



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-9239-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Noviembre de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000708-22-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000708-22-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ERLAMIDA y nombre/s genérico/s APALUTAMIDA, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 07/11/2022 09:39:59, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 07/11/2022 09:39:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 07/11/2022 09:39:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 07/11/2022 09:39:59 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 17/10/2023 15:58:51 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000708-22-1

nm

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.11.01 13:17:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



ERLAMIDA®
APALUTAMIDA 60 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

ERLAMIDA®
APALUTAMIDA 60 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

Envase con 120 comprimidos recubiertos

Cada comprimido contiene: Apalutamida 60 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C y en su envase original.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
CUIL 27250217728



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de Información para el paciente

ERLAMIDA®
APALUTAMIDA 60 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

Lea esta guía de *ERLAMIDA®* detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. Qué es *ERLAMIDA®* y para qué se utiliza?

ERLAMIDA® es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo Apalutamida.

Se usa para tratar a hombres adultos con cáncer de próstata que:

- Presenta metástasis en otras partes del cuerpo y todavía responde a tratamientos médicos o quirúrgicos que reducen el nivel de testosterona (también llamado cáncer de próstata hormonosensible).
- No presenta metástasis en otras partes del cuerpo y ya no responde al tratamiento médico o quirúrgico que reduce el nivel de testosterona (también llamado cáncer de próstata resistente a la castración).

***ERLAMIDA®* actúa** bloqueando la actividad de las hormonas llamadas andrógenos (como la testosterona). Los andrógenos pueden causar el crecimiento del cáncer. Al bloquear el efecto de los andrógenos, Apalutamida hace que las células del cáncer de próstata dejen de crecer y dividirse.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar *ERLAMIDA®*

No tome *ERLAMIDA®* si

- Es alérgico a Apalutamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Es usted mujer y está embarazada o puede quedar embarazada.

No tome este medicamento si algo de lo anterior le aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento si:

- Ha presentado alguna vez crisis epilépticas o convulsiones.
- Está tomando algún medicamento para prevenir la formación de coágulos (p. ej., warfarina, acenocumarol).
- Padece cualquier enfermedad cardíaca o de los vasos sanguíneos, incluidos problemas del ritmo cardíaco (arritmia).

-Ha desarrollado alguna vez una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y/o úlceras en la boca después de tomar Apalutamida u otros medicamentos relacionados.

Se han observado caídas en los pacientes que toman Apalutamida. Tome precauciones especiales para reducir el riesgo de caídas. Se han observado fracturas de huesos en los pacientes que toman Apalutamida.

Algunas personas han presentado un bloqueo de las arterias del corazón o las de parte del cerebro que puede causar la muerte durante el tratamiento con Apalutamida. Su médico lo vigilará para detectar signos y síntomas de problemas cardíacos o cerebrales durante el tratamiento con Apalutamida. Llame a su médico o acuda inmediatamente al centro de urgencias más cercano si tiene dolor en el pecho o molestias en reposo o con actividad, o falta de aliento, o si presenta debilidad muscular/parálisis en cualquier parte del cuerpo o dificultad para hablar durante su tratamiento con Apalutamida.

Si está tomando algún medicamento, consulte a su médico o farmacéutico para ver si se asocian a un mayor riesgo de convulsiones, hemorragia o problemas cardíacos.

Se han reportado casos de síndrome de Stevens -Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de Apalutamida. SSJ/NET puede aparecer inicialmente en el tronco como manchas rojizas en forma de blanco o parches circulares que a menudo presentan ampollas centrales. Además, pueden producirse úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos (ojos rojos e hinchados). Estas erupciones cutáneas graves a menudo van precedidas de fiebre y/o síntomas similares a los de la gripe. Las erupciones pueden progresar a descamación generalizada de la piel y complicaciones potencialmente mortales o a ser mortales. Si desarrolla una erupción grave u otro de estos síntomas cutáneos, deje de tomar Apalutamida y póngase de inmediato en contacto con su médico o busque asistencia sanitaria.

Si algo de lo anterior le aplica a usted (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de Tomar Apalutamida.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en niños ni adolescentes de menos de 18 años.

Si un niño o una persona joven toma Apalutamida de forma accidental:

-Acuda inmediatamente al hospital

-Lleve este prospecto con usted para mostrarlo al médico de urgencias.

Otros medicamentos y ERLAMIDA®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando medicamentos para:

-Reducir el nivel de lípidos en sangre (p. ej., gemfibrozilo)

-Tratar infecciones bacterianas (p. ej., moxifloxacino, claritromicina)

-Tratar infecciones por hongos (p. ej., itraconazol, ketoconazol)

-Tratar la infección por el VIH (p. ej., ritonavir, efavirenz, darunavir)

-Tratar la ansiedad (p. ej., midazolam, diazepam)

-Tratar la epilepsia (p. ej., fenitoína, ácido valproico)

-Tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (trastornos en los que hay demasiado ácido en el estómago) (p. ej., omeprazol)

-Prevenir los coágulos de sangre (p. ej., warfarina, clopidogrel, dabigatrán etexilato)

-Tratar la alergia al polen y las alergias (p. ej., fexofenadina)

-Reducir los niveles de colesterol (p. ej., "estatinas" como rosuvastatina, simvastatina)

-Tratar problemas cardíacos o reducir la tensión arterial (p. ej., digoxina, felodipino)

-Tratar problemas del ritmo cardíaco (p. ej., quinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)

- Tratar problemas de tiroides (p. ej., levotiroxina)
- Tratar la gota (p. ej., colchicina)
- Reducir el azúcar en sangre (p. ej., repaglinida)
- Tratar el cáncer (p. ej., lapatinib, metotrexato)
- Tratar la dependencia a opiáceos o el dolor (p. ej., metadona)
- Tratar enfermedades mentales graves (p. ej., haloperidol)

Si alguna de estas situaciones aplica a usted (o si no está seguro), consulte a su médico antes de tomar Apalutamida. Indique a su médico que está tomando Apalutamida si su médico quiere comenzar cualquier tratamiento nuevo. Puede ser necesario cambiar la dosis de Apalutamida o de cualquiera de los otros medicamentos que está tomando.

Embarazo y anticoncepción

Información para las mujeres

-Las mujeres embarazadas, que puedan quedar embarazadas o en período de lactancia no deben tomar Apalutamida. Apalutamida puede dañar al feto.

Información para los hombres

Siga estos consejos durante el tratamiento y hasta 3 meses después de dejarlo:

- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada: use un preservativo para proteger al feto.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer que puede quedar embarazada: use un preservativo y otro método anticonceptivo de eficacia alta.

Use anticonceptivos durante el tratamiento y hasta 3 meses después de dejarlo. Consulte a su médico si tiene alguna pregunta sobre anticoncepción. Apalutamida puede reducir la fertilidad masculina.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que este medicamento afecte a su capacidad de conducir o usar cualquier herramienta o máquina. Los efectos secundarios incluyen convulsiones. Si usted tiene riesgo mayor de convulsiones, consulte a su médico.

3. Cómo tomar ERLAMIDA®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Cuánto debe tomar de ERLAMIDA®

La dosis recomendada es de 240 mg (cuatro comprimidos de 60 mg) una vez al día.

Cómo tomar ERLAMIDA®

Tome este medicamento por vía oral.

- Puede tomar **ERLAMIDA®** con alimentos o entre las comidas.
- Trague los comprimidos enteros.

Si toma más ERLAMIDA® del que debe

Si toma más del que debe, deje de tomar Apalutamida y póngase en contacto con su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir efectos secundarios.

Si olvidó tomar ERLAMIDA®

Si olvida tomar **ERLAMIDA®**, tome la dosis habitual en cuanto se dé cuenta.

- Si olvidó tomar **ERLAMIDA®** durante todo el día, tome la dosis habitual al día siguiente.
- Si olvidó tomar **ERLAMIDA®** durante más de un día, consulte de inmediato a su médico.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ERLAMIDA®

No deje de tomar **ERLAMIDA®** sin consultar primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Deje de tomar ERLAMIDA® y busque atención médica de inmediato si nota alguno de los siguientes síntomas:

-Parches rojizos no elevados en forma de blanco o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

Efectos adversos graves

Informe de inmediato a su médico si observa alguno de los siguientes efectos adversos graves, su médico puede suspender el tratamiento:

-Crisis epiléptica o convulsión: son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas). Su médico suspenderá el tratamiento con Apalutamida si usted sufre una convulsión durante el tratamiento.

-Caídas o fracturas (huesos rotos): son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). Su médico puede hacerle un seguimiento más estrecho si usted tienes riesgo de fracturas.

-Enfermedad cardíaca, ictus o microictus: es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas). Su médico lo vigilará para detectar signos y síntomas de problemas cardíacos o cerebrales durante el tratamiento. Llame a su médico o acuda inmediatamente al centro de urgencias más cercano si tiene dolor en el pecho o molestias en reposo o con actividad, o falta de aliento, o si presenta debilidad muscular/parálisis en cualquier parte del cuerpo o dificultad para hablar durante su tratamiento con Apalutamida.

Informe de inmediato a su médico si observa alguno de los efectos adversos graves mencionados anteriormente.

Efectos secundarios incluyen

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Sentirse muy cansado
- Dolor articular
- Erupción cutánea
- Disminución del apetito
- Presión arterial alta
- Sofocos
- Diarrea
- Fracturas de huesos
- Caídas
- Pérdida de peso.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Espasmos musculares
- Picazón
- Pérdida del cabello
- Alteración del sentido del gusto
- Análisis de sangre que muestran nivel alto de colesterol en sangre
- Análisis de sangre que muestran nivel alto de un tipo grasa que se conoce como "triglicéridos" en sangre
- Enfermedad cardíaca
- Ictus o microictus causado por un flujo insuficiente de sangre en una región del cerebro
- Tiroides poco activa que puede hacerle sentirse más cansado y que le cueste arrancar por las mañanas, y en los análisis de sangre también se puede detectar una tiroides poco activa.

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Convulsión/ataque

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Resultado anormal de la actividad del corazón en un ECG (electrocardiograma).
- Parches rojizos no elevados en forma de blanco o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos, que pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe. Estas erupciones graves pueden ser potencialmente mortales (síndrome de Stevens -Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

5. Sobredosificación con ERLAMIDA® comprimidos

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de ERLAMIDA® comprimidos

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25 °C en su envase original.

7. Información adicional de ERLAMIDA® comprimidos

Composición de ERLAMIDA® comprimidos:

El principio activo es Apalutamida. Cada comprimido recubierto contiene 60 mg de Apalutamida.

- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, povidona, sodio lauril sulfato, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, magnesio estearato, opadry II beige.

Presentación de ERLAMIDA® comprimidos

Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el

Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273,
email: fvg.argentina@tuteurgroup.com o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico,
comunicate al 0800-333-3551 (Exclusivo para Argentina)
www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión:

Proyecto de Prospecto

ERLAMIDA®
APALUTAMIDA 60 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Via de administración oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **ERLAMIDA®** contiene: Apalutamida 60 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, povidona, sodio lauril sulfato, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, magnesio estearato, opadry II beige.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Terapia endócrina, antiandrógenos.
Código ATC: L02BB05

INDICACIONES

ERLAMIDA® está indicado en hombres adultos para el tratamiento del Cáncer de Próstata Resistente a la Castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar metástasis y para el tratamiento del Cáncer de Próstata Hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación androgénica (TDA).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Apalutamida es un inhibidor selectivo del receptor androgénico (RA), de administración oral, que se une directamente al dominio de unión del ligando del RA. Apalutamida evita la translocación nuclear del RA, inhibe la unión del ADN, impide la transcripción mediada por el RA y carece de actividad agonista del RA. El tratamiento con Apalutamida reduce la proliferación de las células tumorales y aumenta la apoptosis consiguiendo una potente actividad antitumoral. Uno de los principales metabolitos, N-desmetil apalutamida, demostró un tercio de la actividad de Apalutamida *in vitro*.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de la Apalutamida se han demostrado en dos estudios fase 3 aleatorizados y controlados con placebo.

Estudio Clínico 1: Cáncer de Próstata Hormonosensible metastásico (CPHSm)

El Estudio 1 fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional y multicéntrico en el que se aleatorizó (1:1) a 1052 pacientes con CPHSm a recibir Apalutamida por vía oral a una dosis de 240 mg una vez al día (N = 525) o placebo una vez al día (N = 527). Se requirió que todos los pacientes tuvieran al menos una metástasis ósea en la gammagrafía ósea con Tecnecio^{99m}. Los pacientes fueron excluidos si el sitio de metástasis se limitaba a los ganglios linfáticos o a las vísceras (p.ej., hígado o pulmón). Todos los pacientes del Estudio 1 recibieron un análogo de la GnRH concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. Alrededor del 11% de los pacientes recibieron tratamiento previo con docetaxel (máximo de 6 ciclos, última dosis ≤2 meses antes de la aleatorización y respuesta mantenida antes de la aleatorización). Los criterios de exclusión fueron metástasis cerebrales conocidas, tratamiento previo con otros antiandrógenos de última generación

(p. ej., enzalutamida), inhibidores de la CYP17 (p. ej., acetato de abiraterona), inmunoterapia (p. ej., sipuleucel-T), radiofármacos u otros tratamientos para el cáncer de próstata o antecedentes de convulsiones o trastornos que puedan predisponer a las convulsiones. Se estratificó a los pacientes según la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico, el uso previo de docetaxel y la región del mundo. En el estudio pudieron participar pacientes con CPHSm de alto y bajo volumen. La enfermedad de alto volumen se definió como metástasis viscerales y al menos una lesión ósea o al menos cuatro lesiones óseas, con al menos una lesión ósea fuera de la columna vertebral o la pelvis. La enfermedad de bajo volumen se definió como la presencia de lesiones óseas que no cumplen con la definición de alto volumen.

Los siguientes datos demográficos de los pacientes y características basales de la enfermedad estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 68 años (intervalo, 43-94) y el 23% de los pacientes tenía 75 años o más. La distribución racial fue: 68% de raza caucásica, 22% asiática y 2% de raza negra. El 63% de los pacientes presentaba enfermedad de alto volumen y el 37%, enfermedad de bajo volumen. El 16% de los pacientes se había sometido previamente a cirugía, radioterapia de la próstata o ambas. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de Gleason igual o superior a 7 (92%). El 68% de los pacientes recibió tratamiento previo con un antiandrógeno de primera generación en el contexto no metastásico. Aunque los criterios para la resistencia a la castración no se determinaron al inicio del estudio, el 94% de los pacientes mostraron una disminución en el antígeno prostático específico (PSA) desde el inicio de la TDA hasta la primera dosis de Apalutamida o placebo. Todos los pacientes, excepto uno del grupo de placebo, tenían una puntuación del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 o 1 al incorporarse al estudio. Entre los pacientes que suspendieron el tratamiento del estudio (N = 271 con placebo y N = 170 con Apalutamida), el motivo más frecuente de la suspensión en ambos grupos fue la progresión de la enfermedad. La proporción de pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico posterior fue mayor (73%) en los tratados con placebo comparado con los tratados con Apalutamida (54%).

Los principales criterios de valoración de la eficacia del estudio fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Los resultados de eficacia del Estudio 1 se resumen en la Tabla 1 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 1: Resumen de los resultados de eficacia – Población con CPHSm por intención de tratar

Variable principal	Apalutamida N = 525	Placebo N = 527
Sobrevivencia global primaria^a		
Muertes (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (IC del 95 %) ^b	0,671 (0,507, 0,890)	
Valor de p ^c	0,0053	
Sobrevivencia global actualizada^d		
Muertes (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Hazard ratio (IC del 95 %) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
Valor de p ^{c,e}	<0,0001	
Sobrevivencia libre de progresión radiológica		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
Hazard ratio (IC del 95 %) ^b	0,484 (0,391, 0,600)	
Valor de p ^c	<0,0001	

^a En base al análisis intermedio preespecificado con una mediana de seguimiento de 22 meses.

^b El hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio < 1 favorece el tratamiento activo.

^c El valor de p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico (≤ 7 frente a > 7), la región (Norteamérica/UE frente a otros países) y el uso previo de docetaxel (sí frente a no).

^d Mediana de seguimiento de 44 meses.

^e Este valor de p es nominal, en lugar de utilizarlo para pruebas estadísticas formales.

NE= No Estimado

En el análisis primario, se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SG y la SLPr en los pacientes aleatorizados a recibir Apalutamida en comparación con los pacientes aleatorizados a recibir placebo. Se llevó a cabo un análisis actualizado de la SG en el momento del análisis final del estudio cuando se observaron 405 muertes con una mediana de seguimiento de 44 meses. Los resultados de este análisis actualizado fueron consistentes con los del análisis intermedio preespecificado. Se demostró la mejoría de la SG pese a que el 39% de los pacientes del grupo placebo cruzaron al grupo de tratamiento con Apalutamida, con una mediana de tratamiento de 15 meses tras el cambio a Apalutamida.

Se observó una mejoría constante de la SLPr en todos los subgrupos de pacientes, entre ellos, los que presentaban enfermedad de alto o bajo volumen, estadio de metástasis en el momento del diagnóstico (M0 o M1), uso previo de docetaxel (sí o no), edad (< 65 , ≥ 65 , o ≥ 75 años), PSA basal superior a la mediana (sí o no) y número de lesiones óseas (≤ 10 o > 10).

Se observó una mejoría de la SG consistente en todos los subgrupos de pacientes, entre ellos, los que presentaban enfermedad de alto o bajo volumen, estadio de metástasis en el momento del diagnóstico (M0 o M1) y puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico (≤ 7 frente a > 7).

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier de la SG actualizada; población con CPHSm por intención de tratar

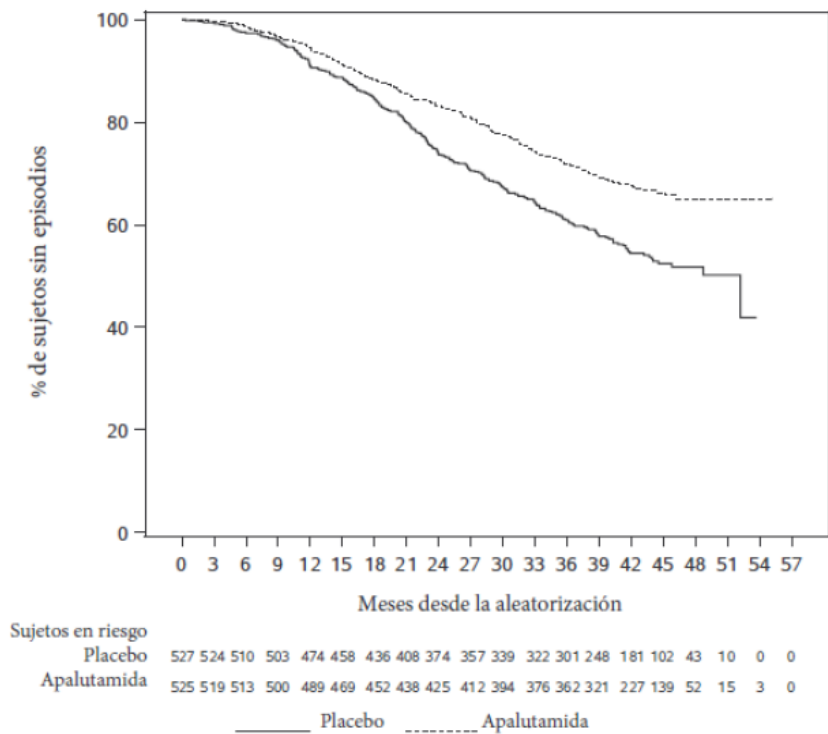
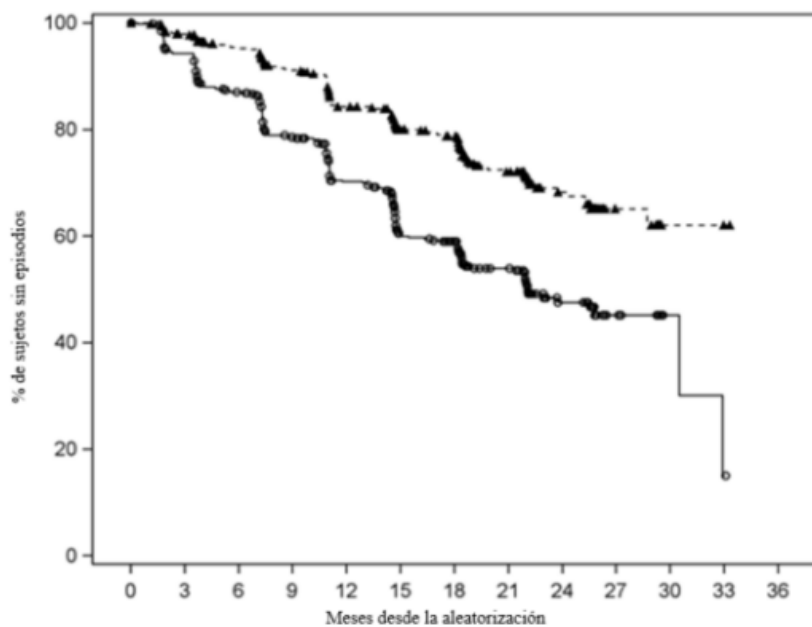


Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier de la SLPr; población con CPHSm por intención de tratar



Sujetos en riesgo													
Placebo	527	488	437	381	325	240	229	140	57	14	3	1	0
Apalutamida	525	498	469	434	389	326	315	194	89	21	2	1	0

—●— Placebo -▲- Apalutamida

El tratamiento con Apalutamida retrasó de forma estadísticamente significativa el inicio de la quimioterapia citotóxica (HR = 0,391, IC = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), lo que dio lugar a una reducción del 61 % del riesgo en los sujetos del grupo de tratamiento en comparación con el grupo de placebo.

Estudio 2: Cáncer de Próstata Resistente a la Castración no metastásico (CPRCnm)

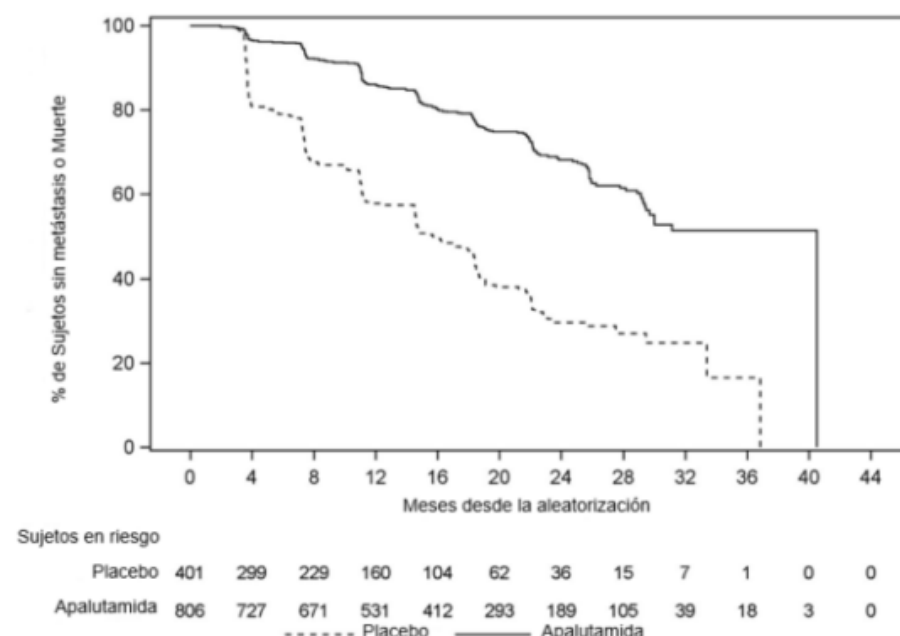
Se aleatorizó 2:1 a un total de 1207 sujetos con CPRCnm a recibir Apalutamida por vía oral a una dosis de 240 mg una vez al día en combinación con TDA (castración médica o castración quirúrgica previa) o placebo con TDA en un estudio clínico multicéntrico y doble ciego. Los sujetos que participaron presentaban un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT) ≤ 10 meses, lo que se considera como riesgo alto de metástasis inminente y de muerte por cáncer de próstata.

Todos los sujetos que no se habían sometido a castración quirúrgica recibieron TDA de forma continuada durante todo el estudio. Los resultados del PSA no se comunicaron y no se utilizaron para interrumpir el tratamiento. Los sujetos aleatorizados a cualquiera de los dos grupos continuaron en tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, que se definió mediante revisión centralizada y con enmascaramiento de las pruebas de diagnóstico por imagen (BICR), el inicio de un nuevo tratamiento, toxicidad inaceptable o abandono.

Las siguientes características demográficas de los pacientes y de la enfermedad al inicio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 74 años (intervalo: 48-97) y el 26% de los sujetos tenían 80 años o más. La distribución racial fue: 66% raza caucásica, 5,6% raza negra, 12% raza asiática y 0,2% otros. El 77% de los sujetos de ambos grupos de tratamiento se había sometido previamente a cirugía o radioterapia de la próstata. La mayoría de los sujetos tenía una puntuación en la escala Gleason de 7 o más (81%). El 15% de los sujetos presentaba ganglios linfáticos pelvianos < 2 cm al entrar en el estudio. El 73% de los sujetos había recibido tratamiento previo con un antiandrógeno de primera generación; el 69% de los sujetos había sido tratado con bicalutamida y el 10% con flutamida. Se confirmó que ninguno de los sujetos que participaba presentaba metástasis

mediante revisión centralizada y con enmascaramiento de pruebas de diagnóstico por imagen y que todos tenían una puntuación en el estado funcional del ECOG PS de 0 o 1 al entrar en el estudio. La supervivencia libre de metástasis (SLM) fue la variable principal y se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de metástasis ósea o de tejidos blandos distantes confirmada mediante BICR o la muerte por cualquier causa, lo que sucediera primero. El tratamiento con Apalutamida mejoró de forma significativa la SLM. Apalutamida redujo el riesgo relativo de metástasis a distancia o muerte un 70 % comparado con placebo (HR = 0,30; IC del 95%: 0,24; 0,36; p < 0,0001). La mediana de la SLM para Apalutamida fue de 41 meses y de 16 meses para placebo (ver Figura 3). Se observó una mejoría consistente de la SLM con Apalutamida en todos los subgrupos preespecificados, incluido edad, raza, región del mundo, afectación ganglionar, número de tratamientos hormonales previos, PSA basal, tiempo de duplicación del PSA, puntuación ECOG al inicio y el uso de terapias dirigidas al hueso.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de la SLM en el Estudio 2



Teniendo en cuenta todos los datos, los sujetos tratados con Apalutamida y TDA demostraron una mejoría significativa frente a los pacientes con TDA en monoterapia para las siguientes variables secundarias de tiempo hasta metástasis (HR = 0,28; IC del 95%: 0,23; 0,34; p < 0,0001), supervivencia libre de progresión (SLP) (HR = 0,30; IC del 95%: 0,25; 0,36; p < 0,0001); tiempo hasta progresión sintomática (HR = 0,57; IC del 95%: 0,44; 0,73; p < 0,0001); SG (HR = 0,78; IC del 95%: 0,64; 0,96; p = 0,0161) y tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica (HR = 0,63; IC del 95%: 0,49; 0,81; p = 0,0002).

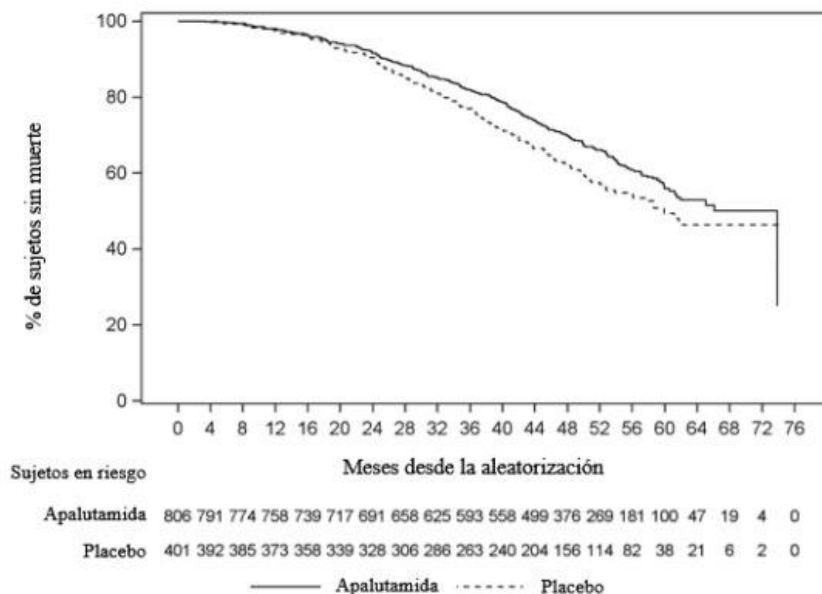
El tiempo hasta la progresión sintomática se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de un evento óseo, dolor/síntomas que requirieran iniciar un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, o progresión tumoral locorregional que requiriera radioterapia/cirugía.

Aunque el número total de eventos fue pequeño, la diferencia entre los dos brazos fue suficientemente grande como para alcanzar significación estadística. El tratamiento con Apalutamida disminuyó el riesgo de progresión sintomática en un 43% en comparación con el placebo (HR = 0,567; IC del 95%: 0,443, 0,725; p < 0,0001). La mediana del tiempo hasta la progresión sintomática no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento.

Con una mediana de seguimiento de 52 meses, los resultados mostraron que el tratamiento con Apalutamida redujo significativamente el riesgo de muerte en un 22% en comparación con el placebo

(HR = 0,784; IC del 95%: 0,643, 0,956; p bilateral = 0,0161). La mediana de la SG fue de 73,9 meses para el grupo de Apalutamida y de 59,9 meses para el grupo del placebo. Se cruzó el límite alfa predeterminado ($p \leq 0,046$) y se alcanzó la significación estadística. Esta mejora quedó demostrada teniendo en cuenta que el 19% de los pacientes del grupo del placebo recibieron Apalutamida como tratamiento subsiguiente.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de SG en el análisis final del Estudio 2



El tratamiento con Apalutamida redujo significativamente el riesgo de iniciar una quimioterapia citotóxica en un 37% en comparación con el placebo (HR = 0,629; IC del 95%: 0,489, 0,808; $p = 0,0002$) lo que demostró una mejora estadísticamente significativa para Apalutamida frente al placebo. No se alcanzó la mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

La SLP-2, definida como el tiempo hasta la muerte o la progresión de la enfermedad por PSA, progresión radiológica o sintomática durante el primer tratamiento subsiguiente o después de este, fue mayor entre los sujetos tratados con Apalutamida comparado con los tratados con placebo. Los resultados demostraron una reducción del 44% del riesgo de SLP-2 con Apalutamida frente al placebo (HR = 0,565; IC del 95%: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

No hubo efectos perjudiciales en la calidad de vida relacionada con la salud global con la adición de Apalutamida a TDA y se observó una diferencia pequeña pero no clínicamente significativa en el cambio desde la situación basal en favor de Apalutamida en el análisis de la puntuación total y las subescalas de la Evaluación Funcional del tratamiento del cáncer-Próstata (sigla en inglés, FACT-P).

FARMACOCINÉTICA

Tras la administración repetida una vez al día, la exposición a Apalutamida ($C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva de la concentración [(AUC]) aumentó de forma proporcional a la dosis en todo el rango de dosis de 30 a 480 mg. Tras la administración de 240 mg una vez al día, se alcanzó el estado estacionario de Apalutamida después de 4 semanas y la tasa de acumulación media fue 5 veces superior a la de la dosis única, aproximadamente. En estado estacionario, los valores medios (CV%) de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de Apalutamida fueron de 6 $\mu\text{g/ml}$ (28%) y 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (32%), respectivamente. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas de Apalutamida fueron bajas, con un cociente medio pico valle de

1,63. Se observó un aumento en el *clearance* aparente (CL/F) con dosis repetidas, probablemente debido a la inducción del propio metabolismo de la Apalutamida.

En estado estacionario, los CV% de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del principal metabolito activo, N-desmetil Apalutamida, fueron de 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18%) y 124 $\mu\text{g.h/ml}$ (19%), respectivamente. N-desmetil Apalutamida se caracteriza por un perfil de concentración-tiempo plano en estado estacionario con un cociente medio pico-valle de 1,27. El CV% del AUC de metabolito/medicamento original para N-desmetil Apalutamida tras la administración de dosis repetidas fue de 1,3 (21%), aproximadamente. En base a la exposición sistémica, la potencia relativa y las propiedades farmacocinéticas, N-desmetil Apalutamida probablemente contribuyó a la actividad clínica de Apalutamida.

Absorción

Después de la administración oral, la mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) fue de 2 horas (intervalo: 1 a 5 horas). La biodisponibilidad oral absoluta media es del 100%, aproximadamente, lo que indica que la Apalutamida se absorbe de manera completa tras la administración oral.

La administración de Apalutamida a sujetos sanos en condiciones de ayuno o con una comida rica en grasa no produjo cambios clínicamente relevantes en la $C_{m\acute{a}x}$ ni el AUC. La mediana del tiempo hasta la $t_{m\acute{a}x}$ se retrasó unas 2 horas con alimento.

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológico relevante, por tanto, no se espera que los fármacos reductores de ácido (p. ej., inhibidor de la bomba de protones, antagonista del receptor H_2 , antiácido) afecten a la solubilidad o la biodisponibilidad de Apalutamida.

In vitro, Apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida son sustratos de la gp-P. Dado que Apalutamida se absorbe completamente tras la administración oral, la gp-P no limita la absorción de Apalutamida y, por tanto, no se esperara que la inhibición o inducción de la gp-P afecte a la biodisponibilidad de Apalutamida.

Distribución

El volumen de distribución aparente medio en estado estacionario de Apalutamida es de 276 l, aproximadamente. El volumen de distribución de Apalutamida es superior al volumen de agua total del organismo, lo que indica su amplia distribución extravascular.

Apalutamida y N-desmetil apalutamida se unen en un 96% y un 95% a las proteínas plasmáticas, respectivamente, principalmente se unen a la albúmina sérica de forma independiente de la concentración.

Biotransformación

Tras la administración de una dosis oral única de 240 mg de Apalutamida marcada con ^{14}C , Apalutamida, el metabolito activo, N-desmetil apalutamida, y un metabolito de ácido carboxílico inactivo representaron la mayor parte de la radioactividad de ^{14}C en plasma, con el 45%, 44%, y 3%, respectivamente del total de ^{14}C -AUC.

El metabolismo es la principal vía de eliminación de Apalutamida. Se metaboliza principalmente por el CYP2C8 y el CYP3A4 para formar N-desmetil apalutamida. Apalutamida y N-desmetil apalutamida son metabolizadas a posteriori por una carboxilesterasa para formar el metabolito de ácido carboxílico inactivo. La contribución del CYP2C8 y el CYP3A4 al metabolismo de Apalutamida se estima que es del 58% y el 13% después de una dosis única, pero es de esperar que el nivel de contribución cambie en estado estacionario debido a la inducción del CYP3A4 por la Apalutamida después de la administración repetida.

Eliminación

Apalutamida, principalmente en forma de sus metabolitos, se elimina de manera principal a través de orina. Después de una única administración oral de Apalutamida radiomarcada, se recuperó el 89% de la radioactividad hasta 70 días después de la administración: el 65% se recuperó en la orina (1,2% de la dosis en forma de Apalutamida inalterada y el 2,7% en forma de N-desmetil apalutamida) y el 24% se recuperó en las heces (1,5% de la dosis en forma de Apalutamida inalterada y el 2% en forma de N-desmetil apalutamida).

El *clearance* oral aparente (CL/F) de Apalutamida es de 1,3 l/h después de una dosis única y aumenta a 2,0 l/h en estado estacionario tras la administración una vez al día. La semivida eficaz media para Apalutamida en los pacientes es de 3 días en estado estacionario, aproximadamente.

Los datos *in vitro* indican que Apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida no son sustratos de la BCRP, el OATP1B1 o el OATP1B3.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio específico de Apalutamida en insuficiencia renal. En los análisis de farmacocinética por poblaciones en base a los datos de estudios clínicos en sujetos con CPRC y en sujetos sanos, no se observaron diferencias significativas en la exposición sistémica a Apalutamida entre sujetos con insuficiencia renal previa de leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] entre 30 a 89 ml/min/1,73 m²; N=585) y los sujetos con función renal normal al inicio (TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²; N=372). Debido a la falta de datos no se ha establecido el posible efecto de la insuficiencia renal grave ni de la enfermedad renal terminal (TFGe ≤29 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

En un estudio específico sobre la insuficiencia hepática se comparó la exposición sistémica a Apalutamida y N-desmetil apalutamida en sujetos con insuficiencia hepática leve al inicio (N=8, *Child-Pugh Clase A*, puntuación media = 5,3) o insuficiencia hepática moderada (N=8, *Child-Pugh Clase B*, puntuación media = 7,6) frente a los controles sanos con función hepática normal (N=8). Después de una única dosis oral de 240 mg de Apalutamida, la razón media geométrica (GMR) del AUC y la C_{máx} de Apalutamida en sujetos con insuficiencia leve fue del 95% y el 102%, respectivamente, y la GMR del AUC y la C_{máx} de Apalutamida en sujetos con insuficiencia moderada fue del 113% y el 104%, respectivamente, comparado con los sujetos control sanos. No se dispone de datos farmacocinéticos ni clínicos respecto a Apalutamida de pacientes con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh Clase C*).

Etnia y raza

Según el análisis de la farmacocinética por poblaciones, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de Apalutamida entre blancos (caucásicos o hispanos o latinos; N=761), negros (de ascendencia africana o afroamericanos; N=71), asiáticos (no japoneses; N=58) y japoneses (N=58).

Edad

Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que la edad (intervalo: 18 a 94 años) no tiene una influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de Apalutamida.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Apalutamida se debe iniciar y supervisar por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es de 240 mg (cuatro comprimidos de 60 mg) en una sola dosis diaria por vía oral.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH_a) durante el tratamiento en pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Si se olvida una dosis, esta se debe tomar lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente. No se deben tomar comprimidos adicionales para compensar la dosis olvidada.

Si el paciente sufre una toxicidad grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir de forma temporal la administración en lugar de interrumpir de forma permanente el tratamiento hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 1 o al grado inicial, después se debe reanudar la administración a la misma dosis o a una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si está justificado. Para las reacciones adversas más frecuentes.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Se deben tomar precauciones en pacientes con insuficiencia renal grave ya que Apalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes. Si se inicia el tratamiento, se deben vigilar en los pacientes las reacciones adversas y reducir la dosis de acuerdo con la **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada previa (*clase A y B de Child-Pugh*, respectivamente).

En pacientes con insuficiencia hepática grave no se recomienda Apalutamida, ya que no se dispone de datos en esta población de pacientes y Apalutamida se elimina principalmente por vía hepática.

Población pediátrica

El uso de Apalutamida en la población pediátrica no es apropiado.

Modo de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros y se pueden tomar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas.

ADVERTENCIAS

Convulsiones

Apalutamida no está recomendado en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes, incluido, pero no limitado a, lesión cerebral subyacente, ictus reciente (durante el último año), tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales. Si se presenta una convulsión durante el tratamiento con Apalutamida, se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente. El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

En dos estudios aleatorizados (Estudios 1 y 2) se observaron convulsiones en el 0,6% de los pacientes tratados con Apalutamida y en el 0,2% de los pacientes tratados con placebo. En estos estudios se excluyeron a los pacientes con antecedentes de convulsiones o con factores predisponentes.

No hay experiencia clínica con la reinstauración del tratamiento con Apalutamida en los pacientes que han sufrido una convulsión.

Caídas y fracturas

Se han descrito caídas y fracturas en los pacientes tratados con Apalutamida. Se debe evaluar el riesgo de fracturas y caídas en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Apalutamida y se debe seguir vigilando y tratando a los pacientes según los protocolos de tratamiento establecidos y se debe valorar el uso de terapias dirigidas al hueso.

Cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos

Se han descrito casos de cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos, incluyendo episodios que causaron la muerte, en pacientes tratados con Apalutamida. La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo cardíacos/cerebrovasculares isquémicos. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos. Se deberá optimizar el manejo de los factores de riesgo, tales como la hipertensión, diabetes o dislipemia, según la práctica habitual.

Uso concomitante con otros medicamentos

Apalutamida es un potente inductor enzimático y puede reducir la eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con Apalutamida se debe realizar una

revisión de los medicamentos concomitantes. En general, se debe evitar el uso concomitante de Apalutamida con medicamentos que son sustratos sensibles de muchas enzimas o transportadores metabólicos si su efecto terapéutico es muy importante para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración conjunta de Apalutamida con warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínico. Si Apalutamida se administra de forma conjunta con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR).

Enfermedad cardiovascular reciente

En los estudios clínicos se excluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa en los últimos 6 meses, incluido angina grave/inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, acontecimientos tromboembólicos arteriales o venosos (p. ej., embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, incluidos accidentes isquémicos transitorios), o arritmias ventriculares clínicamente significativas. Por lo tanto, en estos pacientes no se ha establecido la seguridad de Apalutamida. Si se inicia el tratamiento con Apalutamida, se debe vigilar a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa para controlar los factores de riesgo, como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, u otros trastornos cardiometabólicos. Si fuera necesario, tras iniciar el tratamiento con Apalutamida se tratará a los pacientes de estos trastornos conforme a los protocolos de tratamiento establecidos.

El tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT

Antes de iniciar el tratamiento con Apalutamida, en los pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en los pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos evaluarán la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de *Torsade de pointes*.

Síndrome de Stevens -Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Se han observado notificaciones poscomercialización de SJS/NET, que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con el tratamiento con Apalutamida siendo la frecuencia “no conocida”.

Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas que pueden sugerir la presencia de SJS/NET. Si estos síntomas se observan, Apalutamida se debe retirar inmediatamente y los pacientes deben consultar con su médico inmediatamente.

El tratamiento con Apalutamida no debe ser reiniciado en ningún momento en pacientes que hayan experimentado SJS/NET mientras tomaban esta medicación y se debe considerar un tratamiento alternativo.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La eliminación de Apalutamida y la formación de su metabolito activo, N-desmetil apalutamida, está mediada por el CYP2C8 y el CYP3A4 que participan de forma similar en el estado estacionario. No se esperan cambios clínicamente importantes en la exposición global por interacción medicamentosa con inhibidores o inductores del CYP2C8 o el CYP3A4. Apalutamida es un inductor de enzimas y transportadores y puede conducir a un aumento en la eliminación de muchos medicamentos de uso común.

Posible efecto de otros medicamentos sobre la exposición a Apalutamida

Medicamentos que inhiben el CYP2C8

El CYP2C8 desempeña una función en la eliminación de Apalutamida y en la formación de su metabolito activo. En un estudio de interacción medicamentosa, la $C_{m\acute{a}x}$ de Apalutamida descendió un 21%, mientras que el AUC aumentó un 68% después de la administración conjunta de una dosis única de Apalutamida de 240 mg con gemfibrozilo (inhibidor potente del CYP2C8). Para las fracciones activas

(suma de Apalutamida más el metabolito activo ajustado por potencia), la $C_{m\acute{a}x}$ descendió un 21%, mientras que el AUC aumentó un 45%. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando Apalutamida se administra en forma conjunta con un inhibidor potente del CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo, clopidogrel) sin embargo, se debe considerar reducir la dosis de Apalutamida en función de la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados del CYP2C8 afecten a la exposición a Apalutamida.

Medicamentos que inhiben el CYP3A4

El CYP3A4 desempeña una función en la eliminación de Apalutamida y en la formación de su metabolito activo. En un estudio de interacción farmacológica, la $C_{m\acute{a}x}$ de Apalutamida descendió un 22% mientras que el AUC fue similar después de la administración conjunta de una dosis única de Apalutamida de 240 mg con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A4). Para las fracciones activas (suma de Apalutamida más el metabolito activo ajustado por potencia), la $C_{m\acute{a}x}$ descendió un 22% mientras que el AUC volvió a ser similar. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando Apalutamida se administra en forma conjunta con un inhibidor potente del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, ritonavir, claritromicina) sin embargo, se debe considerar reducir la dosis de Apalutamida en función de la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados del CYP3A4 afecten a la exposición a Apalutamida.

Medicamentos que inducen el CYP3A4 o el CYP2C8

Los efectos de los inductores del CYP3A4 o el CYP2C8 sobre la farmacocinética de Apalutamida no se han evaluado *in vivo*. En base a los resultados del estudio de interacción medicamentosa con un inhibidor potente del CYP3A4 o del CYP2C8 no se espera que los inductores del CYP3A4 o el CYP2C8 tengan efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de Apalutamida o de las fracciones activas, por lo que no es necesario ajustar la dosis cuando Apalutamida se administra en forma conjunta con inductores del CYP3A4 o el CYP2C8.

Posible efecto de Apalutamida sobre la exposición a otros medicamentos

Apalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos de uso común que son sustratos de las enzimas o de los transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser considerable, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente.

Enzimas que metabolizan fármacos

Los estudios *in vitro* demostraron que Apalutamida y N-desmetil apalutamida son inductores de moderados a potentes del CYP3A4 y el CYP2B6, son inhibidores moderados del CYP2B6 y el CYP2C8, e inhibidores leves del CYP2C9, el CYP2C19 y el CYP3A4. Apalutamida y N-desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 ni al CYP2D6 a concentraciones terapéuticamente relevantes. No se ha evaluado *in vivo* el efecto de Apalutamida sobre los sustratos del CYP2B6 y actualmente se desconoce el efecto neto. Cuando los sustratos de CYP2B6 (p. ej., efavirenz) se administran con Apalutamida, se deben vigilar las reacciones adversas y evaluar la pérdida de eficacia del sustrato, pudiéndose requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

En el ser humano, Apalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y el CYP2C19, y un inductor débil del CYP2C9. En un estudio de interacción medicamentosa en el que se utilizó una combinación de medicamentos, la administración conjunta de Apalutamida con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP dio como resultado una disminución de un 92 % del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 85 % del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19), y de un 46 % del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9). Apalutamida no provocó cambios clínicamente importantes en la exposición a sustratos del CYP2C8. El uso concomitante de Apalutamida con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A4 (p. ej., darunavir, felodipino, midazolam, simvastatina), el CYP2C19 (p. ej., diazepam, omeprazol), o el CYP2C9 (p. ej., warfarina, fenitoína) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Se recomienda sustituir estos medicamentos por otros cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se mantiene el medicamento. Si se administra con warfarina, se debe vigilar el INR durante el tratamiento con Apalutamida.

La inducción del CYP3A4 por Apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) también se puede inducir activando el receptor de pregnano X (PXR) nuclear. La administración simultánea de Apalutamida con medicamentos que son sustratos de la UGT (p. ej., levotiroxina, ácido valproico) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Cuando los sustratos de la UGT se administran en forma conjunta con Apalutamida, se debe evaluar la pérdida de eficacia del sustrato y se puede requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

Transportadores de fármacos

Se ha demostrado clínicamente que Apalutamida es un inductor débil de la glucoproteína P (gp-P), de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). En un estudio de interacción medicamentosa en el que se utilizó una combinación de medicamentos, la administración conjunta de Apalutamida con dosis orales únicas de sustratos sensibles de transportadores dio como resultado una disminución de un 30 % del AUC de fexofenadina (sustrato de la gp-P) y de un 41 % del AUC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1), pero no afectó a la C_{max}. El uso concomitante de Apalutamida con medicamentos que son sustratos de la gp-P (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina), la BCRP o el OATP1B1 (p. ej., lapatinib, metotrexato, rosuvastatina, repaglinida) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Cuando los sustratos de la gp-P, la BCRP o el OATP1B1 se administran en forma conjunta con Apalutamida, se debe evaluar la pérdida de eficacia del sustrato y se puede requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y los transportadores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) por Apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida. No se ha observado inhibición *in vitro* del transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1).

Análogo de la GnRH

En sujetos con CPHSm que recibieron acetato de leuprolide (un análogo de la GnRH), la administración conjunta con Apalutamida no tuvo un efecto aparente sobre la exposición a leuprolide en el estado estacionario.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar de forma cuidadosa el uso concomitante de Apalutamida con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir *Torsade de pointes* tales como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos (p. ej. haloperidol), etc.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si Apalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Apalutamida puede tener efectos perjudiciales en el feto en desarrollo. Los pacientes que mantengan relaciones sexuales con mujeres en edad fértil deben usar un preservativo además de otro método anticonceptivo de alta eficacia durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de Apalutamida.

Embarazo

Apalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas. En base a un estudio de reproducción animal y a su mecanismo de acción, Apalutamida puede provocar daños al feto y pérdida de embarazo cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos relativos al uso de Apalutamida en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si Apalutamida o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Apalutamida no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales indican que Apalutamida puede reducir la fertilidad en los hombres con capacidad reproductiva.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Apalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se han descrito convulsiones en pacientes que toman Apalutamida. Se debe informar de este riesgo a los pacientes a la hora de conducir o utilizar máquinas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Apalutamida demostró no ser genotóxico en una serie estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Apalutamida no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en el ratón macho transgénico (Tg.rasH2) a dosis de hasta 30 mg/kg por día, lo que sería 1,2 veces para Apalutamida y 0,5 veces para N-desmetil apalutamida, la exposición clínica (AUC) a la dosis clínica recomendada de 240 mg/día.

Es probable que el tratamiento con Apalutamida afecte a la fertilidad masculina según los resultados de estudios de toxicología a dosis repetidas que fueron consistentes con la actividad farmacológica de Apalutamida. En los estudios de toxicología a dosis repetidas en ratas y perros macho se observó atrofia, aspermia/hipospermia, degeneración y/o hiperplasia o hipertrofia del sistema reproductivo a dosis correspondientes a exposiciones iguales, aproximadamente, a la exposición en humanos según el AUC.

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se observó un descenso de la concentración y la motilidad de los espermatozoides, de la tasa de copulación y la fertilidad (al aparearse con hembras no tratadas) además de un menor peso de las glándulas sexuales secundarias y del epidídimo después de 4 semanas de administración a dosis que corresponden a exposiciones iguales, aproximadamente, a la exposición en humanos según el AUC. Los efectos sobre las ratas macho se revirtieron 8 semanas después de la última administración de Apalutamida.

En un estudio preliminar en ratas de toxicidad durante el desarrollo embrionario, Apalutamida causó toxicidad en el desarrollo cuando se administró oralmente a dosis de 25, 50 o 100 mg/kg/día durante el período de organogénesis (días de gestación 6-20). Estas dosis dieron como resultado exposiciones sistémicas aproximadas de 2, 4 y 6 veces, respectivamente, en base al AUC, la exposición en humanos con la dosis de 240 mg/día. Los hallazgos incluyeron hembras no embarazadas con 100 mg/kg/día y letalidad embrionaria (reabsorciones) a dosis ≥ 50 mg/kg/día, distancia anogenital fetal disminuida y glándula pituitaria deformada (forma más redondeada) con ≥ 25 mg/kg/día. También se observaron variaciones esqueléticas (falanges sin osificar, acortamiento de las costillas supernumerarias toracolumbares y/o anomalías del hioides) a dosis ≥ 25 mg/kg/día, sin efecto sobre el peso fetal medio.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son fatiga (26%), erupción cutánea (26 % de todos los grados y 6 % grado 3 o 4), hipertensión (22%), sofocos (18%), artralgia (17%), diarrea (16%), caídas (13%) y pérdida de peso (13%). Otras reacciones adversas importantes incluyen fracturas (11%) e hipotiroidismo (8%).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa y frecuencia ^a
--------------------------------------	--

Trastornos endócrinos	frecuentes: hipotiroidismo ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes: disminución del apetito frecuentes: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes: disgeusia, trastornos cerebrovasculares isquémicos ^c poco frecuentes: convulsiones ^d (ver ADVERTENCIAS)
Trastornos cardíacos	frecuente: cardiopatía isquémica ^e no conocida: prolongación del intervalo QT (ver las ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES)
Trastornos vasculares	muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuentes: erupción cutánea ^f frecuentes: prurito, alopecia no conocida: síndrome de Stevens - Johnson/necrólisis epidérmica tóxica ^{g,h}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	muy frecuentes: fracturas ⁱ , artralgia frecuentes: espasmo muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	muy frecuentes: fatiga
Exploraciones complementarias	muy frecuentes: pérdida de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	muy frecuentes: caída

^a Las frecuencias de las reacciones adversas presentadas están descritas en el período controlado con placebo de los ensayos clínicos

^b Incluye hipotiroidismo, hormona estimulante de la tiroides en sangre elevada, tiroxina disminuida, tiroiditis autoinmune, tiroxina libre disminuida, triyodotironina disminuida

^c Incluye accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, ictus isquémico, arterioesclerosis carotídea, estenosis carotídea, hemiparesia, infarto lagunar, ictus lagunar, infarto cerebral trombótico, encefalopatía vascular, infarto cerebeloso, infarto e isquemia cerebrales

^d Incluye mordedura de lengua

^e Incluye angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, oclusión arterial coronaria, estenosis arterial coronaria, síndrome coronario agudo, arterioesclerosis coronaria, prueba de esfuerzo cardíaco anormal, aumento de troponina, isquemia miocárdica

^f Ver "Erupción cutánea" en la "**REACCIONES ADVERSAS**"

^g Reacción adversa poscomercialización

^h Ver **ADVERTENCIAS**

ⁱ Incluye fractura de costilla, fractura de vértebra lumbar, fractura por compresión vertebral, fractura vertebral, fractura de pie, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura de vértebra torácica, fractura de miembro superior, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de pubis, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por compresión, fractura del cartilago costal, fractura de los huesos de la cara, fractura de miembro inferior, fractura osteoporótica, fractura de muñeca, fractura por avulsión, fractura de peroné, fractura de coxis, fractura de pelvis, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura por traumatismo, fractura de vértebra cervical, fractura del cuello del fémur, fractura de tibia. Ver más adelante.

Erupción cutánea

El tipo de erupción cutánea asociado a Apalutamida descrito con mayor frecuencia es macular o maculopapular. La erupción cutánea incluye erupción, erupción maculopapular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción maculosa, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, úlcera bucal, erupción pustulosa, ampolla, pápula, penfigoide, erosión de la piel,

dermatitis y erupción vesicular. Se notificaron reacciones adversas de erupción cutánea en el 26% de los pacientes tratados con Apalutamida. Se notificaron casos de erupción cutánea grado 3 (que se definen como los que afectan > 30% del área de superficie corporal [ASC]) durante el tratamiento con Apalutamida en el 6% de los pacientes.

La mediana de días hasta la aparición de la erupción cutánea fue de 83 días. La erupción se resolvió en el 78% de los pacientes, con una mediana de 78 días hasta la resolución. Los medicamentos utilizados incluyeron corticoides tópicos, antihistamínicos orales y el 19 % de los pacientes recibió corticoides sistémicos. Entre los pacientes con erupción cutánea, el tratamiento se interrumpió en el 28% y se redujo la dosis en el 14% de los pacientes. La erupción cutánea volvió a aparecer en el 59% de los pacientes a los que se les interrumpió el tratamiento. La erupción cutánea fue causa de interrupción del tratamiento con Apalutamida en el 7% de los pacientes afectados de erupción cutánea.

Caídas y fracturas

En el Estudio 2, se notificaron fracturas en el 11,7% de los pacientes tratados con Apalutamida y el 6,5% de los pacientes tratados con placebo. En ambos grupos de tratamiento, la mitad de los pacientes sufrió una caída en los 7 días previos al acontecimiento de fractura. Se notificaron caídas en el 15,6% de los pacientes tratados con Apalutamida frente al 9% de los pacientes tratados con placebo.

Cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos

En un estudio aleatorizado (Estudio 2) de pacientes con CPRCnm, se produjo cardiopatía isquémica en el 4% de los pacientes tratados con Apalutamida y en el 3% de los tratados con placebo. En un estudio aleatorizado (Estudio 1) en pacientes con CPHSm, se produjo cardiopatía isquémica en el 4% de los pacientes tratados con Apalutamida y en el 2% de los tratados con placebo. En los estudios 1 y 2, 6 pacientes (0,5%) tratados con Apalutamida y 2 pacientes (0,2%) tratados con placebo fallecieron por una cardiopatía isquémica.

En el Estudio 2, con una mediana de la exposición de 32,9 meses para Apalutamida y 11,5 meses para el placebo, se produjeron trastornos cerebrovasculares isquémicos en el 4% de los pacientes tratados con Apalutamida y en el 1% de los pacientes tratados con placebo.

En el Estudio 1 se produjeron trastornos cerebrovasculares isquémicos en una proporción similar de pacientes en los grupos de Apalutamida (1,5%) y placebo (1,5%). En los Estudios 1 y 2, 2 pacientes (0,2%) tratados con Apalutamida y ningún paciente tratado con placebo fallecieron por un trastorno cerebrovascular isquémico.

Hipotiroidismo

Se notificó hipotiroidismo en el 8% de los pacientes tratados con Apalutamida y el 2% de los pacientes tratados con placebo, en base a los análisis de hormona estimulante del tiroides (TSH) cada 4 meses. No se produjeron acontecimientos adversos grado 3 o 4. Se observó hipotiroidismo en el 30% de los pacientes que ya estaban recibiendo tratamiento reconstitutivo de la hormona tiroidea en el grupo de Apalutamida y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

En los pacientes sin tratamiento reconstitutivo de la hormona tiroidea, se observó hipotiroidismo en el 7% de los pacientes tratados con Apalutamida y en el 2% de los pacientes tratados con placebo.

Cuando esté clínicamente indicado, se debe iniciar o ajustar la dosis del tratamiento reconstitutivo de la hormona tiroidea.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis con Apalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración de Apalutamida y se deben adoptar las medidas de soporte generales hasta que la toxicidad clínica se reduzca o se resuelva. Todavía no se han observado reacciones adversas en caso de sobredosis, se espera que dichas reacciones sean similares a las reacciones adversas incluidas en la sección **REACCIONES ADVERSAS**.

Los pacientes que ingieran una dosis superior a la recomendada se deben vigilar estrechamente y recibir tratamiento de soporte adecuado.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

PRESENTACIÓN

ERLAMIDA®/APALUTAMIDA 60 mg: Envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión:



ERLAMIDA®
APALUTAMIDA 60 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

ERLAMIDA®
APALUTAMIDA 60 mg
Comprimidos recubiertos
TUTEUR

Lote:

Vencimiento:



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
CUIL 27250217728



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

14 de noviembre de 2023

DISPOSICIÓN N° 9239

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59989

TROQUELES EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000708-22-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

APALUTAMIDA 60 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

675542



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 14 DE NOVIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 9239

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59989

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ERLAMIDA

Nombre Genérico (IFA/s): APALUTAMIDA

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
APALUTAMIDA 60 mg

Excipiente (s)
LAURIL SULFATO DE SODIO 40 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 10 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 40 mg NÚCLEO 1 POVIDONA 25 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 7 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 194 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 324 mg NÚCLEO 1 ALCOHOL POLIVINILICO 4,2 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,32 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,89 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 2,19 mg CUBIERTA 1 TALCO 1,58 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,32 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 12 BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

24 BLISTER CONTENIENDO 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

10 BLISTER CONTENIENDO 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L02BB05

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Terapia endócrina, antiandrógenos.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ERLAMIDA® está indicado en hombres adultos para el tratamiento del Cáncer de Próstata Resistente a la Castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar metástasis y para el tratamiento del Cáncer de Próstata Hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación androgénica (TDA).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4207/23	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A	4207/23	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
----------------------	---------	--	----------------------------------	------------------------

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4207/23	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000708-22-1



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA