República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-158-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 18 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-2001-000194-18-1

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2001-000194-18-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 06/07/2018 23:52:58 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-005296-18-2 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ERLEADA y nombre/s genérico/s APALUTAMIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA.

ARTICULO 2°: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF / 0 - 04/09/2018 18:39:33, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 04/09/2018 18:39:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 13/06/2018 16:53:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 13/06/2018 16:53:43 .

ARTICULO 3°: 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.

ARTICULO 4°: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5°: Establécese que la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6°: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7°: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8°: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente

Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000194-18-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.18 09:29:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.18 09:29:39 -03'00'

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Información para el Paciente

ERLEADA®
APALUTAMIDA 60 mg
Comprimidos recubiertos

Industria estadounidense

Venta bajo receta archivada

¿Qué es ERLEADA®?

ERLEADA® es un medicamento de prescripción que se utiliza para tratar a pacientes con cáncer de próstata 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 o efectivo en niños.

No tome ERLEADA® si usted:

- Está embarazada o puede quedar embarazada. ERLEADA® puede dañar a su bebé por nacer.
- Es mujer. ERLEADA® no está indicado para el uso en mujeres.

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

- Tiene historial de convulsiones, lesión cerebral, accidente cerebrovascular, o tumores cerebrales.
- Su pareja está embarazada o puede quedar embarazada. Los hombres sexualmente activos con una mujer embarazada deben utilizar un preservativo durante el tratamiento con ERLEADA® y durante los 3 meses posteriores. Si su pareja sexual puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores. Hable con su profesional de la salud si tiene preguntas acerca del control de la natalidad.

Informe a su profesional de la salud acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo los medicamentos de prescripción 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 de la salud cuando reciba un nuevo medicamento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

¿Cómo debo tomar ERLEADA®?

- Tome ERLEADA® exactamente como le indique 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 las comidas.
- Ingiera el comprimido de ERLEADA® entero.
- Su profesional de la salud puede modificar su dosis si es necesario.
- No suspenda la toma de su dosis prescripta de ERLEADA® sin antes hablar con su profesional de la salud.
- 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 gonadotrofina (GnRH) durante su tratamiento con ERLEADA®, a menos que se haya sometido a 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.
- Su profesional de la salud puede realizar pruebas sanguíneas para detectar efectos adversos.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ERLEADA®?

ERLEADA® puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

- **Caídas y fracturas.** 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®. Las caídas no fueron causadas por pérdida del conocimiento (desmayo) o convulsiones. Su profesional de la salud controlará su riesgo de caídas y fracturas durante el tratamiento con ERLEADA®.

- **Convulsiones.** Si usted toma ERLEADA®, puede estar en 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:

- Cansancio
- Presión arterial elevada
- Erupción
- Diarrea
- Náuseas
- Disminución del apetito
- Pérdida del peso
- Dolor en articulaciones
- Caídas
- Sofocos
- Lesión ósea (fractura)
- Manos, tobillos o pies hinchados

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 esperma 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.
- Conservar ERLEADA® en el 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 ERLEADA® de la luz y humedad.

Mantener ERLEADA® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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 prescripto. No entregué ERLEADA® a otras personas, incluso si estos tienen los mismos síntomas que usted. Puede dañarlos.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Importado por: JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., Mendoza 1259, (C1428DJG) Buenos Aires, ARGENTINA
Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

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.

Centro de Atención al Cliente:
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

Fecha de última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad Anónima
CUIT 30598120246
Asuntos Regulatorios

Specialist: SF
Approved date:

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_APAL_TAB_PIL_USPI Feb-18_v1.2+D_es

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

janssen | Johnson & Johnson

PROYECTO DE PROSPECTO

ERLEADA®
APALUTAMIDA 60 mg
Comprimidos recubiertos

Industria estadounidense

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Apalutamida 60 mg.
Excipientes: Núcleo: sílice anhidra coloidal, croscarmelosa sódica, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silicificada. Recubrimiento: óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio.

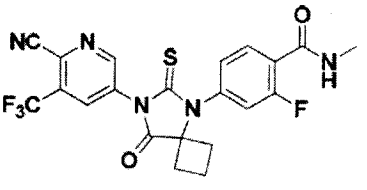
ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Anti-andrógenos, 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 $C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$. La fórmula estructural es:



INDICACIONES

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ERLEADA® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (CPRC-NM).

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.

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

Modificación de la dosis

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

CONTRAINDICACIONES

Embarazo

ERLEADA® puede causar daño fetal y potencial pérdida del embarazo (ver "Uso en poblaciones específicas").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Caídas y fracturas

Han ocurrido caídas y fracturas en pacientes recibiendo ERLEADA®. Evaluar a los pacientes por el riesgo de fractura y caídas. 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 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. Las fracturas ocurrieron en 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

Convulsiones

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

En un estudio aleatorizado (SPARTAN), dos pacientes (0,2%) tratados con ERLEADA® experimentaron una convulsión. Las convulsiones ocurrieron desde los 354 a 475 días luego del inicio de ERLEADA®. No ocurrieron convulsiones en los pacientes tratados con placebo. 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 re-administración de ERLEADA® en pacientes que han experimentado una convulsión.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Caídas y fracturas (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.

SPARTAN, un estudio clínico aleatorizado (2:1), multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, incluyó pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, no metastásico (CPRC-NM). 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 gonadotrofina (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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En general, 8 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 cardiorespiratorio (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 1 muestra reacciones adversas ocurridas en ≥ 10% en el grupo de ERLEADA® en SPARTAN, que ocurrieron con un aumento absoluto de frecuencia del 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 SPARTAN

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]	24	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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

[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 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] No existen definiciones Grado 4 para estas reacciones

[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% versus 2% en placebo), prurito (6,2% versus 2% en placebo), enfermedad isquémica cardíaca (3,7% versus 2% en placebo), y falla cardiaca (2,2% versus 1% en placebo).

Tabla 2: Anomalías de laboratorio que ocurrieron en ≥ 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

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

[1] No refleja valores en ayuno

Erupción

En SPARTAN, la erupción asociada con ERLEADA® fue más comúnmente descripto como como macular o maculo-papular. Se notificaron reacciones adversas de erupción en 24% de los pacientes tratados con

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ERLEADA® versus el 6% 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® (5%) versus placebo (0,3%).

El inicio de la erupción ocurrió a una mediana de 82 días del tratamiento con ERLEADA®. La erupción se resolvió en el 81% de los pacientes con una mediana de 60 días (rango: 2 a 709 días) desde el inicio de la erupción. Cuatro (4%) de los pacientes tratados con ERLEADA® recibieron corticosteroides sistémicos para tratar la erupción. La erupción recurrió en aproximadamente la mitad de los pacientes que fueron expuestos nuevamente a ERLEADA®.

Hipotiroidismo

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 a los 113 días. No se observaron reacciones adversas Grado 3 o 4. La terapia de reemplazo tiroideo fue iniciada en el 7% 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").

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Efecto de otros medicamentos sobre ERLEADA®

Inhibidores potentes del CYP2C8 y CYP3A4

Se espera que la co-administración 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

recomienda precaución si sustratos del UGT deben ser co-administrados 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 co-administrados con ERLEADA® y evaluar la pérdida de actividad si el medicamento es continuado (ver "Propiedades farmacológicas").

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

ERLEADA® está contraindicado para el uso en mujeres embarazadas debido a que este medicamento puede causar daño fetal y potencial pérdida del embarazo. 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. No hay datos disponibles sobre el uso de ERLEADA® en mujeres embarazadas. Basado en el mecanismo de acción, ERLEADA® puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo.

Lactancia

Resumen de riesgos

ERLEADA® no está indicado para el uso 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 803 pacientes que recibieron ERLEADA® en SPARTAN, el 87% de los pacientes tenían 65 años o más y el 49% tenían 75 años o más. Reacciones adversas de Grado 3-4 ocurrieron en el 46% (323/697) de los pacientes de 65 años o más y en el 51% (197/391) de los pacientes de 75 años o más tratados con ERLEADA® en comparación con el 35% (124/355) de los pacientes de 65 años o más y el 37% (70/187) de los pacientes de 75 años o más tratados con placebo. No se observaron diferencias generales en la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Apalutamida es un inhibidor del receptor de andrógenos (RA) que se une directamente al dominio de unión

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 estadio estacionario, después de la dosis recomendada, los valores de $C_{máx}$ 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 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

la concentración plasmática máxima ($t_{máx}$) fue de 2 horas (rango: 1 a 5 horas).

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 $C_{máx}$ y el AUC. La mediana de tiempo para alcanzar $t_{máx}$ se retrasó aproximadamente 2 horas con la comida.

Distribución

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

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

Eliminación

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

Metabolismo

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

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

Excreción

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

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la apalutamida y N-desmetil apalutamida basado en la edad (18-94 años), raza (negro, asiático no japonés, japonés),

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

insuficiencia renal leve a moderada (eGFR 30-89 ml/min/1,73m^2, estimada por la ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD, por sus siglas en inglés]), o insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B).

No se conoce el efecto potencial de la insuficiencia renal grave o la enfermedad renal en etapa terminal (eGFR $\leq$ 29 ml/min/1,73m^2, 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). Es 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) incremente 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 H_2, antiácido) afecten a la solubilidad y biodisponibilidad de apalutamida.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Drogas que afectan a los transportadores

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

Efecto de ERLEADA® sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP

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

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 orgánicos 2 (OCT2), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y las extrusiones de múltiples fármacos y toxinas (MATEs) y no inhibe el transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1). No se espera que apalutamida cause cambios clínicamente significativos en la exposición a un sustrato del OAT3.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

SPARTAN (NCT01946204) fue un estudio clínico controlado con placebo, aleatorizado (2:1), doble ciego, multicéntrico, en el cual 1207 pacientes con CPRC-NM 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 hormona liberadora de gonadotrofina (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.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 supervivencia 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), supervivencia libre de progresión (SLP) la cual incluyó también progresión locorregional, el tiempo hasta la progresión sintomática, y supervivencia 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 (si 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 1 y Tabla 3.

Figura 1: Curva de Supervivencia Libre de Metástasis (SLM) de Kaplan Meier en SPARTAN

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

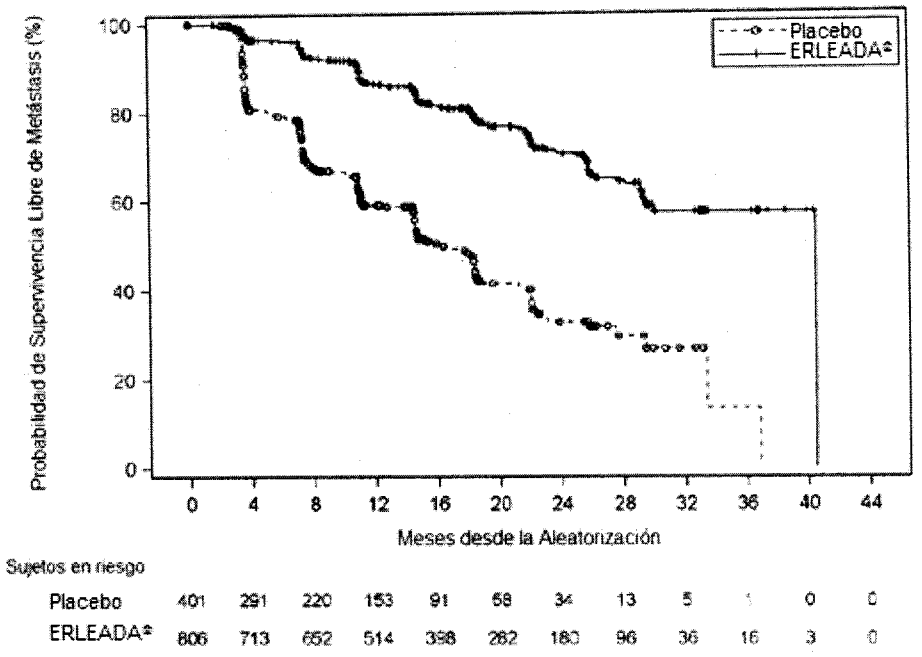


Tabla 3: Resultados de eficacia evaluados por el BICR (SPARTAN)

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	
Supervivencia libre de metástasis	184 (23%)	194 (48%)	40,51 (NE, NE)	16,20 (14,59 - 18,40)	0,28 (0,23 - 0,35) <0,0001
Tiempo hasta la metástasis	175 (22%)	191 (48%)	40,51 (NE, NE)	16,59 (14,59 - 18,46)	0,27 (0,22 - 0,34) <0,0001
Supervivencia libre de progresión	200 (25%)	204 (51%)	40,51 (NE, NE)	14,72 (14,49 - 18,37)	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

Specialist: SF

MAF revision: FCO
QC: BDM

HA approval date:

AR_APAL_TAB_PI_USPI Feb-18_v1.2+D_es

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

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.

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 gonadotrofina (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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Informe a los pacientes que en el evento de omisión de una dosis diaria de ERLEADA®, deben tomar la dosis normal tan pronto como sea posible en el mismo día, retornando al programa habitual en el siguiente día. El paciente no debe tomar comprimidos adicionales para compensar la dosis omitida (ver "Posología y forma de administración").

Toxicidad embrio-fetal

- Informe a los pacientes que ERLEADA® puede ser dañino para el feto en desarrollo. Aconseje a los pacientes que mantienen relaciones sexuales 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 "Uso en poblaciones específicas").

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"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Importado por: JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., Mendoza 1259, (C1428DJG) Buenos Aires, ARGENTINA
Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

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.

Centro de Atención al Cliente:
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Fecha de última revisión:

Specialist: SF
Janssen-Cilag Farmacéutica Sociedad Anónima
CUIT 30598120246
Asuntos Regulatorios

MAF revision: FCO
QC: BDM
Grapheo date:
AR_APAL_TAB_PI_USPI Feb-18_v1.2+D_es

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

ERLEADA®
APALUTAMIDA 60 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

120 Comprimidos Recubiertos

Industria estadounidense
Venta bajo receta archivada

Leer el prospecto adjunto antes de utilizar este medicamento.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Importado por: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.

LOTE:
VENCIMIENTO:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad
Anónima
CUIT 30598129246
Asuntos Regulatorios

Página 1 de 1

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

ERLEADA®
APALUTAMIDA 60 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

120 Comprimidos Recubiertos

Industria estadounidense

Venta bajo receta archivada

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene: Apalutamida 60 mg.
Excipientes: Núcleo: sílice anhidra coloidal, croscarmelosa sódica, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silicificada. Recubrimiento: óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio.

Leer el prospecto adjunto antes de utilizar este medicamento.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Importado por: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Mendoza 1259 – C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica-Bioquímica.

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

Acondicionamiento secundario alternativo por: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Ruta 8, Km 63.5, Localidad de Fátima, Buenos Aires.

Lote N°:_____
Vencimiento:_____

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

Janssen Cilag Farmacéutica Sociedad Anónima
CUIT 30598129246
Asuntos Regulatorios

Página 1 de 1

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

18 de septiembre de 2018

DISPOSICIÓN N° 158

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

CERTIFICADO N° 58821

TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000194-18-1

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
APALUTAMIDA 60 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	654000

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen
CUIL 27319639956

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 18 DE SEPTIEMBRE DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 158

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

CERTIFICADO N° 58821

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

Titular de especialidad medicinal: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 7034

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ERLEADA

Nombre Genérico (IFA/s): APALUTAMIDA

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

porcentual

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

Excipiente (s)
SUCCINATO ACETATO DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 180 mg NÚCLEO 1
SILICA COLOIDAL ANHIDRA 4,55 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 17,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 295,5 mg NÚCLEO 1
SILICA COLOIDAL ANHIDRA 4,55 mg NÚCLEO 2
CROSCARMELOSA SODICA 17,5 mg NÚCLEO 2
CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA 116,9 mg NÚCLEO 2
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,5 mg NÚCLEO 2
DIOXIDO DE TITANIO 4,94 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 4,24 mg CUBIERTA 1
TALCO 3,11 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,26 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI Nº77499) 0,05 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 8,4 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO CONTENIENDO 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15º C hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: CONDICIONES DE COSERVACION EN ROTULO Y PROSPECTO:

CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL. NO DESCARTAR EL DESECANTE. PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L02BB

Acción terapéutica: Antiandrógenos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ERLEADA® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (CPRC-NM).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN ORTHO LLC	STATE ROAD 933 KM 0.1, MAMEY WARD	GURABO, PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN ORTHO LLC	STATE ROAD 933 KM 0.1, MAMEY WARD.	GURABO, PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA	RUTA 8, KM 63.5, FATIMA	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
JANSSEN ORTHO LLC	STATE ROAD 933 KM 0.1, MAMEY WARD	GURABO, PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

firma digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5, FATIMA	-	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA) - ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) añosa partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000194-18-1

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-