NOMBRE DEL PRODUCTO

ERLEADA® (apalutamida) Tabletas recubiertas

FORMA FARMACEUTICA Y CONCENTRACIONES

- **Tableta recubierta de 240mg**

Cada tableta recubierta de ERLEADA® contiene 240 mg de apalutamida.

Tableta oblonga de color gris azulado a verde, grabado con "E240" en un lado.

- **Tableta recubierta de 60mg**

Cada tableta recubierta de ERLEADA® contiene 60 mg de apalutamida.

Tableta oblonga verde ligeramente verde amarillento a verde grisáceo, grabado con "AR 60" en un lado

Para los excipientes, ver *INFORMACIÓN FARMACÉUTICA - Lista de Excipientes*.

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones

ERLEADA® es un inhibidor del receptor de andrógenos indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC, por sus siglas en inglés).

Apalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (nm-CRPC, por sus siglas en inglés) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT ≤ 10 meses.

Posología y Administración

Posología

La dosis recomendada de ERLEADA® es 240 mg (cuatro tabletas recubiertas de 60 mg) administrados por vía oral una vez al día. Ingerir las tabletas recubiertas enteras. ERLEADA® se puede tomar con o sin alimentos.

Administración

ERLEADA® se debe administrar por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Ingerir las tabletas enteras.

Métodos alternativos de administración

Dispersar las tabletas de 240 mg en agua y administrar con bebidas no gaseosas o alimentos blandos

Para los pacientes que no pueden ingerir la tableta entera, la dosis recomendada de una tableta de ERLEADA® 240 mg se puede dispersar en agua sin gas y luego mezclar con una de las siguientes bebidas sin gas o alimentos blandos; jugo de naranja, té verde, puré de manzana o yogur bebible de la siguiente manera:

1. Colocar la tableta entera de ERLEADA® 240 mg en una taza. No triturar ni partir la tableta.
2. Agregar aproximadamente 2 cucharaditas (10 ml) de agua sin gas para asegurarse de que la tableta esté completamente en el agua.
3. Esperar 2 minutos hasta que la tableta se rompa y se extienda, luego revolver la mezcla.
4. Agregar 6 cucharaditas o 2 cucharadas (30 ml) de una de las siguientes bebidas no gaseosas o alimentos blandos; jugo de naranja, té verde, puré de manzana o yogur bebible y revuelva la mezcla.
5. Ingerir la mezcla inmediatamente.
6. Enjuagar la taza con suficiente agua para asegurarse de tomar toda la dosis y beberla inmediatamente.

No guarde la mezcla de medicamento/alimento para su uso posterior (ver sección *Propiedades farmacológicas - Propiedades farmacocinéticas*).

Administrar la tableta de 240 mg a través de un tubo de alimentación

La tableta de ERLEADA® 240 mg se puede administrar a través de una sonda de alimentación nasogástrica (sonda NG) de 8 French o mayor de la siguiente manera:

1. Colocar una tableta de 240 mg en el cilindro de la jeringa (use al menos una jeringa de 20 ml) y extraer 10 ml de agua sin gas en la jeringa.
2. Esperar 10 minutos y luego agitar vigorosamente para dispersar completamente el contenido.
3. Administrar inmediatamente a través de la sonda de alimentación NG.
4. Vuelva a llenar la jeringa con agua sin gas y administrar. Repetir hasta que no queden residuos de la tableta en la jeringa o la sonda de alimentación.

Modificación de la dosis

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

Dosis omitida(s)

Si el paciente olvida una dosis, esta debe tomarse tan pronto como sea posible el mismo día retornando al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar tabletas recubiertas adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pediatría

La seguridad y la efectividad de ERLEADA® en niños no han sido evaluadas.

Ancianos (65 años y mayores)

De los 1327 sujetos que recibieron ERLEADA® en estudios clínicos, el 19% de los sujetos tenían menos de 65 años, 41% de los sujetos tenía 65 años a 74 años y el 40% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se ha realizado un estudio dedicado a la insuficiencia renal para ERLEADA®. Basado en el análisis farmacocinético poblacional usando datos de estudios clínicos en sujetos con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC, por sus siglas en inglés) y sujetos sanos, no se observó diferencia significativa en la exposición sistémica en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada preexistente (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] entre 30 a 89 mL/min/1.73 m^2) en comparación con los sujetos con función renal normal basal (TFGe ≥ 90 mL/min/1.73 m^2). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal (TFGe ≤ 29 mL/min/1.73 m^2) *(*ver sección *PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas)*.

Insuficiencia hepática

Un estudio dedicado a la insuficiencia hepática comparó la exposición sistémica de apalutamida y N-desmetil apalutamida en sujetos con insuficiencia hepática basal leve o moderada (Child-Pugh Clase A o B, respectivamente) frente a sujetos sanos con función hepática normal. La exposición sistémica a apalutamida y N-desmetil apalutamida fue similar en sujetos con insuficiencia hepática basal leve o moderada en comparación con sujetos con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada. No existen datos

disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) (ver sección *PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas*).

Contraindicaciones

ERLEADA® está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas (ver sección *EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD - Embarazo*). Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y Precauciones

Caídas y fracturas

Monitorear y manejar a los pacientes en riesgo de fracturas de acuerdo con las guías de tratamiento establecidas y considerar el uso de terapias dirigidas a hueso.

En SPARTAN, un estudio aleatorizado de pacientes con nmCRPC, se reportó fractura en el 11.7% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 6.5% de los sujetos tratados con placebo. La mitad de los sujetos experimentaron una caída dentro de los 7 días previos al evento de la fractura en ambos grupos de tratamiento. Se reportaron caídas en el 15.6% de los sujetos tratados con ERLEADA® frente al 9.0% de los sujetos tratados con placebo. Evalúe a los pacientes por fracturas y riesgo de caídas. En TITAN, un estudio aleatorizado de pacientes con mCSPC, ocurrieron fracturas no patológicas en el 6% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 5% de los pacientes tratados con placebo.

Enfermedad cardiaca isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos

Se presentó enfermedad cardiaca isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos, incluyendo eventos que conllevaron a la muerte en pacientes tratados con ERLEADA®. Monitoree los signos y síntomas de la cardiopatía isquémica y de los trastornos cerebrovasculares isquémicos. Optimice el manejo de los factores de riesgo, como la hipertensión, diabetes o dislipidemia.

En SPARTAN, un estudio aleatorizado, ocurrió enfermedad cardiaca isquémica en el 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 3% de los pacientes tratados con placebo. En un estudio aleatorizado, TITAN, ocurrió enfermedad cardiaca isquémica en el 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. En los estudios SPARTAN y TITAN, 6 pacientes (0.5%) tratados con ERLEADA® y 2 pacientes (0.2%) tratados con placebo murieron por enfermedad cardiaca isquémica.

En el estudio SPARTAN, con una mediana de exposición de 32.9 meses para ERLEADA® y 11.5 meses para el placebo, se presentaron trastornos cerebrovasculares isquémicos en el 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 1% de los pacientes tratados con placebo (ver sección Reacciones Adversas). En el estudio TITAN, los trastornos cerebrovasculares isquémicos se presentaron en una proporción similar de pacientes en el grupo con ERLEADA® (1.5%) y en el grupo con placebo (1.5%). En los estudios SPARTAN y TITAN, 2 pacientes (0.2%) tratados con ERLEADA® y ningún paciente tratado con placebo murieron por un trastorno cerebrovascular isquémico.

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

Convulsiones

Discontinuar permanentemente ERLEADA® en pacientes que desarrollen una convulsión durante el tratamiento.

En dos estudios aleatorizados, SPARTAN y TITAN, cinco sujetos (0.4%) tratados con ERLEADA® y dos sujetos (0.2%) tratados con placebo experimentaron una convulsión. En estos estudios, los sujetos con antecedentes de convulsiones o con factores que predisponen a las convulsiones fueron excluidos. No ocurrieron convulsiones en otros dos estudios que enrolaron a 145 sujetos. No existe experiencia clínica en la re-administración de ERLEADA® a pacientes que experimentaron una convulsión.

Reacciones adversas cutáneas severas (SCAR, por sus siglas en inglés)

Son raros los casos reportados posteriores a la comercialización de SCAR (incluyendo reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS, por sus siglas en inglés] y Síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica [SSJ/NET], que pueden poner en peligro la vida o provocar la muerte, con inhibidores de los receptores de andrógenos, incluyendo ERLEADA®. No se reportó SCAR en los ensayos clínicos de TITAN y SPARTAN. Discontinuar ERLEADA® de inmediato si se desarrollan signos o síntomas de SCAR (ver sección *Reacciones adversas – Datos posteriores a la comercialización*).

Interacciones

Medicamentos que inhiben CYP2C8

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, 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 (inhibidor potente de CYP2C8). Las simulaciones sugieren que el gemfibrozilo puede aumentar la $C_{máx}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 32% y 44%, respectivamente. Para las fracciones activas (suma de apalutamida no unida más el metabolito activo no unido ajustado a la potencia), la $C_{máx}$ en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 19 y 23%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considerar reducir la dosis de ERLEADA® basado en la tolerabilidad (ver sección *POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Modificación de la dosis*). No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP2C8 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inhiben CYP3A4

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la C_{max} 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 (inhibidor potente de CYP3A4). Las simulaciones sugieren

que el ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) puede aumentar la $C_{máx}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 38% y 51%, respectivamente. Para las fracciones activas, la $C_{máx}$ en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 23% y 28%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considere reducir la dosis de ERLEADA® basado en la tolerabilidad (ver sección *POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Modificación de la dosis*). No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP3A4 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inducen el CYP3A4 o CYP2C8

Los efectos de los inductores de CYP3A4 o CYP2C8 sobre la farmacocinética de apalutamida no se han evaluado *in vivo*. Las simulaciones sugieren que la rifampicina (inductor potente de CYP3A4 y moderado de CYP2C8) puede disminuir la $C_{máx}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 25% y 34%, respectivamente. Para las fracciones activas, la $C_{máx}$ en estado estacionario y el AUC pueden disminuir en un 15% y 19%, respectivamente (ver Figura 1).

Agentes de reducción de ácido

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológicas adecuadas, por lo tanto, no se espera que los agentes reductores de ácido (por ejemplo, inhibidor de la bomba de

protones, antagonistas del receptor H2, antiácidos) afecten la solubilidad y biodisponibilidad de apalutamida.

Medicamentos que afectan a los transportadores

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

Efecto de ERLEADA® en las enzimas que metabolizan fármacos

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

En humanos, ERLEADA® es un inductor potente de CYP3A4 y de CYP2C19, y un inductor débil de CYP2C9. En un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel, la administración conjunta de ERLEADA® con dosis orales únicas de sustratos de CYP sensibles produjo una disminución del 92% en el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4), una disminución del 85% en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19) y una disminución del 46% en el AUC de S-warfarina (sustrato de CYP2C9). ERLEADA® no causó cambios clínicamente significativos en la exposición al sustrato de CYP2C8 (ver Figura 1). El uso concomitante de ERLEADA® con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4, CYP2C19 o CYP2C9 puede producir menor exposición a estos medicamentos. Se recomienda la sustitución de estos medicamentos

cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se continúa con la medicación. Si se administra con warfarina, monitorizar la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con ERLEADA®.

La inducción de CYP3A4 por la apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) también puede ser inducida a través de la activación del receptor X de pregnano nuclear (PXR). La administración concomitante de ERLEADA® con medicamentos que son sustratos de UGT puede producir menor exposición a estos medicamentos. Tener precaución si los sustratos de UGT deben administrarse conjuntamente con ERLEADA® y evaluar la pérdida de eficacia.

Efecto de apalutamida en los transportadores del fármaco

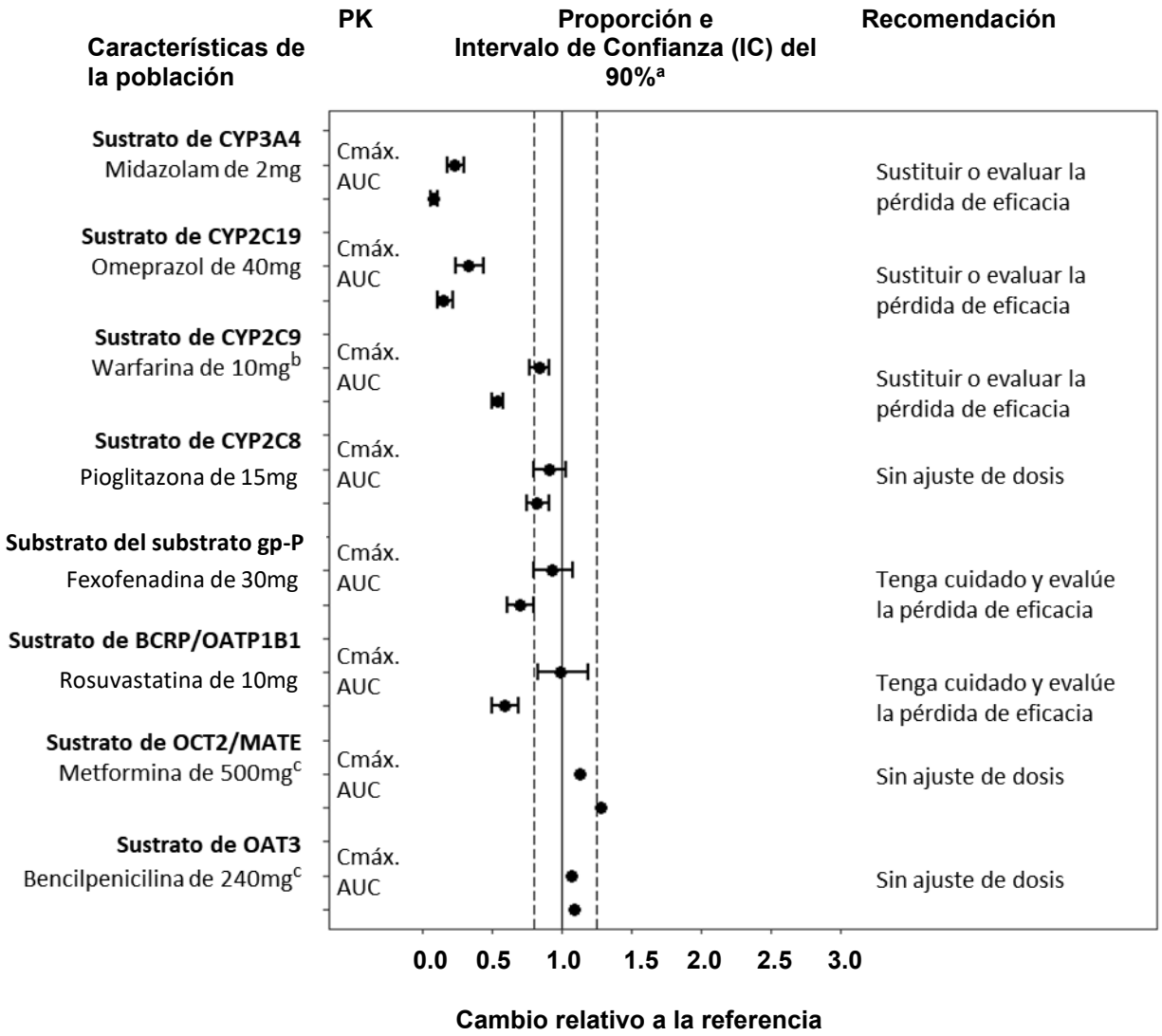
Apalutamida demostró ser un inductor débil de la glicoproteína-P (gp-P), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés) clínicamente. Un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel mostró que la administración conjunta de ERLEADA® con dosis orales únicas de sustratos transportadores sensibles produjo una disminución del 30% en el AUC de fexofenadina (sustrato de gp-P) y una disminución del 41% en el AUC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1) pero no tuvo impacto en $C_{máx}$. (ver Figura 1). El uso concomitante de ERLEADA® con medicamentos que son sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 puede producir menor exposición de estos medicamentos. Tenga precaución si los sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 deben administrarse conjuntamente con ERLEADA® y evaluar la pérdida de eficacia si se continúa la medicación.

Basado en los datos in vitro, no se puede excluir la inhibición del transportador de catión orgánico 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), del transportador de anión orgánico 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y de las extrusiones de múltiples fármacos y toxinas (MATEs, por sus siglas en inglés) por la apalutamida y su metabolito N-desmetilo. No se observó *in vitro* la inhibición del transportador de anión orgánico 1 (OAT1, por sus siglas en inglés). Las simulaciones sugieren que la apalutamida no causa cambios clínicamente significativos en la exposición a metformina (sustrato de OCT2/MATEs) y bencilpenicilina (sustrato de OAT3) (ver Figura 1).

Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés)

En los sujetos con mCSPC que recibieron acetato de leuprolida (un análogo de GnRH) co-administrado con apalutamida, los datos de la PK indicaron que la apalutamida no tuvo efecto aparente sobre la exposición a leuprolida en el estado estacionario.

Figura 1: Efectos de ERLEADA® sobre otros medicamentos



[a] combinación/sin combinación
[b] S-warfarina se midió en el estudio
[c] Basado en las simulaciones

Embarazo, Lactancia y Fertilidad Embarazo

ERLEADA® está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Basado en su mecanismo de acción, ERLEADA® puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo. No existen datos disponibles con el uso de ERLEADA® durante el embarazo.

Anticoncepción

ERLEADA® puede ser dañino para un feto en desarrollo. Los pacientes que tienen relaciones sexuales con parejas femeninas con potencial reproductivo deben usar un preservativo junto con otro método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de ERLEADA® (ver sección *EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD - Embarazo*).

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de apalutamida o sus metabolitos en la leche humana, el efecto en el lactante o el efecto en la producción de la leche.

Fertilidad

Basado en estudios en animales, ERLEADA® puede afectar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo (ver sección *INFORMACIÓN NO CLÍNICA*).

Efectos en capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de ERLEADA® en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No se prevé que ERLEADA® afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Reacciones Adversas

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de apalutamida basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con apalutamida no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC)

TITAN, un estudio clínico aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló pacientes que tenían mCSPC. En este estudio, los pacientes recibieron ERLEADA® en una dosis de 240 mg al día o placebo. Todos los pacientes en el estudio TITAN recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) concomitante o se sometieron a una

orquiectomía bilateral previa. La mediana de la duración de la exposición fue 20 meses (rango: 0 a 34 meses) en pacientes que recibieron ERLEADA® y de 18 meses (rango: 0.1 a 34 meses) en pacientes que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥15%) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con mayor frecuencia (≥ 2%) en el grupo de ERLEADA® fueron artralgia, fatiga, erupción, hipertensión y sofocos.

Diez pacientes (2%) que fueron tratados con ERLEADA® y 16 pacientes (3%) tratados con placebo murieron a causa de eventos adversos (dentro de los 30 días de la última dosis). Se discontinuó ERLEADA® debido a las reacciones adversas en el 8% de los pacientes, más comúnmente por erupción (2%).

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas en el grupo de ERLEADA® en TITAN que ocurrieron con un incremento absoluto de la frecuencia ≥ 2% en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. Las reacciones adversas también están descritas por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100) y raros (≥ 1/10000 a < 1/1000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas en TITAN (mCSPC)

Sistema de clasificación de órganos		**ERLEADA® N=524**		**Placebo N=527**	
Reacción adversa	**Categoría de frecuencia[a]**	**Todos los grados %**	**Grado 3-4 %**	**Todos los grados %**	**Grado 3-4 %**
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración					
Fatiga[c]	Muy frecuente	19.7	1.5	16.7	1.1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo					
Artralgia[c]	Muy frecuente	17.4	0.4	14.8	0.9
Espasmo muscular	Frecuente	3.1	0	1.9	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción cutánea[b]	Muy frecuente	27.9	6.3	8.9	0.8
Prurito	Muy frecuente	10.7	0.2	4.6	0.2
Trastornos del sistema nervioso					
Disgeusia	Frecuente	3.2	0	0.6	0
Trastornos cerebrovasculares isquémicos[g]	Frecuente	1.5	0.6	1.5	0.2
Convulsión	Poco frecuente	0.6	0.2	0.4	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipercolesterolemia	Frecuente	4.6	0.4	0.8	0
Hipertrigliceridemia	Frecuente	3.4	0.6	1.3	0.4
Trastornos cardíacos					
Cardiopatía isquémica[d]	Frecuente	4.4	2.3[e]	1.5	0.6[e]
Trastornos vasculares					
Sofocos	Muy frecuente	22.7	0	16.3	0

Hipertensión	Muy frecuente	17.7	8.4	15.6	9.1
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	Frecuente	9.4	0.2	6.1	0.2
Trastornos endocrinos					
Hipotiroidismo[f]	Frecuente	6.5	0	1.1	0

[a] La frecuencia de la reacción adversa descrita se basa en el período controlado con placebo del estudio clínico.
[b]Incluye erupción, erupción maculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción pruriginosa, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción por fármacos, ulceración bucal, erupción pustular, ampollas, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular.
[c]De acuerdo con los Criterio Común de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la severidad más alta para estos eventos es grado 3.
[d] Incluye angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, oclusión de la arteria coronaria, estenosis de la arteria coronaria, síndrome coronario agudo, arterioesclerosis de la arteria coronaria, prueba de esfuerzo cardíaco anormal, troponina incrementada, isquemia de miocardio.
[e] Incluye grados 3-5
[f] Incluye hipotiroidismo, incremento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de tri-yodotironina.
[g] Incluye ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, arteriosclerosis carotídea, estenosis de la arteria carótida, hemiparesia, infarto lacunar, accidente cerebrovascular lacunar, infarto cerebral trombótico, encefalopatía vascular, infarto cerebeloso, infarto cerebral e isquemia cerebral.

En el análisis final del estudio con una mediana de duración del tratamiento de 39 meses, no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nm-CRPC)

SPARTAN, un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló sujetos que tenían nm-CRPC. En este estudio, los sujetos recibieron ERLEADA® en una dosis de 240 mg al día en combinación con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) en el grupo de tratamiento y placebo con ADT en el grupo de control.

Las reacciones adversas más comunes (≥ 15%) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con más frecuencia (≥ 2%) en el grupo de ERLEADA® fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del peso, artralgia y caída.

Se reportaron discontinuaciones debido a los eventos adversos en el 11% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 7% de los sujetos tratados con el placebo. En el momento del análisis, el 23.6% de los sujetos todavía estaba con ERLEADA®.

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas en el grupo de ERLEADA® en SPARTAN que ocurrieron con un aumento absoluto ≥ 2% en la frecuencia en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. Las reacciones adversas también están descritas por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: muy frecuente (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100) y raros (≥ 1/10000 a < 1/1000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se describen en orden de frecuencia descendente.

Tabla 2: Reacciones adversas debido a ERLEADA® en SPARTAN

Sistema de clasificación de órganos		ERLEADA® N=803		Placebo N=398	
Reacción Adversa	**Categoría de frecuencia[a]**	**Todos los grados %**	**Grado 3-4 %**	**Todos los grados %**	**Grado 3-4 %**
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración					
Fatiga[e]	Muy frecuente	30.4	0.9	21.1	0.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo					
Artralgia[e]	Muy frecuente	15.9	0	7.5	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción cutánea[b]	Muy frecuente	24.7	5.2	6	0.3
Prurito[e]	Frecuente	6.2	0.2	1.5	0
Trastornos del sistema nervioso					
Trastornos cerebrovasculares isquémicos[f]	Frecuente	4.0	1.6	1.0	0.8
Convulsión	Poco frecuente	0.2	0	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición					
Hipercolesterolemia	Frecuente	6.1	0	1.5	0
Hipertrigliceridemia	Frecuente	3.5	0.6	0.8	0.3
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento					
Caída[e]	Muy frecuente	15.6	1.7	9.0	0.8
Fractura[c]	Muy frecuente	11.7	2.7	6.5	0.8
Investigaciones					
Disminución de peso[e]	Muy frecuente	16.1	1.1	6.3	0.3
Desórdenes endocrinos					
Hipotiroidismo[d]	Frecuente	8.1	0	2.0	0

[a] La frecuencia de la reacción adversa descrita se basa en el período controlado con placebo del estudio clínico.

[b] Incluye erupción, erupción máculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, ulceración de la boca, erupción pustulosa, ampollas, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular.

[c] 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 vertebral 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 de avulsión, fractura de peroné, cóccix fracturado, fractura de pelvis, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura traumática, fractura vertebral cervical, fractura de cuello femoral , fractura de tibia.

[d] Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de la triyodotironina.

[e] De acuerdo con los Criterio Común de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la severidad más alta para estos eventos es grado 3.

[f] Incluye ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, arteriosclerosis carotídea, estenosis de la arteria carótida, hemiparesia, infarto lacunar, accidente cerebrovascular lacunar, infarto cerebral trombótico, encefalopatía vascular, infarto cerebeloso, infarto cerebral e isquemia cerebral. La adición de reacciones adversas se basó en los datos del análisis final con una mediana de exposición de 32.9 meses para ERLEADA® y 11.5 meses para el placebo.

Erupción cutánea

En los datos combinados de dos estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, SPARTAN y TITAN, la erupción cutánea asociado con ERLEADA® se describió con mayor frecuencia como macular o máculo-papular. Se reportaron reacciones adversas de erupción cutánea en el 26% de los sujetos tratados con ERLEADA® frente al 8% de los sujetos tratados con placebo. Se reportaron erupciones cutáneas de Grado 3 (definidas con una cobertura > 30% del área de superficie corporal [ASC]) con el tratamiento de ERLEADA® (6%) frente al placebo (0.5%). No se reportaron eventos de reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). necrólisis epidérmica tóxica (NET). o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) en estudios clínicos.

La aparición de erupción cutánea ocurrió a una mediana de 83 días de tratamiento con ERLEADA® y se resolvió dentro de una mediana de 78 días desde la aparición de la erupción en el 78% de los sujetos. La erupción generalmente se manejó con antihistamínicos orales, corticosteroides tópicos, y el 19% de los sujetos recibió corticosteroides sistémicos. Entre los sujetos con erupción cutánea, la interrupción de la dosis ocurrió en el 28% y la reducción de la dosis ocurrió en el 14% (ver sección *POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Modificación de la dosis*). De los pacientes que discontinuaron la dosis, el 59% experimentó recurrencia de la erupción al reintroducir ERLEADA® La erupción cutánea conllevó a la discontinuación del tratamiento con ERLEADA® en el 7% de los sujetos que experimentaron erupción cutánea.

Hipotiroidismo

En los datos combinados de dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, SPARTAN y TITAN, se reportó hipotiroidismo en el 8% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 2% de los sujetos tratados con placebo basado en las evaluaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) cada 4 meses. No hubo reacciones adversas de grado 3 o 4. El hipotiroidismo ocurrió en el 30% de los sujetos que ya recibían terapia de reemplazo tiroideo en el grupo de ERLEADA® y en el 3% de los sujetos en el grupo del placebo. En los sujetos que no recibieron terapia de reemplazo tiroideo, ocurrió hipotiroidismo en el 7% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 2% de los sujetos tratados con el placebo. La terapia de reemplazo tiroideo, cuando es clínicamente indicada, debe iniciarse o ajustarse la dosis (ver sección *INTERACCIONES - Efecto de ERLEADA® en las enzimas que metabolizan fármacos*).

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritos anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	≥ 1/10 (≥ 10%)
Frecuente	≥ 1/100 y < 1/10 (≥ 1% y < 10%)
Poco frecuente	≥ 1/1000 y < 1/100 (≥ 0.1% y < 1%)
Rara	≥ 1/10000 y < 1/1000 (≥ 0.01 y < 0.1%)

Muy rara < 1/10000, incluyendo informes aislados (< 0.01%)
Desconocido No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 3, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basado en las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con Apalutamida

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	**Categoría de frecuencia calculada de tasas de reportes espontáneos[c]**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Disminución del apetito	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial[a]	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos[a,b]	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica[b]	Rara

[a] La reacción adversa no fue identificada de los ensayos clínicos y se desconocía la frecuencia. La frecuencia se calcula mediante la "Regla de 3".
[b] Ver *sección Advertencias y Precauciones*
[c] Las tasas de reportes espontáneos posteriores a la comercialización se basan en la exposición estimada de persona-años de tratamiento

Sobredosis

Se desconoce antídoto específico para la sobredosis con apalutamida. No se observaron toxicidades por limitación de la dosis a 480 mg diarios (el doble de la dosis diaria recomendada).

Es aconsejable contactar a un centro de control de intoxicaciones para obtener las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, interrumpir ERLEADA®, tome medidas generales de soporte hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anti-andrógenos, código ATC: Apalutamina L02BB05.

Mecanismo de acción

Apalutamida es un inhibidor selectivo del receptor de andrógenos (AR, por sus siglas en inglés) administrado por vía oral que se une directamente al dominio de unión al ligando del AR. Apalutamida previene la translocación nuclear del AR, inhibe la unión al ADN, impide la transcripción mediada por el AR y carece de actividad agonista del receptor de andrógenos en estudios preclínicos. En modelos de cáncer de próstata en ratones, la administración de apalutamida causa disminución de la proliferación de células tumorales y aumento de la apoptosis que conduce a una actividad antitumoral potente. Un metabolito principal, N-desmetil apalutamida, exhibió un tercio de la actividad de apalutamida *in vitro.*

Efectos farmacodinámicos

Efecto en el intervalo QT/QTc y electrofisiología cardíaca

El efecto de 240 mg de apalutamida una vez al día sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio de intervalo QT, abierto, no controlado, multicéntrico, dedicado a un solo grupo, en 45 sujetos con CRPC. El promedio del cambio máximo del QTcF desde el estado basal fue 12.4 ms (IC superior del 90% en ambos lados: 16.0 ms). Un análisis de exposición-QT sugirió un incremento del QTcF, dependiente de la concentración, para apalutamida y su metabolito activo.

Estudios clínicos

La eficacia de ERLEADA® se estableció en dos estudios clínicos aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo, de fase 3 en sujetos con mCSPC (TITAN) o nmCRPC (SPARTAN).
Todos los sujetos en estos estudios recibieron un análogo de la GnRH concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa.

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

TITAN fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional, multicéntrico, en el que 1052 sujetos con mCSPC fueron aleatorizados (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 sujetos en el estudio TITAN recibieron un análogo de la GnRH concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. Los sujetos se estratificaron según la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico, el uso previo de docetaxel y la región del mundo. Los sujetos con mCSPC de alto y bajo volumen fueron aptos para el estudio.

Las siguientes características demográficas de los pacientes y las características basales de la enfermedad se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue 68 años (rango 43-94) y el 23% de los sujetos tenían 75 años o más. La distribución racial fue 68% caucásica, 22% asiática y 2% negra. El sesenta y tres por ciento (63%) de los sujetos tenía enfermedad de alto volumen y el 37% tenía enfermedad de bajo volumen. El dieciséis por ciento (16%) de los sujetos tuvieron cirugía previa, radioterapia de la próstata o ambas. La mayoría de los sujetos tenía una puntuación de Gleason de 7 o más (92%). El sesenta y ocho por ciento (68%) de los sujetos recibieron tratamiento previo con un antiandrógeno de primera generación en circunstancias no metastásicas. Todos los sujetos, excepto uno en el grupo de placebo, tuvieron

una puntuación de 0 o 1 del estado funcional según ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a la entrada del estudio.

Entre los sujetos que discontinuaron el tratamiento de estudio (N = 271 para el placebo y N = 170 para ERLEADA®), la razón más frecuente para la discontinuación en ambos grupos fue la progresión de la enfermedad. Una mayor proporción (73%) de los sujetos tratados con placebo recibieron terapia anticancerosa posterior en comparación con los sujetos tratados con ERLEADA® (54%).

Los principales criterios de valoración de la eficacia medidos del estudio fueron la supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés) y la supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS, por sus siglas en inglés). Se realizó un análisis actualizado de la OS en el análisis final del estudio cuando se observaron 405 muertes con una mediana de seguimiento de 44 meses. Los resultados de este análisis actualizado fueron consistentes con los del análisis intermedio preespecificado.Los resultados de la eficacia de TITAN se resumen en la Tabla 4 y en las Figuras 2 y 3.

Tabla 4: Resumen de los resultados de la eficacia - Población con intención a tratar con mCSPC (TITAN)

Criterio de valoración	ERLEADA® N=525	Placebo N=527
Supervivencia general inicial[a]		
Muertes (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, meses (IC del 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Tasa de riesgo (IC del 95%)[b]	0.671 (0.507, 0.890)	
Valor-p[c]	0.0053	
Supervivencia general actualizada[d]	170 (32%)	235 (45%)
Muertes (%)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Mediana, meses (IC del 95%)	0.651 (0.534, 0.793)	
Tasa de riesgo (IC del 95%)[b]	< 0.0001	
Valor-p[c]		
Supervivencia general según IPCW		
Mediana, meses (IC del 95%)	NE	40
Tasa de riesgo (IC del 95%)[b]	0.520 (0.423, 0.639)	
Supervivencia libre de progresión radiográfica		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, meses (IC del 95%)	NE (NE, NE)	22.08 (18.46, 32.92)
Tasa de riesgo (IC del 95%)[b]	0.484 (0.391, 0.600)	
Valor-p[c]	<.0001	

[a] Esto se basa en el análisis intermedio preespecificado con una mediana del tiempo de seguimiento de 22 meses.
[b] La tasa de riesgo se obtiene a partir de un modelo estratificado de riesgos proporcionales. La tasa de riesgo <1 favorece el tratamiento activo.
[c]El valor-p se obtiene de la prueba de rango logarítmico estratificada por la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico (≤ 7 frente a > 7), región (NA/EU frente a Otros países) y uso previo de docetaxel (Sí frente a No).
[d] Mediana del tiempo de seguimiento de 44 meses.
NE=No estimados
IPCW (por sus siglas en inglés) = Análisis de ponderación de probabilidad inversa de censura.

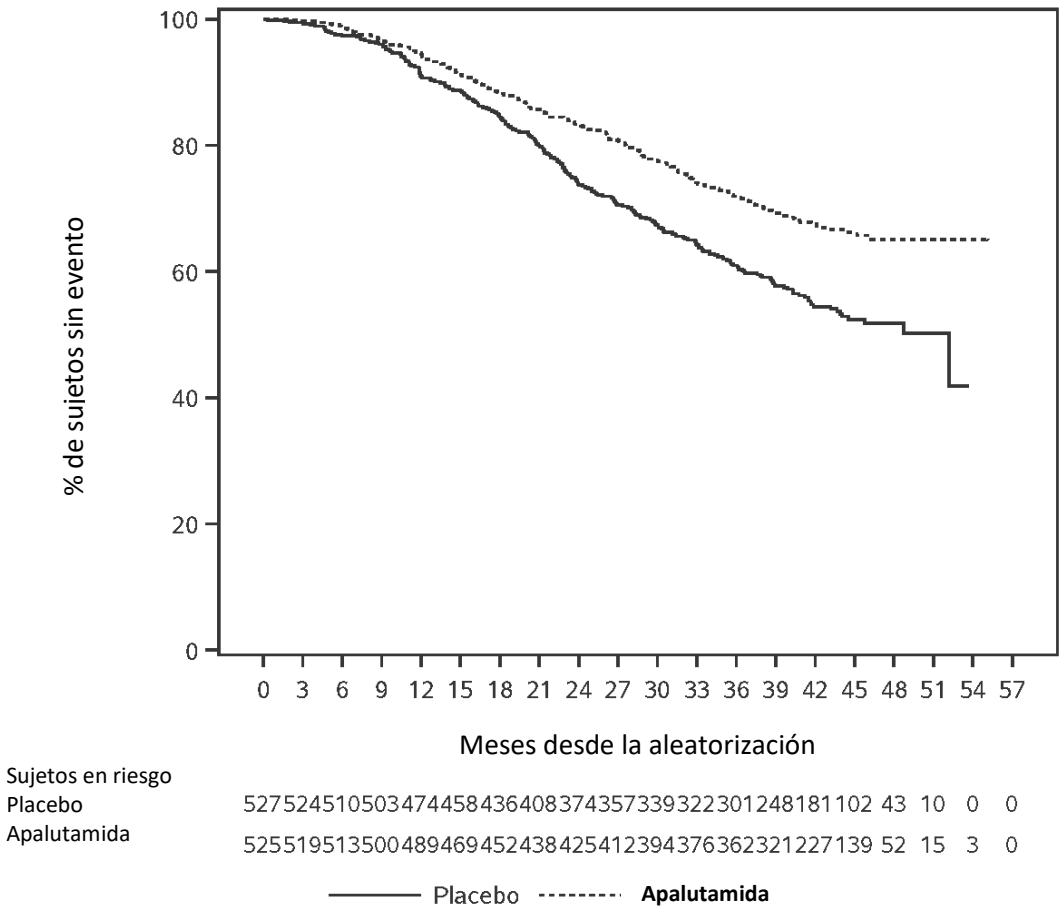
Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS y la rPFS en los sujetos aleatorizados para recibir ERLEADA® en comparación con los sujetos aleatorizados para recibir el

placebo en el análisis inicial. En el análisis actualizado de la OS, se realizó un análisis de sensibilidad preespecificado utilizando la prueba de rango logarítmico de la ponderación de probabilidad inversa de censura (IPCW) para ajustar el cruce de sujetos de placebo a apalutamida. La mejoría en la OS se demostró a pesar de que el 39 % de los sujetos en el grupo de placebo se cruzaron para recibir ERLEADA®, con una mediana de tratamiento de 15 meses en el momento del cruce a ERLEADA®.

Se observó una mejoría consistente en la rPFS en los siguientes subgrupos de sujetos: volumen de la enfermedad (alto frente a bajo), tratamiento previo para la enfermedad localizada (si o no), uso previo de docetaxel (si o no), puntuación de Gleason en el diagnóstico (≤7 frente a >7).

Se observó una mejoría consistente en la OS en los siguientes subgrupos de sujetos: volumen de la enfermedad (alto frente a bajo), tratamiento previo para la enfermedad localizada (si o no) y puntuación de Gleason en el diagnóstico (≤7 frente a >7).

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia general (OS) actualizada; Población con intención a tratar con mCSPC (TITAN)

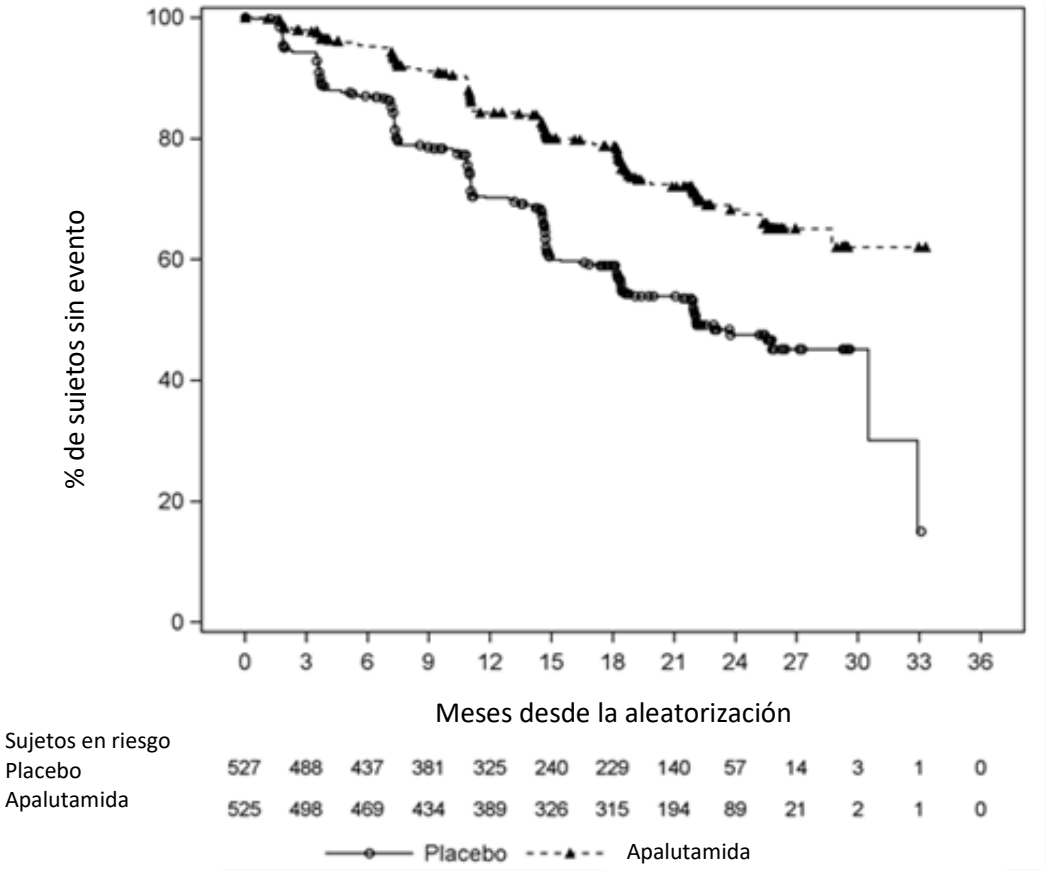


Specialist: YBD

HA approval date

MAF revision: SR
QC: ALR
CO_APAL_FCT _PI_CCDS Oct 22_V2.0+D_es

Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS); Población con intención a tratar con mCSPC (TITAN)



El tratamiento con ERLEADA® retrasó estadísticamente de forma significativa el inicio de la quimioterapia citotóxica [Tasa de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) = 0.391; IC al 95% = 0.274; 0.558; p < 0.0001], resultando en una reducción del 61% del riesgo para los sujetos en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de placebo.

No hubo efectos perjudiciales significativos sobre la calidad de vida relacionada con la salud en general, según lo medido por el cambio del puntaje total del FACT-P desde el inicio, con la adición de ERLEADA® a la ADT. La adición de ERLEADA® a ADT no empeoró la puntuación del nivel del ítem FACT-P para la fatiga o la molestia reportada por el paciente debido a los efectos secundarios

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

Un total de 1207 sujetos con nm-CRPC fueron aleatorizados 2:1 para recibir ERLEADA® por vía oral a una dosis de 240 mg una vez al día en combinación con ADT (castración médica o castración quirúrgica) o el placebo con ADT en un estudio clínico (SPARTAN) multicéntrico, doble ciego. Los sujetos enrolados tenían un Tiempo de Duplicación (PSADT, por sus siglas en inglés) del Antígeno Prostático Específico (PSA) ≤ 10 meses. Todos los sujetos que no fueron castrados quirúrgicamente recibieron ADT continuamente a lo largo del estudio. Setenta y tres por ciento (73%) de los sujetos recibió tratamiento previo con un anti-andrógeno de primera generación; el 69% de los sujetos recibió bicalutamida y el 10% de los sujetos recibió flutamida. Los corticosteroides sistémicos no se permitieron al ingreso al estudio. Los resultados del PSA fueron cegados y no se utilizaron para la discontinuación del tratamiento. Los sujetos aleatorizados a cualquiera de los grupos continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad definida mediante la revisión de imágenes centrales ciegas (BICR, por sus siglas en inglés), el inicio de un nuevo tratamiento, toxicidad inaceptable o la abstinencia. Tras el desarrollo de la enfermedad metastásica distante, a los sujetos se les ofreció ZYTIGA® como una opción para el primer tratamiento subsecuente después de la discontinuación del tratamiento del estudio.

Los siguientes datos demográficos de los pacientes y las características basales de la enfermedad se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 74 años (rango 48-97) y el 26% de los sujetos tenían 80 años de edad o más. La distribución racial fue 66% caucásica, 5.6% negra, 12% asiática y 0.2% otra. Setenta y siete por ciento (77%) de los sujetos en ambos grupos de tratamiento tuvieron cirugía o radioterapia previa de próstata. La mayoría de los sujetos tuvo un puntaje de Gleason de 7 o mayor (81%). Quince por ciento (15%) de los sujetos tuvo ganglios linfáticos pélvicos de < 2 cm al ingresar al estudio. Se confirmó que todos los sujetos enrolados no presentaban metástasis mediante una revisión de imágenes centrales ciegas y tuvieron un puntaje del estado funcional del Estado funcional del grupo de oncología cooperativa del este (ECOG PS, por sus siglas en inglés) de 0 o 1 al ingresar al estudio.

La supervivencia libre de metástasis (MFS, por sus siglas en inglés) se define como el tiempo desde la aleatorización hasta el momento de la primera evidencia de metástasis ósea o de tejido blando distante confirmada por BICR o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. El tratamiento con ERLEADA® mejoró significativamente la MFS. ERLEADA® disminuyó el riesgo de metástasis distante o muerte en un 72%. La mediana de la MFS para ERLEADA® fue 41 meses y 16 meses para el placebo (ver Figuras 4 y 5).

Figura 4: Curva de supervivencia libre de metástasis (MFS) de Kaplan-Meier en SPARTAN

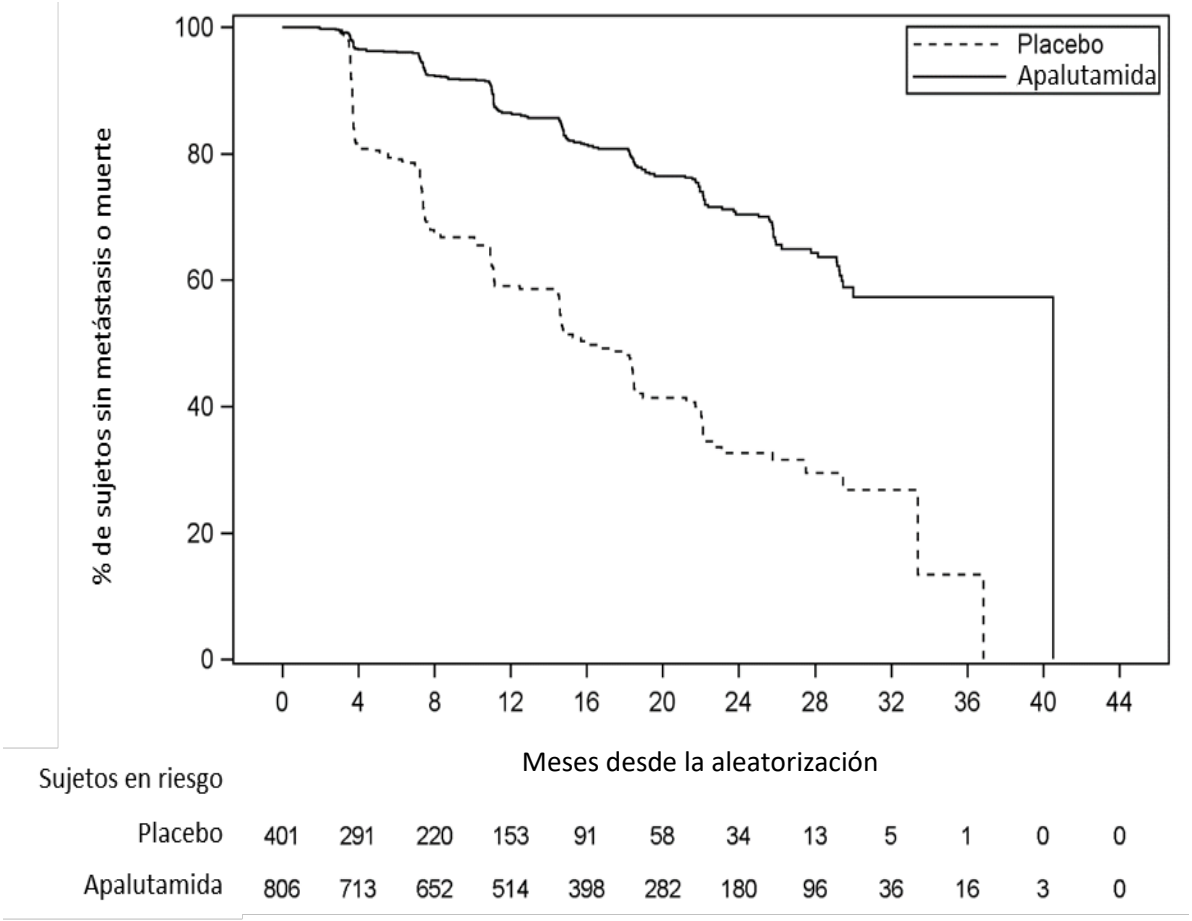
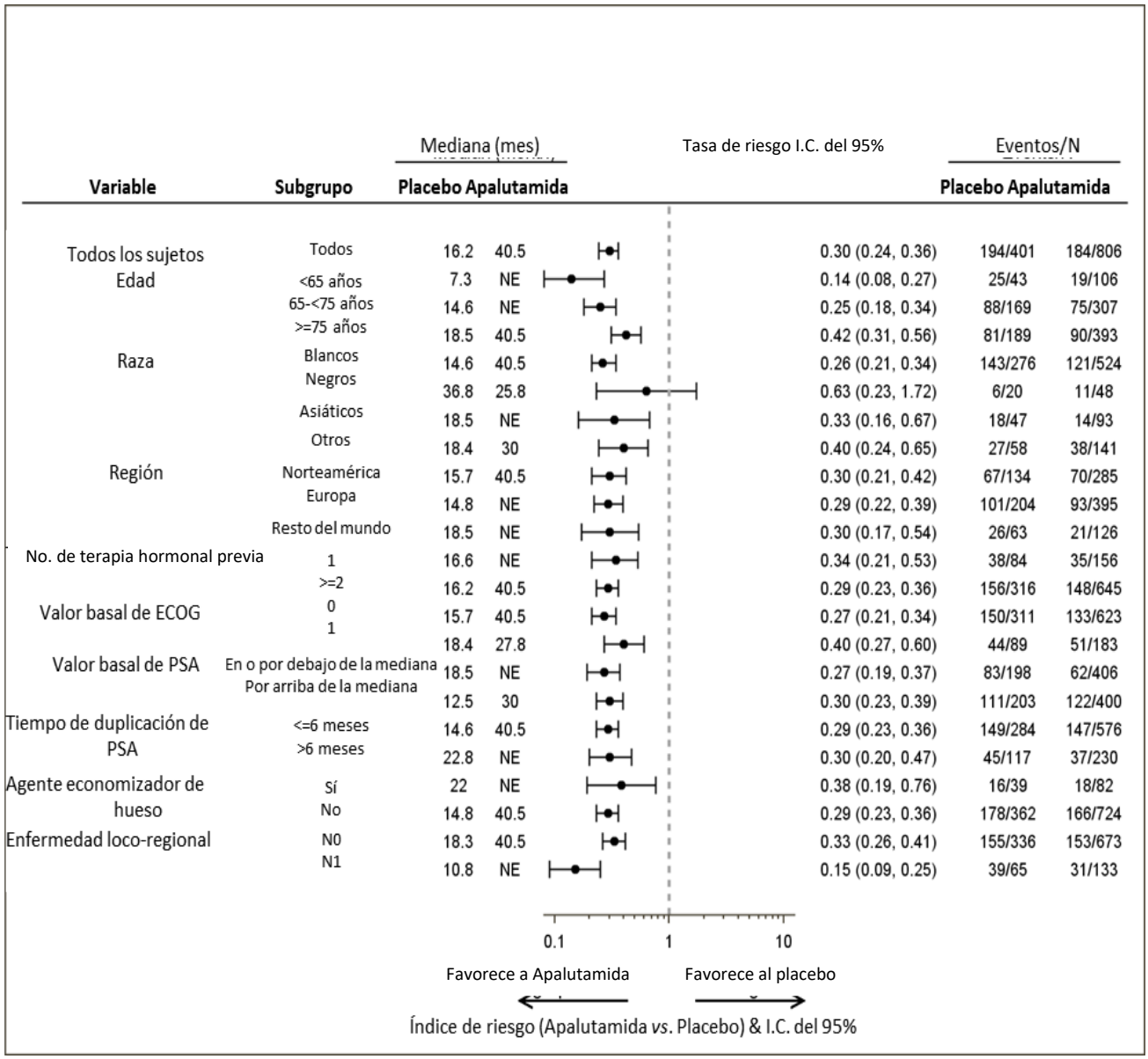


Figura 5: Supervivencia libre de metástasis por subgrupos en el SPARTAN



– Todos los sujetos = Población con intención a tratar
– El análisis no estratificado se presenta en la Figura 5

Los sujetos tratados con ERLEADA® y ADT mostraron una mejoría significativa con respecto a aquellos tratados con ADT sólo para los siguientes criterios de valoración secundarios del tiempo hasta la metástasis (TTM, por sus siglas en inglés), la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) y el tiempo hasta la progresión sintomática. Además, la supervivencia global

(OS) y el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica también mejoraron significativamente (ver Tabla 5 para el análisis intermedio y la Tabla 6 para el análisis final).

Tabla 5: Resumen del análisis de la eficacia (SPARTAN) en el análisis intermedio[a]

Criterio de Valoración	ERLEADA® (N=806) Mediana (meses)	Placebo (N=401) Mediana (meses)	Tasa de riesgo (IC del 95%) valor p[b]
Supervivencia libre de metástasis (MFS)[c]	40.5	16.2	0.28 (0.23-0.35) < 0.0001
Tiempo hasta la metástasis (TTM)[c]	40.5	16.6	0.27 (0.22-0.34) < 0.0001
Supervivencia libre de progresión (PFS)[c]	40.5	14.7	0.29 (0.24-0.36) < 0.0001
Tiempo hasta la progresión sintomática	NA	NA	0.45 (0.32-0.63) < 0.0001[d]
Supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés)	NA	39.0	0.70 (0.47-1.04) 0.0742
Tiempo para el inicio de la quimioterapia citotóxica	NA	NA	0.44 (0.29-0.66) < 0.0001

NA = No alcanzado
[a] Mediana del tiempo de seguimiento de 20.3 meses
[b] valor p a partir de la prueba de rango logarítmico estratificado
[c] Evaluado por BICR y sin cambios para el análisis final
[d] valor p real - 0.00000356; por lo tanto, el límite de eficacia de tipo OBF de 0.00008 se cruza en el análisis interino para la progresión sintomática

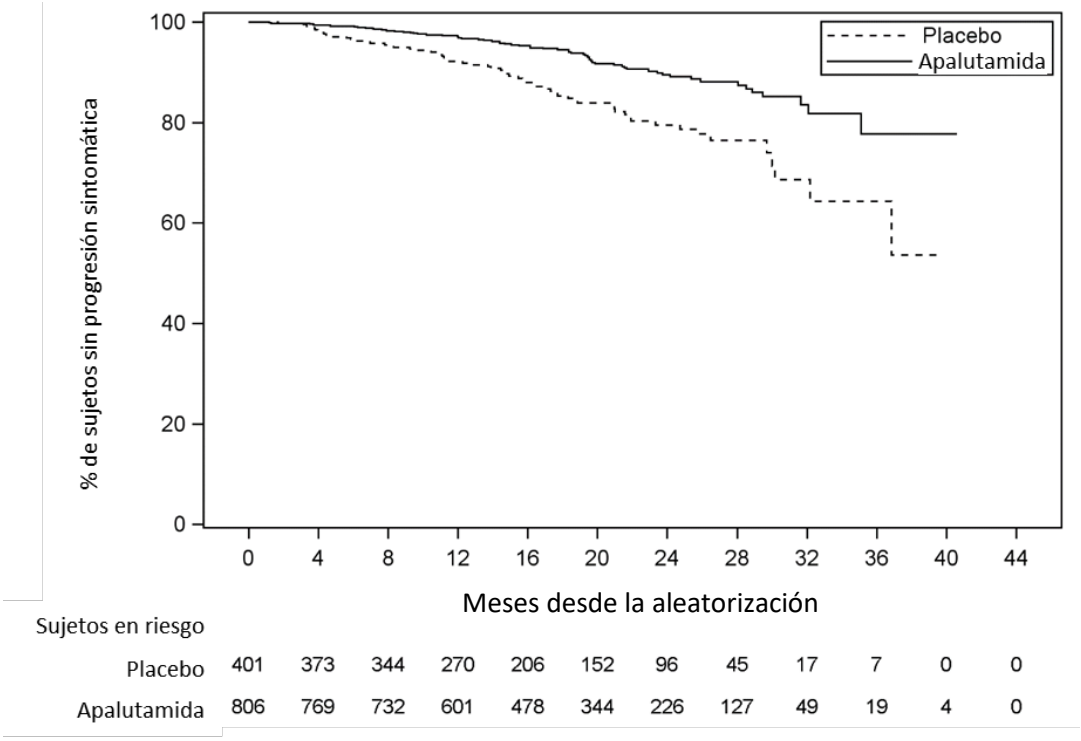
Tabla 6: Resumen del análisis de la eficacia (SPARTAN) en el análisis final[a]

Criterio de Valoración	ERLEADA® (N=806) Mediana (meses)	Placebo (N=401) Mediana (meses)	Tasa de riesgo (IC del 95%) valor p[b]
Supervivencia global (OS)	73.9	59.9	0.78 (0.64-0.96) 0.0161
Tiempo hasta la progresión sintomática	NA	NA	0.57 (0.44-0.73) < 0.0001[c]
Tiempo para el inicio de la quimioterapia citotóxica	NA	NA	0.63 (0.49-0.81) 0.0002

NA = No alcanzado
[a] Mediana del tiempo de seguimiento de 52.0 meses
[b] valor p a partir de la prueba de rango logarítmico estratificado
[c] valor p real - 0.00000356 en el primer análisis intermedio; por lo tanto, el límite de eficacia de tipo OBF de 0.00008 se cruza para la progresión sintomática

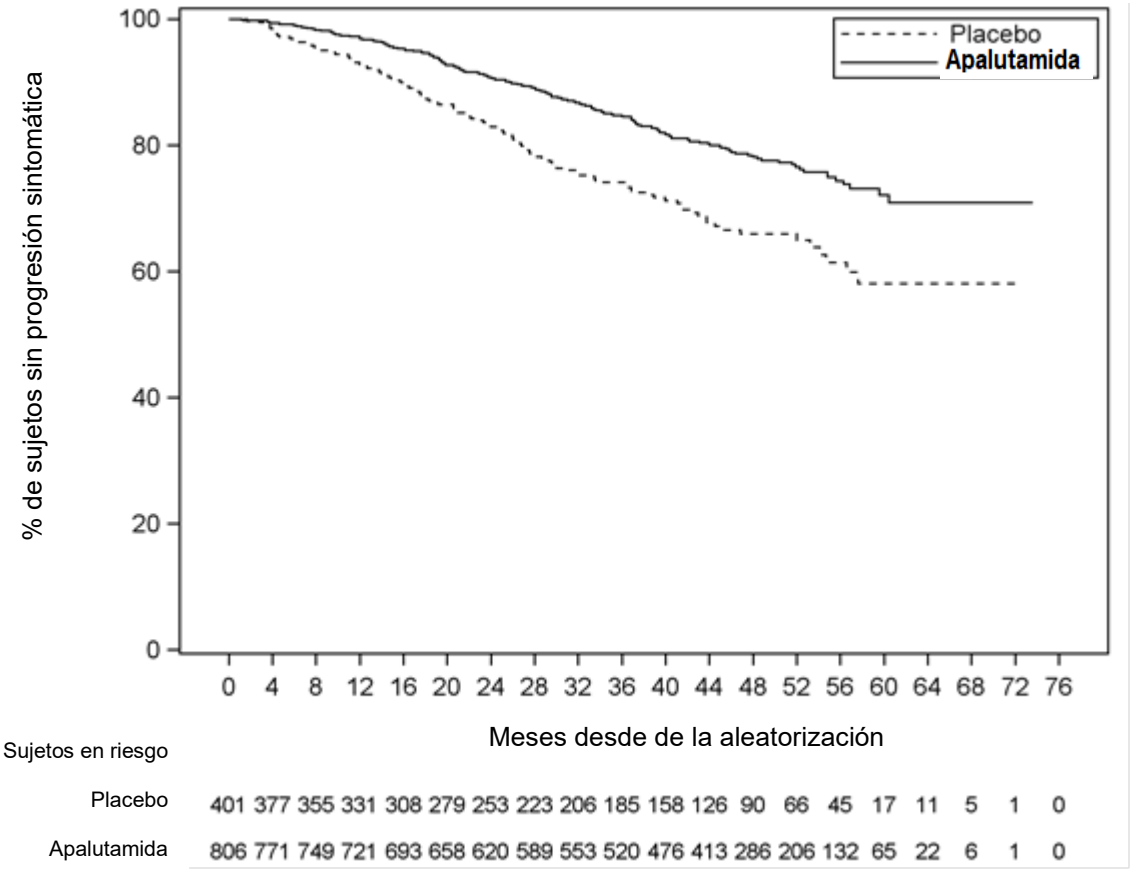
En el análisis intermedio, el tratamiento con ERLEADA® disminuyó significativamente el riesgo de progresión sintomática en un 55% en comparación con el placebo (ver Tabla 5 y Figura 6). El análisis final corroboró que el tratamiento con ERLEADA® disminuyó el riesgo de progresión sintomática en un 43% en comparación con el placebo (ver Tabla 6 y Figura 7).

Figura 6: Gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta la progresión sintomática; Población con intención a tratar en SPARTAN en el análisis intermedio



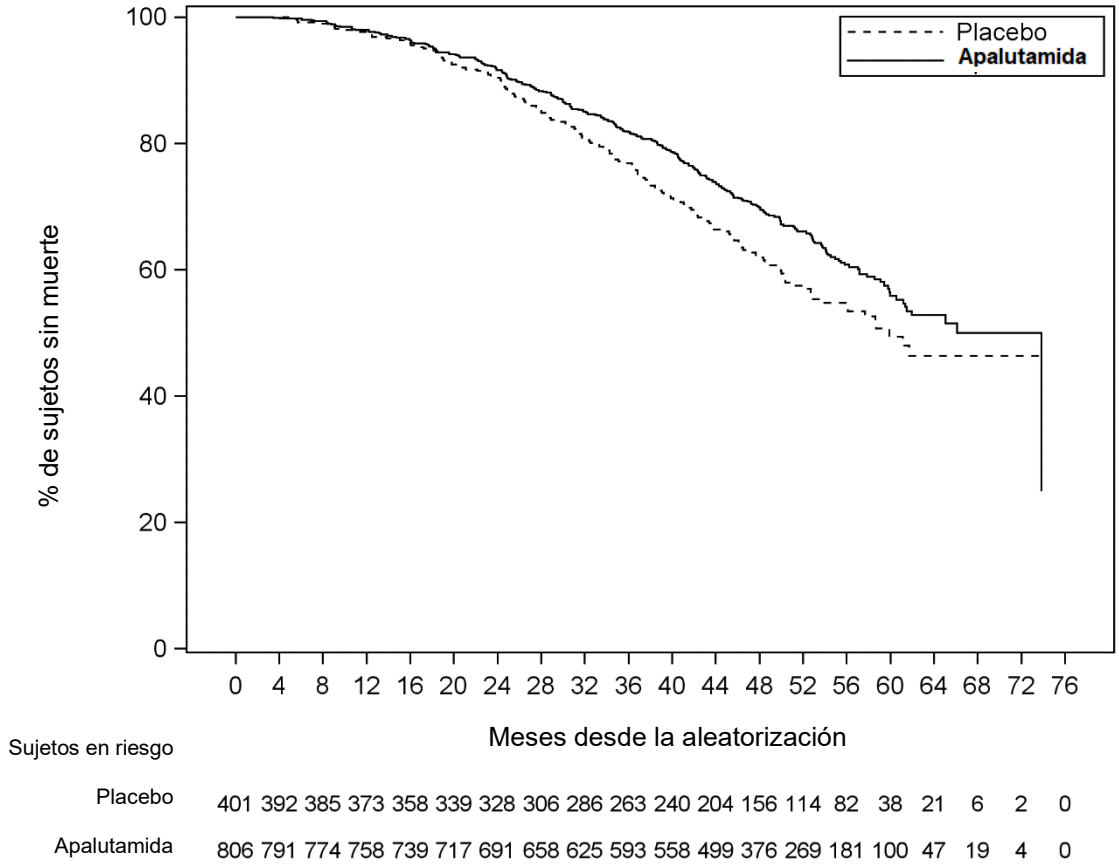
Sujetos en riesgo												
Placebo	401	373	344	270	206	152	96	45	17	7	0	0
Apalutamida	806	769	732	601	478	344	226	127	49	19	4	0

Figura 7: Gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta la progresión sintomática; Población con intención a tratar en SPARTAN en el análisis final



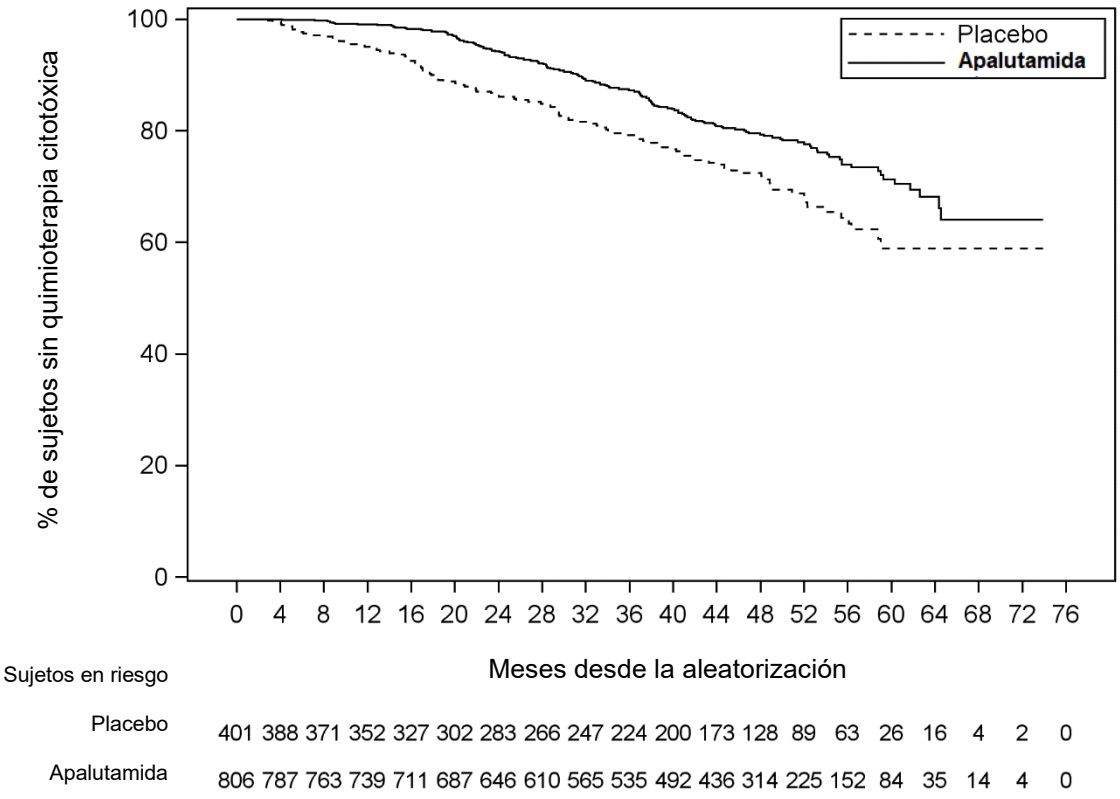
En el análisis intermedio, con una mediana del tiempo se seguimiento de 20.3 meses, la OS fue mayor para ERLEADA® que para el placebo con una tasa de riesgo (HR) de 0.700 (IC del 95%: 0.472, 1.038). El valor p fue de 0.0742 que no cumplió con el valor preespecificado para la significancia estadística. En el análisis final, con una mediana del tiempo de seguimiento de 52.0 meses, los resultados mostraron que el tratamiento con ERLEADA® disminuyó significativamente el riesgo de muerte en un 22% en comparación con el placebo (HR = 0.784; IC del 95%: 0.643, 0.956; valor p de 2 lados = 0.0161). La mediana de OS fue 73.9 meses para el grupo con ERLEADA® y 59.9 meses para el grupo con placebo. El límite alfa especificado previamente (p≤0.046) para este análisis final se cruzó y se alcanzó la significancia estadística.

Figura 8: Gráfico de Kaplan-Meier de tiempo a supervivencia global (OS); Población con intención a tratar en SPARTAN en el análisis final



En el análisis final, el tratamiento con ERLEADA® disminuyó significativamente el riesgo del inicio de quimioterapia citotóxica en un 37% en comparación con placebo (HR = 0.629; IC del 95%: 0.489, 0.808; p = 0.0002) demostrando una mejoría estadísticamente significativa para ERLEADA® frente al placebo. No se alcanzó la mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica para ninguno de los grupos de tratamiento.

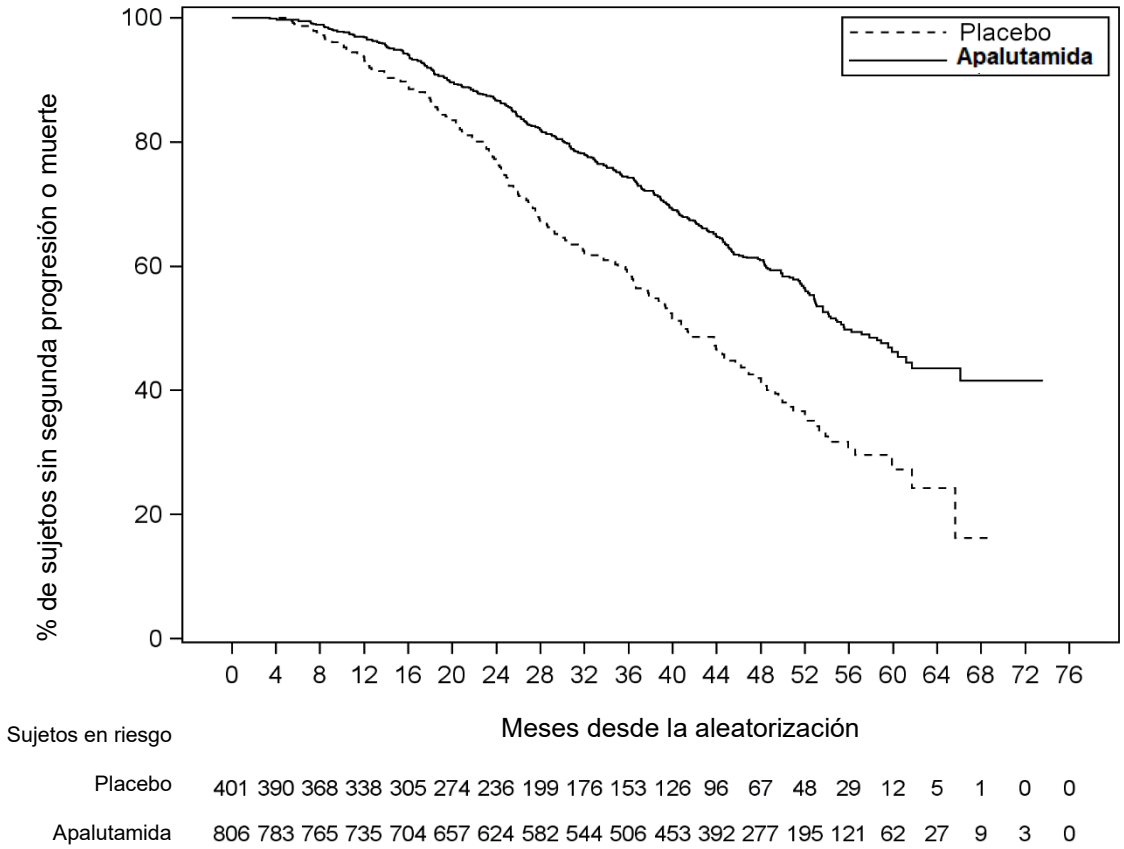
Figura 9: Gráfico de Kaplan-Meier de tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica; Población con intención a tratar en SPARTAN en el análisis final



Si es elegible y sin evidencia de progresión de la enfermedad, los sujetos tratados con placebo tuvieron la oportunidad de pasar al tratamiento con ERLEADA® en el momento del desenmascaramiento. Después de desenmascarar, el 19% de la población aleatorizada al placebo pasó a ERLEADA®. De todos los sujetos aleatorizados, una mayor proporción de sujetos en el grupo con placebo recibió terapia subsecuente (285/401, 71%) en comparación con el grupo con ERLEADA® (386/806, 48%).

En el análisis intermedio, la supervivencia posterior a la progresión (PFS-2, definida como el tiempo hasta la muerte o progresión de la enfermedad mediante PSA, radiografía, o progresión sintomática durante o después de la primera terapia subsecuente) fue más prolongada para los sujetos tratados con ERLEADA® en comparación con los tratados con el placebo (HR = 0.489; IC del 95%: 0.361, 0.662; p<0.0001). El análisis final de PFS-2 confirmó una reducción del riesgo en un 44% del PFS-2 con ERLEADA® frente al placebo (HR=0.565; IC del 95%: 0.471, 0.677; p<0.0001).

Figura 10: Gráfico de Kaplan-Meier de segunda supervivencia libre de progresión (PFS-2); Población con intención a tratar en SPARTAN en el análisis final



No hubo efectos perjudiciales para la calidad de vida relacionada con la salud en general con la adición de ERLEADA® a ADT y se observó una pequeña diferencia, pero no clínicamente significativa, en el cambio desde el estado basal a favor de ERLEADA® en el análisis de la puntuación total y subescalas de la Evaluación funcional de la terapia del cáncer de próstata (FACT-P, por sus siglas en inglés).

Propiedades Farmacocinéticas

Después de repetir la administración una vez al día, la exposición a apalutamida ($C_{máx}$ y el área bajo la curva de concentración [AUC, por sus siglas en inglés]) aumentó de manera proporcional a la dosis en el rango de dosis de 30 a 480 mg. Después de la administración de 240 mg una vez al día, se alcanzó el estado estacionario de apalutamida después de 4 semanas y la proporción de acumulación media fue aproximadamente 5 veces en relación a una dosis única. En el estado estacionario, los valores medios (CV%) de $C_{máx}$ y AUC para la apalutamida fueron 6 µg/mL (28%) y de 100 µg.h/mL (32%), respectivamente. Las fluctuaciones diarias en las concentraciones plasmáticas de apalutamida fueron bajas, con una proporción media de 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 propio metabolismo de la apalutamida.

En el estado estacionario, los valores medios (CV%) de $C_{máx}$ y AUC para el metabolito activo principal, N-desmetil apalutamida, fueron 5.9 µg/mL (18%) y 124 µg.h/mL (19%), respectivamente. El N-desmetil apalutamida se caracteriza por un perfil plano de concentración-tiempo en el estado estacionario con una proporción media de pico a valle de 1.27. La proporción media (CV%) del AUC del metabolito/fármaco original para el N-desmetil apalutamida después de la administración de dosis repetidas fue aproximadamente 1.3 (21%). Basado en la exposición sistémica, la potencia relativa y las propiedades farmacocinéticas, el N-desmetil apalutamida probablemente contribuyó a la actividad clínica de la apalutamida.

Absorción

Después de la administración oral, el tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima ($t_{máx}$) fue 2 horas (rango: 1 a 5 horas). La biodisponibilidad oral absoluta media es aproximadamente 100%, lo que indica que la apalutamida se absorbe completamente después de la administración por vía oral.

La administración de apalutamida a sujetos sanos en condiciones de ayuno y con un alimento rico en grasas no produjo cambios clínicamente relevantes en la $C_{máx}$ y el AUC. La mediana del tiempo para alcanzar la $t_{máx}$ se retrasó aproximadamente 2 horas con los alimentos (ver Figura 7) *(*ver sección *POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN)*.

Distribución

El volumen aparente de distribución medio en el estado estacionario de la apalutamida es de aproximadamente 276 L. El volumen de distribución de la apalutamida es mayor que el volumen de agua corporal total, lo que indica la distribución extravascular extensa.

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

Metabolismo

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

El metabolismo es la principal vía de eliminación de la apalutamida. Se metaboliza principalmente por CYP2C8 y CYP3A4 para formar N-desmetil apalutamida. La apalutamida y el N-desmetil apalutamida se metabolizan adicionalmente para formar el metabolito del ácido carboxílico inactivo por la carboxilesterasa. La contribución de CYP2C8 y CYP3A4 en el metabolismo de la apalutamida se estima en un 58% y 13% después de una dosis única, pero cambia a 40% y 37%, respectivamente, en el estado estacionario.

Eliminación

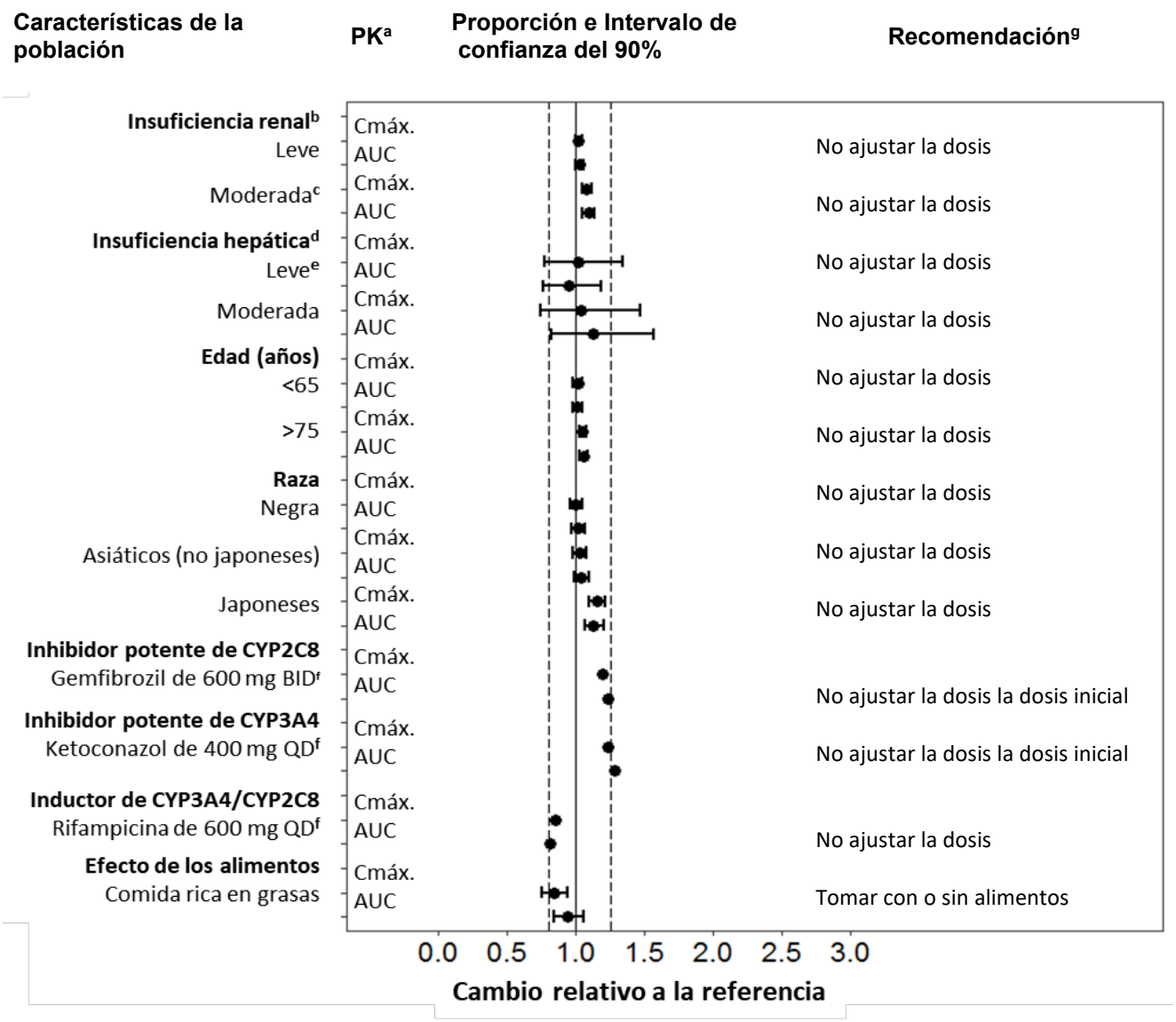
La apalutamida, principalmente en forma de metabolitos, se elimina principalmente a través de la orina. Después de una única administración oral de apalutamida radiomarcada, el 89% de la radiactividad se recuperó hasta 70 días después de la dosis: el 65% se recuperó en la orina (1.2% de la dosis como 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).

El CL/F de la apalutamida es 1.3 L/h después de una dosis única y aumenta a 2.0 L/h en el estado estacionario después de la administración una vez al día. La vida media efectiva promedio para apalutamida en los sujetos es de aproximadamente 3 días en el estado estacionario.

Poblaciones especiales

Los efectos de la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática, la edad, la raza y otros factores extrínsecos sobre la farmacocinética de la apalutamida se resumen en la Figura 11.

Figura 11: Efectos de los factores intrínsecos/extrínsecos y otros medicamentos en ERLEADA®



[a] Los parámetros farmacocinéticos (PK) ($C_{máx.}$ y AUC) son para apalutamida, excepto en los estudios de interacción de fármacos, donde éstos para las fracciones activas (es decir, apalutamida no unida + N-desmetil apalutamida sin unir ajustada a la potencia)
[b] El grado de insuficiencia renal se determinó basado en el TFGe usando la ecuación de estudio de modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD, por sus siglas en inglés); normal (≥ 90 mL/min/1.73m^2), leve (60-89 mL/min/1.73m^2), moderado (30-59 mL/min/1.73m^2)
[c] Los datos incluyeron 2 sujetos con insuficiencia renal severa (≤ 29 mL/min/1.73 m^2)
[d] El grado de insuficiencia hepática se determinó según la clasificación de Child-Pugh; leve (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B)
[e] Un análisis PK de la población demostró que la insuficiencia hepática leve (según el criterio del Instituto Nacional del Cáncer) no influye en la exposición de la apalutamida
[f] Efectos en la PK en el estado estacionario de las fracciones activas basadas en simulaciones.

[g] Ver secciones Posología y Administración, Poblaciones especiales e Interacciones

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la apalutamida y el N-desmetil apalutamida en sujetos con insuficiencia renal leve (TFGe 60-89 mL/min/1.73 m^2) o moderada (TFGe 30-59 mL/min/1.73 m^2), insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B), con un rango de edad de 18 a 94 años, o entre diferentes razas.
El efecto potencial de la insuficiencia renal severa o la enfermedad renal en etapa terminal (TFGe ≤ 29 mL/min/1.73 m^2) no se ha establecido debido a datos insuficientes. Los datos clínicos y farmacocinéticos no están disponibles para pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C).

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Apalutamida no fue carcinógeno en el estudio de 6 meses en ratones macho transgénicos (Tg.rasH2).

En el estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses con ratas macho Sprague Dawley, se administró apalutamida por sonda oral en dosis de 5, 15 y 50 mg/kg/día (0.2, 0.7 y 2.5 veces el AUC en pacientes (exposición humana a la dosis recomendada de 240 mg), respectivamente) durante 100 semanas. Los hallazgos neoplásicos relacionados con apalutamida incluyeron una mayor incidencia de adenoma y carcinoma de células de Leydig testicular a dosis mayores o iguales a 5 mg/kg/día, adenocarcinoma y fibroadenoma mamario a 15 mg/kg/día o 50 mg/kg/día, y adenoma de células foliculares tiroideas a 50 mg/kg/día. Estos hallazgos se consideraron específicos en ratas y, por lo tanto, de relevancia limitada para los humanos.

Apalutamida no indujo mutaciones en el ensayo de mutación inversa en bacterias (Ames) y no fue genotóxica en la prueba de aberración cromosómica in vitro, en el ensayo de micronúcleo en rata in vivo o en el ensayo de Comet in vivo en rata.

Toxicidad reproductiva

Es probable que la fertilidad masculina se vea afectada por el tratamiento con apalutamida basado en los hallazgos en los estudios toxicológicos a dosis repetidas que fueron consistentes con la actividad farmacológica de la apalutamida. En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas macho (hasta por 26 semanas) y perros (hasta por 39 semanas), se observaron atrofia, aspermia/hipospermia, degeneración y/o hiperplasia o hipertrofia en el sistema reproductiva con ≥ 25 mg/kg/día en ratas (1.4 veces la exposición humana basada en el AUC) y ≥ 2.5 mg/kg/día en perros (0.9 veces la exposición humana basada en el AUC).

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se observó una disminución en la concentración de espermatozoides y motilidad, copulación y tasas de fertilidad (al aparearse 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 (aproximadamente igual a la exposición humana basada en el AUC). Los efectos en ratas macho fueron reversibles después de 8 semanas desde la última administración de apalutamida.

En un estudio de toxicidad del desarrollo en ratas, apalutamida afectó el embarazo incluyendo la supervivencia. Se observaron efectos en los genitales externos aunque apalutamida no fue teratogénica.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Lista de excipientes

ERLEADA® 240mg tableta recubierta contiene los siguientes excipientes:

Núcleo de la tableta recubierta
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS)
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina (silicificada)

Recubierta
Óxido de hierro negro (E172)
Monocaprilocaprato de glicerilo
Alcohol de polivinilo
Talco
Dióxido de titanio
Copolímero de macrogol injertado de polialcohol vinílico

ERLEADA® 60mg tableta recubierta contiene los siguientes excipientes:

Núcleo de la tableta recubierta
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS)
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Celulosa microcristalina (silicificada)

Recubierta
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Polietilenglicol
Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado)
Talco
Dióxido de titanio

Incompatibilidades

No aplica.

Vida Útil

Ver fecha de caducidad en el envase exterior.

Condiciones de Almacenamiento

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C.
Almacenar en el empaque original. No desechar el desecante. Proteger de la luz y la humedad.
Mantenga fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del envase

ERLEADA® 240mg tableta recubierta está disponible en frascos de polietileno de alta densidad con cierre de polipropileno resistente a los niños y revestimiento de sello de inducción. Cada frasco contiene 30 tabletas recubiertas y desecante.

ERLEADA® 60mg tableta recubierta está disponible en frascos opacos de polietileno de alta densidad con cierre de polipropileno resistente a los niños y revestimiento de sello de inducción. Cada frasco contiene 120 tabletas recubiertas y desecante (6 g).

Instrucciones de uso y manipulación

Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

JANSSEN CILAG S.A.
Bogotá, D.C., Colombia

LÍNEA DE ATENCIÓN AL USUARIO

Teléfono: 01800 7522231 o infojanssen@janco.jnj.com

VERSIÓN DEL TEXTO

CCDS 24 de octubre 2022