a hallazgos en animales y su mecanismo de acción, ERLEADA puede causar daño fetal y pérdida del embarazo cuando se lo administra a una mujer embarazada (Ver “Propiedades farmacológicas”). No hay datos disponibles del uso de ERLEADA en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado a la droga. En un estudio de reproducción animal, la administración oral de apalutamida a ratas embarazadas durante y después de la organogénesis resultó en anomalías fetales y letalidad embrionofetal a exposiciones maternas ≥ 2 veces la exposición clínica humana (AUC) a la dosis recomendada (ver “Datos”).

Datos*Datos en animales*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)**

En un estudio piloto de toxicidad en el desarrollo embriofetal en ratas, apalutamida causó toxicidad en el desarrollo cuando se la administró en dosis orales de 25, 50 o 100 mg/kg/día durante y después del período de organogénesis (días gestacionales 6-20). Los hallazgos incluyeron letalidad embriofetal (reabsorciones) a dosis >50 mg/kg/día, distancia anogenital fetal disminuida, glándula pituitaria deformada, y variaciones esqueléticas (falanges sin osificar, costillas toracolumbares cortas supernumerarias, y osificación pequeña e incompleta y/o deformada del hueso hioides) a ≥ 25 mg/kg/día. Una dosis de 100 mg/kg/día causó toxicidad materna. Las dosis evaluadas en ratas resultaron en exposiciones sistémicas (AUC) de aproximadamente 2, 4 y 6 veces la AUC en pacientes, respectivamente.

LactanciaResumen de riesgos

La seguridad y eficacia de ERLEADA no ha sido establecida en mujeres. No existen datos sobre la presencia de apalutamida o sus metabolitos en la leche humana, el efecto sobre el lactante o el efecto sobre la producción de leche.

Mujeres y hombres con potencial reproductivoAnticoncepción*Hombres*

Basado en el mecanismo de acción y hallazgos en un estudio de reproducción animal, se aconseja a los pacientes hombres en pareja con mujeres con potencial reproductivo el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de ERLEADA (ver “Uso en poblaciones específicas – Embarazo”).

Infertilidad*Hombres*

Basado en estudios en animales, ERLEADA puede afectar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo (ver “Toxicología preclínica”).

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLEADA en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 1327 pacientes que recibieron ERLEADA en los estudios clínicos, el 19% de los pacientes tenían menos de 65 años, el 41% de los pacientes tenían 65 años a 74 años, y el 40% tenían 75 años o más.

No se observaron diferencias generales en la efectividad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)**

Entre los pacientes tratados con ERLEADA (n=1073), ocurrieron reacciones adversas Grado 3-4 en el 39% de los pacientes menores de 65 años, el 41% de los pacientes de 65-74 años y el 49% de los pacientes de 75 años o mayores. Las caídas en los pacientes que recibieron ERLEADA con terapia de deprivación androgénica, fue más elevada en los pacientes de edad avanzada, ocurriendo en el 8% de los pacientes menores a 65 años, el 10% de los pacientes de 65-74 años, y el 19% de los pacientes de 75 años o mayores.

SOBREDOSIS

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de apalutamida. En caso de una sobredosis, discontinuar ERLEADA, tomar medidas generales de apoyo hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas macho, se administró apalutamida por vía oral en dosis de 5, 15 y 50 mg/kg/día. Apalutamida aumentó la incidencia de adenoma de células intersticiales de Leydig en los testículos a dosis > 5 mg/kg/día (0,2 veces la exposición humana basada en el AUC). Los hallazgos en los testículos se consideran relacionados con la actividad farmacológica de la apalutamida. Se considera que las ratas son más sensibles que los humanos a desarrollar tumores de células intersticiales de los testículos.

La administración oral de apalutamida a ratones transgénicos rasH2 machos por 6 meses no resultó en un aumento de la incidencia de neoplasmas a dosis de hasta 30 mg/kg/día.

Apalutamida no indujo mutaciones en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) y no fue genotóxico ni en la prueba de aberración cromosómica *in vitro*, ni en el ensayo de micronúcleo de médula ósea de rata *in vivo* ni en el ensayo Comet de rata *in vivo*.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas macho (hasta 26 semanas) y perros (hasta 39 semanas), se observó atrofia de la glándula prostática y vesículas seminales, aspermia/hipospermia, degeneración tubular y/o hiperplasia o hipertrofia de las células intersticiales en el sistema reproductivo, a ≥ 25 mg/kg/día en ratas (1,4 veces la exposición humana basada en AUC) y $\geq 2,5$ mg/kg/día en perros (0.9 veces la exposición humana basada en AUC).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se observó una disminución en la concentración espermática y motilidad, aumento de la morfología anormal de esperma, disminución en la copulación y tasas de fertilidad (al emparejarse con hembras no tratadas) junto con pesos reducidos de las glándulas sexuales secundarias y epidídimo después de 4 semanas de dosificación a ≥ 25 mg/kg/día (0,8 veces la exposición humana basado en el AUC). Se observó un número reducido de fetos vivos debido al aumento de pérdidas pre y/o post implantación, después de 4 semanas de la administración de 150 mg/kg/día (5,7 veces la exposición humana basado en el AUC). Los efectos en ratas macho fueron reversibles después de 8 semanas desde la última administración de apalutamida.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de ERLEADA fue establecida en dos estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo.

TITAN (NCT02489318): Cáncer de próstata metastásico, sensible a la castración (mCPSC)
TITAN fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional en el cual 1052 pacientes con mCPSC fueron aleatorizados (1:1) para recibir ERLEADA oralmente a una dosis de 240 mg una vez al día (N=525) o placebo una vez al día (N=527). Todos los pacientes en el estudio TITAN recibieron concomitantemente un análogo de la GnRH o fueron sometidos previamente a una orquiectomía bilateral. Los pacientes fueron estratificados según el score de Gleason en el diagnóstico, uso previo de docetaxel, y la región del mundo. Los pacientes con mCPSC de alto y bajo volumen fueron elegibles para el estudio. El alto volumen de la enfermedad fue definido como metástasis en las vísceras con 1 lesión ósea o la presencia de 4 o más lesiones óseas, al menos 1 de las cuales debe estar en una estructura ósea más allá de la columna vertebral y los huesos pélvicos.

Las siguientes características basales demográficas y de la enfermedad de los pacientes fueron equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 68 años (rango 43-94) y el 23% de los pacientes tenían 75 años o mayores. La distribución racial fue 68% caucásica, 22% asiática y 2% negra. El sesenta y tres por ciento (63%) de los pacientes tenía enfermedad de alto volumen y el 37% tenía enfermedad de bajo volumen. El dieciséis por ciento (16%) de los pacientes tuvieron cirugía previa, radioterapia de la próstata, o ambas. La mayoría de los pacientes tenían un score de Gleason de 8 o mayor (67%). El sesenta y ocho por ciento (68%) de los pacientes recibieron tratamiento previo con un antiandrógeno (bicalutamida, flutamida o nilutamida). Todos los pacientes, excepto uno del grupo placebo, tuvieron un puntaje de estado de desempeño del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG PS, por sus siglas en inglés) de 0 o 1 al ingresar al estudio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)

Las principales medidas de eficacia del estudio fueron la sobrevida general (SG) y la sobrevida libre de progresión radiográfica (SLPr). La sobrevida libre de progresión radiográfica fue basada en la evaluación del investigador y fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiográfica de la enfermedad o la muerte. La progresión radiográfica de la enfermedad fue definida mediante la identificación de 2 o más lesiones óseas nuevas en una exploración ósea con confirmación (criterios del Grupo de Trabajo 2 de Cáncer de Próstata) y/o progresión de la enfermedad en tejido blando.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG y la SLPr en pacientes aleatorizados a recibir ERLEADA en comparación con los pacientes aleatorizados a recibir placebo. Los resultados de SG se basan en un análisis provisional de eficacia preespecificado. Se realizó un análisis de SG actualizado al momento del análisis final del estudio cuando se observaron 405 muertes. El tiempo medio de seguimiento fue de 44 meses. Treinta y nueve por ciento de los pacientes en el grupo placebo cruzaron para recibir ERLEADA. Los resultados de eficacia de TITAN se resumen en la Tabla 5 y las Figuras 1 y 2.

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio TITAN

Criterio de valoración	ERLEADA N=525	Placebo N=527
Sobrevida general primaria^a		
Muertes (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, meses (IC del 95%) ^b	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^c	0,67 (0,51; 0,89)	
Valor p ^d	0,0053	
Sobrevida general actualizada^a		
Muertes (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediana, meses (IC del 95%) ^b	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^c	0,65 (0,53; 0,79)	
Sobrevida libre de progresión radiográfica		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, meses (IC del 95%) ^b	NE (NE, NE)	22,1 (18; 33)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^c	0,48 (0,39; 0,60)	
Valor p ^d	<0,0001	

^a El análisis provisional se basa en el 50% del número de eventos planeados para el análisis final. Alfa asignado = 0,01.

^b NE=No estimable

^c El cociente de riesgo es del modelo estratificado proporcional de riesgos. Cociente de riesgo <1 a favor de ERLEADA.

^d El valor p es de la prueba de rangos logarítmicos estratificada por score de Gleason en el diagnóstico (≤ 7 vs. >7), región (NA/UE vs. otros países) y uso previo de docetaxel (Sí vs. No).

Ref.: MT2345671/24

Reg. ISP. N° F-24971/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)**

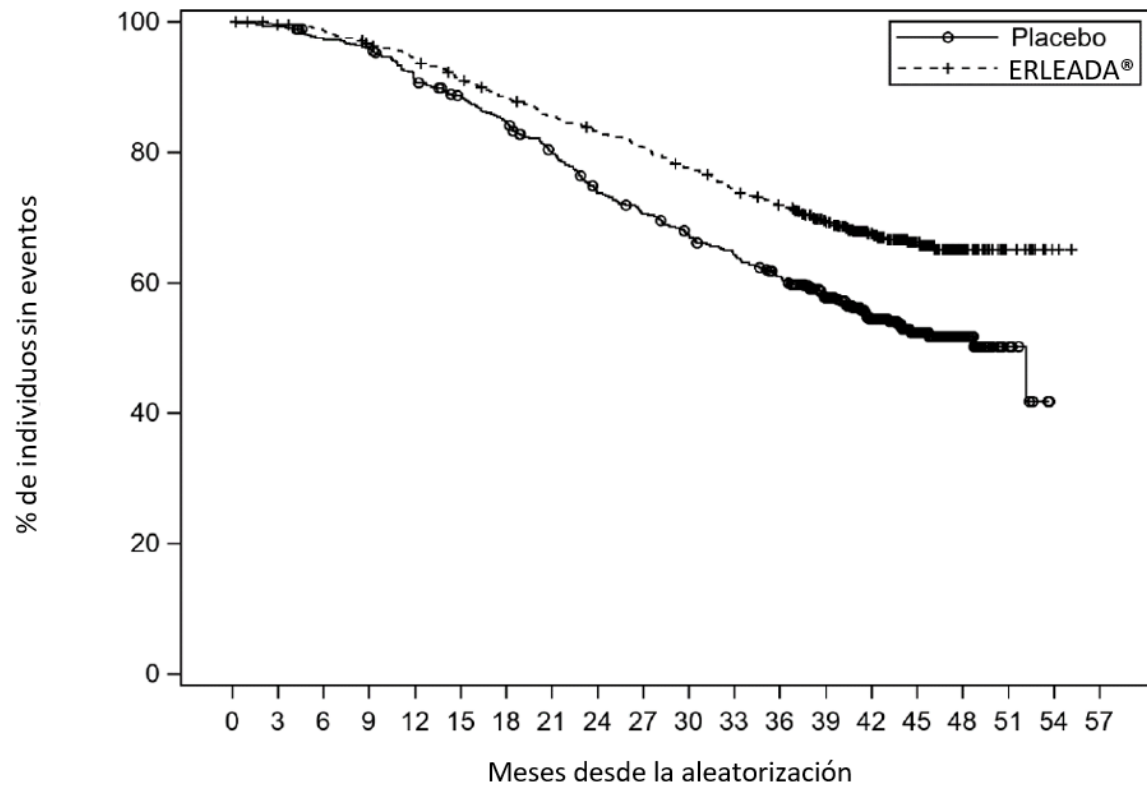
En los siguientes subgrupos de pacientes, se observó una mejoría consistente en la SLPr: volumen de la enfermedad (alto vs bajo), uso previo de docetaxel (sí o no) y score de Gleason en el diagnóstico (≤ 7 vs. > 7).

En los siguientes subgrupos de pacientes, se observó una mejoría consistente en la SG: volumen de la enfermedad (alto vs bajo) y score de Gleason en el diagnóstico (≤ 7 vs. > 7).

El tratamiento con ERLEADA resultó en un retraso estadísticamente significativo en el inicio de la quimioterapia citotóxica (CR=0,39, IC del 95% = 0,27; 0,56; $p < 0,0001$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)

Figura 1: Curva de supervivencia general (SG) actualizada de Kaplan Meier; población con mCPSC con intención de tratar (TITAN)

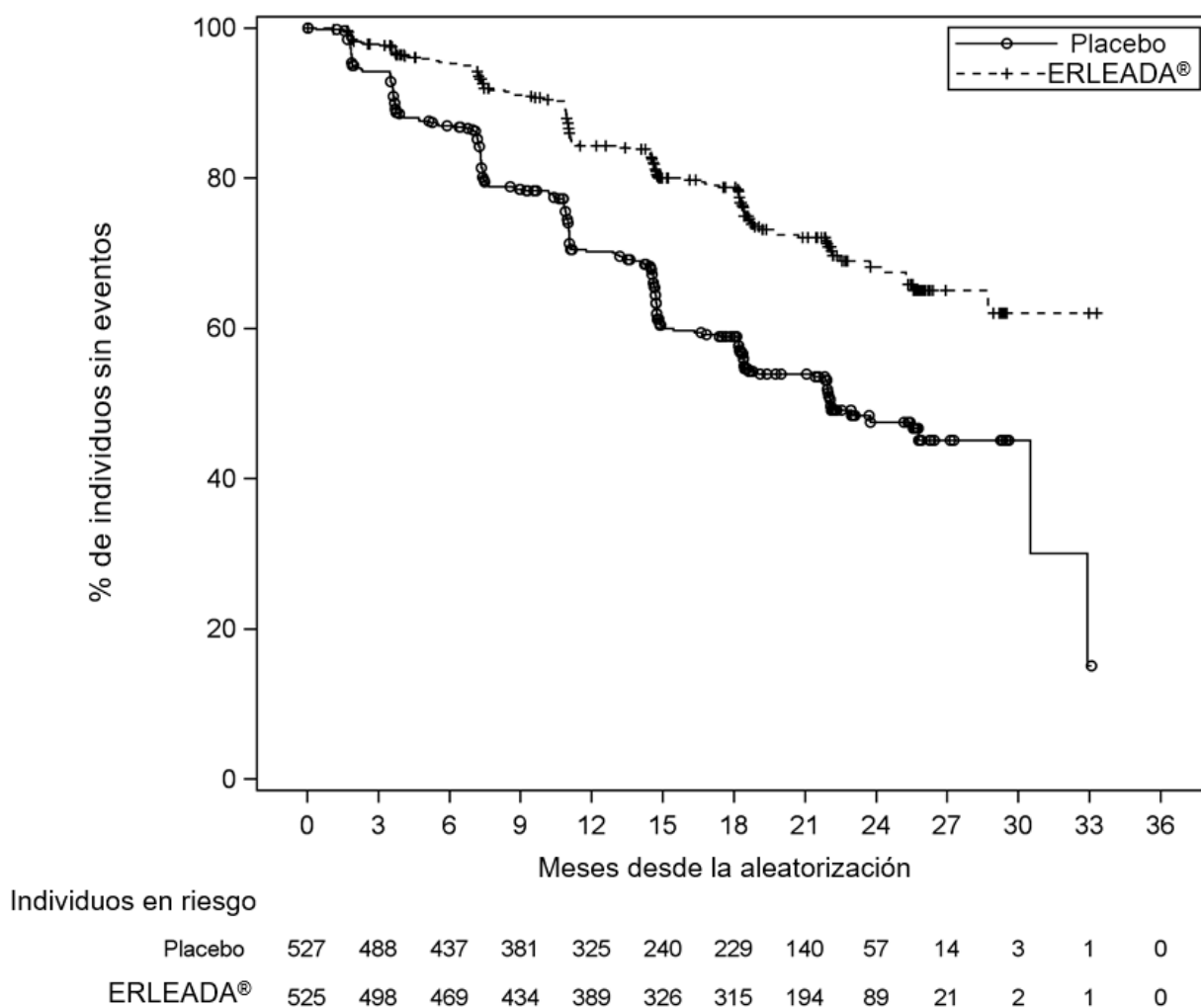


Individuos en riesgo

Placebo	527	524	510	503	474	458	436	408	374	357	339	322	301	248	181	102	43	10	0	0
ERLEADA®	525	519	513	500	489	469	452	438	425	412	394	376	362	321	227	139	52	15	3	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)

Figura 2: Curva de supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) de Kaplan Meier; población con mCPSC con intención de tratar (TITAN)



SPARTAN (NCT01946204): Cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (nmCPRC)

SPARTAN fue un estudio clínico controlado con placebo, aleatorizado (2:1), doble ciego, multicéntrico, en el cual 1207 pacientes con nmCPRC fueron aleatorizados (2:1) para recibir ERLEADA por vía oral a una dosis de 240 mg una vez al día (N = 806) o placebo una vez al día (N = 401). Todos los pacientes en el estudio SPARTAN recibieron concomitantemente un análogo de la GnRH o fueron sometidos a una orquiectomía bilateral. Los pacientes fueron estratificados según el antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés), tiempo de duplicación del PSA (PSADT, por sus siglas en inglés), el uso de agente protectores del hueso, y enfermedad locorregional. Era requisito que los pacientes tuvieran un PSADT ≤ 10 meses y confirmación de enfermedad no metastásica por una revisión central independiente ciega (BICR, por sus siglas en inglés). Los resultados de PSA eran ciegos y no fueron

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)

utilizados para la discontinuación del tratamiento. Los pacientes aleatorizados a cualquier grupo discontinuaron el tratamiento por progresión radiográfica de la enfermedad confirmada por el BICR, progresión locorregional únicamente, inicio de un nuevo tratamiento, toxicidad inaceptable o retirada.

Los siguientes datos demográficos de los pacientes y las características iniciales de la enfermedad se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 74 años (rango 48-97) y el 26% de los pacientes tenían 80 años o más. La distribución racial fue 66% caucásica, 12% asiática y 6% negra. El setenta y siete por ciento (77%) de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tuvieron cirugía previa o radioterapia de la próstata. La mayoría de los pacientes tenían un puntaje de Gleason de 7 o mayor (78%). El quince por ciento (15%) de los pacientes tenían ganglios linfáticos pélvicos <2 cm al ingresar al estudio. El setenta y tres (73%) de los pacientes recibieron tratamiento previo con un anti-andrógeno; 69% de los pacientes recibieron bicalutamida y el 10% de los pacientes recibieron flutamida. Todos los pacientes tuvieron un puntaje de estado de desempeño del Estado de Oncología Cooperativa del Este (ECOG PS, por sus siglas en inglés) de 0 o 1 al ingresar al estudio.

La medición principal de eficacia del estudio fue la sobrevida libre de metástasis (SLM), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de metástasis a distancia confirmada por el BICR, definida como nuevas lesiones óseas o de tejido blando o agrandamiento de los ganglios linfáticos sobre la bifurcación ilíaca, o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Los criterios de valoración de eficacia adicionales fueron el tiempo hasta la metástasis (TM), sobrevida libre de progresión (SLP) la cual incluyó también progresión locorregional, el tiempo hasta la progresión sintomática, sobrevida general (SG), y tiempo de inicio de quimioterapia citotóxica.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLM y SG en pacientes aleatorizados a recibir ERLEADA en comparación con los pacientes aleatorizados a recibir placebo. El resultado de eficacia principal (REP) fue avalado por las mejorías en el TM y SLP. El análisis final de SG y tiempo de inicio de quimioterapia citotóxica fue llevado a cabo 32 meses después del análisis de SLM, TM y SLP. Los resultados de eficacia de SPARTAN se resumen en la Tabla 6 y figuras 3 y 4.

Tabla 6: Resultados de eficacia del estudio SPARTAN

Criterio de valoración	ERLEADA (N=806)	Placebo (N=401)
Sobrevida libre de metástasis ^{b,c}		
Número de eventos (%)	184 (23%)	194 (48%)
Mediana, meses (IC del 95%) ^d	40,5 (NE; NE)	16,2 (15; 18)
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,28 (0,23; 0,35)	
Valor-p ^a	<0,0001	
Tiempo hasta la metástasis ^{a,b}		
Número de eventos (%)	175 (22%)	191 (48%)
Mediana, meses (IC del 95%) ^d	40,5 (NE; NE)	16,6 (15; 18)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)

Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,27 (0,22; 0,34)	
Valor-p ^a	<0,0001	
Sobrevida libre de progresión^{a,b}		
Número de eventos (%)	200 (25%)	204 (51%)
Mediana, meses (IC del 95%) ^d	40,5 (NE; NE)	14,7 (14; 18)
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,29 (0,24; 0,36)	
Valor-p ^a	<0,0001	
Sobrevida general		
Número de eventos (%)	274 (34%)	154 (38%)
Mediana, meses (IC del 95%) ^d	73,9 (6; NE)	59,9 (53; NE)
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,78 (0,64; 0,96)	
Valor-p ^a	0.0161	

^a Todos los análisis estratificados por el tiempo de duplicación del PSA, uso de agentes protectores del hueso, y estado de enfermedad locoregional.

^b Respuestas confirmadas evaluadas por BICR.

^c Progresión locoregional-única es observada en el 2,4% de los pacientes generales.

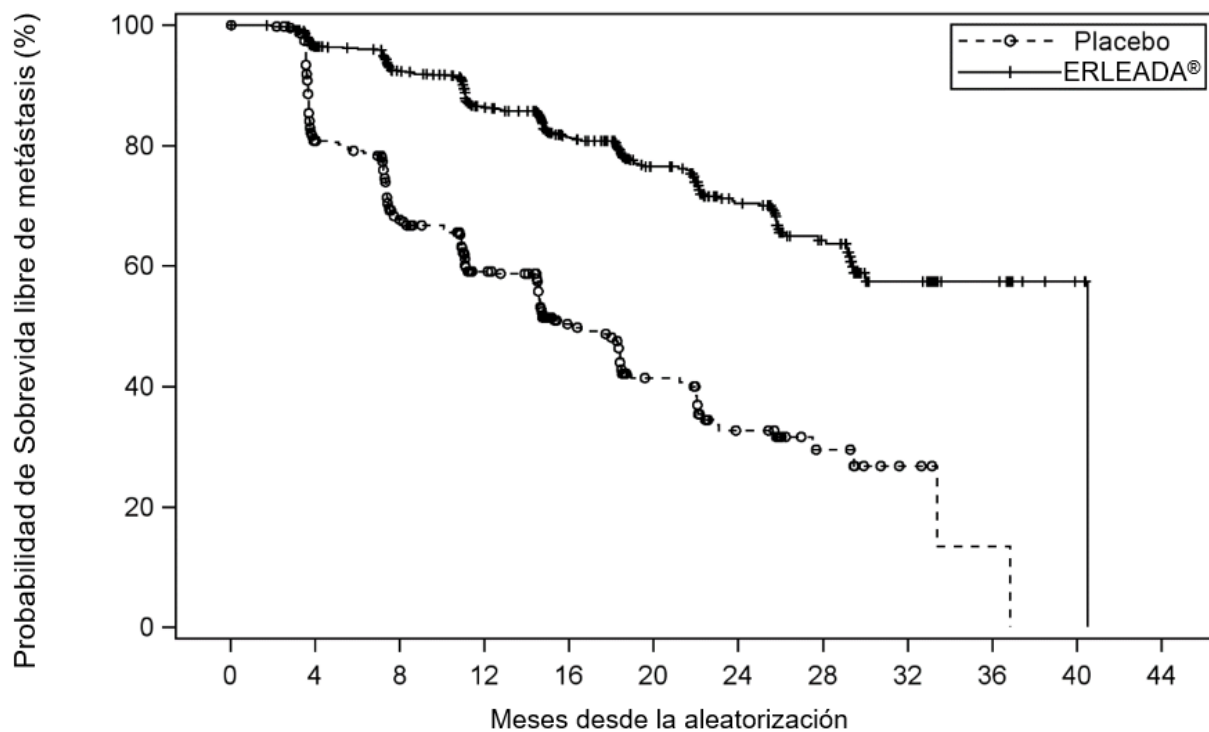
^d NE=No Estimable

Resultados consistentes para REP se observaron a lo largo de los subgrupos de pacientes incluyendo PSADT (≤ 6 meses o > 6 meses), uso previo de un agente protector del hueso (si o no), y enfermedad locorregional (N0 o N1).

El tratamiento con ERLEADA resultó en un retraso estadísticamente significativo en el inicio de la quimioterapia citotóxica [CR=0,63 (IC del 95%: 0,49; 0,81), $p=0,0002$].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)

Figura 3: Curva de sobrevida Libre de Metástasis (SLM) de Kaplan Meier en SPARTAN (nmCPRC)

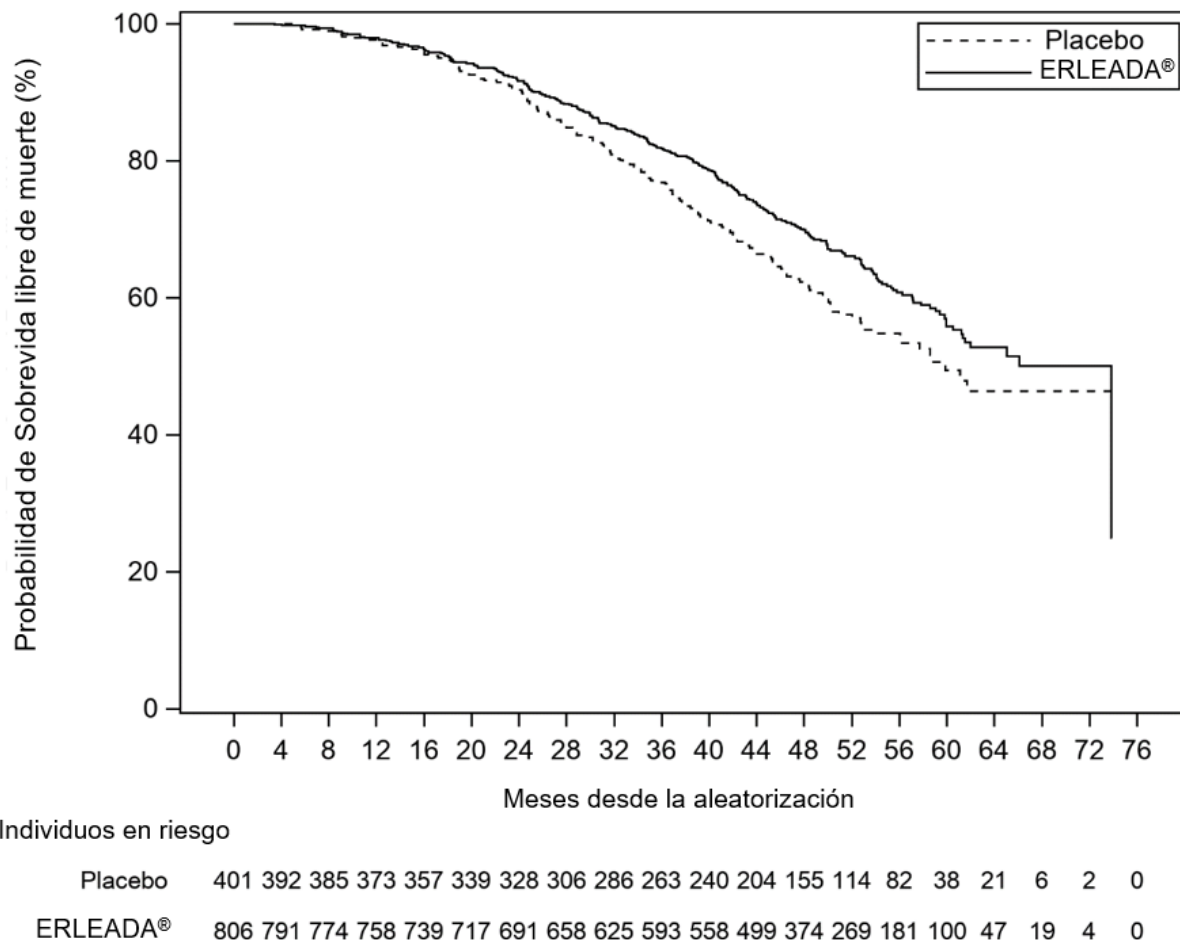


Individuos en riesgo

Placebo	401	291	220	153	91	58	34	13	5	1	0	0
ERLEADA®	806	713	652	514	398	282	180	96	36	16	3	0

Ref.: MT2345671/24 Reg. ISP. N° F-24971/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)

Figura 4: Curva de sobrevida General (SG) de Kaplan Meier en SPARTAN (nmCPRC)



PRESENTACION

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)****INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE**

Aconseje al paciente leer la Información para el Paciente aprobada.

Eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos

- Informar a los pacientes que ERLEADA ha sido asociado con eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos. Aconseje a los pacientes de buscar inmediatamente atención médica si ocurre algún síntoma sugestivo de evento cardiovascular o cerebrovascular (ver “Advertencias y precauciones”).

Caídas y fracturas

- Informar a los pacientes que ERLEADA está asociado con un aumento en la incidencia de caídas y fracturas (ver “Advertencias y precauciones”).

Convulsiones

- Informar a los pacientes que ERLEADA ha sido asociado con un aumento en el riesgo de convulsiones. Discuta las condiciones que pueden predisponer a convulsiones y los medicamentos que pueden disminuir el umbral convulsivo. Aconseje a los pacientes del riesgo de participar en cualquier actividad donde una pérdida repentina del conocimiento puede causar un daño grave a ellos u otros. Informe a los pacientes que contacten a su profesional de la salud de inmediato si experimentan convulsiones (ver “Advertencias y precauciones”).

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés)

- Informar a los pacientes de que ERLEADA se ha asociado a reacciones adversas cutáneas graves (incluyendo SJS/TEN y DRESS), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. Aconseje a los pacientes que dejen de tomar ERLEADA y que se pongan en contacto con su médico o que busquen atención médica de inmediato si experimentan signos o síntomas de SCARs (ver “Advertencias y precauciones”).

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis

- Informar a los pacientes de los riesgos de ILD/neumonitis que pueden ser mortales o poner en peligro la vida. Aconseje a los pacientes que dejen de tomar ERLEADA y se pongan en contacto con su médico o busquen atención médica inmediatamente si desarrollan síntomas respiratorios nuevos o que empeoran (ver “Advertencias y precauciones”).

Erupciones

- Informar a los pacientes que ERLEADA está asociado con erupciones y que deben informar a su profesional de la salud si desarrollan una erupción (ver “Reacciones adversas” y “Experiencia posterior a la comercialización”).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)****Posología y administración**

- Informe a los pacientes recibiendo concomitantemente terapia con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que deben mantener este tratamiento durante el curso de tratamiento con ERLEADA.
- Instruir a los pacientes a tomar su dosis a la misma hora cada día (una vez al día). ERLEADA puede ser tomado con o sin comida. Cada comprimido debe ser ingerido entero. No triturar o partir los comprimidos (Ver “Posología y forma de administración”)
- Instruir a los pacientes que no pueden tragar comprimidos enteros que sigan las instrucciones para la concentración prescrita de los comprimidos de ERLEADA para métodos alternativos de administración, incluida la administración a través de una sonda de alimentación (Ver “Posología y forma de administración”)
- Informe a los pacientes que en el evento de omisión de una dosis diaria de ERLEADA, deben tomar la dosis normal tan pronto como sea posible en el mismo día, retornando al programa habitual en el siguiente día. El paciente no debe tomar comprimidos adicionales para compensar la dosis omitida (ver “Posología y forma de administración”).

Toxicidad embrio-fetal

- Informe a los pacientes que ERLEADA puede ser dañino para el feto en desarrollo. Aconseje a los pacientes hombres con parejas mujeres con potencial reproductivo que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses posteriores a la última dosis de ERLEADA. Aconseje a los pacientes hombres sobre el uso de preservativo si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada (ver “Advertencias y precauciones”).

Infertilidad

- Aconseje a los pacientes hombres que ERLEADA puede alterar la fertilidad y no debe realizar donaciones de esperma durante la terapia y durante 3 meses posteriores a la última dosis de ERLEADA (ver “Uso en poblaciones específicas”).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Janssen Ortho LLC, State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por: Johnson & Johnson de Chile S.A. Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes. Santiago, Chile.

Reacondicionado por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2300, Quilicura, Santiago.

Distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.

Venta bajo receta simple.

Registro I.S.P N°: F-24971

Ref.: MT2345671/24

Reg. ISP. N° F-24971/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ERLEADA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60 mg
(APALUTAMIDA)**

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: InfocenterCL@its.jnj.com

Por teléfono: 800-835-161

www.janssen.com

Fecha de última revisión: Basado en FDA agosto, 2024.