

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 60 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de apalutamida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película de cor ligeiramente amarelada a verde-acinzentada, oblongos (17 mm de comprimento x 9 mm de largura), marcados com “AR 60” num dos lados.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Erleada é indicado:

- em homens adultos para o tratamento de cancro da próstata não metastático resistente à castração (CPnmRC) com elevado risco de desenvolver doença metastática (ver secção 5.1).
- em homens adultos para o tratamento de cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em combinação com terapia de privação androgénica (ADT) (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com apalutamida deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no tratamento do cancro da próstata.

#### Posologia

A dose recomendada é de 240 mg (quatro comprimidos de 60 mg) como uma dose oral diária única.

A castração médica com o análogo da hormona libertadora de gonadotropina (GnRH $\alpha$ ) deve ser continuada durante o tratamento, em doentes não submetidos a castração cirúrgica.

Se uma dose não for tomada, esta deve ser tomada o mais rápido possível no mesmo dia, regressando ao horário normal no dia seguinte. Comprimidos adicionais não devem ser tomados para compensar a dose em falta.

Se um doente apresentar toxicidade  $\geq$  Grau 3 ou uma reação adversa intolerável, suspenda temporariamente a dose em vez de interromper permanentemente o tratamento, até que os sintomas melhorem para  $\leq$  Grau 1 ou para o grau original e, de seguida, retome o tratamento com a mesma dose ou uma dose reduzida (180 mg ou 120 mg), se se justificar. Para as reações adversas mais frequentes, (ver secção 4.8).

#### *Populações especiais*

#### Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

### Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave uma vez que a apalutamida não foi estudada nesta população de doentes (ver secção 5.2). Se o tratamento for iniciado, os doentes devem ser monitorizados para as reações adversas listadas na secção 4.8 e a redução da dose deve ser efetuada de acordo com o descrito na secção 4.2 Posologia e método de administração.

### Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado no nível basal (Classe A e B de *Child-Pugh*, respetivamente).

Erleada não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave, uma vez que não existem dados disponíveis sobre esta população de doentes e a eliminação da apalutamida ocorre primariamente por via hepática (ver secção 5.2).

### População pediátrica

Não existe utilização relevante da apalutamida na população pediátrica.

### Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros para garantir que a dose pretendida é tomada por inteiro. Os comprimidos não podem ser esmagados ou partidos. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

#### *Tomar Erleada com bebidas não gaseificadas ou alimentos moles*

Para os doentes que não conseguem engolir os comprimidos inteiros, Erleada pode ser dispersado em água não gaseificada e, depois, misturado com uma das seguintes bebidas não gaseificadas ou alimentos moles; sumo de laranja, chá verde, puré de maçã, iogurte líquido ou mais água, do seguinte modo:

1. Coloque toda a dose prescrita de Erleada num copo. Não esmague nem parta os comprimidos.
2. Adicione cerca de 20 ml (4 colheres de chá) de água não gaseificada para garantir que os comprimidos ficam completamente submersos em água.
3. Aguarde 2 minutos até que os comprimidos se desfaçam e dispersem e, em seguida, mexa a mistura.
4. Adicione 30 ml (6 colheres de chá ou 2 colheres de sopa) de uma das seguintes bebidas não gaseificadas ou alimentos moles; sumo de laranja, chá verde, puré de maçã, iogurte líquido ou mais água, e mexa a mistura.
5. Ingira a mistura imediatamente.
6. Passe o copo por água suficiente para garantir que a dose é tomada por inteiro, e beba imediatamente.
7. Não guarde o medicamento/mistura alimentar para utilização posterior.

#### *Administração por meio de sonda de alimentação nasogástrica*

Erleada também pode ser administrado por meio de uma sonda de alimentação nasogástrica (sonda NG) de tamanho 8 French ou superior, da seguinte forma:

1. Coloque toda a dose prescrita de Erleada no corpo de uma seringa (utilize uma seringa de, pelo menos, 50 ml) e encha a seringa com 20 ml de água não gaseificada.
2. Aguarde 10 minutos e agite vigorosamente para dispersar completamente o conteúdo.
3. Administre imediatamente através da sonda de alimentação NG.

4. Volte a encher a seringa com água não gaseificada e administre. Repita até não existirem resíduos dos comprimidos na seringa ou na sonda de alimentação.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

Mulheres que estão grávidas ou que podem engravidar (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Convulsões

Erleada não é recomendado em doentes com antecedentes de convulsões ou outros fatores predisponentes incluindo, mas não estando limitado a, lesão cerebral subjacente, acidente vascular cerebral recente (ocorrido no espaço de um ano), tumores cerebrais primários ou metástases cerebrais. Se forem desenvolvidas convulsões durante o tratamento com Erleada, o tratamento deve ser descontinuado permanentemente. O risco de convulsões pode aumentar em doentes que tomam medicamentos concomitantes que baixam o limiar convulsivo.

Em dois estudos aleatorizados (SPARTAN e TITAN), ocorreram convulsões em 0,6% dos doentes que receberam tratamento com apalutamida e em 0,2% dos doentes tratados com placebo. Estes estudos excluíram doentes com antecedentes de convulsão ou fatores que predisõem para as convulsões.

Não existe experiência clínica na readministração de Erleada a doentes que tiveram uma convulsão.

#### Quedas e fraturas

Ocorreram quedas e fraturas em doentes a receber apalutamida (ver secção 4.8). Os doentes devem ser avaliados quanto ao risco de fratura e queda antes de iniciarem apalutamida e devem continuar a ser monitorizados de acordo com o estabelecido nas diretrizes de tratamento. A utilização de agentes que atuem sobre a massa óssea deverá ser considerada.

#### Doença cardíaca isquémica e perturbações cerebrovasculares isquémicas

Nos doentes tratados com apalutamida verificou-se doença cardíaca isquémica e perturbações cerebrovasculares isquémicas, incluindo eventos que levaram à morte (ver secção 4.8). A maioria dos doentes apresentava fatores de risco para doença cardíaca/cerebrovascular isquémica. Os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais e sintomas de doença cardíaca isquémica e perturbações cerebrovasculares isquémicas. A gestão dos fatores de risco, como hipertensão, diabetes e dislipidemia deverá ser otimizada, conforme o tratamento padrão.

#### Utilização concomitante com outros medicamentos

A apalutamida é um indutor enzimático potente e pode levar à perda de eficácia de muitos medicamentos utilizados frequentemente (ver secção 4.5). Por esse motivo, deve ser realizada uma revisão de medicamentos concomitantes quando se inicia o tratamento com apalutamida. O uso concomitante da apalutamida com medicamentos que sejam substratos sensíveis de muitas enzimas metabolizadoras ou transportadores (ver secção 4.5) deve ser geralmente evitado, se o seu efeito terapêutico for de grande importância para o doente e se os ajustes de dose não puderem ser facilmente realizados com base na monitorização da eficácia ou concentrações plasmáticas.

A coadministração de apalutamida com varfarina e anticoagulantes semelhantes a cumarina deve ser evitada. Se Erleada for coadministrado com um anticoagulante metabolizado pelo CYP2C9 (tal como a varfarina ou o acenocumarol), deverá ser realizada uma monitorização adicional da Rácio Normalizado Internacional (INR) (ver secção 4.5).

### Doença cardiovascular recente

Doentes com doença cardiovascular clinicamente significativa nos últimos 6 meses, incluindo angina grave/instável, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva sintomática, acontecimentos tromboembólicos arteriais ou venosos (por exemplo, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral incluindo ataques isquémicos transitórios), ou arritmias ventriculares clinicamente significativas, foram excluídos dos estudos clínicos. Assim, a segurança da apalutamida nestes doentes não foi estabelecida. Se Erleada for prescrito, doentes com doenças cardiovasculares clinicamente significativas devem ser monitorizados para fatores de risco como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou outras afeções cardiometabólicas (ver secção 4.8). Os doentes devem ser tratados, se apropriado, para essas condições depois de iniciar Erleada de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas.

### Terapia de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT

Em doentes com antecedentes de ou fatores de risco para prolongamento do intervalo QT e em doentes que tomam medicamentos concomitantes que possam prolongar o intervalo QT (ver secção 4.5), os médicos devem avaliar a relação benefício-risco incluindo o potencial para *Torsade de pointes*, antes de iniciar Erleada.

### Reações Adversas Cutâneas Graves (SCARs)

Foram observadas notificações pós-comercialização de SCARs incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais, em associação com o tratamento com Erleada e a frequência é “desconhecida” (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser alertados sobre sinais e sintomas sugestivos de DRESS ou SSJ/NET. Se estes sintomas forem observados, Erleada deve ser imediatamente descontinuado e os doentes devem consultar um médico imediatamente.

Erleada não pode ser retomado em doentes que tiveram DRESS ou SSJ/NET em qualquer momento durante o tratamento com Erleada e deve ser considerado um tratamento alternativo.

### Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

Têm sido observados casos de DPI em doentes tratados com apalutamida, incluindo casos fatais. Na eventualidade de início agudo e/ou agravamento sem explicação dos sintomas pulmonares, o tratamento com apalutamida deve ser interrompido seguido de investigação adicional destes sintomas. Se for diagnosticada DPI, o tratamento com apalutamida deve ser descontinuado e iniciado tratamento apropriado, conforme necessário (ver secção 4.8).

### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cada dose de 240 mg (4 comprimidos), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A eliminação da apalutamida e a formação do seu metabolito ativo, N-desmetil-apalutamida, é mediada numa extensão semelhante pelo CYP2C8 e CYP3A4 no estado estacionário. Não são esperadas alterações clínicas significativas na exposição global, como resultado da interação medicamentosa com inibidores e indutores do CYP2C8 e CYP3A4. A apalutamida é um indutor de enzimas e de transportadores e pode levar a um aumento da eliminação de muitos medicamentos utilizados frequentemente.

## Potencial para outros medicamentos afetarem a exposição à apalutamida

### *Medicamentos que inibem o CYP2C8*

O CYP2C8 participa na eliminação da apalutamida e na formação do seu metabolito ativo. Num estudo de interação medicamentosa a  $C_{m\acute{a}x}$  da apalutamida diminuiu 21% enquanto a AUC aumentou 68%, após a coadministração de uma dose única de 240 mg de apalutamida com gemfibrozil (inibidor forte do CYP2C8). Para as frações ativas (soma de apalutamida mais o metabolito ativo ajustado à potência), a  $C_{m\acute{a}x}$  diminuiu 21% enquanto a AUC aumentou 45%. Não é necessário ajuste da dose inicial quando Erleada é coadministrado com um inibidor forte do CYP2C8 (por exemplo, gemfibrozil, clopidogrel), no entanto, a redução da dose de Erleada dependendo da tolerabilidade deve ser considerada (ver secção 4.2). Não é esperado que os inibidores fracos ou moderados do CYP2C8 afetem a exposição da apalutamida.

### *Medicamentos que inibem o CYP3A4*

O CYP3A4 participa na eliminação da apalutamida e na formação do seu metabolito ativo. Num estudo de interação medicamentosa a  $C_{m\acute{a}x}$  da apalutamida diminuiu 22% enquanto a AUC foi semelhante, após a coadministração de uma dose única de 240 mg de Erleada com itraconazol (inibidor forte do CYP3A4). Para as frações ativas (soma de apalutamida mais o metabolito ativo ajustado à potência), a  $C_{m\acute{a}x}$  diminuiu 22% enquanto a AUC foi novamente semelhante. Não é necessário ajuste da dose inicial quando Erleada é coadministrado com um inibidor forte do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, ritonavir, claritromicina) no entanto, a redução da dose de Erleada dependendo da tolerabilidade deve ser considerada (ver secção 4.2). Não é esperado que inibidores fracos ou moderados do CYP3A4 afetem a exposição da apalutamida.

### *Medicamentos que induzem o CYP3A4 ou o CYP2C8*

Os efeitos dos indutores do CYP3A4 ou CYP2C8 na farmacocinética da apalutamida não foram avaliados *in vivo*. Com base nos resultados do estudo de interação fármaco-fármaco com um inibidor forte do CYP3A4 ou um inibidor forte do CYP2C8, não se espera que os indutores do CYP3A4 ou do CYP2C8 tenham efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética da apalutamida e nas frações ativas, pelo que não é necessário ajuste de dose quando Erleada é administrado concomitantemente com indutores do CYP3A4 ou do CYP2C8.

## Potencial da apalutamida para afetar a exposição a outros medicamentos

A apalutamida é um indutor enzimático forte e aumenta a síntese de muitas enzimas e transportadores; por esse motivo, é expectável a interação com muitos medicamentos frequentemente utilizados, que são substratos destas enzimas ou transportadores. A redução das concentrações plasmáticas pode ser substancial e levar a uma perda ou redução do efeito clínico. Existe também um risco de aumento da formação de metabolitos ativos.

### *Enzimas metabolizadoras de medicamentos*

Estudos *in vitro* demonstraram que a apalutamida e a N-desmetil-apalutamida são indutores moderados a fortes do CYP3A4 e CYP2B6, inibidores moderados do CYP2B6 e CYP2C8 e inibidores fracos do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. A apalutamida e a N-desmetil-apalutamida não afetam o CYP1A2 e o CYP2D6 em concentrações relevantes do ponto de vista terapêutico. O efeito da apalutamida nos substratos do CYP2B6 não foi avaliado *in vivo* e o seu efeito é atualmente desconhecido. Quando os substratos do CYP2B6 (por exemplo, efavirenz) são administrados com Erleada, deverá ser monitorizada a ocorrência de reações adversas e avaliada a perda de eficácia do substrato; poderá ser necessário um ajuste de dose do substrato para manter a concentração plasmática ótima.

A apalutamida é um indutor forte do CYP3A4 e do CYP2C19 e um indutor fraco do CYP2C9, em humanos. Num estudo de interação medicamentosa com uma abordagem *cocktail*, a coadministração

de apalutamida com doses únicas de substratos sensíveis de CYP por via oral, resultou numa diminuição de 92% da AUC do midazolam (substrato do CYP3A4), diminuição de 85% da AUC do omeprazol (substrato do CYP2C19) e diminuição de 46% da AUC da S-varfarina (substrato do CYP2C9). A apalutamida não causou alterações clinicamente significativas na exposição ao substrato de CYP2C8. A utilização concomitante de Erleada com medicamentos que são primariamente metabolizados pelo CYP3A4 (por exemplo, darunavir, felodipina, midazolam, sinvastatina), CYP2C19 (por exemplo, diazepam, omeprazol), ou CYP2C9 (por exemplo, varfarina, fenitoína) pode resultar numa menor exposição a estes medicamentos. É recomendada a substituição destes medicamentos quando possível ou deve ser avaliada a perda de eficácia se o medicamento for continuado. Caso seja administrado com varfarina, o INR deverá ser monitorizado durante o tratamento com Erleada.

A indução do CYP3A4 pela apalutamida sugere que a UDP-glucuronosiltransferases (UGT) pode também ser induzida através da ativação do recetor nuclear X do pregnano (PXR). A administração concomitante de Erleada com medicamentos que são substratos da UGT (por exemplo, levotiroxina, ácido valpróico) pode resultar numa menor exposição a estes medicamentos. Quando substratos da UGT são administrados concomitantemente com Erleada a perda de eficácia do substrato deverá ser avaliada e um ajuste de dose poderá ser necessário para manutenção da concentração plasmática ótima.

### *Transportadores de medicamentos*

A apalutamida demonstrou clinicamente ser um indutor fraco da glicoproteína P (P-gp), proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) e do polipéptido transportador aniónico orgânico 1B1, (OATP1B1). Num estudo de interação medicamentosa com uma abordagem *cocktail*, a coadministração de apalutamida com doses únicas de substratos sensíveis de transportadores por via oral, resultou numa diminuição de 30% da AUC da fexofenadina (substrato da P-gp) e numa diminuição de 41% da AUC da rosuvastatina (substrato de BCRP/OATP1B1) mas não teve impacto na  $C_{m\acute{a}x}$ . A utilização concomitante de Erleada com medicamentos que são substratos da P-gp (por exemplo, colquicina, dabigatranato, digoxina), BCRP ou OATP1B1 (por exemplo, lapatinib, metotrexato, rosuvastatina, repaglinida) pode resultar numa menor exposição destes medicamentos. Quando os substratos de P-gp, BCRP ou OATP1B1 são coadministrados com Erleada a perda de eficácia do substrato deverá ser avaliada e um ajuste da dose poderá ser necessário para a manutenção da concentração plasmática ótima.

Com base em dados *in vitro*, a inibição do transportador catiónico orgânico 2 (OCT2), transportador aniónico orgânico 3 (OAT3) e extrusões de múltiplos medicamentos e toxinas (MATEs) pela apalutamida e o seu metabolito N-desmetil não pode ser excluída. Não se verificou inibição *in vitro* do transportador aniónico orgânico 1 (OAT1).

### *Análogo da GnRH*

Em indivíduos com CPMHS a receber acetato de leuprorrelina (um análogo da GnRH), a coadministração com apalutamida não teve efeito aparente na exposição da leuprorrelina no estado estacionário.

### Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Como a terapêutica de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de Erleada com medicamentos que prolongam o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir *Torsades de pointes*, tais como medicamentos antiarrítmicos de classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos (por exemplo haloperidol), etc. deve ser cuidadosamente avaliado (ver secção 4.4).

## População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Contraceção em homens e mulheres

Não se sabe se a apalutamida ou os seus metabolitos estão presentes no sémen. Erleada pode ser prejudicial para um feto em desenvolvimento. Para doentes que tenham relações sexuais com parceiros do sexo feminino com potencial reprodutivo devem usar preservativo juntamente com outro método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento e durante 3 meses após a última dose de Erleada.

#### Gravidez

Erleada está contraindicado em mulheres que estão grávidas ou que podem engravidar (ver secção 4.3). Com base num estudo de reprodução animal e no seu mecanismo de ação, Erleada pode causar danos fetais e aborto quando administrado a uma mulher grávida. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Erleada em mulheres grávidas.

#### Amamentação

Desconhece-se se a apalutamida/metabolitos são excretados no leite humano. Não se pode excluir nenhum risco para a criança que está a amamentar. Erleada não deve ser utilizado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Com base em estudos em animais, Erleada pode diminuir a fertilidade em homens com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Erleada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, foram notificadas convulsões em doentes a tomar Erleada. Os doentes devem ser alertados para este risco no que respeita à condução de veículos e utilização de máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são fadiga (26%), erupção cutânea (26% de qualquer grau e 6% de Grau 3 ou 4), hipertensão (22%), afrontamento (18%), artralgia (17%), diarreia (16%), queda (13%) e perda de peso (13%). Outras reações adversas importantes incluem fraturas (11%), diminuição do apetite (11%) e hipotiroidismo (8%).

#### Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos e/ou na experiência pós-comercialização estão listadas abaixo por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1: Reações adversas**

<b>Classes de Sistema de Órgãos</b>	<b>Reação adversa e frequência</b>
<b>Doenças endócrinas</b>	frequente: hipotireoidismo <sup>a</sup>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	muito frequente: diminuição do apetite frequente: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	frequente: disgeusia, perturbações cerebrovasculares isquêmicas <sup>b</sup> pouco frequente: convulsão <sup>c</sup> (ver secção 4.4), síndrome das pernas inquietas
<b>Cardiopatias</b>	frequente: doença cardíaca isquêmica <sup>d</sup> desconhecida: prolongamento do intervalo QT (ver secções 4.4 e 4.5)
<b>Vasculopatias</b>	muito frequente: afrontamento, hipertensão
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	desconhecido: doença pulmonar intersticial <sup>e</sup>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	muito frequente: diarreia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	muito frequente: erupção cutânea <sup>f</sup> frequente: prurido, alopecia desconhecido: reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) <sup>e</sup> , síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET) <sup>e</sup> , erupção liquenoide
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	muito frequente: fratura <sup>g</sup> , artralgia frequente: espasmo muscular
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	muito frequente: fadiga
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	muito frequente: perda de peso
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	muito frequente: queda

<sup>a</sup> Inclui hipotireoidismo, aumento da hormona estimulante da tiroide no sangue, tiroxina diminuída, tireoidite autoimune, tiroxina livre diminuída, triiodotironina diminuída

<sup>b</sup> Inclui acidente isquémico transitório, acidente cerebrovascular, perturbação cerebrovascular, AVC isquémico, arterioesclerose carotídea, estenose da artéria carótida, hemiparesia, enfarte lacunar, AVC lacunar, enfarte cerebral trombótico, encefalopatia vascular, enfarte do cerebelo, enfarte cerebral e isquemia cerebral

<sup>c</sup> Inclui morder a língua

<sup>d</sup> Inclui angina de peito, angina instável, enfarte do miocárdio, enfarte agudo do miocárdio, oclusão da artéria coronária, estenose da artéria coronária, síndrome coronário agudo, arteriosclerose da artéria coronária, prova de esforço cardíaco anormal, troponina aumentada, isquemia do miocárdio

<sup>e</sup> Ver secção 4.4

<sup>f</sup> Ver “Erupção cutânea” em “Descrição das reações adversas selecionadas”

<sup>g</sup> Inclui fratura de costela, fratura de vértebra lombar, fratura da coluna vertebral por compressão, fratura da coluna vertebral, fratura do pé, fratura da anca, fratura do úmero, fratura de vértebra torácica, fratura do membro superior, sacro fraturado, fratura da mão, fratura do púbis, fratura do acetábulo, fratura do tornozelo, fratura por compressão, fratura de cartilagem costal, fratura dos ossos da face, fratura de membro inferior, fratura osteoporótica, fratura do pulso, fratura de avulsão, fratura do perónio, cóccix fraturado, fratura pélvica, fratura do rádio, fratura do esterno, fratura de fadiga, fratura traumática, fratura de vértebra cervical, fratura do colo do fémur, fratura da tíbia. Ver em baixo.

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### *Erupção cutânea*

A erupção cutânea associada a apalutamida foi mais frequentemente descrita como macular ou maculopapular. A erupção cutânea incluiu erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea generalizada, urticária, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea macular, conjuntivite, eritema multiforme, erupção cutânea papular, esfoliação cutânea, erupção cutânea genital, erupção cutânea eritematosa, estomatite, erupção medicamentosa, ulceração da boca, erupção cutânea pustular, bolha, pápula, penfigoide, erosão cutânea, dermatite e erupção cutânea vesicular. Foram notificadas

reações adversas de erupção cutânea em 26% dos doentes tratados com apalutamida. Foram notificadas erupções cutâneas de grau 3 (definidas como cobrindo uma área de superfície corporal [BSA] > 30%) com o tratamento com apalutamida em 6% dos doentes.

A mediana dos dias até ao início da erupção cutânea foi de 83 dias. Setenta e oito por cento dos doentes tiveram resolução da erupção cutânea com uma mediana de 78 dias para a resolução. Os medicamentos utilizados incluíram corticosteroides tópicos, anti-histamínicos orais e 19% dos doentes receberam corticosteroides sistémicos. Entre os doentes com erupção cutânea, houve interrupção da dose em 28% e redução da dose em 14% (ver secção 4.2). A erupção cutânea recidivou em 59% dos doentes que interromperam a dose. A erupção cutânea levou à interrupção do tratamento com apalutamida em 7% dos doentes que tiveram erupções cutâneas.

### *Quedas e fraturas*

No estudo ARN-509-003, foram notificadas fraturas em 11,7% dos doentes tratados com apalutamida e 6,5% dos doentes tratados com placebo. Metade dos doentes caiu nos 7 dias anteriores à fratura, em ambos os grupos de tratamento. Foram notificadas quedas em 15,6% dos doentes tratados com apalutamida versus 9,0% dos doentes tratados com placebo. (ver secção 4.4).

### *Doença cardíaca isquémica e perturbações cerebrovasculares isquémicas*

Num estudo aleatorizado (SPARTAN) em doentes com CPnmRC, ocorreu doença cardíaca isquémica em 4% dos doentes tratados com apalutamida e em 3% dos doentes tratados com placebo. Num estudo aleatorizado (TITAN) em doentes com CpmHS, ocorreu doença cardíaca isquémica em 4% dos doentes tratados com apalutamida e em 2% dos doentes tratados com placebo. Nos estudos SPARTAN e TITAN, 6 doentes (0,5%) tratados com apalutamida e 2 doentes (0,2%) tratados com placebo morreram de doença cardíaca isquémica (ver secção 4.4).

No estudo SPARTAN, com uma exposição mediana de 32,9 meses com apalutamida e 11,5 meses com placebo, ocorreram perturbações cerebrovasculares isquémicas em 4% dos doentes tratados com apalutamida e em 1% dos doentes tratados com placebo (ver acima). No estudo TITAN, ocorreram perturbações cerebrovasculares isquémicas numa proporção semelhante nos grupos de doentes tratados com apalutamida (1,5%) e com placebo (1,5%). Nos estudos SPARTAN e TITAN, 2 doentes (0,2%) tratados com apalutamida e nenhum doente tratado com placebo morreram de perturbações cerebrovasculares isquémicas (ver secção 4.4).

### *Hipotiroidismo*

Hipotiroidismo foi reportado em 8% dos doentes tratados com apalutamida e em 2% dos doentes tratados com placebo, com base nas avaliações da hormona estimulante da tiroide (TSH) a cada 4 meses. Não ocorreram acontecimentos adversos de grau 3 ou 4. Verificou-se hipotiroidismo em 30% dos doentes que já recebiam terapêutica de substituição da tiroide no braço de apalutamida e em 3% dos doentes no braço de placebo. Nos doentes que não recebiam terapêutica de substituição da tiroide, verificou-se hipotiroidismo em 7% dos doentes tratados com apalutamida e em 2% dos doentes tratados com placebo. A terapêutica de substituição da tiroide, deve ser iniciada ou a dose deve ser ajustada, quando clinicamente indicado (ver secção 4.5).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum antídoto específico conhecido para a sobredosagem com apalutamida. Em caso de sobredosagem, Erleada deve ser interrompido e devem ser asseguradas medidas gerais de apoio até que a toxicidade clínica tenha sido diminuída ou resolvida. Não foram ainda observadas reações adversas em caso de sobredosagem, é esperado que tais reações se assemelhem às reações adversas listadas na secção 4.8.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Tratamento endocrinológico, antiandrogénios, código ATC: L02BB05

##### Mecanismo de ação

A apalutamida é um inibidor seletivo do Recetor de Androgénio (RA) administrado por via oral, que se liga diretamente ao domínio de ligação do ligando do RA. A apalutamida impede a translocação nuclear dos RA, inibe a ligação ao ADN, impede a transcrição mediada por RA e não possui atividade agonista de recetor de androgénio. O tratamento com apalutamida diminui a proliferação de células tumorais e aumenta a apoptose, resultando numa potente atividade antitumoral. Um dos principais metabolitos, N-desmetil-apalutamida, apresentou um terço da atividade *in vitro* da apalutamida.

##### Redução do antigénio específico da próstata (PSA)

A apalutamida 240 mg por dia em associação com ADT em doentes com CPmHS (no estudo TITAN) reduziu o PSA para níveis indetetáveis (<0,2 ng/ml) em qualquer momento em 68% dos doentes em comparação com 32% dos doentes que receberam ADT isolado. A mediana de tempo para atingir o PSA indetetável em doentes que receberam apalutamida em associação com ADT foi de 1,9 meses. A apalutamida em associação com ADT levou a uma redução do PSA  $\geq 50\%$  do valor inicial em qualquer momento em 90% dos doentes em comparação com 55% dos doentes que receberam ADT isolado.

A apalutamida 240 mg por dia em associação com ADT em doentes com CPnmRC (no estudo SPARTAN) reduziu o PSA para níveis indetetáveis (<0,2 ng/ml) em qualquer momento em 38% dos doentes em comparação com nenhum doente (0%) que recebia ADT isolado. A mediana de tempo para atingir o PSA indetetável para doentes que receberam apalutamida em associação com ADT foi de 2,8 meses. A apalutamida em associação com ADT levou a uma redução do PSA  $\geq 50\%$  do valor inicial em qualquer momento em 90% dos doentes em comparação com 2,2% dos doentes que receberam ADT isolado.

##### Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de 240 mg de apalutamida uma vez por dia no intervalo QTc foi avaliado num estudo QT dedicado, aberto, não controlado, multicêntrico, de braço único, em 45 doentes com CPRC. No estadió estacionário, a variação média máxima do QTcF em relação ao valor basal foi de 12,4 ms (IC bilateral de 2 lados de 90%: 16,0 ms). Uma análise da exposição ao QT sugeriu um aumento dependente da concentração no QTcF para a apalutamida e seu metabolito ativo.

## Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da apalutamida foi estabelecida em dois estudos aleatorizados de Fase 3, controlados por placebo, Estudo ARN-509-003 (CPnmRC) e 56021927PCR3002 (CPmHS).

### *TITAN: Cancro da Próstata metastático Hormonossensível (CPmHS)*

TITAN foi um estudo clínico aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, multinacional, multicêntrico no qual 1052 doentes com CPmHS foram aleatorizados (1:1) para receber uma dose oral de 240 mg de apalutamida uma vez ao dia (N=525) ou placebo uma vez ao dia (N=527). Todos os doentes tinham como requisito ter pelo menos uma metástase óssea marcada na cintigrafia óssea com tecnécio-99m. Os doentes foram excluídos se o local das metástases fosse limitado aos gânglios linfáticos ou aos órgãos viscerais (por exemplo, fígado ou pulmão). Todos os doentes no estudo TITAN receberam concomitantemente um análogo da GnRH ou foram previamente submetidos a orquiectomia bilateral. Cerca de 11% dos doentes receberam tratamento prévio com docetaxel (máximo de 6 ciclos, última dose  $\leq$  2 meses antes da aleatorização e resposta mantida antes da aleatorização). Os critérios de exclusão incluíram metástases cerebrais conhecidas; tratamento prévio com outros antiandrogénicos de nova geração (por exemplo, enzalutamida), inibidores do CYP17 (por exemplo, acetato de abiraterona), imunoterapia (por exemplo, sipuleucel-T), agentes radiofarmacêuticos ou outros tratamentos para o cancro da próstata; ou antecedentes de convulsão ou condição que possa predispor a convulsão. Os doentes foram estratificados pela pontuação de Gleason ao diagnóstico, uso prévio de docetaxel e região do mundo. Doentes com CPmHS com alto e baixo volumes foram elegíveis para o estudo. A doença de alto volume foi definida como metástases viscerais e pelo menos uma lesão óssea ou pelo menos quatro lesões ósseas, com pelo menos uma lesão óssea fora da coluna vertebral ou da pelve. A doença de baixo volume foi definida como a presença de lesão óssea que não atende à definição de alto volume.

As características demográficas e as características da doença no nível basal que se seguem foram equilibradas entre os dois braços de tratamento. A mediana de idades foi de 68 anos (intervalo 43-94) e 23% dos doentes tinham idade igual ou superior a 75 anos. A distribuição por grupo racial foi de 68% Caucasiana, 22% Asiática e 2% Negra. Sessenta e três por cento (63%) dos doentes tinham doença de alto volume e 37% tinham doença de baixo volume. Dezasseis por cento (16%) dos doentes tinham sido submetidos anteriormente a cirurgia, radioterapia da próstata ou a ambos. A maioria dos doentes tinha uma pontuação de Gleason de 7 ou superior (92%). Sessenta e oito por cento (68%) dos doentes receberam tratamento prévio com um antiandrogénio de primeira geração em contexto não metastático. Embora os critérios de resistência à castração não tenham sido determinados no início, 94% dos doentes demonstraram uma diminuição do antigénio específico da próstata (PSA) desde o início da terapia de privação androgénica (ADT) até a primeira dose de apalutamida ou placebo. Todos os doentes, exceto um do grupo placebo, tinham um *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) com um índice de desempenho de 0 ou 1 no início do estudo. Entre os doentes que descontinuaram o tratamento do estudo (N=271 para placebo e N=170 para Erleada), a razão mais comum para a descontinuação em ambos os braços foi progressão da doença. Uma maior proporção (73%) de doentes tratados com placebo recebeu terapia anticancerígena subsequente em comparação com os doentes tratados com Erleada (54%).

As principais medidas de resultado de eficácia do estudo foram sobrevivência global (OS) e sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS). Os resultados de eficácia do TITAN estão resumidos na Tabela 2 e Figuras 1 e 2.

**Tabela 2: Resumo dos resultados de eficácia – População CPmHS com intenção de tratar (TITAN)**

<b>Objetivo</b>	<b>Erleada N=525</b>	<b>Placebo N=527</b>
<b>Sobrevivência global primária<sup>a</sup></b>		
Mortes (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, meses (95% IC)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (95% IC) <sup>b</sup>	0,671 (0,507; 0,890)	

Valor p <sup>c</sup>	0,0053	
<b>Sobrevivência global atualizada<sup>d</sup></b>		
Mortes (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediana, meses (95% IC)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Hazard ratio (95% IC) <sup>b</sup>	0,651 (0,534; 0,793)	
Valor p <sup>c,e</sup>	< 0,0001	
<b>Sobrevivência livre de progressão radiográfica</b>		
Progressão da doença ou morte (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, meses (95% IC)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Hazard ratio (95% IC) <sup>b</sup>	0,484 (0,391; 0,600)	
Valor p <sup>c</sup>	<0,0001	

<sup>a</sup> Baseado numa análise preliminar pré-específica com uma mediana de tempo de seguimento de 22 meses.

<sup>b</sup> Hazard ratio baseada no modelo de riscos proporcionais estratificado. Hazard ratio < 1 favorece o tratamento ativo.

<sup>c</sup> Valor p com base no teste log-rank estratificado pela pontuação de Gleason ao diagnóstico ( $\leq 7$  vs.  $> 7$ ), Região (AN/UE vs. Outros Países) e Uso prévio de docetaxel (Sim vs. Não).

<sup>d</sup> Mediana de tempo de seguimento de 44 meses.

<sup>e</sup> O valor p é nominal em vez de ser utilizado para testes estatísticos formais.

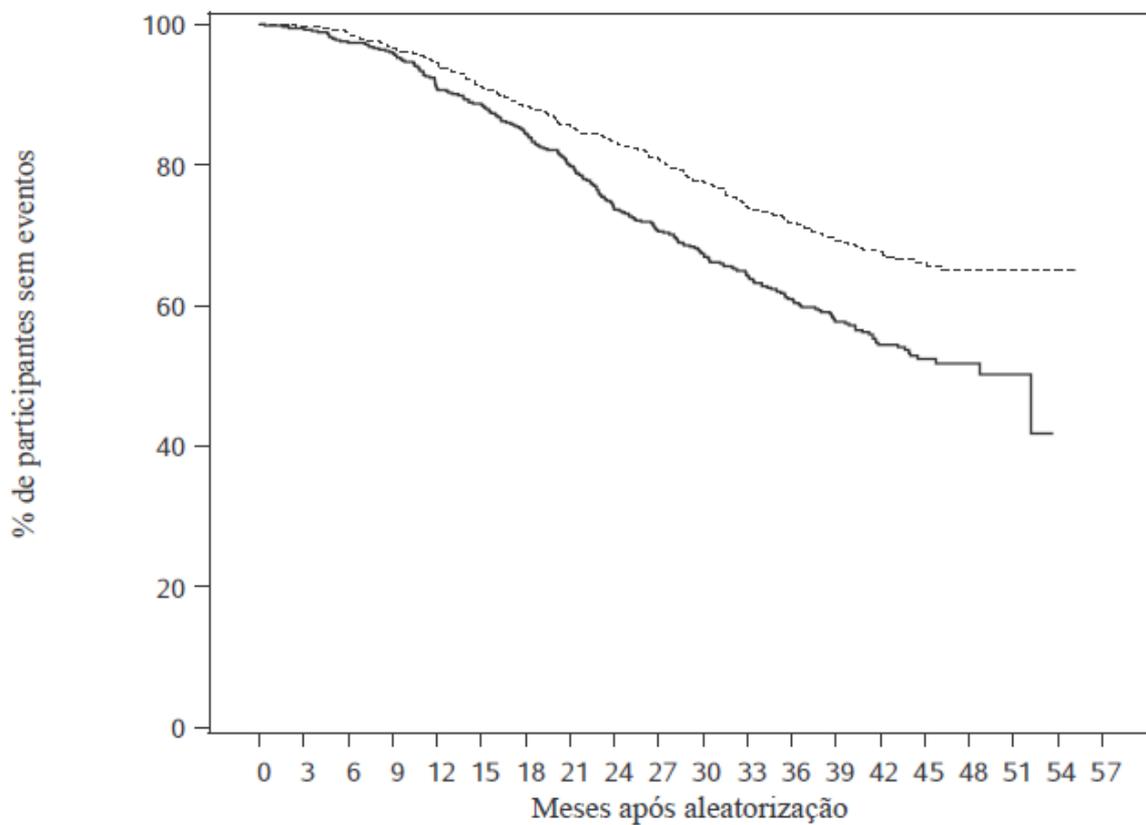
NE=Não Estimável

Demonstrou-se uma melhoria estatisticamente significativa da OS e rPFS em doentes aleatorizados para receber Erleada comparativamente aos doentes aleatorizados para receber placebo, na análise primária. Foi realizada uma análise da OS atualizada simultaneamente com a análise final do estudo onde foram observadas 405 mortes com uma mediana de tempo de seguimento de 44 meses. Os resultados desta análise atualizada foram consistentes com os da análise preliminar pré-específica. Foi demonstrada a melhoria da OS, embora 39% dos doentes no braço do placebo tenham transitado para receber Erleada, com uma mediana de tratamento de 15 meses na transição para Erleada.

Observou-se uma melhoria consistente da rPFS entre os subgrupos de doentes, incluindo doença de alto ou baixo volumes, estadio metastático ao diagnóstico (M0 ou M1), uso prévio de docetaxel (sim ou não), idade ( $< 65$ ,  $\geq 65$  ou  $\geq 75$  anos), PSA basal acima da mediana (sim ou não) e número de lesões ósseas ( $\leq 10$  ou  $> 10$ ).

Observou-se uma melhoria consistente da OS entre os subgrupos de doentes, incluindo doença de alto ou baixo volumes, estadio metastático ao diagnóstico (M0 ou M1), e a pontuação Gleason ao diagnóstico ( $\leq 7$  vs.  $> 7$ ).

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global (OS) atualizada; População CPmHS com intenção de tratar (TITAN)**

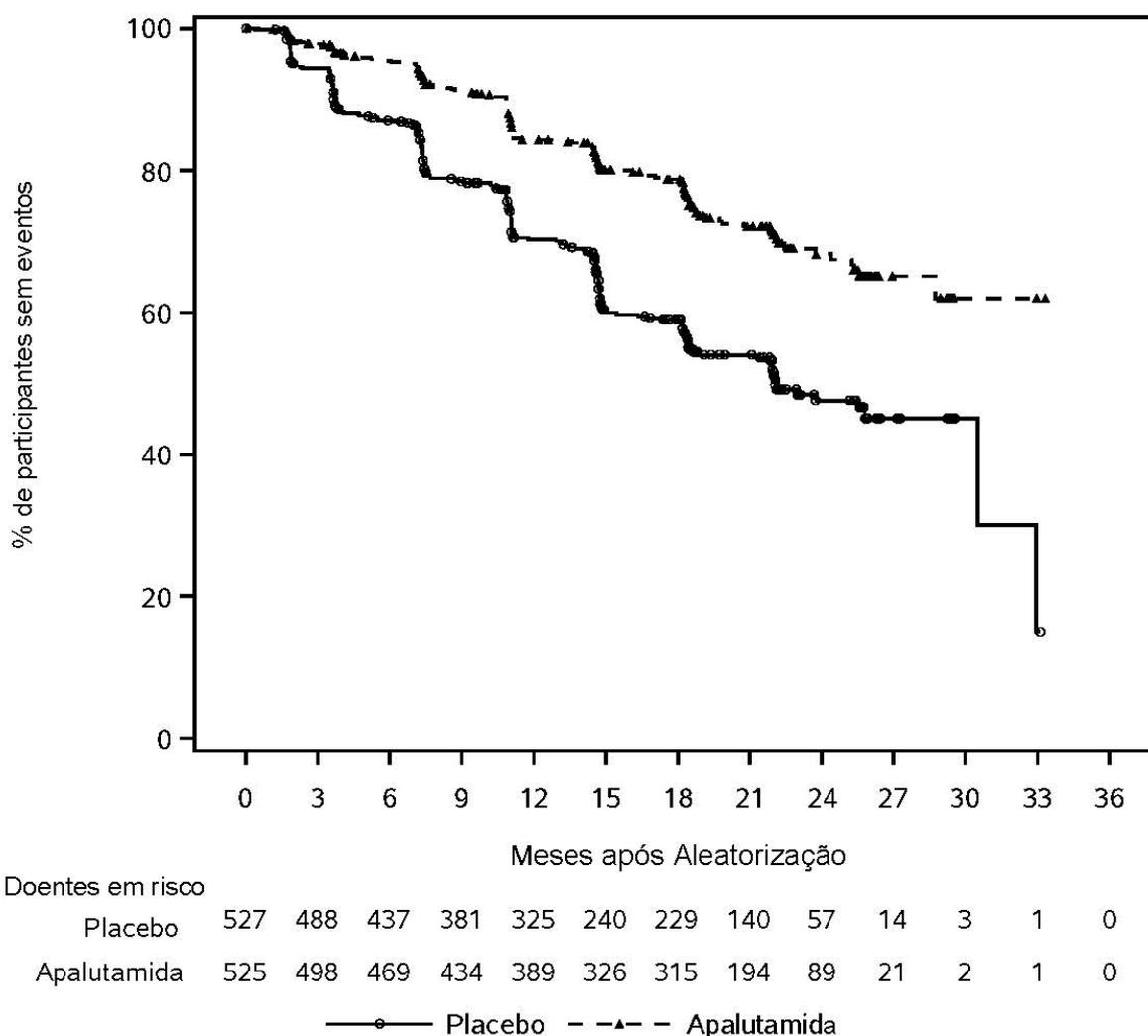


Doentes em risco

Placebo	527	524	510	503	474	458	436	408	374	357	339	322	301	248	181	102	43	10	0	0
Apalutamida	525	519	513	500	489	469	452	438	425	412	394	376	362	321	227	139	52	15	3	0

———— Placebo      - - - - - Apalutamida

**Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS); População CPMHS com intenção de tratar (TITAN)**



O tratamento com Erleada revelou um atraso estatisticamente significativo no início da quimioterapia citotóxica (HR = 0,391, IC = 0,274, 0,558; p < 0,0001), resultando numa redução do risco de 61% para os doentes no braço de tratamento em comparação com o braço placebo.

*SPARTAN: Cancro da Próstata não metastático Resistente à Castração (CPnmRC)*

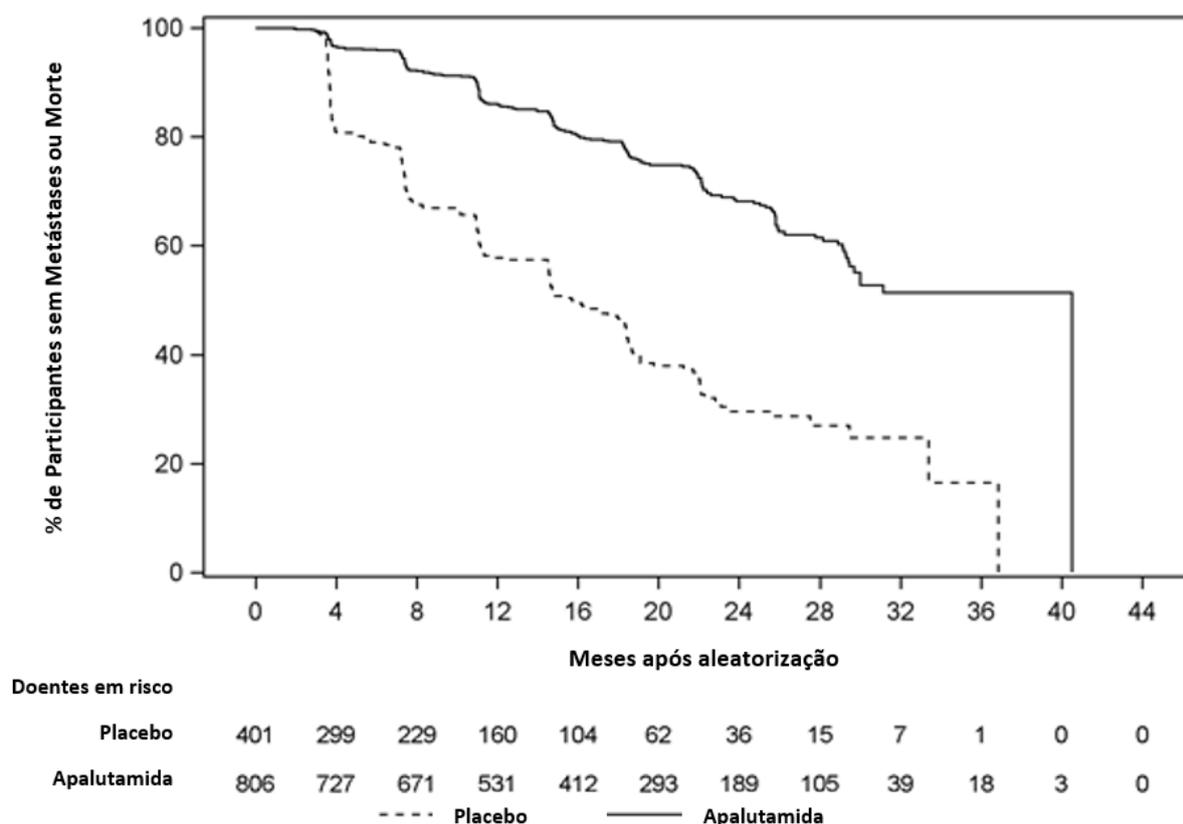
Um total de 1207 doentes com CPnmRC foram aleatorizados em 2:1 para receber apalutamida por via oral numa dose de 240 mg uma vez ao dia em associação com terapêutica de privação androgénica (ADT) (castração médica ou castração cirúrgica prévia) ou placebo com ADT num estudo clínico multicêntrico, com dupla ocultação (Estudo-ARN-509 003). Os participantes que entraram no estudo tinham um Tempo de Duplicação do Antígeno Específico da Próstata (PSADT) ≤ 10 meses, considerado de alto risco para doença metastática iminente e morte devido a cancro da próstata. Todos os doentes que não foram castrados cirurgicamente receberam ADT continuamente, ao longo do estudo. Os resultados do PSA foram ocultados e não foram usados para a interrupção do tratamento. Os doentes aleatorizados para qualquer um dos braços deveriam continuar o tratamento até que a progressão da doença fosse definida, por Revisão Central Independente de imagens, em Ocultação (BICR), até ao início de um novo tratamento, toxicidade inaceitável ou desistência.

As características demográficas e características da doença no nível basal que se seguem foram equilibradas entre os dois braços de tratamento. A mediana de idades foi de 74 anos (intervalo 48-97) e 26% dos indivíduos tinham idade superior ou igual a 80 anos. A distribuição por grupo racial foi de

66% Caucasiana, 5,6% Negra, 12% Asiática e 0,2% Outra. Setenta e sete por cento (77%) dos participantes em ambos os braços tinham sido submetidos anteriormente a cirurgia ou radioterapia da próstata. A maioria dos doentes tinha uma pontuação de Gleason de 7 ou mais (81%). Quinze por cento (15%) dos doentes apresentavam no início do estudo nódulos linfáticos pélvicos < 2cm. Setenta e três por cento (73%) dos participantes receberam tratamento prévio com um antiandrogénio de primeira geração; 69% dos participantes recebeu bicalutamida e 10% dos participantes recebeu flutamida. Confirmou-se que todos os participantes que entraram não apresentavam metástases através de Revisão Central Independente de imagens, em Ocultação e *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) com índice de desempenho de 0 ou 1 no início do estudo.

O objetivo primário do estudo foi a sobrevivência livre de metástases (MFS), definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira evidência de metástase distante no osso ou tecido mole confirmada por BICR ou morte devido a qualquer causa, a que tenha ocorrido primeiro. O tratamento com Erleada melhorou significativamente a MFS. Erleada diminuiu o risco relativo de metástases distantes ou morte em 70%, comparativamente ao placebo (HR=0,30; 95% IC:0,24, 0,36; p< 0,0001). A MFS mediana para Erleada foi de 41 meses e para o placebo foi de 16 meses (ver Figura 3). Uma melhoria consistente na MFS com Erleada foi observada para todos os subgrupos pré-especificados, incluindo idade, raça, região do mundo, estado nodal, número anterior de terapias hormonais, PSA basal, tempo de duplicação de PSA, estado ECOG basal e utilização de agentes que previnem a perda de massa óssea).

**Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de metástases (MFS) no estudo ARN-509-003**

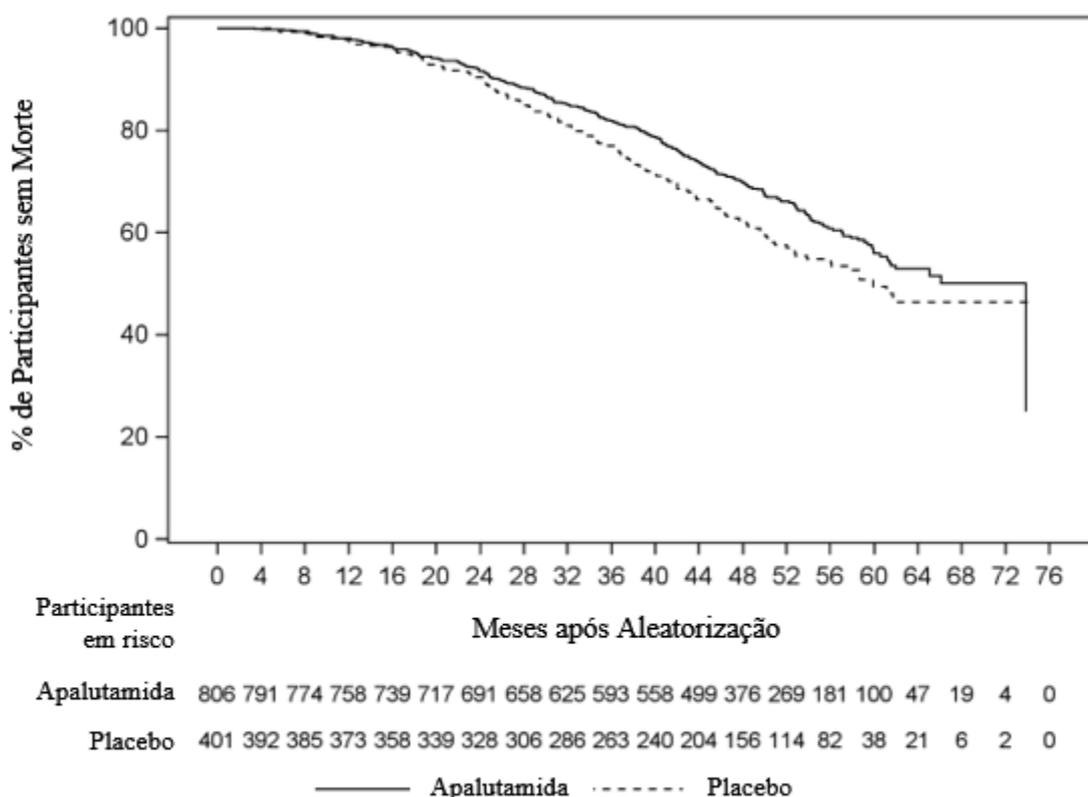


Considerando todos os dados, os participantes tratados com Erleada e ADT demonstraram uma melhoria significativa relativamente aos participantes tratados apenas com ADT, para os seguintes objetivos secundários de tempo para metastizar (HR = 0,28; 95% IC: 0,23, 0,34; p < 0,0001), de sobrevivência livre de progressão (PFS) (HR = 0,30; IC 95%: 0,25, 0,36; p < 0,0001); tempo para progressão sintomática (HR = 0,57; IC 95%: 0,44, 0,73; p < 0,0001); sobrevivência global (OS) (HR = 0,78; IC 95%: 0,64, 0,96; p = 0,0161) e tempo para iniciar quimioterapia citotóxica (HR = 0,63; IC 95%: 0,49, 0,81; p = 0,0002).

O tempo para progressão sintomática foi definido como tempo desde o desenvolvimento de um acontecimento relacionado com o esqueleto, dor / sintomas que requerem o início de uma nova terapêutica sistémica anticancerígena ou com a progressão loco-regional do tumor, requerendo radiação/cirurgia. Enquanto que o número geral de acontecimentos foi pequeno, a diferença entre os dois braços foi suficientemente grande para ser estatisticamente significativa. O tratamento com Erleada reduz o risco de progressão sintomática em 43% comparativamente ao tratamento com placebo (HR = 0,567; IC 95%: 0,443, 0,725;  $p < 0,0001$ ). O Tempo médio para progressão sintomática não foi alcançado em nenhum dos grupos de tratamento.

Com uma mediana de tempo de seguimento de 52,0 meses, os resultados demonstraram que o tratamento com Erleada reduziu significativamente o risco de morte em 22% comparativamente ao tratamento com placebo (HR = 0,784; IC 95%: 0,643, 0,956;  $p$  bilateral = 0,0161). A OS mediana foi de 73,9 meses para o braço de Erleada e 59,9 meses para o braço do placebo. O limite pré-específico de alfa ( $p \leq 0,046$ ) foi cumprido e foi alcançada significância estatística. Esta melhoria foi demonstrada, apesar de 19% dos doentes no braço do placebo ter recebido Erleada como terapêutica subsequente.

**Figura 4** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global (OS) no estudo ARN-509-003 na análise final



O tratamento com Erleada reduziu significativamente o risco para iniciar quimioterapia citotóxica em 37% comparativamente ao tratamento com placebo (HR = 0,0629; IC 95%: 0,489, 0,808;  $P = 0,0002$ ), demonstrando melhoria estatisticamente significativa para Erleada *versus* placebo. O tempo mediano para iniciar quimioterapia citotóxica não foi alcançado para nenhum dos braços de tratamento.

PFS-2, definido como o tempo até à morte ou progressão da doença por PSA, radiográfica, ou progressão sintomática durante ou após a primeira terapêutica subsequente, foi maior para os doentes tratados com Erleada, comparativamente aos doentes tratados com placebo. Os resultados demonstraram uma redução de 44% no risco de PFS-2 para Erleada *versus* placebo (HR = 0,565, IC 95%: 0,471, 0,677;  $p < 0,0001$ ).

Não foram observados efeitos negativos na qualidade de vida relacionada com a saúde global com a associação de Erleada com ADT e foi observada uma pequena, mas não clinicamente significativa, diferença na alteração em relação ao nível basal a favor de Erleada para a pontuação total e subescalas na análise da Avaliação Funcional da Terapêutica para o Cancro da Próstata (FACT-P).

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Erleada em todos os subgrupos da população pediátrica em cancro avançado da próstata (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após a administração repetida de uma dose única diária, a exposição à apalutamida ( $C_{\text{máx}}$  e área sob a curva de concentração [AUC]) aumentou de uma maneira proporcional à dose no intervalo de dose de 30 a 480 mg. Após a administração de 240 mg uma vez por dia, o estado estacionário da apalutamida foi atingido em 4 semanas e a média da razão de acumulação foi aproximadamente de 5 vezes relativamente a uma dose única. No estado estacionário, os valores da média (CV%) da  $C_{\text{máx}}$  e AUC para apalutamida foram de 6 µg/ml (28%) e 100 µg.h/ml (32%), respetivamente. As flutuações diárias nas concentrações plasmáticas da apalutamida foram baixas, com uma relação média de pico-vale de 1,63. Observou-se um aumento na depuração aparente (CL/F) com doses repetidas, provavelmente devido à indução do próprio metabolismo da apalutamida.

No estado estacionário, os valores da média (CV%) da  $C_{\text{máx}}$  e AUC para o principal metabolito ativo, N-desmetil-apalutamida, foram de 5,9 µg/ml (18%) e 124 µg.h/ml (19%), respetivamente. A N-desmetil-apalutamida é caracterizada por um perfil estável de concentração-tempo no estado estacionário com uma relação média de pico-vale de 1,27. A AUC média (CV%) da razão metabolito/medicamento para a N-desmetil-apalutamida após a administração de doses repetidas foi cerca de 1,3 (21%). Com base na exposição sistémica, potência relativa e propriedades farmacocinéticas, a N-desmetil-apalutamida provavelmente contribuiu para a atividade clínica da apalutamida.

### Absorção

Após administração oral, o tempo mediano para atingir o pico de concentração plasmática ( $t_{\text{máx}}$ ) foi de 2 horas (intervalo: 1 a 5 horas). A biodisponibilidade oral absoluta média é de aproximadamente 100%, indicando que a apalutamida é completamente absorvida após administração oral.

A administração da apalutamida em indivíduos saudáveis sob condições de jejum e com uma refeição rica em gorduras não resultou em alterações clinicamente relevantes na  $C_{\text{máx}}$  e na AUC. O tempo mediano para atingir o  $t_{\text{máx}}$  foi atrasado cerca de 2 horas com alimentos (ver secção 4.2).

A apalutamida não é ionizável em condições de pH fisiológico relevantes, pelo que não é de esperar que agentes que diminuem a acidez (por exemplo, inibidor da bomba de prótons, antagonista do recetor  $H_2$ , antiácidos) afetem a solubilidade e a biodisponibilidade da apalutamida.

*In vitro*, a apalutamida e o seu metabolito N-desmetil são substratos da P-gp. Como a apalutamida é completamente absorvida após a administração oral, a P-gp não limita a absorção da apalutamida e, portanto, não é esperado que a inibição ou indução da P-gp afete a biodisponibilidade da apalutamida.

### Distribuição

O volume de distribuição aparente médio no estado estacionário da apalutamida é de cerca de 276 L. O volume de distribuição da apalutamida é maior do que o volume da água corporal total, indicativo de extensa distribuição extravascular.

A apalutamida e a N-desmetil-apalutamida ligam-se 96% e 95% às proteínas plasmáticas, respetivamente, e ligam-se principalmente à albumina sérica sem dependência da concentração.

### Biotransformação

Após administração oral única de 240 mg de apalutamida marcada com  $^{14}\text{C}$ , a apalutamida, o metabolito ativo, N-desmetil-apalutamida e um metabolito do ácido carboxílico inativo representaram a maior parte da radioatividade com  $^{14}\text{C}$  no plasma, representando 45%, 44%, e 3%, respetivamente, do total de  $^{14}\text{C}$ -AUC.

O metabolismo é a principal via de eliminação da apalutamida. Esta é metabolizada principalmente pelo CYP2C8 e CYP3A4 para formar a N-desmetil-apalutamida. A apalutamida e a N-desmetil-apalutamida são ainda metabolizadas para formar o metabolito do ácido carboxílico inativo pela carboxilesterase. Estima-se que a contribuição do CYP2C8 e do CYP3A4 no metabolismo da apalutamida seja de 58% e 13% após a administração de uma dose única, mas é expectável que o nível de contribuição se altere no estado estacionário devido à indução do CYP3A4 pela apalutamida depois de uma dose repetida.

### Eliminação

A apalutamida, é eliminada principalmente através da urina, principalmente sob a forma de metabolitos. Após uma administração oral única de apalutamida radiomarcada, 89% da radioatividade foi recuperada até 70 dias após a dose: 65% foi recuperada na urina (1,2% da dose como apalutamida inalterada e 2,7% como N-desmetil apalutamida) e 24% foi recuperada nas fezes (1,5% da dose como apalutamida inalterada e 2% como N-desmetil apalutamida).

A depuração oral aparente (CL/F) da apalutamida é de 1,3 l/h após administração única e aumenta para 2,0 l/h no estado estacionário após administração única diária. A semivida efetiva média para a apalutamida em doentes é de cerca de 3 dias no estado estacionário.

Os dados *in vitro* indicam que a apalutamida e o seu metabolito N-desmetil não são substratos de BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3.

### Populações especiais

Os efeitos de compromisso renal, compromisso hepático, idade, raça e outros fatores extrínsecos na farmacocinética da apalutamida estão resumidos abaixo.

#### *Compromisso renal*

Não foi realizado nenhum estudo para avaliar a terapêutica com apalutamida em doentes com compromisso renal. Com base na análise farmacocinética populacional, com utilização de dados de estudos clínicos em indivíduos com cancro da próstata resistente à castração (CPRC) e indivíduos saudáveis, não foi observada nenhuma diferença significativa na exposição sistémica a apalutamida em indivíduos com compromisso renal ligeiro a moderado preexistente (taxa de filtração glomerular estimada [eGFR] entre 30 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; N=585) em comparação com indivíduos com função renal normal no nível basal (eGFR  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; N=372). Não se estabeleceu efeito potencial de compromisso renal grave ou doença renal terminal (eGFR  $\leq$  29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) devido a dados insuficientes.

#### *Compromisso hepático*

Um estudo em doentes com compromisso hepático, comparou a exposição sistémica da apalutamida e N-desmetil-apalutamida em indivíduos com compromisso hepático ligeiro no nível basal (N=8, Classe A de *Child-Pugh*, pontuação média = 5,3) ou compromisso hepático moderado (N=8, Classe B de *Child-Pugh*, pontuação média = 7,6) versus controlos saudáveis com função hepática normal (N=8). Após uma dose oral única de 240 mg de apalutamida, a razão da média geométrica (GMR) para AUC

e  $C_{\text{máx}}$  para apalutamida em indivíduos com compromisso ligeiro foi de 95% e 102%, respetivamente, e a GMR para AUC e  $C_{\text{máx}}$  de apalutamida em indivíduos com compromisso moderado foi de 113% e 104%, respetivamente, em comparação com indivíduos controlo saudáveis. Não estão disponíveis dados clínicos e farmacocinéticos para apalutamida para doentes com compromisso hepático grave (Classe C de *Child-Pugh*).

#### *Etnia e raça*

Com base em análises de farmacocinética populacional, não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da apalutamida entre indivíduos Brancos (Caucasianos ou Hispânicos ou Latinos; N=761), Negros (descendentes de Africanos ou Afro-americanos; N=71), Asiáticos (não-Japoneses; N=58) e Japoneses (N=58).

#### *Idade*

Análises de farmacocinética populacional mostraram que a idade (intervalo: 18 a 94 anos) não tem uma influência clinicamente significativa na farmacocinética da apalutamida.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

A apalutamida teve resultados negativos para a genotoxicidade numa série de testes padrão, *in vitro* e *in vivo*. A apalutamida não foi considerada carcinogénica num estudo de 6 meses em ratos macho transgénicos (Tg.rasH2) com doses até 30 mg/kg por dia, que corresponde a 1,2 e 0,5 vezes para a apalutamida e N-desmetil apalutamida, respetivamente, a exposição clínica (AUC) à dose clínica recomendada de 240 mg/dia.

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos conduzido em ratos machos Sprague-Dawley, a apalutamida foi administrada por sonda orogástrica em doses de 5, 15 e 50 mg/kg/dia (0,2, 0,7, e 2,5 vezes a AUC em doentes (exposição humana em dose recomendada de 240 mg), respetivamente). Sinais neoplásicos foram observados incluindo uma incidência aumentada de adenoma e carcinoma de células de Leydig testicular em doses superiores ou iguais a 5 mg/kg/dia, adenocarcinoma e fibroadenoma mamário em 15 mg/kg/dia ou 50 mg/kg/dia, e adenoma de célula folicular da tiroide em 50 mg/kg/dia. Estes sinais foram considerados específicos de ratos e, por isso, de limitada relevância para seres humanos.

É provável que a fertilidade masculina seja prejudicada pelo tratamento com apalutamida, com base nos resultados de estudos de toxicologia de dose repetida, que foram consistentes com a atividade farmacológica da apalutamida. Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães machos, observou-se atrofia, aspermia/hipospermia, degeneração e/ou hiperplasia ou hipertrofia no sistema reprodutor, em doses correspondentes a exposições aproximadamente iguais à exposição humana, com base na AUC.

Num estudo de fertilidade em ratos machos, observou-se uma diminuição na concentração e na motilidade de espermatozoides, nas taxas de cópula e fertilidade (depois de se juntarem a fêmeas não tratadas) e redução do peso das glândulas sexuais secundárias e do epidídimo após 4 semanas de administração de doses correspondentes a exposições aproximadamente iguais à exposição humana, com base na AUC. Os efeitos nos ratos machos foram reversíveis após 8 semanas desde a última administração da apalutamida.

Num estudo preliminar de toxicidade no desenvolvimento embriofetal em ratos, a apalutamida causou toxicidade no desenvolvimento quando administrada em doses orais de 25, 50 ou 100 mg/kg/dia ao longo do período de organogénese (dias de gestação 6-20). Estas doses resultaram em exposições sistémicas de aproximadamente 2, 4 e 6 vezes, respetivamente, com base na AUC, à exposição em humanos na dose de 240 mg/dia. Os resultados incluíram mulheres não grávidas com 100 mg/kg/dia e letalidade embriofetal (reabsorções) com doses  $\geq 50$  mg/kg/dia, distância anogenital fetal diminuída e glândula pituitária disforme (forma mais arredondada) com  $\geq 25$  mg/kg/dia. Variações esqueléticas (falanges não ossificadas, costela(s) toracolombar(es) curta(s) supranumerária(s) e/ou malformações

do hioide) também foram observadas com doses  $\geq 25$  mg/kg/dia, sem resultar num efeito no peso fetal médio.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Sílica coloidal anidra  
Croscarmelose sódica  
Hipromelose acetato succinato  
Estearato de magnésio  
Celulose microcristalina  
Celulose microcristalina (silicificada)

#### Revestimento do comprimido

Óxido de ferro preto (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Macrogol  
Álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado)  
Talco  
Dióxido de titânio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco branco opaco de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno (PP), resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 120 comprimidos revestidos por película e um total de 6 g de gel de sílica de dessecante.

Blister de PVC-PCTFE com uma película de alumínio para empurrar, selado dentro de uma embalagem tipo carteira resistente à abertura por crianças.

- Cada embalagem de 28 dias contém 112 comprimidos revestidos por película em 4 embalagens de cartão tipo carteira cada uma com 28 comprimidos revestidos por película.
- Cada embalagem de 30 dias contém 120 comprimidos revestidos por película em 5 embalagens de cartão tipo carteira cada uma com 24 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B 2340 Beerse  
Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1342/001  
EU/1/18/1342/002  
EU/1/18/1342/003

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 de janeiro de 2019  
Data da última renovação: 22 de setembro de 2023

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

11/2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 240 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de apalutamida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película de cor cinzento-azulada a cinzenta, ovais (21 mm de comprimento x 10 mm de largura), marcados com “E240” num dos lados.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Erleada é indicado:

- em homens adultos para o tratamento de cancro da próstata não metastático resistente à castração (CPnmRC) com elevado risco de desenvolver doença metastática (ver secção 5.1).
- em homens adultos para o tratamento de cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em combinação com terapia de privação androgénica (ADT) (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com apalutamida deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no tratamento do cancro da próstata.

#### Posologia

A dose recomendada é de 240 mg (um comprimido de 240 mg) como uma dose oral diária única.

A castração médica com o análogo da hormona libertadora de gonadotropina (GnRH $\alpha$ ) deve ser continuada durante o tratamento, em doentes não submetidos a castração cirúrgica.

Se uma dose não for tomada, esta deve ser tomada o mais rápido possível no mesmo dia, regressando ao horário normal no dia seguinte. Comprimidos adicionais não devem ser tomados para compensar a dose em falta.

Se um doente apresentar toxicidade  $\geq$  Grau 3 ou uma reação adversa intolerável, suspenda temporariamente a dose em vez de interromper permanentemente o tratamento, até que os sintomas melhorem para  $\leq$  Grau 1 ou para o grau original e, de seguida, retome o tratamento com a mesma dose ou uma dose reduzida (180 mg ou 120 mg), se se justificar. Para as reações adversas mais frequentes, (ver secção 4.8).

#### *Populações especiais*

#### Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

### Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave uma vez que a apalutamida não foi estudada nesta população de doentes (ver secção 5.2). Se o tratamento for iniciado, os doentes devem ser monitorizados para as reações adversas listadas na secção 4.8 e a redução da dose deve ser efetuada de acordo com o descrito na secção 4.2 Posologia e método de administração.

### Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado no nível basal (Classe A e B de *Child-Pugh*, respetivamente).

Erleada não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave, uma vez que não existem dados disponíveis sobre esta população de doentes e a eliminação da apalutamida ocorre primariamente por via hepática (ver secção 5.2).

### População pediátrica

Não existe utilização relevante da apalutamida na população pediátrica.

### Modo de administração

Via oral.

O comprimido deve ser engolido inteiro para garantir que a dose pretendida é tomada por inteiro. O comprimido não pode ser esmagado ou partido. O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos.

#### *Tomar Erleada com bebidas não gaseificadas ou alimentos moles*

Para os doentes que não conseguem engolir o comprimido inteiro, Erleada pode ser dispersado em água não gaseificada e, depois, misturado com uma das seguintes bebidas não gaseificadas ou alimentos moles; sumo de laranja, chá verde, puré de maçã, iogurte líquido ou mais água, do seguinte modo:

1. Coloque o comprimido de Erleada 240 mg inteiro num copo. Não esmague nem parta o comprimido.
2. Adicione cerca de 10 ml (2 colheres de chá) de água não gaseificada para garantir que o comprimido fica completamente submerso em água.
3. Aguarde 2 minutos até que o comprimido se desfaça e disperse e, em seguida, mexa a mistura.
4. Adicione 30 ml (6 colheres de chá ou 2 colheres de sopa) de uma das seguintes bebidas não gaseificadas ou alimentos moles; sumo de laranja, chá verde, puré de maçã, iogurte líquido ou mais água, e mexa a mistura.
5. Ingira a mistura imediatamente.
6. Passe o copo por água suficiente para garantir que a dose é tomada por inteiro, e beba imediatamente.
7. Não guarde o medicamento/mistura alimentar para utilização posterior.

#### *Administração por meio de sonda de alimentação nasogástrica*

O comprimido de Erleada 240 mg também pode ser administrado por meio de uma sonda de alimentação nasogástrica (sonda NG) de tamanho 8 French ou superior, da seguinte forma:

1. Coloque o comprimido de 240 mg inteiro no corpo de uma seringa (utilize uma seringa de, pelo menos, 20 ml) e encha a seringa com 10 ml de água não gaseificada.
2. Aguarde 10 minutos e agite vigorosamente para dispersar completamente o conteúdo.
3. Administre imediatamente através da sonda de alimentação NG.

4. Volte a encher a seringa com água não gaseificada e administre. Repita até não existirem resíduos do comprimido na seringa ou na sonda de alimentação.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

Mulheres que estão grávidas ou que podem engravidar (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Convulsões

Erleada não é recomendado em doentes com antecedentes de convulsões ou outros fatores predisponentes incluindo, mas não estando limitado a, lesão cerebral subjacente, acidente vascular cerebral recente (ocorrido no espaço de um ano), tumores cerebrais primários ou metástases cerebrais. Se forem desenvolvidas convulsões durante o tratamento com Erleada, o tratamento deve ser descontinuado permanentemente. O risco de convulsões pode aumentar em doentes que tomam medicamentos concomitantes que baixam o limiar convulsivo.

Em dois estudos aleatorizados (SPARTAN e TITAN), ocorreram convulsões em 0,6% dos doentes que receberam tratamento com apalutamida e em 0,2% dos doentes tratados com placebo. Estes estudos excluíram doentes com antecedentes de convulsão ou fatores que predispõem para as convulsões.

Não existe experiência clínica na readministração de Erleada a doentes que tiveram uma convulsão.

#### Quedas e fraturas

Ocorreram quedas e fraturas em doentes a receber apalutamida (ver secção 4.8). Os doentes devem ser avaliados quanto ao risco de fratura e queda antes de iniciarem apalutamida e devem continuar a ser monitorizados de acordo com o estabelecido nas diretrizes de tratamento. A utilização de agentes que atuem sobre a massa óssea deverá ser considerada.

#### Doença cardíaca isquémica e perturbações cerebrovasculares isquémicas

Nos doentes tratados com apalutamida verificou-se doença cardíaca isquémica e perturbações cerebrovasculares isquémicas, incluindo eventos que levaram à morte (ver secção 4.8). A maioria dos doentes apresentava fatores de risco para doença cardíaca/cerebrovascular isquémica. Os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais e sintomas de doença cardíaca isquémica e perturbações cerebrovasculares isquémicas. A gestão dos fatores de risco, como hipertensão, diabetes e dislipidemia deverá ser otimizada, conforme o tratamento padrão.

#### Utilização concomitante com outros medicamentos

A apalutamida é um indutor enzimático potente e pode levar à perda de eficácia de muitos medicamentos utilizados frequentemente (ver secção 4.5). Por esse motivo, deve ser realizada uma revisão de medicamentos concomitantes quando se inicia o tratamento com apalutamida. O uso concomitante da apalutamida com medicamentos que sejam substratos sensíveis de muitas enzimas metabolizadoras ou transportadores (ver secção 4.5) deve ser geralmente evitado, se o seu efeito terapêutico for de grande importância para o doente e se os ajustes de dose não puderem ser facilmente realizados com base na monitorização da eficácia ou concentrações plasmáticas.

A coadministração de apalutamida com varfarina e anticoagulantes semelhantes a cumarina deve ser evitada. Se Erleada for coadministrado com um anticoagulante metabolizado pelo CYP2C9 (tal como a varfarina ou o acenocumarol), deverá ser realizada uma monitorização adicional da Rácio Normalizado Internacional (INR) (ver secção 4.5).

### Doença cardiovascular recente

Doentes com doença cardiovascular clinicamente significativa nos últimos 6 meses, incluindo angina grave/instável, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva sintomática, acontecimentos tromboembólicos arteriais ou venosos (por exemplo, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral incluindo ataques isquémicos transitórios), ou arritmias ventriculares clinicamente significativas, foram excluídos dos estudos clínicos. Assim, a segurança da apalutamida nestes doentes não foi estabelecida. Se Erleada for prescrito, doentes com doenças cardiovasculares clinicamente significativas devem ser monitorizados para fatores de risco como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou outras afeções cardiometabólicas (ver secção 4.8). Os doentes devem ser tratados, se apropriado, para essas condições depois de iniciar Erleada de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas.

### Terapia de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT

Em doentes com antecedentes de ou fatores de risco para prolongamento do intervalo QT e em doentes que tomam medicamentos concomitantes que possam prolongar o intervalo QT (ver secção 4.5), os médicos devem avaliar a relação benefício-risco incluindo o potencial para *Torsade de pointes*, antes de iniciar Erleada.

### Reações Adversas Cutâneas Graves (SCARs)

Foram observadas notificações pós-comercialização de SCARs incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais, em associação com o tratamento com Erleada e a frequência é “desconhecida” (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser alertados sobre sinais e sintomas sugestivos de DRESS ou SSJ/NET. Se estes sintomas forem observados, Erleada deve ser imediatamente descontinuado e os doentes devem consultar um médico imediatamente.

Erleada não pode ser retomado em doentes que tiveram DRESS ou SSJ/NET em qualquer momento durante o tratamento com Erleada e deve ser considerado um tratamento alternativo.

### Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

Têm sido observados casos de DPI em doentes tratados com apalutamida, incluindo casos fatais. Na eventualidade de início agudo e/ou agravamento sem explicação dos sintomas pulmonares, o tratamento com apalutamida deve ser interrompido seguido de investigação destes sintomas. Se for diagnosticada DPI, o tratamento com apalutamida deve ser descontinuado e iniciado tratamento apropriado, conforme necessário (ver secção 4.8).

### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cada dose de 240 mg (1 comprimido), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A eliminação da apalutamida e a formação do seu metabolito ativo, N-desmetil-apalutamida, é mediada numa extensão semelhante pelo CYP2C8 e CYP3A4 no estado estacionário. Não são esperadas alterações clínicas significativas na exposição global, como resultado da interação medicamentosa com inibidores e indutores do CYP2C8 e CYP3A4. A apalutamida é um indutor de enzimas e de transportadores e pode levar a um aumento da eliminação de muitos medicamentos utilizados frequentemente.

## Potencial para outros medicamentos afetarem a exposição à apalutamida

### *Medicamentos que inibem o CYP2C8*

O CYP2C8 participa na eliminação da apalutamida e na formação do seu metabolito ativo. Num estudo de interação medicamentosa a  $C_{\text{máx}}$  da apalutamida diminuiu 21% enquanto a AUC aumentou 68%, após a coadministração de uma dose única de 240 mg de apalutamida com gemfibrozil (inibidor forte do CYP2C8). Para as frações ativas (soma de apalutamida mais o metabolito ativo ajustado à potência), a  $C_{\text{máx}}$  diminuiu 21% enquanto a AUC aumentou 45%. Não é necessário ajuste da dose inicial quando Erleada é coadministrado com um inibidor forte do CYP2C8 (por exemplo, gemfibrozil, clopidogrel), no entanto, a redução da dose de Erleada dependendo da tolerabilidade deve ser considerada (ver secção 4.2). Não é esperado que os inibidores fracos ou moderados do CYP2C8 afetem a exposição da apalutamida.

### *Medicamentos que inibem o CYP3A4*

O CYP3A4 participa na eliminação da apalutamida e na formação do seu metabolito ativo. Num estudo de interação medicamentosa a  $C_{\text{máx}}$  da apalutamida diminuiu 22% enquanto a AUC foi semelhante, após a coadministração de uma dose única de 240 mg de Erleada com itraconazol (inibidor forte do CYP3A4). Para as frações ativas (soma de apalutamida mais o metabolito ativo ajustado à potência), a  $C_{\text{máx}}$  diminuiu 22% enquanto a AUC foi novamente semelhante. Não é necessário ajuste da dose inicial quando Erleada é coadministrado com um inibidor forte do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, ritonavir, claritromicina) no entanto, a redução da dose de Erleada dependendo da tolerabilidade deve ser considerada (ver secção 4.2). Não é esperado que inibidores fracos ou moderados do CYP3A4 afetem a exposição da apalutamida.

### *Medicamentos que induzem o CYP3A4 ou o CYP2C8*

Os efeitos dos indutores do CYP3A4 ou CYP2C8 na farmacocinética da apalutamida não foram avaliados *in vivo*. Com base nos resultados do estudo de interação fármaco-fármaco com um inibidor forte do CYP3A4 ou um inibidor forte do CYP2C8, não se espera que os indutores do CYP3A4 ou do CYP2C8 tenham efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética da apalutamida e nas frações ativas, pelo que não é necessário ajuste de dose quando Erleada é administrado concomitantemente com indutores do CYP3A4 ou do CYP2C8.

## Potencial da apalutamida para afetar a exposição a outros medicamentos

A apalutamida é um indutor enzimático forte e aumenta a síntese de muitas enzimas e transportadores; por esse motivo, é expectável a interação com muitos medicamentos frequentemente utilizados, que são substratos destas enzimas ou transportadores. A redução das concentrações plasmáticas pode ser substancial e levar a uma perda ou redução do efeito clínico. Existe também um risco de aumento da formação de metabolitos ativos.

### *Enzimas metabolizadoras de medicamentos*

Estudos *in vitro* demonstraram que a apalutamida e a N-desmetil-apalutamida são indutores moderados a fortes do CYP3A4 e CYP2B6, inibidores moderados do CYP2B6 e CYP2C8 e inibidores fracos do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. A apalutamida e a N-desmetil-apalutamida não afetam o CYP1A2 e o CYP2D6 em concentrações relevantes do ponto de vista terapêutico. O efeito da apalutamida nos substratos do CYP2B6 não foi avaliado *in vivo* e o seu efeito é atualmente desconhecido. Quando os substratos do CYP2B6 (por exemplo, efavirenz) são administrados com Erleada, deverá ser monitorizada a ocorrência de reações adversas e avaliada a perda de eficácia do substrato; poderá ser necessário um ajuste de dose do substrato para manter a concentração plasmática ótima.

A apalutamida é um indutor forte do CYP3A4 e do CYP2C19 e um indutor fraco do CYP2C9, em humanos. Num estudo de interação medicamentosa com uma abordagem *cocktail*, a coadministração de apalutamida com doses únicas de substratos sensíveis de CYP por via oral, resultou numa diminuição de 92% da AUC do midazolam (substrato do CYP3A4), diminuição de 85% da AUC do omeprazol (substrato do CYP2C19) e diminuição de 46% da AUC da S-varfarina (substrato do CYP2C9). A apalutamida não causou alterações clinicamente significativas na exposição ao substrato de CYP2C8. A utilização concomitante de Erleada com medicamentos que são primariamente metabolizados pelo CYP3A4 (por exemplo, darunavir, felodipina, midazolam, sinvastatina), CYP2C19 (por exemplo, diazepam, omeprazol), ou CYP2C9 (por exemplo, varfarina, fenitoína) pode resultar numa menor exposição a estes medicamentos. É recomendada a substituição destes medicamentos quando possível ou deve ser avaliada a perda de eficácia se o medicamento for continuado. Caso seja administrado com varfarina, o INR deverá ser monitorizado durante o tratamento com Erleada.

A indução do CYP3A4 pela apalutamida sugere que a UDP-glucuronosiltransferases (UGT) pode também ser induzida através da ativação do recetor nuclear X do pregnano (PXR). A administração concomitante de Erleada com medicamentos que são substratos da UGT (por exemplo, levotiroxina, ácido valpróico) pode resultar numa menor exposição a estes medicamentos. Quando substratos da UGT são administrados concomitantemente com Erleada a perda de eficácia do substrato deverá ser avaliada e um ajuste de dose poderá ser necessário para manutenção da concentração plasmática ótima.

#### *Transportadores de medicamentos*

A apalutamida demonstrou clinicamente ser um indutor fraco da glicoproteína P (P-gp), proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) e do polipéptido transportador aniónico orgânico 1B1, (OATP1B1). Num estudo de interação medicamentosa com uma abordagem *cocktail*, a coadministração de apalutamida com doses únicas de substratos sensíveis de transportadores por via oral, resultou numa diminuição de 30% da AUC da fexofenadina (substrato da P-gp) e numa diminuição de 41% da AUC da rosuvastatina (substrato de BCRP/OATP1B1) mas não teve impacto na  $C_{máx}$ . A utilização concomitante de Erleada com medicamentos que são substratos da P-gp (por exemplo, colquicina, dabigatranato etexilato, digoxina), BCRP ou OATP1B1 (por exemplo, lapatinib, metotrexato, rosuvastatina, repaglinida) pode resultar numa menor exposição destes medicamentos. Quando os substratos de P-gp, BCRP ou OATP1B1 são coadministrados com Erleada a perda de eficácia do substrato deverá ser avaliada e um ajuste da dose poderá ser necessário para a manutenção da concentração plasmática ótima.

Com base em dados *in vitro*, a inibição do transportador catiónico orgânico 2 (OCT2), transportador aniónico orgânico 3 (OAT3) e extrusões de múltiplos medicamentos e toxinas (MATEs) pela apalutamida e o seu metabolito N-desmetil não pode ser excluída. Não se verificou inibição *in vitro* do transportador aniónico orgânico 1 (OAT1).

#### *Análogo da GnRH*

Em indivíduos com CPMHS a receber acetato de leuprorrelina (um análogo da GnRH), a coadministração com apalutamida não teve efeito aparente na exposição da leuprorrelina no estado estacionário.

#### Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Como a terapêutica de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de Erleada com medicamentos que prolongam o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir *Torsades de pointes*, tais como medicamentos antiarrítmicos de classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos (por exemplo haloperidol), etc. deve ser cuidadosamente avaliado (ver secção 4.4).

## População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Contraceção em homens e mulheres

Não se sabe se a apalutamida ou os seus metabolitos estão presentes no sémen. Erleada pode ser prejudicial para um feto em desenvolvimento. Para doentes que tenham relações sexuais com parceiros do sexo feminino com potencial reprodutivo devem usar preservativo juntamente com outro método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento e durante 3 meses após a última dose de Erleada.

#### Gravidez

Erleada está contraindicado em mulheres que estão grávidas ou que podem engravidar (ver secção 4.3). Com base num estudo de reprodução animal e no seu mecanismo de ação, Erleada pode causar danos fetais e aborto quando administrado a uma mulher grávida. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Erleada em mulheres grávidas.

#### Amamentação

Desconhece-se se a apalutamida/metabolitos são excretados no leite humano. Não se pode excluir nenhum risco para a criança que está a amamentar. Erleada não deve ser utilizado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Com base em estudos em animais, Erleada pode diminuir a fertilidade em homens com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Erleada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, foram notificadas convulsões em doentes a tomar Erleada. Os doentes devem ser alertados para este risco no que respeita à condução de veículos e utilização de máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são fadiga (26%), erupção cutânea (26% de qualquer grau e 6% de Grau 3 ou 4), hipertensão (22%), afrontamento (18%), artralgia (17%), diarreia (16%), queda (13%) e perda de peso (13%). Outras reações adversas importantes incluem fraturas (11%), diminuição do apetite (11%) e hipotiroidismo (8%).

#### Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos e/ou na experiência pós-comercialização estão listadas abaixo por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1: Reações adversas**

<b>Classes de Sistema de Órgãos</b>	<b>Reação adversa e frequência</b>
<b>Doenças endócrinas</b>	frequente: hipotireoidismo <sup>a</sup>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	muito frequente: diminuição do apetite frequente: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	frequente: disgeusia, perturbações cerebrovasculares isquêmicas <sup>b</sup> pouco frequente: convulsão <sup>c</sup> (ver secção 4.4), síndrome das pernas inquietas
<b>Cardiopatias</b>	frequente: doença cardíaca isquêmica <sup>d</sup> desconhecido: prolongamento do intervalo QT (ver secções 4.4 e 4.5)
<b>Vasculopatias</b>	muito frequente: afrontamento, hipertensão
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	desconhecido: doença pulmonar intersticial <sup>e</sup>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	muito frequente: diarreia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	muito frequente: erupção cutânea <sup>f</sup> frequente: prurido, alopecia desconhecido: reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) <sup>e</sup> , síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET) <sup>e</sup> , erupção liquenoide
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	muito frequente: fratura <sup>g</sup> , artralgia frequente: espasmo muscular
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	muito frequente: fadiga
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	muito frequente: perda de peso
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	muito frequente: queda

<sup>a</sup> Inclui hipotireoidismo, aumento da hormona estimulante da tiroide no sangue, tiroxina diminuída, tireoidite autoimune, tiroxina livre diminuída, triiodotironina diminuída

<sup>b</sup> Inclui acidente isquémico transitório, acidente cerebrovascular, perturbação cerebrovascular, AVC isquémico, arterioesclerose carotídea, estenose da artéria carótida, hemiparesia, enfarte lacunar, AVC lacunar, enfarte cerebral trombótico, encefalopatia vascular, enfarte do cerebelo, enfarte cerebral e isquemia cerebral

<sup>c</sup> Inclui morder a língua

<sup>d</sup> Inclui angina de peito, angina instável, enfarte do miocárdio, enfarte agudo do miocárdio, oclusão da artéria coronária, estenose da artéria coronária, síndrome coronário agudo, arteriosclerose da artéria coronária, prova de esforço cardíaco anormal, troponina aumentada, isquemia do miocárdio

<sup>e</sup> Ver secção 4.4

<sup>f</sup> Ver “Erupção cutânea” em “Descrição das reações adversas selecionadas”

<sup>g</sup> Inclui fratura de costela, fratura de vértebra lombar, fratura da coluna vertebral por compressão, fratura da coluna vertebral, fratura do pé, fratura da anca, fratura do úmero, fratura de vértebra torácica, fratura do membro superior, sacro fraturado, fratura da mão, fratura do púbis, fratura do acetábulo, fratura do tornozelo, fratura por compressão, fratura de cartilagem costal, fratura dos ossos da face, fratura de membro inferior, fratura osteoporótica, fratura do pulso, fratura de avulsão, fratura do perónio, cóccix fraturado, fratura pélvica, fratura do rádio, fratura do esterno, fratura de fadiga, fratura traumática, fratura de vértebra cervical, fratura do colo do fémur, fratura da tíbia. Ver em baixo.

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### *Erupção cutânea*

A erupção cutânea associada a apalutamida foi mais frequentemente descrita como macular ou maculopapular. A erupção cutânea incluiu erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea generalizada, urticária, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea macular, conjuntivite, eritema multiforme, erupção cutânea papular, esfoliação cutânea, erupção cutânea genital, erupção cutânea eritematosa, estomatite, erupção medicamentosa, ulceração da boca, erupção cutânea pustular, bolha, pápula, penfigoide, erosão cutânea, dermatite e erupção cutânea vesicular. Foram notificadas

reações adversas de erupção cutânea em 26% dos doentes tratados com apalutamida. Foram notificadas erupções cutâneas de grau 3 (definidas como cobrindo uma área de superfície corporal [BSA] > 30%) com o tratamento com apalutamida em 6% dos doentes.

A mediana dos dias até ao início da erupção cutânea foi de 83 dias. Setenta e oito por cento dos doentes tiveram resolução da erupção cutânea com uma mediana de 78 dias para a resolução. Os medicamentos utilizados incluíram corticosteroides tópicos, anti-histamínicos orais e 19% dos doentes receberam corticosteroides sistémicos. Entre os doentes com erupção cutânea, houve interrupção da dose em 28% e redução da dose em 14% (ver secção 4.2). A erupção cutânea recidivou em 59% dos doentes que interromperam a dose. A erupção cutânea levou à interrupção do tratamento com apalutamida em 7% dos doentes que tiveram erupções cutâneas.

#### *Quedas e fraturas*

No estudo ARN-509-003, foram notificadas fraturas em 11,7% dos doentes tratados com apalutamida e 6,5% dos doentes tratados com placebo. Metade dos doentes caiu nos 7 dias anteriores à fratura, em ambos os grupos de tratamento. Foram notificadas quedas em 15,6% dos doentes tratados com apalutamida versus 9,0% dos doentes tratados com placebo. (ver secção 4.4).

#### *Doença cardíaca isquémica e perturbações cerebrovasculares isquémicas*

Num estudo aleatorizado (SPARTAN) em doentes com CPnmRC, ocorreu doença cardíaca isquémica em 4% dos doentes tratados com apalutamida e em 3% dos doentes tratados com placebo. Num estudo aleatorizado (TITAN) em doentes com CpmHS, ocorreu doença cardíaca isquémica em 4% dos doentes tratados com apalutamida e em 2% dos doentes tratados com placebo. Nos estudos SPARTAN e TITAN, 6 doentes (0,5%) tratados com apalutamida e 2 doentes (0,2%) tratados com placebo morreram de doença cardíaca isquémica (ver secção 4.4).

No estudo SPARTAN, com uma exposição mediana de 32,9 meses com apalutamida e 11,5 meses com placebo, ocorreram perturbações cerebrovasculares isquémicas em 4% dos doentes tratados com apalutamida e em 1% dos doentes tratados com placebo (ver acima). No estudo TITAN, ocorreram perturbações cerebrovasculares isquémicas numa proporção semelhante nos grupos de doentes tratados com apalutamida (1,5%) e com placebo (1,5%). Nos estudos SPARTAN e TITAN, 2 doentes (0,2%) tratados com apalutamida e nenhum doente tratado com placebo morreram de perturbações cerebrovasculares isquémicas (ver secção 4.4).

#### *Hipotiroidismo*

Hipotiroidismo foi reportado em 8% dos doentes tratados com apalutamida e em 2% dos doentes tratados com placebo, com base nas avaliações da hormona estimulante da tiroide (TSH) a cada 4 meses. Não ocorreram acontecimentos adversos de grau 3 ou 4. Verificou-se hipotiroidismo em 30% dos doentes que já recebiam terapêutica de substituição da tiroide no braço de apalutamida e em 3% dos doentes no braço de placebo. Nos doentes que não recebiam terapêutica de substituição da tiroide, verificou-se hipotiroidismo em 7% dos doentes tratados com apalutamida e em 2% dos doentes tratados com placebo. A terapêutica de substituição da tiroide, deve ser iniciada ou a dose deve ser ajustada, quando clinicamente indicado (ver secção 4.5).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum antídoto específico conhecido para a sobredosagem com apalutamida. Em caso de sobredosagem, Erleada deve ser interrompido e devem ser asseguradas medidas gerais de apoio até que a toxicidade clínica tenha sido diminuída ou resolvida. Não foram ainda observadas reações adversas em caso de sobredosagem, é esperado que tais reações se assemelhem às reações adversas listadas na secção 4.8.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Tratamento endocrinológico, antiandrogénios, código ATC: L02BB05

##### Mecanismo de ação

A apalutamida é um inibidor seletivo do Recetor de Androgénio (RA) administrado por via oral, que se liga diretamente ao domínio de ligação do ligando do RA. A apalutamida impede a translocação nuclear dos RA, inibe a ligação ao ADN, impede a transcrição mediada por RA e não possui atividade agonista de recetor de androgénio. O tratamento com apalutamida diminui a proliferação de células tumorais e aumenta a apoptose, resultando numa potente atividade antitumoral. Um dos principais metabolitos, N-desmetil-apalutamida, apresentou um terço da atividade *in vitro* da apalutamida.

##### Redução do antigénio específico da próstata (PSA)

A apalutamida 240 mg, dose diária, em associação com ADT em doentes com CPmHS (no estudo TITAN) reduziu o PSA para níveis indetetáveis (<0,2 ng/ml) em qualquer momento em 68% dos doentes em comparação com 32% dos doentes que receberam ADT isolado. A mediana de tempo para atingir o PSA indetetável para doentes que receberam apalutamida em associação com ADT foi de 1,9 meses. A apalutamida em associação com ADT levou a uma redução do PSA  $\geq 50\%$  do valor inicial em qualquer momento em 90% dos doentes em comparação com 55% dos doentes que receberam ADT isolado.

A apalutamida 240 mg, dose diária, em associação com ADT em doentes com CPnmRC (no estudo SPARTAN) reduziu o PSA para níveis indetetáveis (<0,2 ng/ml) em qualquer momento em 38% dos doentes em comparação com nenhum doente (0%) que recebia ADT isolado. A mediana de tempo para atingir o PSA indetetável para doentes que receberam apalutamida em associação com ADT foi de 2,8 meses. A apalutamida em associação com ADT levou a uma redução do PSA  $\geq 50\%$  do valor inicial em qualquer momento em 90% dos doentes em comparação com 2,2% dos doentes que receberam ADT isolado.

##### Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de 240 mg de apalutamida uma vez por dia no intervalo QTc foi avaliado num estudo QT dedicado, aberto, não controlado, multicêntrico, de braço único, em 45 doentes com CPRC. No estadió estacionário, a variação média máxima do QTcF em relação ao valor basal foi de 12,4 ms (IC bilateral de 2 lados de 90%: 16,0 ms). Uma análise da exposição ao QT sugeriu um aumento dependente da concentração no QTcF para a apalutamida e seu metabolito ativo.

## Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da apalutamida foi estabelecida em dois estudos aleatorizados de Fase 3, controlados por placebo, Estudo ARN-509-003 (CPmRC) e 56021927PCR3002 (CPmHS).

### *TITAN: Cancro da Próstata metastático Hormonossensível (CPmHS)*

TITAN foi um estudo clínico aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, multinacional, multicêntrico no qual 1052 doentes com CPmHS foram aleatorizados (1:1) para receber uma dose oral de 240 mg de apalutamida uma vez ao dia (N=525) ou placebo uma vez ao dia (N=527). Todos os doentes tinham como requisito ter pelo menos uma metástase óssea marcada na cintigrafia óssea com tecnécio-99m. Os doentes foram excluídos se o local das metástases fosse limitado aos gânglios linfáticos ou aos órgãos viscerais (por exemplo, fígado ou pulmão). Todos os doentes no estudo TITAN receberam concomitantemente um análogo da GnRH ou foram previamente submetidos a orquiectomia bilateral. Cerca de 11% dos doentes receberam tratamento prévio com docetaxel (máximo de 6 ciclos, última dose  $\leq$  2 meses antes da aleatorização e resposta mantida antes da aleatorização). Os critérios de exclusão incluíram metástases cerebrais conhecidas; tratamento prévio com outros antiandrogénicos de nova geração (por exemplo, enzalutamida), inibidores do CYP17 (por exemplo, acetato de abiraterona), imunoterapia (por exemplo, sipuleucel-T), agentes radiofarmacêuticos ou outros tratamentos para o cancro da próstata; ou antecedentes de convulsão ou condição que possa predispor a convulsão. Os doentes foram estratificados pela pontuação de Gleason ao diagnóstico, uso prévio de docetaxel e região do mundo. Doentes com CPmHS com alto e baixo volumes foram elegíveis para o estudo. A doença de alto volume foi definida como metástases viscerais e pelo menos uma lesão óssea ou pelo menos quatro lesões ósseas, com pelo menos uma lesão óssea fora da coluna vertebral ou da pelve. A doença de baixo volume foi definida como a presença de lesão óssea que não atende à definição de alto volume.

As características demográficas e as características da doença no nível basal que se seguem foram equilibradas entre os dois braços de tratamento. A mediana de idades foi de 68 anos (intervalo 43-94) e 23% dos doentes tinham idade igual ou superior a 75 anos. A distribuição por grupo racial foi de 68% Caucasiana, 22% Asiática e 2% Negra. Sessenta e três por cento (63%) dos doentes tinham doença de alto volume e 37% tinham doença de baixo volume. Dezasseis por cento (16%) dos doentes tinham sido submetidos anteriormente a cirurgia, radioterapia da próstata ou a ambos. A maioria dos doentes tinha uma pontuação de Gleason de 7 ou superior (92%). Sessenta e oito por cento (68%) dos doentes receberam tratamento prévio com um antiandrogénio de primeira geração em contexto não metastático. Embora os critérios de resistência à castração não tenham sido determinados no início, 94% dos doentes demonstraram uma diminuição do antigénio específico da próstata (PSA) desde o início da terapia de privação androgénica (ADT) até a primeira dose de apalutamida ou placebo. Todos os doentes, exceto um do grupo placebo, tinham um *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) com um índice de desempenho de 0 ou 1 no início do estudo. Entre os doentes que descontinuaram o tratamento do estudo (N=271 para placebo e N=170 para Erleada), a razão mais comum para a descontinuação em ambos os braços foi progressão da doença. Uma maior proporção (73%) de doentes tratados com placebo recebeu terapia anticancerígena subsequente em comparação com os doentes tratados com Erleada (54%).

As principais medidas de resultado de eficácia do estudo foram sobrevivência global (OS) e sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS). Os resultados de eficácia do TITAN estão resumidos na Tabela 2 e Figuras 1 e 2.

**Tabela 2: Resumo dos resultados de eficácia – População CPmHS com intenção de tratar (TITAN)**

<b>Objetivo</b>	<b>Erleada N=525</b>	<b>Placebo N=527</b>
<b>Sobrevivência global primária<sup>a</sup></b>		
Mortes (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, meses (95% IC)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (95% IC) <sup>b</sup>	0,671 (0,507; 0,890)	

Valor p <sup>c</sup>	0,0053	
<b>Sobrevivência global atualizada<sup>d</sup></b>		
Mortes (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediana, meses (95% IC)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Hazard ratio (95% IC) <sup>b</sup>	0,651 (0,534; 0,793)	
Valor p <sup>c,e</sup>	< 0,0001	
<b>Sobrevivência livre de progressão radiográfica</b>		
Progressão da doença ou morte (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, meses (95% IC)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Hazard ratio (95% IC) <sup>b</sup>	0,484 (0,391; 0,600)	
Valor p <sup>c</sup>	<0,0001	

<sup>a</sup> Baseado numa análise preliminar pré-específica com uma mediana de tempo de seguimento de 22 meses.

<sup>b</sup> Hazard ratio baseada no modelo de riscos proporcionais estratificado. Hazard ratio < 1 favorece o tratamento ativo.

<sup>c</sup> Valor p com base no teste log-rank estratificado pela pontuação de Gleason ao diagnóstico ( $\leq 7$  vs.  $> 7$ ), Região (AN/UE vs. Outros Países) e Uso prévio de docetaxel (Sim vs. Não).

<sup>d</sup> Mediana de tempo de seguimento de 44 meses.

<sup>e</sup> O valor p é nominal em vez de ser utilizado para testes estatísticos formais.

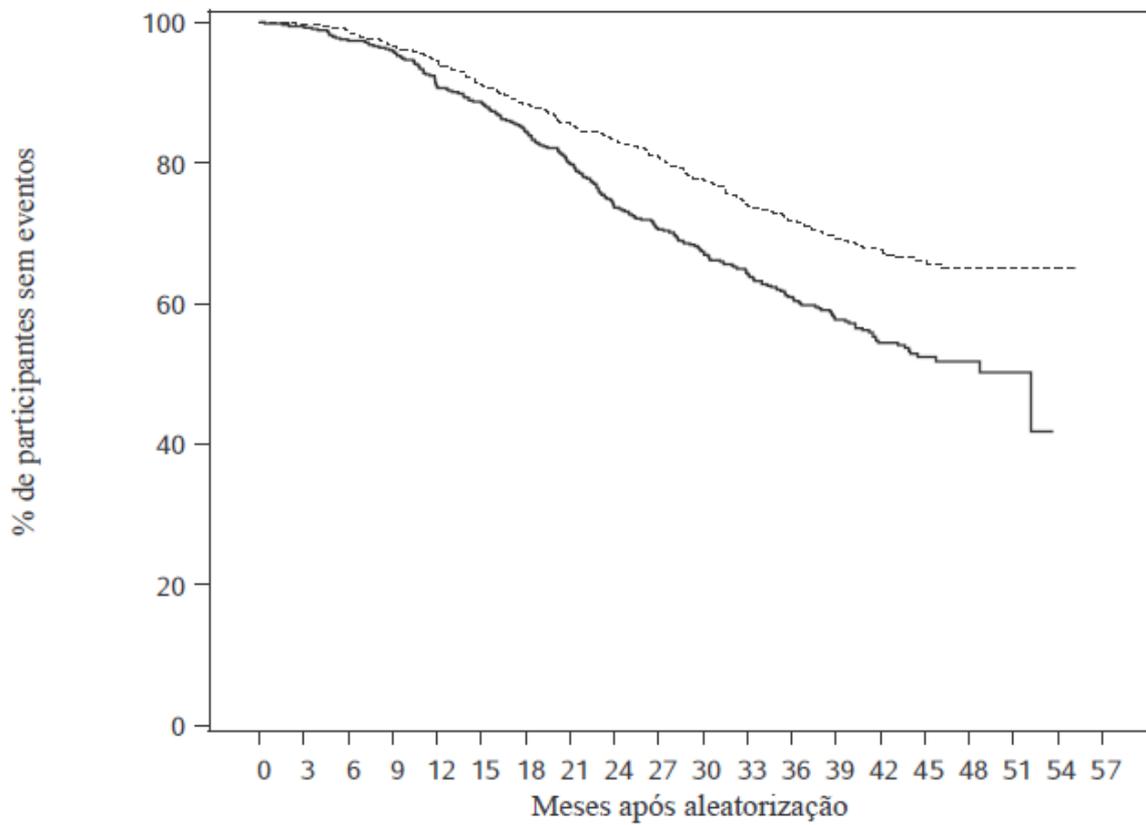
NE=Não Estimável

Demonstrou-se uma melhoria estatisticamente significativa da OS e rPFS em doentes aleatorizados para receber Erleada comparativamente aos doentes aleatorizados para receber placebo, na análise primária. Foi realizada uma análise da OS atualizada simultaneamente com a análise final do estudo onde foram observadas 405 mortes com uma mediana de tempo de seguimento de 44 meses. Os resultados desta análise atualizada foram consistentes com os da análise preliminar pré-específica. Foi demonstrada a melhoria da OS, embora 39% dos doentes no braço do placebo tenham transitado para receber Erleada, com uma mediana de tratamento de 15 meses na transição para Erleada.

Observou-se uma melhoria consistente da rPFS entre os subgrupos de doentes, incluindo doença de alto ou baixo volumes, estadió metastático ao diagnóstico (M0 ou M1), uso prévio de docetaxel (sim ou não), idade ( $< 65$ ,  $\geq 65$  ou  $\geq 75$  anos), PSA basal acima da mediana (sim ou não) e número de lesões ósseas ( $\leq 10$  ou  $> 10$ ).

Observou-se uma melhoria consistente da OS entre os subgrupos de doentes, incluindo doença de alto ou baixo volumes, estadió metastático ao diagnóstico (M0 ou M1), e a pontuação Gleason ao diagnóstico ( $\leq 7$  vs.  $> 7$ ).

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global (OS) atualizada; População CPmHS com intenção de Tratar (TITAN)**

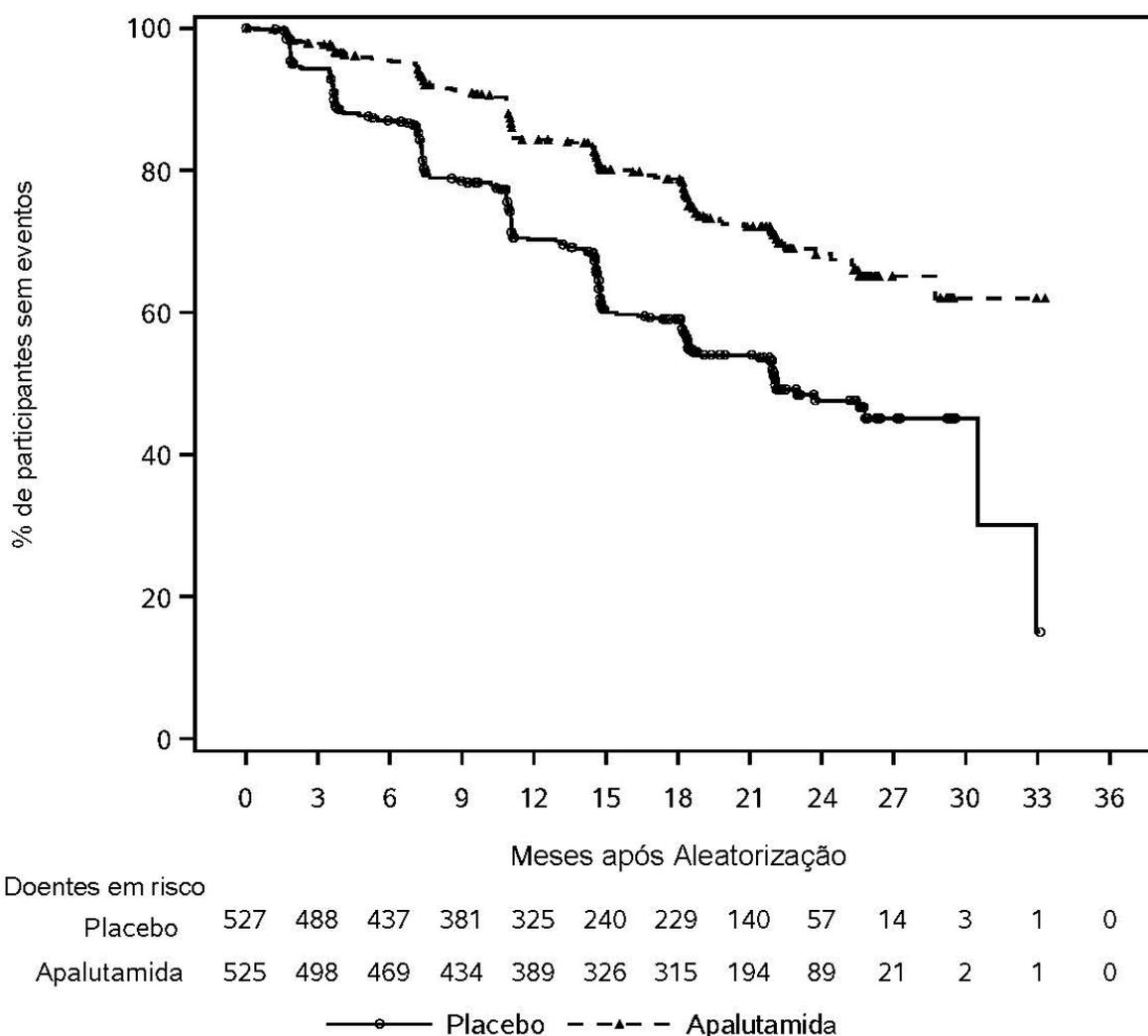


Doentes em risco

Placebo	527	524	510	503	474	458	436	408	374	357	339	322	301	248	181	102	43	10	0	0
Apalutamida	525	519	513	500	489	469	452	438	425	412	394	376	362	321	227	139	52	15	3	0

———— Placebo      - - - - - Apalutamida

**Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS); População CPMHS com intenção de tratar (TITAN)**



O tratamento com Erleada revelou um atraso estatisticamente significativo no início da quimioterapia citotóxica (HR = 0,391, IC = 0,274, 0,558;  $p < 0,0001$ ), resultando numa redução do risco de 61% para os doentes no braço de tratamento em comparação com o braço placebo.

*SPARTAN: Cancro da Próstata não metastático Resistente à Castração (CPnmRC)*

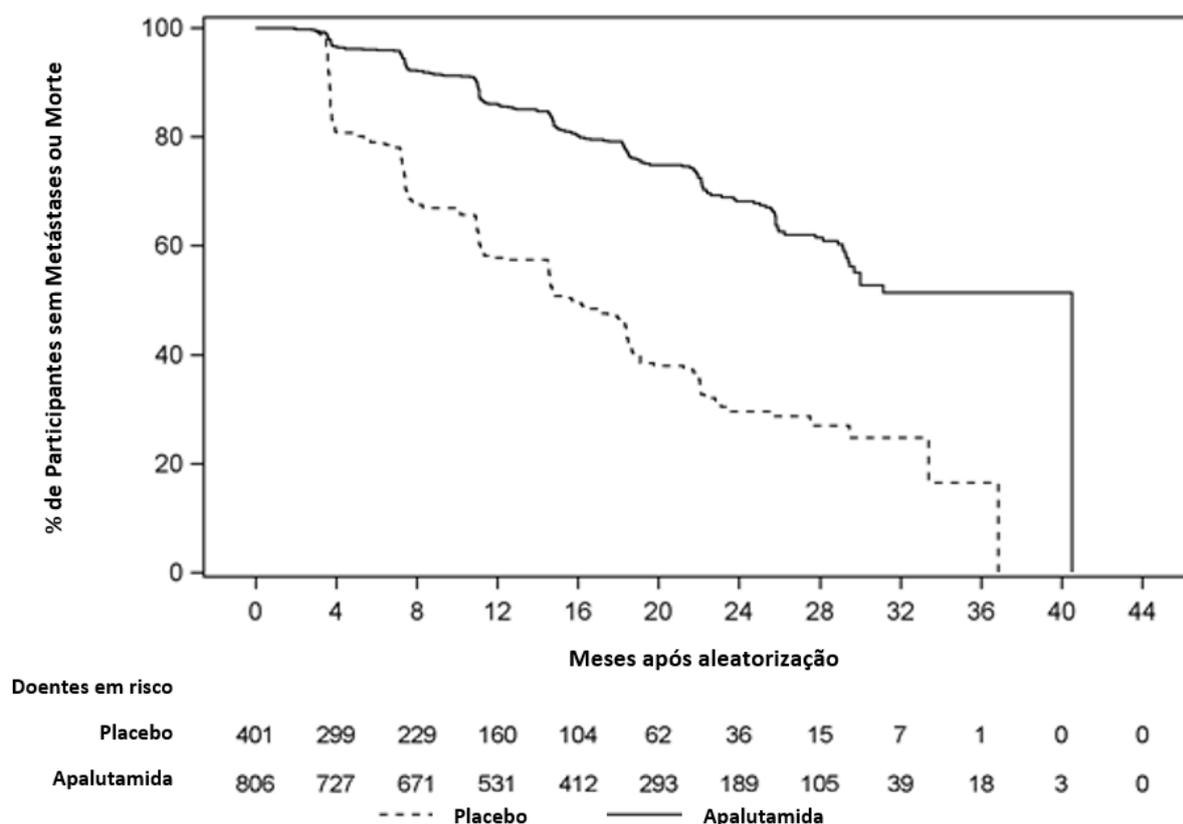
Um total de 1207 doentes com CPnmRC foram aleatorizados em 2:1 para receber apalutamida por via oral numa dose de 240 mg uma vez ao dia em associação com terapêutica de privação androgénica (ADT) (castração médica ou castração cirúrgica prévia) ou placebo com ADT num estudo clínico multicêntrico, com dupla ocultação (Estudo-ARN-509 003). Os participantes que entraram no estudo tinham um Tempo de Duplicação do Antígeno Específico da Próstata (PSADT)  $\leq 10$  meses, considerado de alto risco para doença metastática iminente e morte devido a cancro da próstata. Todos os doentes que não foram castrados cirurgicamente receberam ADT continuamente, ao longo do estudo. Os resultados do PSA foram ocultados e não foram usados para a interrupção do tratamento. Os doentes aleatorizados para qualquer um dos braços deveriam continuar o tratamento até que a progressão da doença fosse definida, por Revisão Central Independente de imagens, em Ocultação (BICR), até ao início de um novo tratamento, toxicidade inaceitável ou desistência.

As características demográficas e características da doença no nível basal que se seguem foram equilibradas entre os dois braços de tratamento. A mediana de idades foi de 74 anos (intervalo 48-97) e 26% dos indivíduos tinham idade superior ou igual a 80 anos. A distribuição por grupo racial foi de

66% Caucasiana, 5,6% Negra, 12% Asiática e 0,2% Outra. Setenta e sete por cento (77%) dos participantes em ambos os braços tinham sido submetidos anteriormente a cirurgia ou radioterapia da próstata. A maioria dos doentes tinha uma pontuação de Gleason de 7 ou mais (81%). Quinze por cento (15%) dos doentes apresentavam no início do estudo nódulos linfáticos pélvicos < 2cm. Setenta e três por cento (73%) dos participantes receberam tratamento prévio com um antiandrogénio de primeira geração; 69% dos participantes recebeu bicalutamida e 10% dos participantes recebeu flutamida. Confirmou-se que todos os participantes que entraram não apresentavam metástases através de Revisão Central Independente de imagens, em Oculação e *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) com índice de desempenho de 0 ou 1 no início do estudo.

O objetivo primário do estudo foi a sobrevivência livre de metástases (MFS), definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira evidência de metástase distante no osso ou tecido mole confirmada por BICR ou morte devido a qualquer causa, a que tenha ocorrido primeiro. O tratamento com Erleada melhorou significativamente a MFS. Erleada diminuiu o risco relativo de metástases distantes ou morte em 70%, comparativamente ao placebo (HR=0,30; 95% IC:0,24, 0,36; p< 0,0001). A MFS mediana para Erleada foi de 41 meses e para o placebo foi de 16 meses (ver Figura 3). Uma melhoria consistente na MFS com Erleada foi observada para todos os subgrupos pré-especificados, incluindo idade, raça, região do mundo, estado nodal, número anterior de terapias hormonais, PSA basal, tempo de duplicação de PSA, estado ECOG basal e utilização de agentes que previnem a perda de massa óssea).

**Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de metástases (MFS) no estudo ARN-509-003**

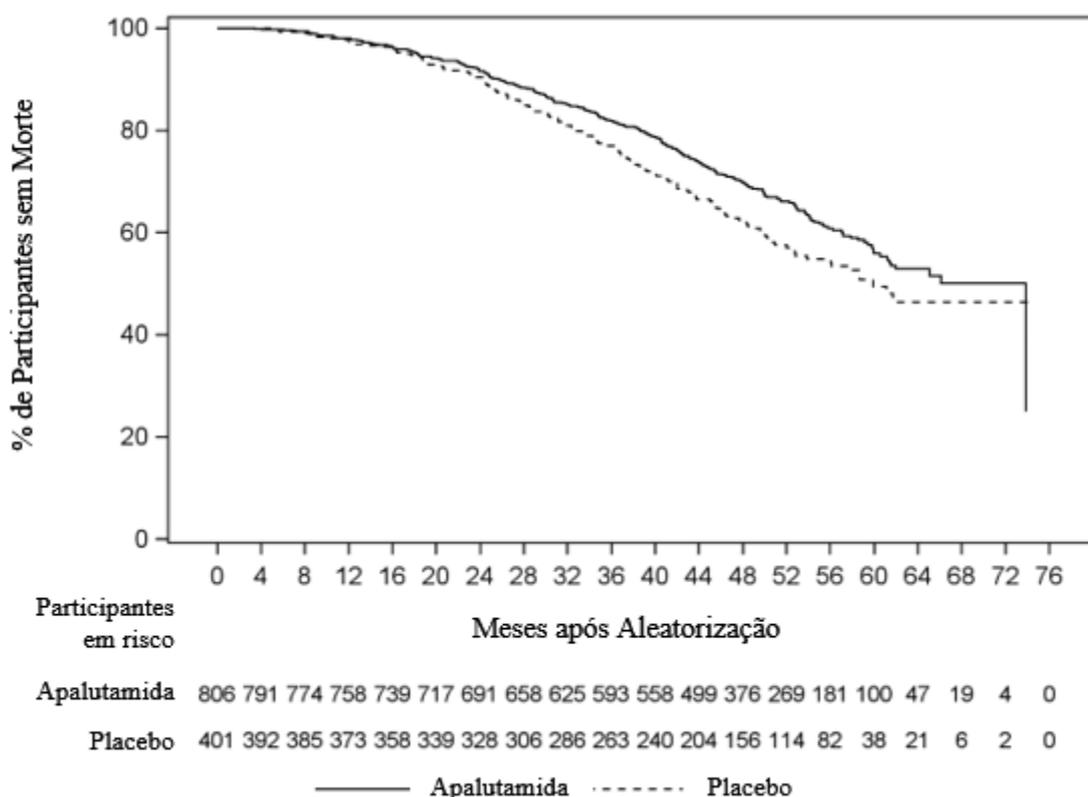


Considerando todos os dados, os participantes tratados com Erleada e ADT demonstraram uma melhoria significativa relativamente aos participantes tratados apenas com ADT, para os seguintes objetivos secundários de tempo para metastizar (HR = 0,28; 95% IC: 0,23, 0,34; p < 0,0001), de sobrevivência livre de progressão (PFS) (HR = 0,30; IC 95%: 0,25, 0,36; p < 0,0001); tempo para progressão sintomática (HR = 0,57; IC 95%: 0,44, 0,73; p < 0,0001); sobrevivência global (OS) (HR = 0,78; IC 95%: 0,64, 0,96; p = 0,0161) e tempo para iniciar quimioterapia citotóxica (HR = 0,63; IC 95%: 0,49, 0,81; p = 0,0002).

O tempo para progressão sintomática foi definido como tempo desde o desenvolvimento de um acontecimento relacionado com o esqueleto, dor / sintomas que requerem o início de uma nova terapêutica sistémica anticancerígena ou com a progressão loco-regional do tumor, requerendo radiação/cirurgia. Enquanto que o número geral de acontecimentos foi pequeno, a diferença entre os dois braços foi suficientemente grande para ser estatisticamente significativa. O tratamento com Erleada reduz o risco de progressão sintomática em 43% comparativamente ao tratamento com placebo (HR = 0,567; IC 95%: 0,443, 0,725;  $p < 0,0001$ ). O Tempo médio para progressão sintomática não foi alcançado em nenhum dos grupos de tratamento.

Com uma mediana de tempo de seguimento de 52,0 meses, os resultados demonstraram que o tratamento com Erleada reduziu significativamente o risco de morte em 22% comparativamente ao tratamento com placebo (HR = 0,784; IC 95%: 0,643, 0,956;  $p$  bilateral = 0,0161). A OS mediana foi de 73,9 meses para o braço de Erleada e 59,9 meses para o braço do placebo. O limite pré-específico de alfa ( $p \leq 0,046$ ) foi cumprido e foi alcançada significância estatística. Esta melhoria foi demonstrada, apesar de 19% dos doentes no braço do placebo ter recebido Erleada como terapêutica subsequente.

**Figura 4** Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global (OS) no estudo ARN-509-003 na análise final



O tratamento com Erleada reduziu significativamente o risco para iniciar quimioterapia citotóxica em 37% comparativamente ao tratamento com placebo (HR = 0,0629; IC 95%: 0,489, 0,808;  $P = 0,0002$ ), demonstrando melhoria estatisticamente significativa para Erleada *versus* placebo. O tempo mediano para iniciar quimioterapia citotóxica não foi alcançado para nenhum dos braços de tratamento.

PFS-2, definido como o tempo até à morte ou progressão da doença por PSA, radiográfica, ou progressão sintomática durante ou após a primeira terapêutica subsequente, foi maior para os doentes tratados com Erleada, comparativamente aos doentes tratados com placebo. Os resultados demonstraram uma redução de 44% no risco de PFS-2 para Erleada *versus* placebo (HR = 0,565, IC 95%: 0,471, 0,677;  $p < 0,0001$ ).

Não foram observados efeitos negativos na qualidade de vida relacionada com a saúde global com a associação de Erleada com ADT e foi observada uma pequena, mas não clinicamente significativa, diferença na alteração em relação ao nível basal a favor de Erleada para a pontuação total e subescalas na análise da Avaliação Funcional da Terapêutica para o Cancro da Próstata (FACT-P).

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Erleada em todos os subgrupos da população pediátrica em cancro avançado da próstata (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após a administração repetida de uma dose única diária, a exposição à apalutamida ( $C_{\text{máx}}$  e área sob a curva de concentração [AUC]) aumentou de uma maneira proporcional à dose no intervalo de dose de 30 a 480 mg. Após a administração de 240 mg uma vez por dia, o estado estacionário da apalutamida foi atingido em 4 semanas e a média da razão de acumulação foi aproximadamente de 5 vezes relativamente a uma dose única. No estado estacionário, os valores da média (CV%) da  $C_{\text{máx}}$  e AUC para apalutamida foram de 6 µg/ml (28%) e 100 µg.h/ml (32%), respetivamente. As flutuações diárias nas concentrações plasmáticas da apalutamida foram baixas, com uma relação média de pico-vale de 1,63. Observou-se um aumento na depuração aparente (CL/F) com doses repetidas, provavelmente devido à indução do próprio metabolismo da apalutamida.

No estado estacionário, os valores da média (CV%) da  $C_{\text{máx}}$  e AUC para o principal metabolito ativo, N-desmetil-apalutamida, foram de 5,9 µg/ml (18%) e 124 µg.h/ml (19%), respetivamente. A N-desmetil-apalutamida é caracterizada por um perfil estável de concentração-tempo no estado estacionário com uma relação média de pico-vale de 1,27. A AUC média (CV%) da razão metabolito/medicamento para a N-desmetil-apalutamida após a administração de doses repetidas foi cerca de 1,3 (21%). Com base na exposição sistémica, potência relativa e propriedades farmacocinéticas, a N-desmetil-apalutamida provavelmente contribuiu para a atividade clínica da apalutamida.

### Absorção

Após administração oral, o tempo mediano para atingir o pico de concentração plasmática ( $t_{\text{máx}}$ ) foi de 2 horas (intervalo: 1 a 5 horas). A biodisponibilidade oral absoluta média é de aproximadamente 100%, indicando que a apalutamida é completamente absorvida após administração oral.

A administração da apalutamida em indivíduos saudáveis sob condições de jejum e com uma refeição rica em gorduras não resultou em alterações clinicamente relevantes na  $C_{\text{máx}}$  e na AUC. O tempo mediano para atingir o  $t_{\text{máx}}$  foi atrasado cerca de 2 horas com alimentos (ver secção 4.2).

A apalutamida não é ionizável em condições de pH fisiológico relevantes, pelo que não é de esperar que agentes que diminuem a acidez (por exemplo, inibidor da bomba de prótons, antagonista do recetor  $H_2$ , antiácidos) afetem a solubilidade e a biodisponibilidade da apalutamida.

*In vitro*, a apalutamida e o seu metabolito N-desmetil são substratos da P-gp. Como a apalutamida é completamente absorvida após a administração oral, a P-gp não limita a absorção da apalutamida e, portanto, não é esperado que a inibição ou indução da P-gp afete a biodisponibilidade da apalutamida.

### Distribuição

O volume de distribuição aparente médio no estado estacionário da apalutamida é de cerca de 276 L. O volume de distribuição da apalutamida é maior do que o volume da água corporal total, indicativo de extensa distribuição extravascular.

A apalutamida e a N-desmetil-apalutamida ligam-se 96% e 95% às proteínas plasmáticas, respetivamente, e ligam-se principalmente à albumina sérica sem dependência da concentração.

### Biotransformação

Após administração oral única de 240 mg de apalutamida marcada com  $^{14}\text{C}$ , a apalutamida, o metabolito ativo, N-desmetil-apalutamida e um metabolito do ácido carboxílico inativo representaram a maior parte da radioatividade com  $^{14}\text{C}$  no plasma, representando 45%, 44%, e 3%, respetivamente, do total de  $^{14}\text{C}$ -AUC.

O metabolismo é a principal via de eliminação da apalutamida. Esta é metabolizada principalmente pelo CYP2C8 e CYP3A4 para formar a N-desmetil-apalutamida. A apalutamida e a N-desmetil-apalutamida são ainda metabolizadas para formar o metabolito do ácido carboxílico inativo pela carboxilesterase. Estima-se que a contribuição do CYP2C8 e do CYP3A4 no metabolismo da apalutamida seja de 58% e 13% após a administração de uma dose única, mas é expectável que o nível de contribuição se altere no estado estacionário devido à indução do CYP3A4 pela apalutamida depois de uma dose repetida.

### Eliminação

A apalutamida, é eliminada principalmente através da urina, principalmente sob a forma de metabolitos. Após uma administração oral única de apalutamida radiomarcada, 89% da radioatividade foi recuperada até 70 dias após a dose: 65% foi recuperada na urina (1,2% da dose como apalutamida inalterada e 2,7% como N-desmetil apalutamida) e 24% foi recuperada nas fezes (1,5% da dose como apalutamida inalterada e 2% como N-desmetil apalutamida).

A depuração oral aparente (CL/F) da apalutamida é de 1,3 l/h após administração única e aumenta para 2,0 l/h no estado estacionário após administração única diária. A semivida efetiva média para a apalutamida em doentes é de cerca de 3 dias no estado estacionário.

Os dados *in vitro* indicam que a apalutamida e o seu metabolito N-desmetil não são substratos de BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3.

### Populações especiais

Os efeitos de compromisso renal, compromisso hepático, idade, raça e outros fatores extrínsecos na farmacocinética da apalutamida estão resumidos abaixo.

#### *Compromisso renal*

Não foi realizado nenhum estudo para avaliar a terapêutica com apalutamida em doentes com compromisso renal. Com base na análise farmacocinética populacional, com utilização de dados de estudos clínicos em indivíduos com cancro da próstata resistente à castração (CPRC) e indivíduos saudáveis, não foi observada nenhuma diferença significativa na exposição sistémica a apalutamida em indivíduos com compromisso renal ligeiro a moderado preexistente (taxa de filtração glomerular estimada [eGFR] entre 30 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; N=585) em comparação com indivíduos com função renal normal no nível basal (eGFR  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; N=372). Não se estabeleceu efeito potencial de compromisso renal grave ou doença renal terminal (eGFR  $\leq$  29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) devido a dados insuficientes.

#### *Compromisso hepático*

Um estudo em doentes com compromisso hepático, comparou a exposição sistémica da apalutamida e N-desmetil-apalutamida em indivíduos com compromisso hepático ligeiro no nível basal (N=8, Classe A de *Child-Pugh*, pontuação média = 5,3) ou compromisso hepático moderado (N=8, Classe B de *Child-Pugh*, pontuação média = 7,6) *versus* controlos saudáveis com função hepática normal (N=8). Após uma dose oral única de 240 mg de apalutamida, a razão da média geométrica (GMR) para AUC

e  $C_{\text{máx}}$  para apalutamida em indivíduos com compromisso ligeiro foi de 95% e 102%, respetivamente, e a GMR para AUC e  $C_{\text{máx}}$  de apalutamida em indivíduos com compromisso moderado foi de 113% e 104%, respetivamente, em comparação com indivíduos controlo saudáveis. Não estão disponíveis dados clínicos e farmacocinéticos para apalutamida para doentes com compromisso hepático grave (Classe C de *Child-Pugh*).

#### *Etnia e raça*

Com base em análises de farmacocinética populacional, não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da apalutamida entre indivíduos Brancos (Caucasianos ou Hispânicos ou Latinos; N=761), Negros (descendentes de Africanos ou Afro-americanos; N=71), Asiáticos (não-Japoneses; N=58) e Japoneses (N=58).

#### *Idade*

Análises de farmacocinética populacional mostraram que a idade (intervalo: 18 a 94 anos) não tem uma influência clinicamente significativa na farmacocinética da apalutamida.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

A apalutamida teve resultados negativos para a genotoxicidade numa série de testes padrão, *in vitro* e *in vivo*. A apalutamida não foi considerada carcinogénica num estudo de 6 meses em ratos macho transgénicos (Tg.rasH2) com doses até 30 mg/kg por dia, que corresponde a 1,2 e 0,5 vezes para a apalutamida e N-desmetil apalutamida, respetivamente, a exposição clínica (AUC) à dose clínica recomendada de 240 mg/dia.

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos conduzido em ratos machos Sprague-Dawley, a apalutamida foi administrada por sonda orogástrica em doses de 5, 15 e 50 mg/kg/dia (0,2, 0,7, e 2,5 vezes a AUC em doentes (exposição humana em dose recomendada de 240 mg), respetivamente). Sinais neoplásicos foram observados incluindo uma incidência aumentada de adenoma e carcinoma de células de Leydig testicular em doses superiores ou iguais a 5 mg/kg/dia, adenocarcinoma e fibroadenoma mamário em 15 mg/kg/dia ou 50 mg/kg/dia, e adenoma de célula folicular da tiroide em 50 mg/kg/dia. Estes sinais foram considerados específicos de ratos e, por isso, de limitada relevância para seres humanos.

É provável que a fertilidade masculina seja prejudicada pelo tratamento com apalutamida, com base nos resultados de estudos de toxicologia de dose repetida, que foram consistentes com a atividade farmacológica da apalutamida. Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães machos, observou-se atrofia, aspermia/hipospermia, degeneração e/ou hiperplasia ou hipertrofia no sistema reprodutor, em doses correspondentes a exposições aproximadamente iguais à exposição humana, com base na AUC.

Num estudo de fertilidade em ratos machos, observou-se uma diminuição na concentração e na motilidade de espermatozoides, nas taxas de cópula e fertilidade (depois de se juntarem a fêmeas não tratadas) e redução do peso das glândulas sexuais secundárias e do epidídimo após 4 semanas de administração de doses correspondentes a exposições aproximadamente iguais à exposição humana, com base na AUC. Os efeitos nos ratos machos foram reversíveis após 8 semanas desde a última administração da apalutamida.

Num estudo preliminar de toxicidade no desenvolvimento embriofetal em ratos, a apalutamida causou toxicidade no desenvolvimento quando administrada em doses orais de 25, 50 ou 100 mg/kg/dia ao longo do período de organogénese (dias de gestação 6-20). Estas doses resultaram em exposições sistémicas de aproximadamente 2, 4 e 6 vezes, respetivamente, com base na AUC, à exposição em humanos na dose de 240 mg/dia. Os resultados incluíram mulheres não grávidas com 100 mg/kg/dia e letalidade embriofetal (reabsorções) com doses  $\geq 50$  mg/kg/dia, distância anogenital fetal diminuída e glândula pituitária disforme (forma mais arredondada) com  $\geq 25$  mg/kg/dia. Variações esqueléticas (falanges não ossificadas, costela(s) toracolombar(es) curta(s) supranumerária(s) e/ou malformações

do hioide) também foram observadas com doses  $\geq 25$  mg/kg/dia, sem resultar num efeito no peso fetal médio.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Sílica coloidal anidra  
Croscarmelose sódica  
Hipromelose acetato succinato  
Estearato de magnésio  
Celulose microcristalina (silicificada)

#### Revestimento do comprimido

Glicerol monocaprilocaprato  
Óxido de ferro preto (E172)  
Álcool polivinílico  
Talco  
Dióxido de titânio (E171)  
Copolímero enxertado de macrogol e álcool polivinílico

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco branco de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno (PP), resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 30 comprimidos revestidos por película e um total de 2 g de gel de sílica de dessecante.

Blister transparente de PVC-PCTFE com uma película de alumínio para empurrar, selado dentro de uma embalagem tipo carteira resistente à abertura por crianças.

- Cada embalagem de 28 dias contém 28 comprimidos revestidos por película em 2 embalagens de cartão tipo carteira cada uma com 14 comprimidos revestidos por película.
- Cada embalagem de 30 dias contém 30 comprimidos revestidos por película em 3 embalagens de cartão tipo carteira cada uma com 10 comprimidos revestidos por película.
- Cada embalagem de 84 dias (3 x 28 dias) contém 84 comprimidos revestidos por película em 6 embalagens de cartão tipo carteira cada uma com 14 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B 2340 Beerse  
Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1342/004  
EU/1/18/1342/005  
EU/1/18/1342/006  
EU/1/18/1342/007

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 de janeiro de 2019  
Data da última renovação: 22 de setembro de 2023

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

01/2025

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>