

RESUMEN DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar ERLEADA de manera segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de ERLEADA.

ERLEADA® (apalutamide) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2018

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones, Eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos. (5.1) 09/2021
Advertencias y precauciones, Toxicidad embriofetal. (5.5) 07/2021

INDICACIONES Y MODO DE USO

ERLEADA es un inhibidor de los receptores de andrógenos indicado para el tratamiento de pacientes con las siguientes enfermedades:

- cáncer de próstata metastásico sensible a la castración. (1)
- cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. (1)

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

ERLEADA 240 mg (cuatro comprimidos de 60 mg) administrados por vía oral una vez al día. Trague los comprimidos enteros. ERLEADA se puede tomar con o sin alimentos. (2.1)

Los pacientes también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) al mismo tiempo o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral. (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 60 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ERLEADA® (apalutamide) comprimidos

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se produjeron eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos en pacientes que recibieron ERLEADA. Controle los signos y síntomas de trastornos cerebrovasculares y cardiopatía isquémica. Optimice el control de los factores de riesgo cardiovasculares. (5.1)

Se produjeron fracturas en pacientes que recibieron ERLEADA. Evalúe a los pacientes en busca de riesgo de fractura y trátelos con agentes que se fijen a los huesos de acuerdo con las pautas establecidas. (5.2)

Se produjeron caídas en pacientes que recibieron ERLEADA con una mayor incidencia en los ancianos. Evalúe a los pacientes para determinar el riesgo que corren de sufrir caídas. (5.3)

Se produjeron convulsiones en el 0.4 % de los pacientes que recibieron ERLEADA. Suspnda la administración de ERLEADA de manera permanente en pacientes que desarrollen una convulsión durante el tratamiento. (5.4)

Toxicidad embriofetal: ERLEADA puede producir daño fetal. Indique a los hombres que tengan una pareja femenina con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos. (5.5, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) son fatiga, artralgia, sarpullido, disminución del apetito, caída, pérdida de peso, hipertensión, sofocos, diarrea y fractura. (6.1)

Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Janssen Products, LP llamando al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El uso concomitante con medicamentos que son sustratos sensibles de CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, UGT, P-gp, BCRP u OATP1B1 puede provocar la pérdida de actividad de estos medicamentos. (7.2)

Consulte la sección 17 con la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 04/2022

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

2 POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Modificación de la dosis
- 2.3 Método alternativo de administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos
- 5.2 Fracturas
- 5.3 Caídas
- 5.4 Convulsiones
- 5.5 Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efecto de otros medicamentos sobre ERLEADA
- 7.2 Efecto de ERLEADA sobre otros medicamentos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones que se omitieron de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

ERLEADA está indicado para el tratamiento de pacientes con las siguientes enfermedades:

- cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC).
- cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRcnm).

2 POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de ERLEADA es 240 mg (cuatro comprimidos de 60 mg) administrada por vía oral una vez al día. Trague los comprimidos enteros. ERLEADA se puede tomar con o sin alimentos.

Los pacientes también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) al mismo tiempo o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral.

2.2 Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad mayor o igual a Grado 3 o un efecto secundario intolerable, suspenda la administración del medicamento hasta que los síntomas mejoren a una toxicidad menor o igual a Grado 1 o al grado original. Luego, reanude la administración con la misma dosis o una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si fuese seguro.

2.3 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. Revuelva y mezcle los comprimidos enteros de ERLEADA en 4 onzas (120 ml) de puré de manzana. No triture los comprimidos.
2. Espere 15 minutos y revuelva la mezcla.

- Espera otros 15 minutos y revuelva la mezcla hasta que los comprimidos estén bien mezclados y no queden trozos.
- Trague la mezcla de inmediato con una cuchara.
- Enjuague el recipiente con 2 onzas (60 ml) de agua y beba el contenido de inmediato. Repita el enjuague con 2 onzas (60 ml) de agua una vez más para asegurarse de tomar la dosis completa.

Consuma la mezcla dentro de una hora de su preparación. No almacene ERLEADA mezclado con puré de manzana [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos (60 mg): comprimidos recubiertos, de formas oblonga y de color ligeramente amarillento a verde grisáceo, con la leyenda "AR 60" en un lado.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos

Ocurrieron eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos, incluidos eventos que causaron la muerte, en pacientes que recibieron ERLEADA. Controle los signos y síntomas de la cardiopatía isquémica y los trastornos cerebrovasculares. Optimice el control de los factores de riesgo cardiovasculares como, por ejemplo, hipertensión, diabetes o dislipidemia. Considere suspender la administración de ERLEADA para eventos de Grado 3 y 4.

En un estudio aleatorizado (SPARTAN) de pacientes con CPRcnm, se produjeron eventos cardiovasculares isquémicos en el 3.7 % de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 2 % de los pacientes tratados con placebo. En un estudio aleatorizado (TITAN) en pacientes con mCSPC, se produjeron eventos cardiovasculares isquémicos en el 4.4 % de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 1.5 % de los pacientes tratados con placebo. En los estudios SPARTAN y TITAN, 4 pacientes (0.3 %) tratados con ERLEADA y 2 pacientes (0.2 %) tratados con placebo murieron a causa de un evento cardiovascular isquémico.

En el estudio SPARTAN, se produjeron eventos cerebrovasculares en el 2.5 % de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 1 % de los pacientes tratados con placebo [consulte *Reacciones adversas* (6.1)]. En el estudio TITAN, se produjeron eventos cerebrovasculares en el 1.9 % de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 2.1 % de los pacientes tratados con placebo. En los estudios SPARTAN y TITAN, 3 pacientes (0.2 %) tratados con ERLEADA y 2 pacientes (0.2 %) tratados con placebo murieron por un evento cardiovascular.

Se excluyó de los estudios SPARTAN y TITAN a los pacientes con antecedentes de angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio dentro de los seis meses posteriores a la aleatorización.

5.2 Fracturas

Se produjeron fracturas en pacientes que recibieron ERLEADA. Evalúe a los pacientes para determinar el riesgo que corren de sufrir fracturas. Haga un seguimiento y controle a los pacientes con riesgo de sufrir fracturas de acuerdo con las pautas de tratamiento establecidas y considere el uso de agentes que se fijan a los huesos.

En un estudio aleatorizado (SPARTAN) de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, se produjeron fracturas en el 12 % de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 7 % de los pacientes tratados con placebo. Se produjeron fracturas de Grado 3–4 en el 2.7 % de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 0.8 % de los pacientes tratados con placebo. El tiempo medio del inicio de la fractura fue de 314 días (rango: 20 a 953 días) para pacientes tratados con ERLEADA. En el estudio SPARTAN, no se realizaron evaluaciones de rutina de la densidad ósea ni el tratamiento de la osteoporosis con agentes que se fijan a los huesos.

En un estudio aleatorizado (TITAN) de pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración, se produjeron fracturas en el 9 % de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 6 % de los pacientes tratados con placebo. Las fracturas de Grado 3–4 fueron similares en ambos grupos con un resultado del 1.5 %. El tiempo medio del inicio de la fractura fue de 56 días (rango: 2 a 111 días) para pacientes tratados con ERLEADA. En el estudio TITAN, no se realizaron evaluaciones de rutina de la densidad ósea ni el tratamiento de la osteoporosis con agentes que se fijan a los huesos.

5.3 Caídas

Se produjeron caídas en pacientes que recibieron ERLEADA, con mayor frecuencia en ancianos [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.5)]. Evalúe a los pacientes para determinar el riesgo que corren de sufrir caídas.

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

5.4 Convulsiones

Se produjeron convulsiones en pacientes que recibieron ERLEADA. Suspenda la administración de ERLEADA de manera permanente en pacientes que desarrollen una convulsión durante el tratamiento. Se desconoce si los medicamentos antiepilépticos evitarán que se produzcan convulsiones al tomar ERLEADA. Informe a los pacientes sobre el riesgo de tener convulsiones mientras reciben ERLEADA y de participar en cualquier actividad en la que la pérdida repentina del conocimiento podría causarles daño a sí mismos o a otros.

En dos estudios aleatorizados (SPARTAN y TITAN), cinco pacientes (0.4 %) tratados con ERLEADA y un paciente tratado con placebo (0.1 %) experimentaron convulsiones. La convulsión se produjo entre 159 y 650 días después del inicio de ERLEADA. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de convulsiones, factores que predisponen a sufrir convulsiones o que reciben medicamentos que se sabe que disminuyen el umbral convulsivo o inducen convulsiones. No hay experiencia clínica en volver a administrar ERLEADA a pacientes que sufrieron una convulsión.

5.5 Toxicidad embriofetal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLEADA en mujeres. Según los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, ERLEADA puede causar daños en el feto y pérdida del embarazo si se suministra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración por vía oral de apalutamide a ratas preñadas durante y después de la organogénesis dio como resultado anomalías fetales y letalidad embriofetal con exposiciones maternas ≥ 2 veces la exposición clínica humana (AUC) a la dosis recomendada. Indique a los hombres que tengan una pareja femenina con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de ERLEADA [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3) y *Farmacología clínica* (12.1)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones se analizan más detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].
- Fracturas [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].
- Caídas [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)].
- Convulsiones [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes (≥ 10 %) que ocurrieron con más frecuencia en los pacientes tratados con ERLEADA (≥ 2 % con placebo) de los ensayos clínicos controlados con placebo aleatorizados (TITAN y SPARTAN) fueron fatiga, artralgia, sarpullido, disminución del apetito, caída, pérdida de peso, hipertensión, sofocos, diarrea y fractura.

Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC)

TITAN, un estudio clínico aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, inscribió a pacientes que tenían mCSPC. En este estudio, los pacientes recibieron ERLEADA en una dosis de 240 mg al día o placebo. Todos los pacientes del estudio TITAN recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. La duración mediana de la exposición fue de 20 meses (rango: 0 a 34 meses) en pacientes que recibieron ERLEADA y 18 meses (rango: 0.1 a 34 meses) en pacientes que recibieron placebo.

Diez pacientes (1.9 %) que fueron tratados con ERLEADA murieron por reacciones adversas. Los motivos de muerte fueron eventos cardiovasculares isquémicos (n=3), daño renal agudo (n=2), paro cardiorespiratorio (n=1), muerte súbita cardíaca (n=1), insuficiencia respiratoria (n=1), accidente cerebrovascular (n=1) y perforación de úlcera de intestino grueso (n=1). Se suspendió la administración de ERLEADA debido a reacciones adversas en el 8 % de los pacientes, más comúnmente por sarpullido (2.3 %). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción o reducción de la dosis de ERLEADA ocurrieron en el 23 % de los pacientes; las más frecuentes (>1 %) fueron sarpullido, fatiga e hipertensión. Se produjeron reacciones adversas graves en el 20 % de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 20 % de los pacientes que recibieron placebo.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas que ocurrieron en el ≥ 10 % en el grupo de ERLEADA en TITAN que ocurrieron con un aumento absoluto del ≥ 2 % en la frecuencia en comparación con el placebo. La Tabla 2 muestra las anomalías de análisis de laboratorio que ocurrieron en el ≥ 15 % de los pacientes, y con mayor frecuencia (>5 %) en el grupo de ERLEADA en comparación con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas en TITAN (mCSPC)

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	ERLEADA N=524		Placebo N=527	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia ^a	17	0.4	15	0.9
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido ^b	28	6	9	0.6
Prurito	11	0.2	4.6	0.2
Trastornos vasculares				
Sofocos	23	0	16	0
Hipertensión	18	8	16	9

^a Según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Reactions, CTCAE), la gravedad más alta para estos eventos es de Grado 3.

^b Incluye sarpullido, sarpullido maculopapular, sarpullido generalizado, urticaria, sarpullido prurítico, sarpullido macular, conjuntivitis, eritema multiforme, sarpullido papular, exfoliación de la piel, sarpullido genital, sarpullido eritematoso, estomatitis, erupción por medicamentos, ulceración de la boca, erupción pustulosa, ampolla, pápula, penfigoide, erosión cutánea, dermatitis y erupción vesicular.

Las reacciones adversas de interés adicionales que ocurrieron en el 2 %, pero menos del 10 % de los pacientes tratados con ERLEADA incluyeron diarrea (9 % frente al 6 % con placebo), espasmo muscular (3.1 % frente al 1.9 % con placebo), disgeusia (3.2 % frente al 0.6 % con placebo) e hipotiroidismo (3.6 % frente al 0.6 % con placebo).

Tabla 2: Anormalidades de análisis de laboratorio que ocurren en el ≥15 % de los pacientes tratados con ERLEADA y con mayor incidencia que el placebo (diferencia entre grupos >5 % en todos los grados) en TITAN (mCSPC)

Anormalidades 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
Composición química				
Hipertrigliceridemia ^a	17	2.5	12	2.3

^a No refleja los valores en ayunas.

Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm)

SPARTAN, un estudio clínico aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, inscribió a pacientes que tenían CPRCnm. En este estudio, los pacientes recibieron ERLEADA en una dosis de 240 mg al día o placebo. Todos los pacientes del estudio SPARTAN recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral. La duración mediana de la exposición fue de 33 meses (rango: 0.1 a 75 meses) en pacientes que recibieron ERLEADA y 11 meses (rango: 0.1 a 37 meses) en pacientes que recibieron placebo.

Veinticuatro pacientes (3 %) que fueron tratados con ERLEADA murieron por reacciones adversas. Los motivos de muerte con ≥2 pacientes incluyeron infección (n=7), infarto del miocardio (n=3), evento cerebrovascular (n=2) y motivo desconocido (n=3). Se suspendió la administración de ERLEADA debido a reacciones adversas en el 11 % de los pacientes, más comúnmente por sarpullido (3.2 %). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción o reducción de la dosis de ERLEADA ocurrieron en el 33 % de los pacientes; las más comunes (>1 %) fueron sarpullido, diarrea, fatiga, náuseas, vómitos, hipertensión y hematuria. Se produjeron reacciones adversas graves en el 25 % de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 23 % de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas graves más frecuentes (>2 %) fueron fractura (3.4 %) en el grupo de ERLEADA y retención urinaria (3.8 %) en la sección de placebo.

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas que ocurrieron en el ≥10 % en el grupo de ERLEADA en SPARTAN que ocurrieron con un aumento absoluto del ≥2 % en la frecuencia en comparación con el placebo. La Tabla 4 muestra las anormalidades de análisis de laboratorio que ocurrieron en el ≥15 % de los pacientes, y con mayor frecuencia (>5 %) en el grupo de ERLEADA en comparación con placebo.

Tabla 3: Reacciones adversas en SPARTAN (CPRCnm)

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	ERLEADA N=803		Placebo N=398	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Fatiga ^{a, b}	39	1.4	28	0.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia ^b	16	0	8	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido ^c	25	5.2	6	0.3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Falta de apetito ^d	12	0.1	9	0
Edema periférico ^e	11	0	9	0
Lesión, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento				
Caída ^b	16	1.7	9	0.8
Fractura ^f	12	2.7	7	0.8
Investigaciones				
Pérdida de peso ^b	16	1.1	6	0.3
Trastornos vasculares				
Hipertensión	25	14	20	12
Sofocos	14	0	9	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	20	1.1	15	0.5
Náuseas	18	0	16	0

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Reactions, CTCAE), la gravedad más alta para estos eventos es de Grado 3.

^c Incluye sarpullido, sarpullido maculopapular, sarpullido generalizado, urticaria, sarpullido prurítico, sarpullido macular, conjuntivitis, eritema multiforme, sarpullido papular, exfoliación de la piel, sarpullido genital, sarpullido eritematoso, estomatitis, erupción por medicamentos, ulceración de la boca, erupción pustulosa, ampolla, pápula, penfigoide, erosión cutánea, dermatitis y erupción vesicular.

^d Incluye trastorno del apetito, disminución del apetito, saciedad temprana e hipofagia.

^e Incluye edema periférico, edema generalizado, edema, edema genital, edema de pene, inflamación periférica, edema escrotal, linfedema, inflamación y edema localizado.

^f Incluye fractura de costilla, fractura de vértebra lumbar, fractura por compresión espinal, fractura de columna, fractura de pie, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura de vértebra torácica, fractura de extremidad superior, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de pubis, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por 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 esternal, fractura por estrés, fractura traumática, fractura de vértebras cervicales, fractura del cuello femoral y fractura de tibia.

Las reacciones adversas de importancia clínica adicionales que ocurrieron en el 2 % o más de los pacientes tratados con ERLEADA incluyeron hipotiroidismo (8 % frente al 2 % con placebo), prurito (6 % frente al 1.5 % con placebo) e insuficiencia cardíaca (2.2 % frente al 1 % con placebo).

Tabla 4: Anormalidades de análisis de laboratorio que ocurren en el ≥15 % de los pacientes tratados con ERLEADA y con mayor incidencia que el placebo (diferencia entre grupos >5 % en todos los grados) en SPARTAN (CPRCnm)

Anormalidades de laboratorio	ERLEADA N=803		Placebo N=398	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Hematología				
Anemia	70	0.4	64	0.5
Leucopenia	47	0.3	29	0
Linfopenia	41	1.8	21	1.6
Composición química				
Hipercolesterolemia ^a	76	0.1	46	0
Hiperglucemia ^a	70	2	59	1.0
Hipertrigliceridemia ^a	67	1.6	49	0.8
Hiperpotasemia	32	1.9	22	0.5

^a No refleja los valores en ayunas.

Sarpullido

En los datos combinados de dos estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, SPARTAN y TITAN, el sarpullido asociado a ERLEADA se describió más comúnmente como macular o maculopapular. Se notificaron reacciones adversas de exantema en el 26 % de los pacientes tratados con ERLEADA frente al 8 % de los pacientes tratados con placebo. Se informaron sarpullidos de Grado 3 (que cubren >30 % de la superficie corporal [body surface area, BSA]) con el tratamiento con ERLEADA (6 %) frente a placebo (0.5 %).

La aparición del sarpullido se produjo a una mediana de 83 días de tratamiento con ERLEADA. El sarpullido se solucionó en el 78 % de los pacientes en una mediana de 78 días desde la aparición del sarpullido. El sarpullido se trató comúnmente con antihistamínicos por vía oral y corticosteroides de uso tópico, y el 19 % de los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos. Se produjo una reducción o interrupción de la dosis en el 14 % y el 28 % de los pacientes, respectivamente. De los pacientes que tuvieron interrupción de la dosis, el 59 % experimentó una recurrencia de la erupción tras volver a administrarse ERLEADA.

Hipotiroidismo

En los datos combinados de dos estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, SPARTAN y TITAN, se informaron casos de hipotiroidismo en el 8 % de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 1.5 % de los pacientes tratados con placebo según las evaluaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) cada 4 meses. Se produjo un aumento de la TSH en el 25 % de los pacientes tratados con ERLEADA y en el 7 % de los pacientes tratados con placebo. La mediana de aparición fue en la primera evaluación programada. No hubo reacciones adversas de Grado 3 o 4. La terapia de reemplazo de la tiroides se inició en el 4.9 % de los pacientes tratados con ERLEADA. La terapia de reemplazo de la tiroides, cuando esté clínicamente indicada, debe iniciarse o ajustarse a la dosis [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de ERLEADA. Debido a que estas reacciones se informaron de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causa-efecto de la exposición al medicamento.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros medicamentos sobre ERLEADA

Inhibidores fuertes de CYP2C8 o CYP3A4

Se prevé que la coadministración de un inhibidor fuerte de CYP2C8 o CYP3A4 aumente la exposición en estado estable de los residuos activos (suma de apalutamide libre más N-desmetil-apalutamide libre ajustada en potencia). No es necesario hacer un ajuste de dosis inicial; sin embargo, reduzca la dosis de ERLEADA en función de la tolerabilidad [consulte *Posología y forma de administración* (2.2)]. No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP2C8 o CYP3A4 afecten la exposición de apalutamide.

7.2 Efecto de ERLEADA sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y UGT

ERLEADA es un inductor fuerte de CYP3A4 y CYP2C19, y un inductor débil de CYP2C9 en seres humanos. El uso concomitante de ERLEADA con medicamentos que se metabolizan principalmente por CYP3A4, CYP2C19 o CYP2C9 puede causar una menor exposición a estos medicamentos. Se recomienda la sustitución de estos medicamentos cuando sea posible o evaluar la pérdida de actividad si se continúa con la medicación. La administración concomitante de ERLEADA con medicamentos que son sustratos de UDP-glucuronosil transferasa (UGT) puede

causar una disminución de la exposición. Tenga cuidado si los sustratos de UGT deben coadministrarse con ERLEADA y evalúe la pérdida de actividad [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

Sustratos de P-gp, BCRP u OATP1B1

Se demostró que apalutamide es clínicamente un inductor débil de la glucoproteína-P (P-gp), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). En el estado estable, apalutamide redujo la exposición plasmática a fexofenadina (un sustrato de la P-gp) y rosuvastatina (un sustrato de BCRP/OATP1B1). El uso concomitante de ERLEADA con medicamentos que son sustratos de P-gp, BCRP u OATP1B1 puede causar una menor exposición de estos medicamentos. Tenga cuidado si los sustratos de P-gp, BCRP u OATP1B1 deben coadministrarse con ERLEADA y evalúe la pérdida de actividad si se continúa con la medicación [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLEADA en mujeres. Según los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, ERLEADA puede causar daños en el feto y pérdida del embarazo si se suministra a una mujer embarazada [consulte *Farmacología clínica* (12.1)]. No existe información disponible sobre el uso de ERLEADA en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al medicamento. En un estudio de reproducción animal, la administración por vía oral de apalutamide a ratas preñadas durante y después de la organogénesis dio como resultado anomalías fetales y letalidad embriofetal con exposiciones maternas a ≥2 veces el área bajo la curva de concentración (AUC) a la dosis recomendada [consulte *Datos*].

Datos

Datos en animales

En un estudio piloto de toxicidad sobre el desarrollo embriofetal en ratas, apalutamide causó toxicidad en el desarrollo cuando se administró por vía oral a dosis de 25, 50 o 100 mg/kg/día durante todo el período de organogénesis (días de gestación 6 a 20) y después de este. Los hallazgos incluyeron letalidad embriofetal (reabsorciones) a dosis de ≥50 mg/kg/día, disminución de la distancia anogenital fetal, glándula pituitaria deformada y variaciones esqueléticas (falanges sin osificar, costillas toracolumbares cortas supernumerarias y osificación pequeña e incompleta así como hueso hioideo deformado) a dosis de ≥25 mg/kg/día. Una dosis de ≥100 mg/kg/día causó toxicidad materna. Las dosis probadas en ratas dieron lugar a exposiciones sistémicas (AUC) de aproximadamente 2, 4 y 6 veces, respectivamente, el AUC en pacientes.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ERLEADA en mujeres. No hay datos sobre la presencia de apalutamide o sus metabolitos en la leche materna, el efecto sobre el niño amamantado o el efecto sobre la producción de leche.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Anticoncepción

Hombres

En función del mecanismo de acción y los resultados de un estudio de reproducción animal, indique a los pacientes hombres que tengan una pareja femenina con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de ERLEADA [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Infertilidad

Hombres

Según estudios en animales, ERLEADA puede afectar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo [consulte *Toxicología no clínica* (13.1)].

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de ERLEADA en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

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

No se observaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes.

De los pacientes tratados con ERLEADA (n=1073), se produjeron reacciones adversas de 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 más. Las caídas en pacientes que recibieron ERLEADA con terapia de privación de andrógenos fueron elevadas en los ancianos, y ocurrieron en el 8 % de los pacientes menores de 65 años, el 10 % de los pacientes de entre 65-74 años y el 19 % de los pacientes de 75 años o más.

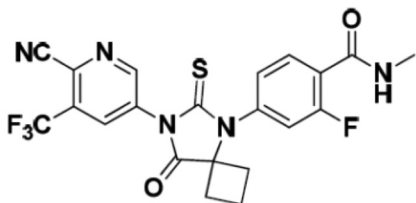
10 SOBREDOSIS

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de apalutamide. En caso de sobredosis, suspenda la administración de ERLEADA, tome medidas de apoyo generales hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto.

11 DESCRIPCIÓN

Apalutamide, el componente 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). Apalutamide es un polvo de color blanco a ligeramente amarillo. Apalutamide es prácticamente insoluble en medios acuosos en una amplia gama 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:



ERLEADA® (apalutamide) se presenta como comprimidos recubiertos, para administración por vía oral que contienen 60 mg de apalutamide. Los componentes inactivos del núcleo del comprimido son: sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silicificada.

Los comprimidos están acabados con un revestimiento disponible comercialmente que consiste de los siguientes excipientes: óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de apalutamide 240 mg una vez al día sobre el intervalo QTc en un estudio de QT dedicado, abierto, no controlado, multicéntrico y de un solo grupo en 45 pacientes con CRPC. El cambio medio máximo de QTcF desde el valor inicial fue de 12.4 ms (IC superior bilateral del 90 %: 16.0 ms). Un análisis de exposición QT sugirió un aumento dependiente de la concentración en QTcF para apalutamide y su metabolito activo.

12.3 Farmacocinética

Los parámetros de farmacocinética de apalutamide se presentan como la media [desviación estándar (DE)] a menos que se especifique lo contrario. La $C_{máx}$ y el área bajo la curva de concentración (AUC) de apalutamide aumentó proporcionalmente después de la administración repetida una vez al día de una dosis de entre 30 y 480 mg (0.125 a 2 veces la dosis recomendada). Después de la administración de la dosis recomendada, se alcanzó el estado estable de apalutamide después de 4 semanas y la tasa de acumulación media fue de aproximadamente 5 veces. La $C_{máx}$ de apalutamide fue de 6.0 mcg/ml (1.7) y el AUC fue de 100 mcg·h/ml (32) en estado estable. Las fluctuaciones diarias en las concentraciones plasmáticas de apalutamide fueron bajas, con una relación media de máximo a mínimo de 1.63. Se observó un aumento en la depuración aparente (CL/F) con la administración repetida, probablemente debido a la inducción del propio metabolismo de apalutamide. El efecto de autoinducción probablemente alcanzó su máximo en la dosis recomendada porque la exposición de apalutamide en el rango de dosis de 30 a 480 mg es proporcional a la dosis.

La $C_{máx}$ del principal metabolito activo N-desmetil apalutamide fue de 5.9 mcg/ml (1.0) y el AUC fue de 124 mcg·h/ml (23) en estado estable después de la dosis recomendada. N-desmetil apalutamide se caracterizó por un perfil de concentración-tiempo normal en el estado estable con una relación media de máximo a mínimo de 1.27. La relación de AUC media del metabolito/medicamento parenteral para N-desmetil apalutamide después de la administración de dosis repetidas fue de 1.3. Según la exposición sistémica, la potencia relativa y las propiedades farmacocinéticas, N-desmetil apalutamide probablemente contribuyó a la actividad clínica de apalutamide.

Absorción

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

La administración por vía oral de cuatro comprimidos de apalutamide de 60 mg dispersos en puré de manzana no produjo cambios clínicamente relevantes en la $C_{máx}$ y el AUC en comparación con la administración de cuatro comprimidos intactos de 60 mg en ayunas.

Efecto de los alimentos

La administración de apalutamide a sujetos sanos en ayunas y con alimentos ricos en grasas (aproximadamente 500 a 600 calorías de grasa, 250 calorías de carbohidratos y 150 calorías de proteína) no produjo cambios clínicamente relevantes en la $C_{máx}$ y el AUC. El tiempo medio para alcanzar la $t_{máx}$ se retrasó aproximadamente 2 horas con los alimentos.

Distribución

El volumen de distribución aparente medio en el estado estable de apalutamide fue de aproximadamente 276 L.

Apalutamide se unió en un 96 % y N-desmetil apalutamide en un 95 % a las proteínas plasmáticas sin dependencia de la concentración.

Eliminación

La CL/F de apalutamide fue de 1.3 l/h después de una dosis única y aumentó a 2.0 l/h en estado estable después de la dosis una vez al día, probablemente debido a la autoinducción de CYP3A4. La mediana de vida media efectiva de apalutamide en pacientes fue de aproximadamente 3 días en estado estable.

Metabolismo

El metabolismo es la principal vía de eliminación de apalutamide. Apalutamide se metaboliza principalmente por CYP2C8 y CYP3A4 para formar un metabolito activo, N-desmetil apalutamide. Se estima que la contribución de CYP2C8 y CYP3A4 en el metabolismo de apalutamide es del 58 % y 13 % después de una dosis única, pero cambia al 40 % y 37 %, respectivamente, en estado estable.

Apalutamide representó el 45 % y N-desmetil apalutamide representó el 44 % del AUC total después de una sola administración oral de 240 mg de apalutamide radiomarcado.

Excreción

Hasta 70 días después de una administración oral única de apalutamide radiomarcado, el 65 % de la dosis se recuperó en orina (1.2 % de la dosis como apalutamide inalterado y 2.7 % como N-desmetil apalutamide) y el 24 % se recuperó en heces (1.5 % de la dosis como apalutamide inalterado y 2 % como N-desmetil apalutamide).

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de apalutamide o N-desmetil apalutamide según la edad (18–94 años), raza (negra, asiática no japonesa, japonesa), leve a moderada (eGFR 30–89 ml/min/1.73 m², calculada por la modificación de la dieta en la ecuación de enfermedad renal [MDRD]) insuficiencia renal, o insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B).

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave o la enfermedad renal en etapa terminal (eGFR \leq 29 ml/min/1.73 m², MDRD) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) en la farmacocinética de apalutamide.

Interacciones farmacológicas

Efecto de otros medicamentos sobre ERLEADA

Inhibidores fuertes de CYP2C8

La $C_{máx}$ de apalutamide disminuyó en un 21 % mientras que el AUC aumentó en un 68 % después de la coadministración de ERLEADA como una dosis única de 240 mg con gemfibrozil (un inhibidor fuerte de CYP2C8). Se prevé que gemfibrozil aumente la $C_{máx}$ de apalutamide en estado estable en un 32 % y el AUC en un 44 %. Para los residuos activos (la suma de apalutamide libre más N-desmetil apalutamide libre ajustado por potencia), la $C_{máx}$ prevista en el estado estable aumentó en un 19 % y el AUC en un 23 %.

Inhibidores fuertes de CYP3A4

La $C_{máx}$ de apalutamide disminuyó en un 22 % mientras que el AUC fue similar después de la coadministración de ERLEADA como una dosis única de 240 mg con itraconazol (un inhibidor fuerte de CYP3A4). Se prevé que el ketoconazol (un inhibidor fuerte de CYP3A4) aumentará el AUC de apalutamide en dosis única en un 24 %, pero no tendrá ningún impacto en la $C_{máx}$. Se prevé que ketoconazol aumente la $C_{máx}$ de apalutamide en estado estable en un 38 % y el AUC en un 51 %. Para los residuos activos, la $C_{máx}$ prevista en el estado estable aumentó en un 23 % y el AUC en un 28 %.

Inductores de CYP3A4/CYP2C8

Se prevé que la rifampicina (un inductor fuerte de CYP3A4 y moderado de CYP2C8) disminuya la $C_{máx}$ de apalutamide en estado estable en un 25 % y el AUC en un 34 %. Para los residuos activos, la $C_{máx}$ prevista en el estado estable disminuyó en un 15 % y el AUC en un 19 %.

Agentes reductores de ácido

Apalutamide no es ionizable en condiciones de pH fisiológico relevantes; por lo tanto, no se espera que los agentes reductores de ácido (p. ej., inhibidor de la bomba de protones, antagonista del receptor H₂, antiácido) afecten a la solubilidad y biodisponibilidad de apalutamide.

Medicamentos que afectan a los transportadores

In vitro, apalutamide y N-desmetil apalutamide son sustratos para P-gp pero no para BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Debido a que apalutamide se absorbe completamente después de la administración por vía oral, la P-gp no limita la absorción de apalutamide y, por lo tanto, no se espera que la inhibición o inducción de la P-gp afecte la biodisponibilidad de apalutamide.

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

Los estudios *in vitro* demostraron que apalutamide y N-desmetil apalutamide son inductores moderados a potentes de CYP3A4 y CYP2B6, inhibidores moderados de CYP2B6 y CYP2C8 e inhibidores débiles de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Apalutamide y N-desmetil apalutamide no afectan a CYP1A2 y CYP2D6 a concentraciones terapéuticamente relevantes.

La coadministración de ERLEADA con dosis únicas por vía oral de sustratos de CYP sensibles causó una disminución del 92 % en el AUC de midazolam (un sustrato de CYP3A4), una disminución del 85 % en el AUC de omeprazol (un sustrato de CYP2C19) y una disminución del 46 % en AUC de S-warfarina (un sustrato de CYP2C9). ERLEADA no provocó cambios clínicamente significativos en la exposición a un sustrato de CYP2C8.

Sustratos de P-gp, BCRP y OATP1B1

La coadministración de ERLEADA con dosis únicas por vía oral de sustratos transportadores causó una disminución del 30 % en el AUC de rofecoxadina (un sustrato de la P-gp) y una disminución del 41 % en el AUC de fosovestatina (un sustrato de BCRP/OATP1B1) pero no tuvo ningún impacto en la C_{max} .

Sustratos de UGT

Apalutamide puede inducir UGT. La administración concomitante de ERLEADA con medicamentos que son sustratos de UGT puede causar una disminución de la exposición a estos medicamentos.

Sustratos de OCT2, OAT1, OAT3 y MATE

In vitro, apalutamide y N-desmetil apalutamide inhiben el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y las extrusiones de múltiples medicamentos y toxinas (MATE), y no inhiben el transportador de aniones orgánicos 1. No se prevé que apalutamide cause cambios clínicamente significativos en la exposición a un sustrato de OAT3.

GnRH análogo

En sujetos con mCSPC que recibieron acetato de leuprolida (un análogo de GnRH) coadministrado con apalutamide, los datos farmacocinéticos indicaron que apalutamide no tuvo un efecto aparente sobre la exposición en estado estable de leuprolida.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas macho, se administró apalutamide por sonda gástrica oral en dosis de 5, 15 y 50 mg/kg/día. Apalutamide aumentó la incidencia de adenoma de células intersticiales de Leydig en los testículos en dosis ≥ 5 mg/kg/día (0.2 veces la exposición humana basada en el área bajo la curva de concentración). Se considera que los hallazgos en los testículos están relacionados con la actividad farmacológica de apalutamide. Las ratas se consideran más sensibles que los humanos para desarrollar tumores en células intersticiales en los testículos. La administración por vía oral de apalutamide a ratones transgénicos rasH2 machos durante 6 meses no dio lugar a un aumento de la incidencia de neoplasias en dosis de hasta 30 mg/kg/día.

Apalutamide no indujo mutaciones en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) y no fue genotóxica en ningún ensayo *in vitro* de aberración cromosómica o el ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata *in vivo* o 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/hipospemia, degeneración tubular o hiperplasia o hipertrofia de las células intersticiales en el aparato reproductor a una dosis de ≥ 25 mg/kg/día en ratas (1.4 veces la exposición humana según el AUC) y ≥ 2.5 mg/kg/día en perros (0.9 veces la exposición humana según el AUC).

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se observó una disminución en la concentración y motilidad de los espermatozoides, aumento de la morfología anormal de los espermatozoides, menores tasas de cópula y fertilidad (al aparearse con hembras no tratadas) junto con un peso reducido de las glándulas sexuales secundarias y el epidídimo después de 4 semanas de tratamiento con una dosis de ≥ 25 mg/kg/día (0.8 veces la exposición humana según el AUC). Se observó un número reducido de fetos vivos debido a una mayor pérdida antes o después de la implantación después de 4 semanas de administración de 150 mg/kg/día (5.7 veces la exposición humana basada en el AUC). Los efectos en ratas macho fueron reversibles después de 8 semanas desde la última administración de apalutamide.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de ERLEADA se estableció en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo.

TITAN (NCT02489318): Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC)

TITAN fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional en el que se aleatorizaron 1052 pacientes con mCSPC (1:1) para recibir ERLEADA por vía oral a una dosis de 240 mg una vez al día (N=525) o placebo una vez al día (N=527). Todos los pacientes del ensayo TITAN recibieron un análogo de GnRH concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral

previa. Los pacientes se estratificaron según la puntuación de Gleason al momento del diagnóstico, el uso previo de docetaxel y la región del mundo. Los pacientes con mCSPC de alto y bajo volumen fueron elegibles para el estudio. El alto volumen de enfermedad se definió como metástasis que afectaba a 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.

Se equilibraron los siguientes datos demográficos de pacientes y características iniciales de la enfermedad 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 de edad o más. La distribución racial fue del 68 % caucásicos, 22 % asiáticos y 2 % negros. El sesenta y tres por ciento (63 %) de los pacientes tenían enfermedad de alto volumen y el 37 % tenía enfermedad de bajo volumen. El dieciséis por ciento (16 %) de los pacientes se sometieron a cirugía previa, radioterapia de próstata o ambas. La mayoría de los pacientes tenía una puntuación de Gleason de 8 o más (67 %). El sesenta y ocho por ciento (68 %) de los pacientes recibieron tratamiento previo con un antiandrogénico (bicalutamida, flutamida o nilutamida). Todos los pacientes, excepto uno en el grupo de placebo, tenían una puntuación de 0 o 1 en el estado de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) al ingresar al estudio.

Las principales medidas de resultado de eficacia del estudio fueron la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). La supervivencia libre de progresión radiológica se basó en la evaluación del investigador y se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta el progreso radiológico de la enfermedad o la muerte. El progreso radiológico de la enfermedad se definió mediante la identificación de 2 o más lesiones óseas nuevas en una gammagrafía ósea con confirmación (criterios del Grupo de Trabajo de Cáncer de Próstata 2) o progreso de la enfermedad en los tejidos blandos.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLPr en los pacientes aleatorizados para recibir ERLEADA en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo. Los resultados para la SG se basan en un análisis de eficacia provisional previamente especificado. Se realizó un análisis de la SG actualizado en el momento del análisis final del estudio cuando se observaron 405 muertes. La mediana de seguimiento fue de 44 meses. El 39 % de los pacientes en el grupo de placebo se cruzaron para recibir ERLEADA. Los resultados de eficacia de TITAN se resumen en la Tabla 5 y las Figuras 1 y 2.

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio TITAN

Criterio de valoración	ERLEADA (N=525)	Placebo (N=527)
Supervivencia global^a		
Muertes (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Mediana, meses (IC del 95 %) ^b	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
Cociente de peligro (IC del 95 %) ^c	0.67 (0.51, 0.89)	
valor p ^d	0.0053	
Supervivencia general actualizada		
Muertes (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Mediana, meses (IC del 95 %) ^b	NC (NC, NC)	52 (42, NC)
Cociente de peligro (IC del 95 %) ^c	0.65 (0.53, 0.79)	
Supervivencia libre de progresión radiológica		
Progreso de la enfermedad o muerte (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Mediana, meses (IC del 95 %) ^b	NC (NC, NC)	22.1 (18, 33)
Cociente de peligro (IC del 95 %) ^c	0.48 (0.39, 0.60)	
valor p ^d	<0.0001	

^a El análisis provisorio se basa en el 50 % de la cantidad de eventos planificados para el análisis final. Alfa asignado = 0.01.

^b NC = No calculable.

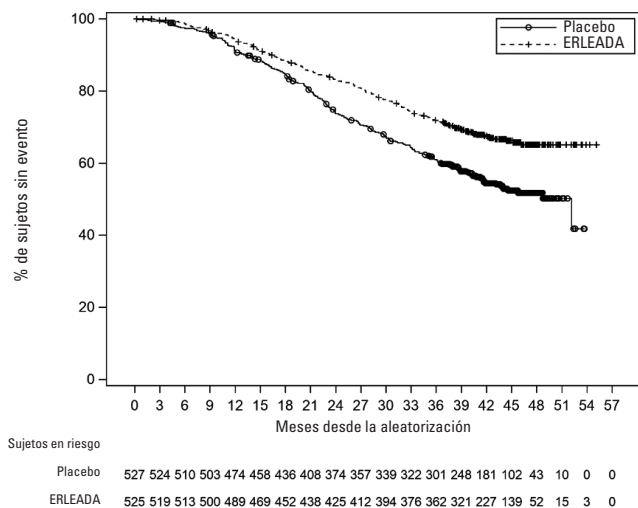
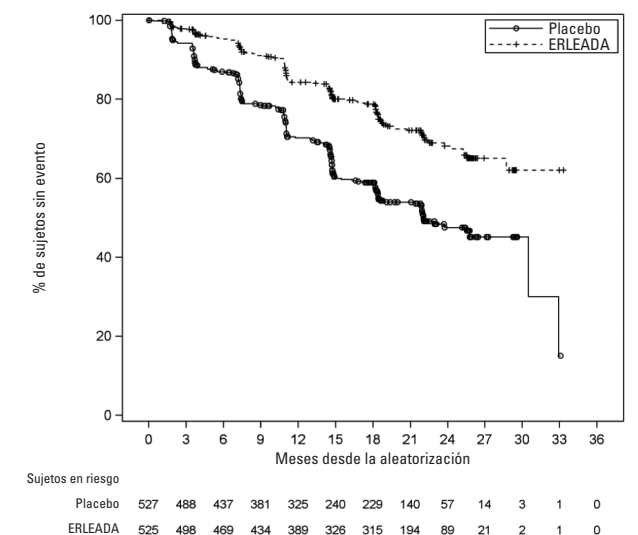
^c El cociente de peligro se deriva de un modelo de peligros proporcionales estratificados. Un cociente de peligro <1 favorece a ERLEADA.

^d El valor de p proviene de la prueba de rango logarítmico estratificado por la puntuación de Gleason al momento del diagnóstico (≤ 7 frente a >7), Región (NA/UE frente a otros países) y Uso previo de docetaxel (Sí frente a No).

Se observó una mejora constante en la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) en los siguientes subgrupos de pacientes: volumen de enfermedad (alto frente a bajo), uso previo de docetaxel (sí o no) y puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico (≤ 7 frente a >7).

Se observó una mejora constante en la SG en los siguientes subgrupos de pacientes: volumen de enfermedad (alto frente a bajo) y puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico (≤ 7 frente a >7).

El tratamiento con ERLEADA causó un retraso estadísticamente significativo en el inicio de la quimioterapia citotóxica (HR=0.39, IC del 95 % = 0.27, 0.56; p <0.0001).

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia general (SG); población con mCSPC con intención de tratamiento (TITAN)**Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr); población con mCSPC con intención de tratamiento (TITAN)****SPARTAN (NCT01946204): Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm)**

SPARTAN fue un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (2:1), controlado con placebo en el que se aleatorizaron 1207 pacientes con CPRCnm (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 del ensayo SPARTAN recibieron un análogo de GnRH concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral. Los pacientes se estratificaron según el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (APE) (APETD), el uso de agentes que conserven los huesos y la enfermedad loco-regional. Los pacientes debían tener un APETD ≤10 meses y la confirmación de la enfermedad no metastásica mediante una revisión central independiente enmascarada (RCIE). Los resultados del APE se enmascararon y no se utilizaron para la interrupción del tratamiento. Los pacientes asignados al azar a cualquiera de los grupos interrumpieron el tratamiento por progresión radiográfica de la enfermedad confirmada por RCIE, progresión loco-regional solamente, inicio de un nuevo tratamiento, toxicidad inaceptable o retirada.

Se equilibraron los siguientes datos demográficos de pacientes y características iniciales de la enfermedad entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 74 años (rango 48–97) y el 26 % de los pacientes tenía 80 años o más. La distribución racial fue 66 % caucásicos, 12 % asiáticos y 6 % negros. El setenta y siete por ciento (77 %) de los pacientes en ambos grupos de tratamiento se sometieron a cirugía previa o radioterapia de la próstata. La mayoría de los

pacientes tenía una puntuación de Gleason de 7 o más (78 %). El quince por ciento (15 %) de los pacientes tenían ganglios linfáticos pélvicos <2 cm al ingresar al estudio. El setenta y tres por ciento (73 %) de los pacientes recibieron tratamiento previo con un antiandrogénico; el 69 % de los pacientes recibió bicalutamida y el 10 % de los pacientes recibió flutamida. Todos los pacientes tenían una puntuación de 0 o 1 en el estado de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) al ingresar al estudio.

La principal medida de resultado de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de metástasis (SLM), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta el momento de la primera evidencia de metástasis a distancia confirmada por RCIE, definida como nuevas lesiones óseas o de tejidos blandos o ganglios linfáticos agrandados por encima de la bifurcación iliaca, o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Los criterios de valoración de eficacia adicionales fueron el tiempo hasta la metástasis (TTM), la supervivencia libre de progresión (SLP), que también incluye la progresión loco-regional, el tiempo hasta la progresión sintomática, la supervivencia general (SG) y el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLM y la SG en los pacientes aleatorizados para recibir ERLEADA en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo. El resultado de eficacia principal (SLM) fue respaldado por mejoras en TTM y SLP. El análisis final de la SG y el tiempo transcurrido hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica se realizó 32 meses después del análisis de SLM, TTM y SLP. Los resultados de eficacia de SPARTAN se resumen en la Tabla 6 y las Figuras 3 y 4.

Tabla 6: Resultados de eficacia del estudio SPARTAN

Criterio de valoración	ERLEADA (N=806)	Placebo (N=401)
Supervivencia libre de metástasis^{a,b,c}		
Cantidad de eventos (%)	184 (23 %)	194 (48 %)
Mediana, meses (IC del 95 %) ^d	40.5 (NC, NC)	16.2 (15, 18)
Cociente de peligro (IC del 95 %)	0.28 (0.23, 0.35)	
valor p ^a	<0.0001	
Tiempo hasta la metástasis^{a,b}		
Cantidad de eventos (%)	175 (22 %)	191 (48 %)
Mediana, meses (IC del 95 %) ^d	40.5 (NC, NC)	16.6 (15, 18)
Cociente de peligro (IC del 95 %)	0.27 (0.22, 0.34)	
valor p ^a	<0.0001	
Supervivencia libre de progresión^{a,b}		
Cantidad de eventos (%)	200 (25 %)	204 (51 %)
Mediana, meses (IC del 95 %) ^d	40.5 (NC, NC)	14.7 (14, 18)
Cociente de peligro (IC del 95 %)	0.29 (0.24, 0.36)	
valor p ^a	<0.0001	
Supervivencia general		
Cantidad de eventos (%)	274 (34 %)	154 (38 %)
Mediana, meses (IC del 95 %) ^d	73.9 (61, NC)	59.9 (53, NC)
Cociente de peligro (IC del 95 %)	0.78 (0.64, 0.96)	
valor p ^a	0.0161	

^a Todos los análisis estratificados por tiempo de duplicación de APE, uso de agentes de conservación de los huesos y el estado de enfermedad loco-regional.

^b Respuestas confirmadas evaluadas por RCIE.

^c La progresión loco-regional solo se observa en el 2.4 % de los pacientes en general.

^d NC=No calculable.

Se observaron resultados consistentes para SLM en todos los subgrupos de pacientes, incluido el APETD (≤6 meses o >6 meses), el uso previo de un agente de conservación de los huesos (sí o no) y la enfermedad loco-regional (N0 o N1).

El tratamiento con ERLEADA provocó un retraso estadísticamente significativo en el inicio de la quimioterapia citotóxica [HR=0.63 (IC del 95 %: 0.49, 0.81), p=0.0002].

Figura 3: Curva de supervivencia libre de metástasis de Kaplan-Meier (SLM) en SPARTAN (CPRCnm)

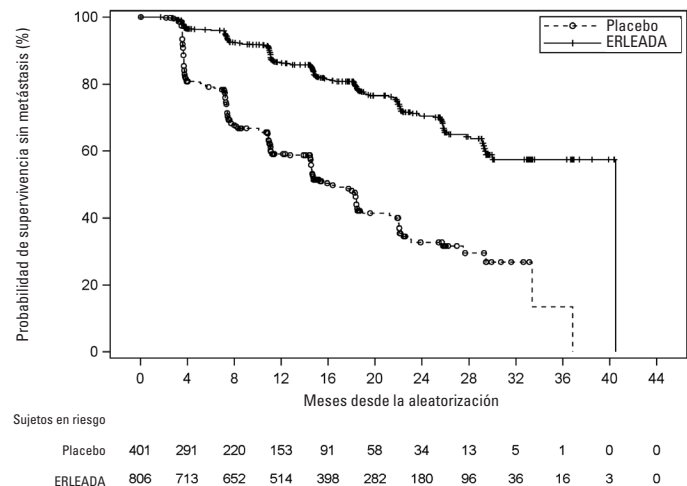
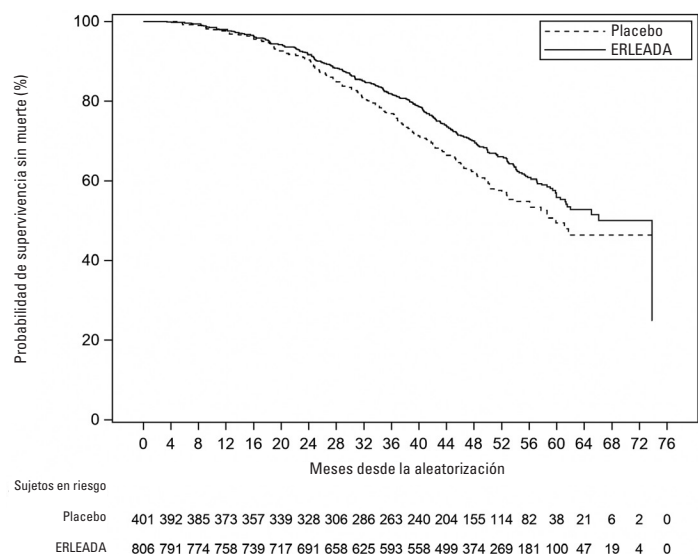


Figura 4: Curva de supervivencia general (SG) de Kaplan-Meier en SPARTAN (CPRCnm)



16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

ERLEADA® (apalutamide), comprimidos recubiertos de 60 mg de forma oblonga, de color ligeramente amarillento a verde grisáceo, con la leyenda “AR 60” en un lado. Los comprimidos de ERLEADA 60 mg están disponibles en frascos que contienen 120 comprimidos. Cada frasco contiene material secante de gel de sílice.

Número de código NDC: 59676-600-12

Almacenamiento y manipulación

Almacene a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

Guarde en el envase original. No deseche el material secante. Proteger de la luz y la humedad.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACION PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos

- Informe a los pacientes que ERLEADA se ha asociado con eventos cerebrovasculares y cardiovasculares isquémicos. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presenta algún síntoma que sugiera un evento cardiovascular o cerebrovascular [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Caidas y fracturas

- Informe a los pacientes que ERLEADA está asociado con una mayor incidencia de caídas y fracturas [consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)].

Convulsiones

- Informe a los pacientes que ERLEADA se ha asociado con un mayor riesgo de convulsiones. Analice las condiciones que pueden predisponer a las convulsiones y los medicamentos que pueden reducir el umbral convulsivo. Informe a los pacientes sobre el riesgo de participar en cualquier actividad en la que la pérdida repentina del conocimiento podría causarles daños graves a ellos mismos o a otros. Informe a los pacientes para que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato si experimentan una convulsión [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

Sarpullido

- Informe a los pacientes que ERLEADA está asociado con sarpullido y que deben informar a su proveedor de atención médica si desarrollan un sarpullido [consulte Reacciones adversas (6.1, 6.2)].

Posología y forma de administración

- Informe a los pacientes que reciben terapia análoga de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) concomitante que necesitan mantener este tratamiento durante el curso del tratamiento con ERLEADA.
- Indique a los pacientes que tomen su dosis a la misma hora todos los días (una vez al día). ERLEADA se puede tomar con o sin alimentos. Cada comprimido debe tragarse entero.
- Informe a los pacientes que, en caso de omitir una dosis diaria de ERLEADA, deben tomar su dosis normal lo antes posible el mismo día y volver a la pauta normal al día siguiente. El paciente no debe tomar comprimidos adicionales para alcanzar la dosis que omitió [consulte Posología y forma de administración (2.1)].
- Indique a los pacientes que tienen dificultad para tragar los comprimidos enteros que mezclen la dosis recomendada de comprimidos de ERLEADA con puré de manzana. No triture los comprimidos [consulte Posología y forma de administración (2.3)].

Toxicidad embriofetal

- Informe a los pacientes que ERLEADA puede ser perjudicial para el feto en desarrollo. Indique a los pacientes hombres que tengan una pareja femenina con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de ERLEADA. Aconseje a los pacientes hombres que usen un condón si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

Infertilidad

- Informe a los pacientes hombres que ERLEADA puede afectar la fertilidad y que no donen esperma durante la terapia y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de ERLEADA [consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)].

Fabricado para:
 Productos Janssen, LP
 Horsham, PA 19044, USA

© 2019 Janssen Pharmaceutical Companies

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ERLEADA® (er lee'dah)

(apalutamide)

Comprimidos

¿Qué es ERLEADA?

ERLEADA es un medicamento recetado que se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata:

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

Se desconoce si ERLEADA es seguro y eficaz para mujeres.

Se desconoce si ERLEADA es seguro y eficaz para niños.

Antes de tomar ERLEADA, informe a su proveedor de atención médica de todas sus afecciones médicas, incluso si:

- tiene antecedentes de cardiopatía.
- tiene presión arterial alta.
- tiene diabetes.
- tiene cantidades anormales de grasa o colesterol en sangre (dislipidemia).
- tiene antecedentes de convulsiones, lesión cerebral, accidente cerebrovascular o tumores cerebrales.
- está embarazada o planea quedar embarazada. ERLEADA puede causar daño al feto y la pérdida del embarazo (aborto espontáneo).
- tiene una pareja que está embarazada o puede quedar embarazada.
 - Los hombres que tienen parejas femeninas que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción) durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de ERLEADA.
 - Los hombres deben usar condón durante las relaciones sexuales con una mujer embarazada.Hable con su proveedor de atención médica si tiene preguntas acerca de los métodos anticonceptivos.
- está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si ERLEADA pasa a la leche materna.

Comuníquese a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas o los suplementos naturales. ERLEADA puede interactuar con muchos otros medicamentos.

No debe iniciar o suspender ningún medicamento antes de hablar con el proveedor de atención médica que le recetó ERLEADA.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista para mostrársela a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar ERLEADA?

- Tome ERLEADA exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica puede cambiarle la dosis si es necesario.
- No deje de tomar la dosis recetada de ERLEADA sin consultar primero con su proveedor de atención médica.
- Tome la dosis recetada de ERLEADA 1 vez al día, a la misma hora todos los días.
- Tome ERLEADA con o sin alimentos.
- Trague los comprimidos de ERLEADA enteros.
- Si olvida una dosis de ERLEADA, tome su dosis normal lo antes posible el mismo día. Regrese a su horario normal al día siguiente. No debe tomar comprimidos adicionales para alcanzar la dosis que omitió.
- Debe comenzar o continuar una terapia con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) durante su tratamiento con ERLEADA, a menos que se haya sometido a una cirugía para reducir la cantidad de testosterona en su cuerpo (castración quirúrgica).
- Si toma demasiado ERLEADA, llame a su proveedor de atención médica o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano.

¿Cómo debo tomar ERLEADA? (continuación)**• Si no puede tragar los comprimidos de ERLEADA enteros, puede hacer lo siguiente:**

- Coloque su dosis de ERLEADA en un recipiente que contenga 4 onzas (120 ml) de puré de manzana y revuelva. **No triture los comprimidos.**
- Espere 15 minutos y revuelva la mezcla.
- Espere otros 15 minutos y revuelva la mezcla hasta que los comprimidos estén bien mezclados y no queden trozos.
- Trague la mezcla de inmediato con una cuchara.
- Enjuague el recipiente con 2 onzas (60 ml) de agua y beba la mezcla de agua de inmediato.
- Repita el enjuague con 2 onzas (60 ml) de agua una vez más para asegurarse de tomar su dosis completa de ERLEADA.
- Trague toda la mezcla de puré de manzana y medicamento dentro de 1 hora de su preparación. No almacene ERLEADA mezclado con puré de manzana.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ERLEADA?**ERLEADA puede causar efectos secundarios graves, como:**

- **cardiopatía, accidente cerebrovascular o miniaccidente cerebrovascular.** En algunas personas, durante el tratamiento con ERLEADA, se han producido hemorragias en el cerebro u obstrucción de las arterias del corazón o en parte del cerebro y pueden provocar la muerte. Su proveedor de atención médica lo controlará para detectar signos y síntomas de problemas cardíacos o cerebrales durante su tratamiento con ERLEADA. Llame a su proveedor de atención médica u obtenga ayuda médica de inmediato si tiene:
 - dolor o malestar en el pecho en reposo o con actividad
 - dificultad para respirar
 - adormecimiento o debilidad de la cara, el brazo o la pierna, especialmente de un lado del cuerpo
 - problemas para hablar o entender
 - dificultad para ver con uno o ambos ojos
 - mareos, pérdida del equilibrio o la coordinación o dificultad para caminar
- **fracturas y caídas.** El tratamiento con ERLEADA puede debilitar los huesos y músculos y puede aumentar su riesgo de sufrir caídas y fracturas. Se han producido caídas y fracturas en personas durante el tratamiento con ERLEADA. Su proveedor de atención médica controlará su riesgo de sufrir caídas y fracturas durante el tratamiento con ERLEADA.
- **convulsiones.** El tratamiento con ERLEADA puede aumentar su riesgo de sufrir convulsiones. Debe evitar actividades en las que una pérdida repentina del conocimiento podría causarle daños graves a usted o a otros. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene pérdida del conocimiento o convulsiones. Su proveedor de atención médica interrumpirá la administración de ERLEADA si tiene una convulsión durante el tratamiento.

Entre los efectos secundarios más frecuentes de ERLEADA se incluyen los siguientes:

- sentirse muy cansado
- dolor en las articulaciones
- sarpullido. Informe a su proveedor de atención médica si le sale un sarpullido.
- falta de apetito
- caída
- pérdida de peso
- hipertensión
- sofocos
- diarrea
- fractura

ERLEADA puede causar problemas de fertilidad en los hombres, lo que puede afectar la capacidad de engendrar hijos. Hable con su proveedor de atención médica si le preocupa la fertilidad. **No** done esperma durante el tratamiento con ERLEADA y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de ERLEADA.

Comuníquese a su proveedor de atención médica si experimenta algún efecto secundario que le cause molestias y que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ERLEADA.

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar ERLEADA?

- Guarde ERLEADA a temperatura ambiente entre 20 °C a 25 °C (68 °F y 77 °F).
- Guarde ERLEADA en el paquete original.
- El frasco de ERLEADA contiene un paquete con material secante para ayudar a mantener seco el medicamento (protegerlo de la humedad). No tire (deseche) el material secante.
- Proteja ERLEADA de la luz y la humedad.

Mantenga 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 recetan para otras finalidades que no se mencionan en el folleto de Información para el paciente. No utilice ERLEADA para una afección para la que no fue recetado. No ofrezca ERLEADA a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño. Si desea obtener más información, hable con el proveedor de atención médica. Puede solicitar información destinada a profesionales de la salud acerca de ERLEADA a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico.

¿Cuáles son los componentes de ERLEADA?

Componente activo: apalutamide

Componentes inactivos: sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silicificada. El revestimiento contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

Fabricado para: Janssen Products, LP, Horsham, PA 19044, USA

© 2019 Janssen Pharmaceutical Companies

Para obtener más información, llame a Janssen Products, LP al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o visite www.erleada.com.

La Información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos. Revisado: 04/2022

cp-51549v7