



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-65392580-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-65392580-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ERLEADA / APALUTAMIDA, Forma farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / APALUTAMIDA 60 mg; aprobada por Certificado N° 58.821.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ERLEADA / APALUTAMIDA, Forma farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / APALUTAMIDA 60 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-68060946-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-68060902-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.821, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-65392580-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.10.27 23:54:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.27 23:54:09 -03:00

ERLEADA®
APALUTAMIDA 60 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral

Industria estadounidense

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Apalutamida 60 mg.

Excipientes: succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, sílica coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo y alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado.

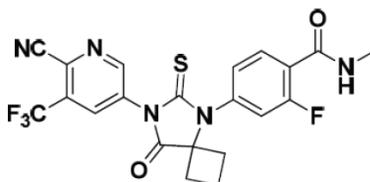
ACCIÓN TERAPÉUTICA

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).

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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

Electrofisiología cardiaca

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).

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 $C_{m\acute{a}x}$ de apalutamida fue 6,0 µg/ml (1,7) y el AUC fue de 100 µg.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 $C_{m\acute{a}x}$ y AUC para el metabolito activo principal N-desmetil apalutamida, fueron 5,9 µg/ml (1,0) y 124 µg.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

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

HA approval date:

QC: BDM

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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 ($t_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 sujetos 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 $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC. La mediana de tiempo para alcanzar $t_{m\acute{a}x}$ 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.

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.

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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 ≤ 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%, 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_{máx} y el AUC en estado estacionario del 19% y un 23%, respectivamente.

Inhibidores fuertes del CYP3A4

La C_{máx} 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_{máx}. Se estima que ketoconazol puede aumentar la C_{máx} y el AUC de la apalutamida en estado estacionario en un 38% y 51%, respectivamente. Para las fracciones activas, la C_{máx} 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_{máx} y el AUC en estado estacionario de apalutamida en un 25% y 34%, respectivamente. Para las fracciones activas, la C_{máx} 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 H₂, 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

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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.

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_{máx}.

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 orgánicas 2 (OCT2), el transportador de aniones orgánicas 3 (OAT3) y las extrusiones de múltiples fármacos y toxinas (MATEs) y no inhibe el transportador de aniones orgánicas 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 sujetos 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 (cuatro comprimidos de 60 mg) administrada por vía oral una vez al día. Ingerir los comprimidos enteros. ERLEADA® se puede tomar con o sin comida.

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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

Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad Grado ≥ 3 o un efecto adverso intolerable, suspenda la dosificación hasta que los síntomas mejoren a Grado ≤ 1 o al grado original, luego reanude con la misma dosis o con una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si está justificado.

Método alternativo de administración

Para los pacientes que tienen dificultad para tragar los comprimidos enteros, la dosis recomendada de comprimidos de ERLEADA® puede mezclarse con puré de manzana.

1. Mezclar los comprimidos enteros de ERLEADA® en 120 ml de puré de manzana revolviendo. No triturar los comprimidos.
2. Espere 15 minutos, revuelva la mezcla.
3. Espere otros 15 minutos, revuelva la mezcla hasta que los comprimidos estén dispersos (bien mezclados sin que queden trozos).
4. Con una cuchara, trague la mezcla de inmediato.
5. Enjuague el recipiente con 60 ml de agua y beba inmediatamente el contenido. Repita el enjuague con 60 ml de agua por segunda vez para asegurarse de tomar la dosis completa.

Consumir la mezcla dentro de una hora de preparación. No almacene ERLEADA® mezclada con puré de manzana (Ver “Propiedades farmacológicas, farmacocinética”).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Eventos cardiovasculares isquémicos

Ocurrieron eventos 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. 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 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y el 3% de los pacientes tratados con placebo. En un estudio aleatorizado (TITAN) de pacientes con mCPSC,

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

ocurrieron eventos cardiovasculares isquémicos en el 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y el 2% de los pacientes tratados con placebo. Durante la totalidad de los estudios SPARTAN y TITAN, 6 pacientes (0,5%) tratados con ERLEADA® y 2 pacientes (0,2%) tratados con placebo murieron por un evento cardiovascular isquémico. Los pacientes con evidencia actual de angina inestable, infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca congestiva dentro de los seis meses de la aleatorización se excluyeron 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 a 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 3% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 1% 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 2%. 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.

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.

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

HA approval date:

QC: BDM

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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.

Toxicidad embriofetal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLEADA® en mujeres. Basado en el mecanismo de acción, ERLEADA® puede causar daño fetal y pérdida del embarazo cuando se administra a una mujer embarazada (Ver “Propiedades farmacológicas”). 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”).

REACCIONES ADVERSAS

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

- Eventos cardiovasculares isquémicos (Ver “Advertencias y precauciones”)
- Fracturas (Ver “Advertencias y precauciones”)
- Caídas (Ver “Advertencias y precauciones”)
- Convulsiones (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.

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.

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

Diez pacientes (2%) 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%). 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 ≥10% en el grupo de ERLEADA® en TITAN que ocurrieron con un aumento absoluto de frecuencia ≥ 2% en comparación con placebo. La Tabla 2 muestra las anomalías de laboratorio que ocurrieron en ≥15% de los pacientes, y más frecuentemente (>5%) en el grupo de ERLEADA® en comparación con placebo.

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 generales y afecciones del lugar de administración				
Fatiga ^{1,3}	26	3	25	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia ³	17	0,4	15	0,9
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupciones ²	28	6	9	0,6
Prurito	11	<1	5	<1
Trastornos vasculares				
Sofocos	23	0	16	0
Hipertensión	18	8	16	9

¹ Incluye fatiga y astenia

² 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

³ Según los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la mayor gravedad para estos eventos es Grado 3.

Reacciones adversas adicionales de interés que ocurrieron en el 2% pero menos del 10% de los pacientes tratados con ERLEADA® incluyeron diarrea (9% contra 6% con placebo), espasmos musculares (3% contra 2% con placebo), disgeusia (3% contra 1% con placebo) e hipotiroidismo (4% contra 1% con placebo).

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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 ¹	17	3	12	2

¹No refleja valores en ayuno

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 16,9 meses (rango: 0,1 a 42 meses) en los pacientes que recibieron ERLEADA® y 11,2 meses (rango: 0,1 a 37 meses) en los pacientes que recibieron placebo.

Ocho pacientes (1%) que fueron tratados con ERLEADA® fallecieron debido a reacciones adversas. Las razones de muerte fueron infecciones (n=4), infarto de miocardio (n=3), y hemorragia cerebral (n=1). Un paciente (0,3%) tratado con placebo falleció debido a una reacción adversa por paro cardiorrespiratorio (n=1). ERLEADA® fue discontinuado debido a reacciones adversas en el 11% de los pacientes, más frecuentemente debido a erupciones (3%). 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%) en el grupo de ERLEADA® y retención urinaria (4%) 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.

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

HA approval date:

QC: BDM

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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 ^{1,4}	39	1	28	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia ⁴	16	0	8	0
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos				
Erupción ²	25	5	6	0,3
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito ⁵	12	0,1	9	0
Edema periférico ⁶	11	0	9	0
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento				
Caídas ⁴	16	2	9	0,8
Fracturas ³	12	3	7	0,8
Investigación				
Disminución de peso ⁴	16	1	6	0,3
Trastornos vasculares				
Hipertensión	25	14	20	12
Sofocos	14	0	9	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	20	1	15	0,5
Náuseas	18	0	16	0

¹ Incluye fatiga y astenia.

² 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.

³ 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 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

⁴ Según los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la mayor gravedad para estos eventos es Grado 3.

⁵ Incluye trastornos del apetito, disminución del apetito, saciedad temprana e hipofagia.

⁶ Incluye edema periférico, edema generalizado, edema, edema genital, edema peneano, inflamación periférica, edema escrotal, linfedema, inflamación y edema localizado.

Reacciones adversas adicionales clínicamente significativas ocurrieron en el 2% o más de los pacientes tratados con ERLEADA® incluyeron hipotiroidismo (8,1% contra 2% en placebo), prurito (6,2% versus 2% en placebo) y falla cardíaca (2,2% versus 1% en placebo).

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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	2	21	2
Química				
Hipercolesterolemia ¹	76	0,1	46	0
Hiperglicemia ¹	70	2	59	1
Hipertrigliceridemia ¹	67	2	49	0,8
Hipercalemia	32	2	22	0,5

¹No refleja valores en ayuno

Erupción

En los datos combinados de dos estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, la erupción asociada con ERLEADA® fue más comúnmente descrita como macular o maculopapular. 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, 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 aleatorizados controlados con placebo, el hipotiroidismo fue reportado por el 8% de los pacientes tratados con ERLEADA® y el 2% 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 primer evaluación agendada. No se observaron reacciones adversas Grado 3 o 4. La terapia de reemplazo tiroideo fue iniciada en el 5% 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”).

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólisis epidérmica tóxica.

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.

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) 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”).

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

La seguridad y eficacia de ERLEADA® no ha sido establecida en mujeres. En base al mecanismo de acción, ERLEADA® puede causar daño fetal y pérdida del embarazo (Ver “Propiedades farmacológicas”). No hay datos en humanos del uso de ERLEADA® en mujeres embarazadas. ERLEADA® no está indicado para el uso en mujeres, por lo tanto, estudios toxicológicos de desarrollo embrio-fetal en animales no fueron llevados a cabo con apalutamida.

Lactancia

Resumen 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 reproductivo

Anticoncepción

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.

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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 de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de apalutamida. 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).

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se observó una disminución en la concentración espermática y motilidad, aumento de la morfología anormal de espermia, 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.

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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.

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. Los resultados de eficacia de TITAN se resumen en la Tabla 5 y las Figuras 1 y 2.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: IGM

QC: BDM

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

Tabla 5: Resumen de resultados de eficacia – población con mCPSC con intención de tratar (TITAN)

Criterio de valoración	ERLEADA® N=525	Placebo N=527
Sobrevida general^a		
Muertes (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, meses (IC del 95%) ^d	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b	0,67 (0,51; 0,89)	
Valor p ^c	0,0053	
Sobrevida libre de progresión radiográfica		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, meses (IC del 95%) ^d	NE (NE, NE)	22,1 (18; 33)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b	0,48 (0,39; 0,60)	
Valor p ^c	<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 El cociente de riesgo es del modelo estratificado de riesgo proporcional. Cociente de riesgo <1 a favor de ERLEADA®.

^c 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).

^d NE=No estimable

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® retrasó de manera estadísticamente significativa el inicio de la quimioterapia citotóxica (CR=0,39, IC del 95% = 0,27; 0,56; $p < 0,0001$).

Specialist: CPB

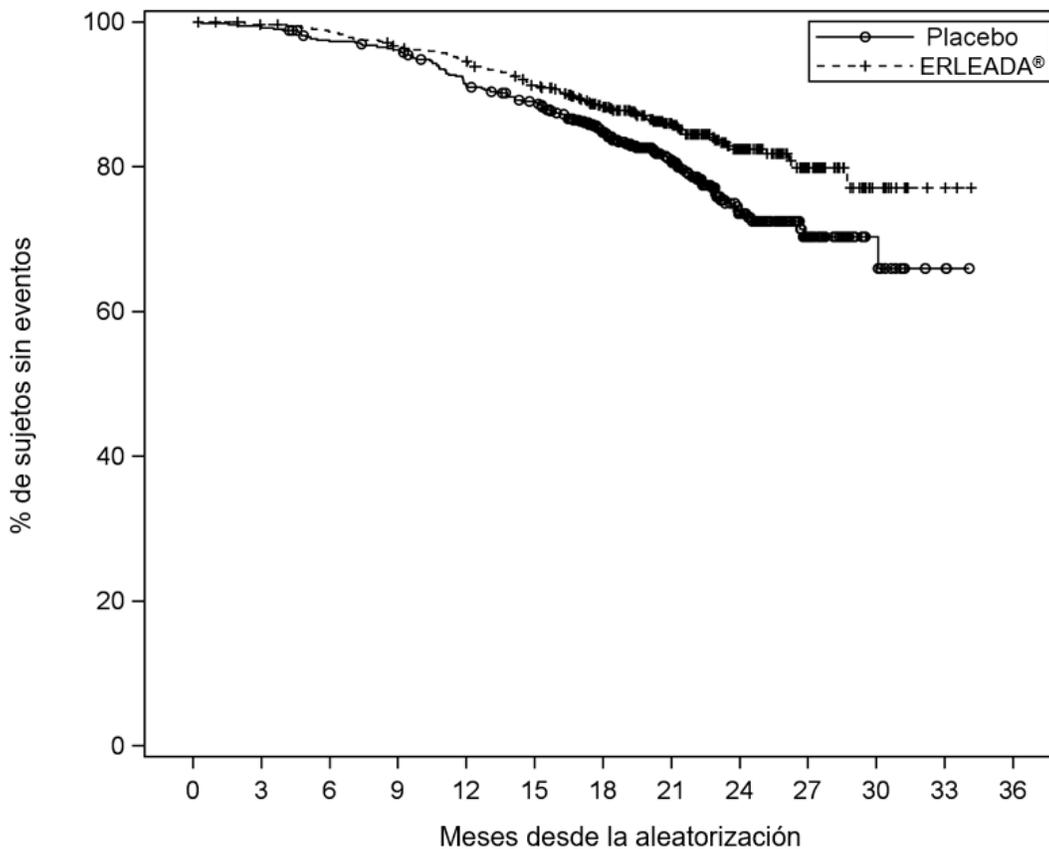
MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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



Sujetos en riesgo														
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo		527	524	509	502	473	456	387	263	142	59	16	3	0
ERLEADA®		525	519	513	500	490	467	410	289	165	60	14	3	0

Specialist: CPB

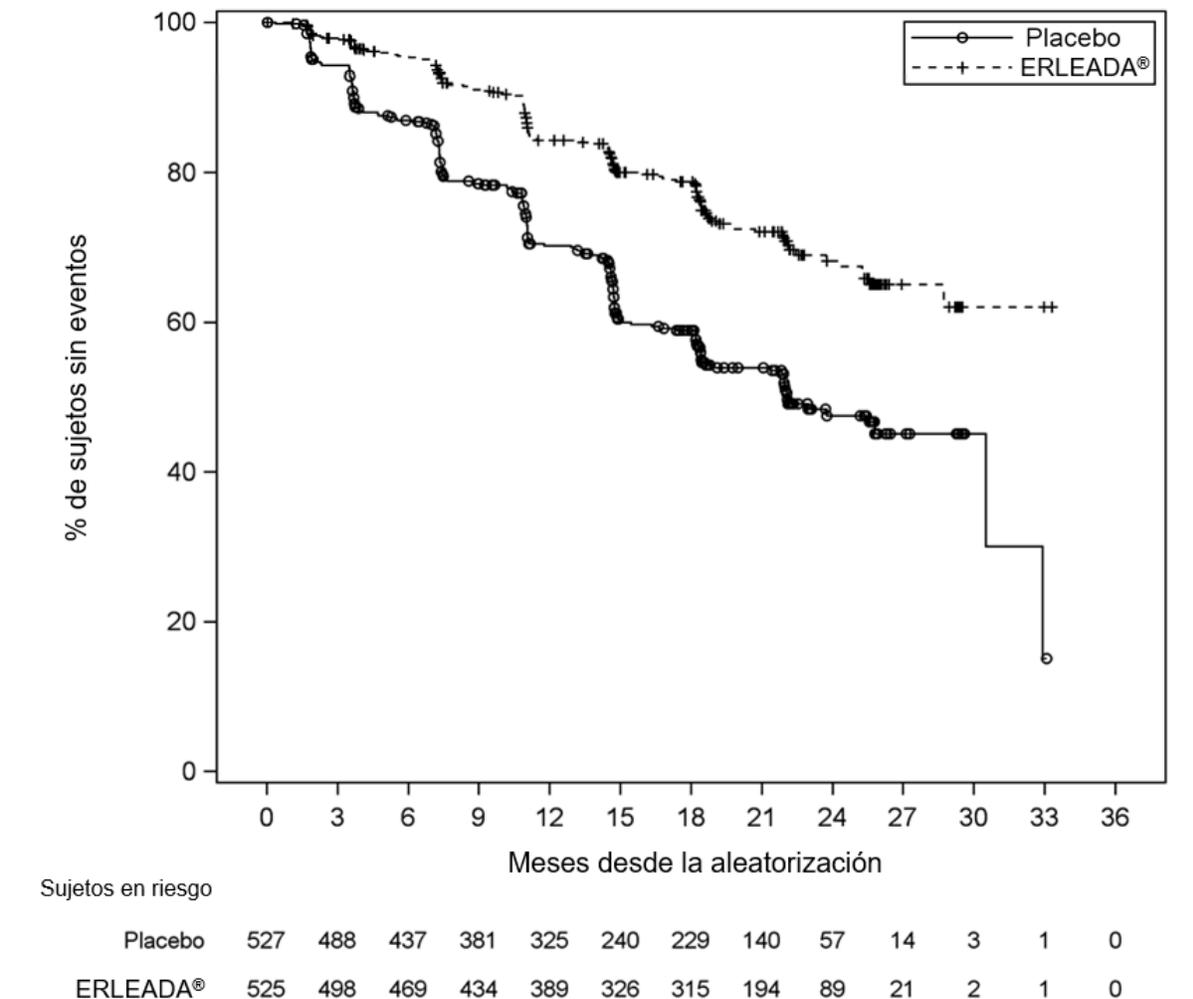
MAF revision: IGM

HA approval date:

QC: BDM

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

Figura 2: Curva de sobrevida 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), 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 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.

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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. Entre los pacientes que discontinuaron el tratamiento del estudio (N = 279 para placebo y N = 314 para ERLEADA®), una mayor proporción (80%) de los pacientes tratados con placebo recibieron terapia subsecuente en comparación con los pacientes tratados con ERLEADA® (56%). La progresión locorregional únicamente ocurrió en el 2% de los pacientes en general.

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, y sobrevida general (SG).

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLM en pacientes aleatorizados a recibir ERLEADA® en comparación con los pacientes aleatorizados a recibir placebo. Se observaron resultados consistentes en los subgrupos de pacientes incluyendo PSADT (≤ 6 meses o > 6 meses), uso previo de un agente protector del hueso (sí o no), y enfermedad locorregional (N0 o N1). El resultado de eficacia principal fue avalado por las mejorías estadísticamente significativas en el TM, SLP y el tiempo hasta la progresión sintomática. Los datos de supervivencia global (SG) no estaban maduros al momento del análisis final de SLM (24% del número requerido de eventos). Los resultados de eficacia de SLM, TM y SLP de SPARTAN se resumen en la Figura 3 y Tabla 6.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: IGM

QC: BDM

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

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

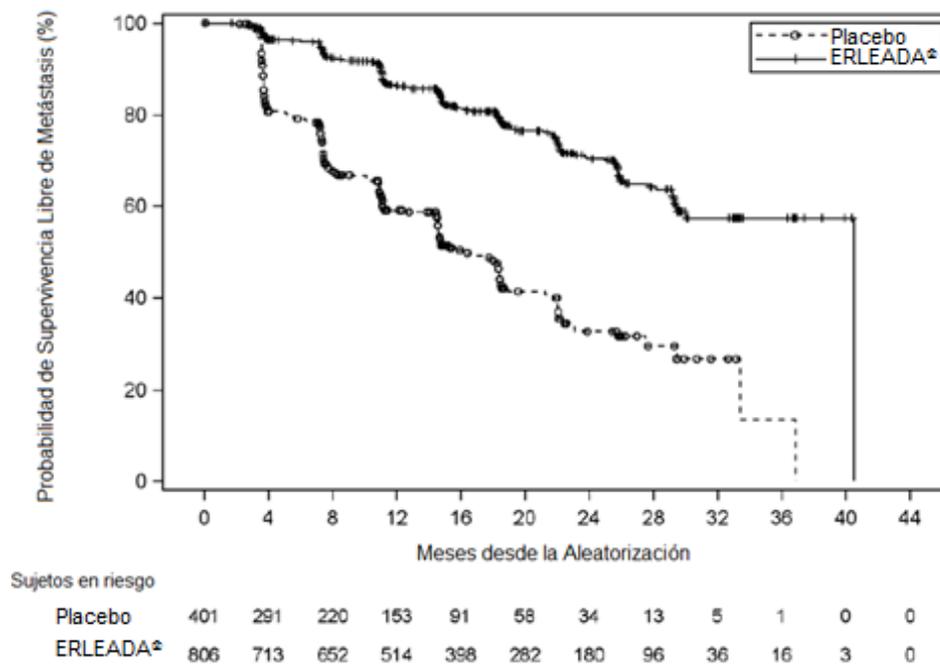


Tabla 6: Resultados de eficacia evaluados por el BICR (SPARTAN)

Criterio de valoración	Número de eventos (%)		Mediana (Meses [IC del 95%])		HR (IC del 95%) valor p (ensayo log-rank) ¹
	ERLEADA [®] (N=806)	Placebo (N=401)	ERLEADA [®]	Placebo	
Sobrevida libre de metástasis	184 (23%)	194 (48%)	40,5 (NE, NE)	16,2 (15 - 18)	0,28 (0,23 - 0,35) <0,0001
Tiempo hasta la metástasis	175 (22%)	191 (48%)	40,5 (NE, NE)	16,6 (15 - 18)	0,27 (0,22 - 0,34) <0,0001
Sobrevida libre de progresión	200 (25%)	204 (51%)	40,5 (NE, NE)	14,7 (14 - 18)	0,29 (0,24 - 0,36) <0,0001

¹ Todos los análisis estratificados por duplicación del tiempo de PSA, uso de agente ahorrador de hueso y estado de la enfermedad locorregional.

NE = no estimable

HR = cociente de riesgo (por sus siglas en inglés)

PRESENTACIONES

ERLEADA[®] (apalutamida) 60 mg, comprimidos recubiertos, son comprimidos de forma oblonga, de color ligeramente amarillento a verde grisáceo, grabado con "AR 60" en una cara.

Los comprimidos de ERLEADA[®] 60 mg están disponibles en frascos de 120 comprimidos. Cada frasco contiene desecante de sílica gel.

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original. No descartar el desecante. Proteger de la luz y la humedad.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconseje al paciente leer la Información para el Paciente aprobada.

Eventos cardiovasculares isquémicos

- Informar a los pacientes que ERLEADA® ha sido asociado con eventos cardiovasculares isquémicos. Aconseje a los pacientes de buscar inmediatamente atención médica si ocurre algún síntoma sugestivo de evento cardiovascular (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”).

Erupciones

- Informa 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”).

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.
- 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”).
- Instruir a los pacientes que tienen dificultad para tragar comprimidos enteros, que mezclen la dosis recomendada de los comprimidos ERLEADA® con puré de manzana. No triturar los

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

HA approval date:

QC: BDM

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es

comprimidos (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”).

“Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Acondicionamiento secundario alternativo por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Ruta 8, Km 63.5, Localidad de Fátima, Buenos Aires.

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Venta bajo receta archivada.

Certificado N° 58.821

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: IGM

QC: BDM

AR_APAL_TAB_PI_USPI Sep-20_V2.0+D_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-65392580 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.09 07:57:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.09 07:57:15 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ERLEADA® APALUTAMIDA 60 mg Comprimidos recubiertos

Vía oral

Industria estadounidense

Venta bajo receta archivada

¿Qué es ERLEADA®?

ERLEADA® es un medicamento de prescripción para el tratamiento del cáncer de próstata:

- que se ha diseminado a otras partes del cuerpo y que todavía responde a un tratamiento médico o quirúrgico que reduce la testosterona, o
- que no se ha diseminado a otras partes del cuerpo y que ya no responde a un tratamiento médico o quirúrgico que reduce la testosterona.

No se conoce si ERLEADA® es seguro y efectivo en mujeres.

No se conoce si ERLEADA® es seguro y efectivo en niños.

Antes de tomar ERLEADA®, informe a su profesional de la salud acerca de todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- Tiene historial de enfermedad cardíaca
 - Tiene alta presión arterial
 - Tiene diabetes
 - Tiene cantidades anormales de grasa o colesterol en sangre (dislipidemia)
 - Tiene historial de convulsiones, lesión cerebral, accidente cerebrovascular, o tumores cerebrales.
 - Está embarazada o planea quedar embarazada. ERLEADA® puede causar daño a su bebé no nacido y pérdida del embarazo (aborto)
 - Su pareja está embarazada o puede quedar embarazada.
 - Los hombres que tienen parejas mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y por 3 meses posteriores a la última dosis de ERLEADA®.
 - Los hombres deben utilizar preservativo durante la relación sexual con una mujer embarazada.
- Hable con su profesional de la salud si tiene preguntas acerca del control de los métodos anticonceptivos.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si ERLEADA® pasa a la leche materna.

Informe a su profesional de la salud acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo los medicamentos con prescripción médica y de venta libre, vitaminas, y suplementos herbales. ERLEADA® puede interactuar con otros medicamentos.

Usted no debe comenzar a tomar o suspender ningún medicamento antes de hablar con el profesional de la salud que le recetó ERLEADA®.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrársela a su profesional

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PIL_USPI Sep-20_V2.0+D_es

de la salud cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar ERLEADA®?

- Tome ERLEADA® exactamente como le indique su profesional de la salud.
- Su profesional de la salud puede modificar su dosis si es necesario.
- No suspenda la toma de su dosis prescrita de ERLEADA® sin hablar previamente con su profesional de la salud.
- Tome la dosis indicada de ERLEADA® 1 vez al día, a la misma hora cada día.
- Tome ERLEADA® con o sin comida.
- Trague el comprimido de ERLEADA® entero.
- Si usted omite una dosis de ERLEADA®, tome su dosis normal tan pronto como sea posible en el mismo día. Regrese a su programa habitual al día siguiente. Usted no debe tomar comprimidos adicionales para compensar la dosis omitida.
- Usted debe comenzar o continuar una terapia con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) durante su tratamiento con ERLEADA®, a menos que haya tenido una cirugía para disminuir la cantidad de testosterona en su cuerpo (castración quirúrgica).
- Si usted toma demasiado ERLEADA®, comuníquese con su profesional de la salud o acérquese al hospital de emergencias más cercano.

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

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

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

- Si usted es incapaz de tragar los comprimidos de ERLEADA® enteros, puede:
 - Colocar la dosis de ERLEADA® en un contenedor que contenga 120 ml de puré de manzana y mezcle. No triture los comprimidos.
 - Esperar 15 minutos, revuelva la mezcla.
 - Esperar otros 15 minutos, revuelva la mezcla hasta que los comprimidos estén bien mezclados sin que queden trozos.
 - Tragar la mezcla de inmediato usando una cuchara.
 - Enjuagar el recipiente con 60 ml de agua y tome inmediatamente el contenido.
 - Repetir el enjuague con 60 ml de agua nuevamente para asegurarse de tomar la dosis completa de ERLEADA®.
 - Consumir la mezcla de puré de manzana y el medicamento dentro de una hora de preparación. No almacene ERLEADA® mezclada con puré de manzana.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ERLEADA®?

ERLEADA® puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

- **Enfermedad cardíaca.** Obstrucción de las arterias del corazón que puede llevar a la muerte ha ocurrido en algunas personas durante el tratamiento con ERLEADA®. Su profesional de la salud va a monitorearlo por signos y síntomas de problemas cardíacos durante su tratamiento

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PIL_USPI Sep-20_V2.0+D_es

con ERLEADA®. Llame a su profesional de la salud o vaya al hospital mas cercano de inmediato si tiene dolor de pecho o malestar al descansar o con la actividad, o falta de aire durante su tratamiento con ERLEADA®.

- **Fracturas y caídas.** El tratamiento con ERLEADA®, puede causar debilitamiento de los huesos y músculos y puede aumentar el riesgo de caídas y fracturas. Han ocurrido caídas y fracturas en personas tratadas con ERLEADA®. Su profesional de la salud controlará su riesgo de caídas y fracturas durante el tratamiento con ERLEADA®.
- **Convulsiones.** El tratamiento con ERLEADA® puede aumentar el riesgo de tener una convulsión. Debe evitar actividades donde una pérdida repentina del conocimiento puede ocasionar daños graves a usted o a otros. Informe a su médico de inmediato si tiene una pérdida del conocimiento o convulsiones. Su profesional de la salud suspenderá ERLEADA® si usted tiene una convulsión durante el tratamiento.

Los efectos adversos más comunes de ERLEADA® incluyen:

- Sentirse muy cansado
- Dolor en las articulaciones
- Erupción. Avise a su profesional de la salud si tiene una erupción.
- Disminución del apetito
- Caídas
- Pérdida del peso
- Hipertensión
- Sofocos
- Diarrea
- Fracturas

ERLEADA® puede causar problemas de fertilidad en hombres, lo cual puede afectar la capacidad de procrear. Comuníquese con su profesional de la salud, si tiene dudas sobre la fertilidad. No realice donaciones de espermatozoides durante el tratamiento con ERLEADA® y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de ERLEADA®.

Informe a su profesional de la salud si tiene cualquier efecto adverso que lo molesta o no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de ERLEADA®.

Comuníquese con su profesional de la salud por consejo médico acerca de los efectos adversos.

¿Cómo debo conservar ERLEADA®?

Conservar ERLEADA® entre 15 °C y 30 °C, en su envase original. El frasco de ERLEADA® contiene un desecante para ayudar a mantener el medicamento seco (protegerlo de la humedad). No tire (descarte) el desecante. Proteger de la luz y humedad.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de ERLEADA®

En ocasiones, los medicamentos se prescriben para fines distintos a los enumerados en la información para el paciente. No utilice ERLEADA® para una condición para la cual no fue prescrito. No entregue ERLEADA® a otras personas, incluso si estos tienen los mismos síntomas que usted. Puede dañarlos.

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PIL_USPI Sep-20_V2.0+D_es

Si desea obtener más información, comuníquese con su profesional de la salud. Puede solicitarle a su profesional de la salud información sobre ERLEADA® escrita para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de ERLEADA®?

Ingrediente activo: apalutamida

Ingredientes inactivos: succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, sílica coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo y alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado.

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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 se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Acondicionamiento secundario alternativo por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Ruta 8, Km 63.5, Localidad de Fátima, Buenos Aires.

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A.

Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Venta bajo receta archivada.

Certificado N° 58.821

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

MAF revision: IGM

QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PIL_USPI Sep-20_V2.0+D_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-65392580 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.09 07:56:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.09 07:56:57 -03:00