

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Erleada 60 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de apalutamida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película de ligeramente amarillentos a verde grisáceos, forma oblonga (17 mm de largo por 9 mm de ancho), grabados con “AR 60” en una de las caras.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Erleada está indicado:

- en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm) con alto riesgo de desarrollar metástasis (ver sección 5.1).
- en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de privación androgénica (TDA) (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con apalutamida se debe iniciar y supervisar por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata.

#### Posología

La dosis recomendada es de 240 mg (cuatro comprimidos de 60 mg) en una sola dosis diaria por vía oral.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH<sub>a</sub>, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Si se olvida una dosis, esta se debe tomar lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente. No se deben tomar comprimidos adicionales para compensar la dosis olvidada.

Si el paciente sufre una toxicidad de Grado  $\geq 3$  o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir de forma temporal la administración en lugar de interrumpir de forma permanente el tratamiento hasta que los síntomas mejoren a Grado  $\leq 1$  o al grado inicial, después se debe reanudar la administración a la misma dosis o a una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si está justificado. Para las reacciones adversas más frecuentes, (ver sección 4.8).

## *Poblaciones especiales*

### *Población de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 5.1 y 5.2).

### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Se deben tomar precauciones en pacientes con insuficiencia renal grave ya que apalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Si se inicia el tratamiento, se deben vigilar en los pacientes las reacciones adversas incluidas en la sección 4.8 y reducir la dosis de acuerdo a la sección 4.2 Posología y forma de administración.

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada previa (Clase A y B de Child-Pugh, respectivamente).

En pacientes con insuficiencia hepática grave no se recomienda Erleada, ya que no se dispone de datos en esta población de pacientes y apalutamida se elimina principalmente por vía hepática (ver sección 5.2).

### *Población pediátrica*

El uso de apalutamida en la población pediátrica no es apropiado.

### Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros para garantizar que se tome la dosis prevista completa. Los comprimidos no se deben machacar ni partir. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

#### *Toma de Erleada con bebidas sin gas o alimentos blandos*

Para los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, Erleada se puede disolver en agua sin gas y después mezclar con una de las siguientes bebidas sin gas o alimentos blandos: zumo de naranja, té verde, compota de manzana, yogur bebible o más agua, como se indica a continuación:

1. Colocar la dosis completa prescrita de Erleada en una taza. No machacar ni partir los comprimidos.
2. Añadir aproximadamente 20 ml (4 cucharaditas) de agua sin gas para que los comprimidos queden totalmente cubiertos de agua.
3. Esperar 2 minutos hasta que los comprimidos se rompan y se dispersen y, a continuación, remover la mezcla.
4. Añadir en 30 ml (6 cucharaditas o 2 cucharadas) de una de las siguientes bebidas sin gas o alimentos blandos: zumo de naranja, té verde, compota de manzana, yogur bebible o más agua, y remover la mezcla.
5. Tragar la mezcla de inmediato.
6. Enjuagar la taza con agua suficiente para asegurar que se toma la dosis completa y beber de inmediato.
7. No guardar la mezcla de medicamento/alimento para tomar más tarde.

#### *Administración a través de sonda nasogástrica*

Erleada también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (sonda NG) de calibre 8F o mayor, como se indica a continuación:

1. Colocar la dosis completa prescrita de Erleada en el cilindro de una jeringuilla (utilizar una jeringuilla de 50 ml como mínimo) y extraer 20 ml de agua sin gas con la jeringuilla.
2. Esperar 10 minutos y, a continuación, agitar vigorosamente para dispersar el contenido por completo.
3. Administrar de inmediato a través de la sonda NG.
4. Rellenar la jeringuilla con agua sin gas y administrar. Repetir hasta que no queden residuos del comprimido ni en la jeringuilla ni en la sonda.

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.6).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Convulsiones

Erleada no está recomendado en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes, incluido, pero no limitado a, lesión cerebral subyacente, ictus reciente (durante el último año), tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales. Si se presenta una convulsión durante el tratamiento con Erleada, se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente. El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

En dos estudios aleatorizados (SPARTAN y TITAN) se observaron convulsiones en el 0,6 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 0,2 % de los pacientes tratados con placebo. En estos estudios se excluyeron a los pacientes con antecedentes de convulsiones o con factores predisponentes.

No hay experiencia clínica con la reinstauración del tratamiento con Erleada en los pacientes que han sufrido una convulsión.

##### Caídas y fracturas

Se han descrito caídas y fracturas en los pacientes tratados con apalutamida (ver sección 4.8). Se debe evaluar el riesgo de fracturas y caídas en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Erleada y se debe seguir vigilando y tratando a los pacientes según los protocolos de tratamiento establecidos y se debe valorar el uso de terapias dirigidas al hueso.

##### Cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos

Se han descrito casos de cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos, incluyendo episodios que causaron la muerte, en pacientes tratados con apalutamida (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo cardíacos/cerebrovasculares isquémicos. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos. Se deberá optimizar el manejo de los factores de riesgo, tales como la hipertensión, diabetes o dislipemia, según la práctica habitual.

##### Uso concomitante con otros medicamentos

Apalutamida es un potente inductor enzimático y puede reducir la eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con apalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. En general, se debe evitar el uso concomitante de apalutamida con medicamentos que son sustratos sensibles de muchas enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5) si su efecto terapéutico es muy importante para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración conjunta de apalutamida con warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínico. Si Erleada se administra de forma conjunta con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.5).

#### Enfermedad cardiovascular reciente

En los estudios clínicos se excluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa en los últimos 6 meses, incluido angina grave/inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, acontecimientos tromboembólicos arteriales o venosos (p. ej., embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, incluidos accidentes isquémicos transitorios), o arritmias ventriculares clínicamente significativas. Por lo tanto, en estos pacientes no se ha establecido la seguridad de apalutamida. Si se prescribe Erleada, se debe vigilar a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa para controlar los factores de riesgo, como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, u otros trastornos cardiometabólicos (ver sección 4.8). Si fuera necesario, tras iniciar el tratamiento con Erleada se tratará a los pacientes de estos trastornos conforme a los protocolos de tratamiento establecidos.

#### El tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT

Antes de iniciar el tratamiento con Erleada, en los pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en los pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos evaluarán la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de *Torsade de pointes*.

#### Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RCAG)

Se han observado notificaciones poscomercialización de RCAG incluídas síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) y Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con el tratamiento con Erleada (ver sección 4.8).

Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas que pueden sugerir la presencia de DRESS o SJS/NET. Si estos síntomas se observan, Erleada se debe retirar inmediatamente y los pacientes deben consultar con su médico inmediatamente.

Erleada no debe ser reiniciado en ningún momento en pacientes que hayan experimentado DRESS o SJS/NET mientras tomaban Erleada y se debe considerar un tratamiento alternativo.

#### Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

Se han observado casos de EPI en informes poscomercialización de pacientes tratados con apalutamida, incluidos casos mortales. En caso de aparición y/o empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares, se debe interrumpir el tratamiento con apalutamida en espera de una investigación adicional de estos síntomas. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con apalutamida e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario (ver sección 4.8)

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 240 mg (4 comprimidos); esto es, esencialmente, "exento de sodio".

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La eliminación de apalutamida y la formación de su metabolito activo, N-desmetil apalutamida, está mediado por el CYP2C8 y el CYP3A4 que participan de forma similar en el estado estacionario. No se

esperan cambios clínicamente importantes en la exposición global por interacción medicamentosa con inhibidores o inductores del CYP2C8 o el CYP3A4. Apalutamida es un inductor de enzimas y transportadores y puede conducir a un aumento en la eliminación de muchos medicamentos de uso común.

#### Posible efecto de otros medicamentos sobre la exposición a apalutamida

##### *Medicamentos que inhiben el CYP2C8*

El CYP2C8 desempeña una función en la eliminación de apalutamida y en la formación de su metabolito activo. En un estudio de interacción medicamentosa, la  $C_{\max}$  de apalutamida descendió un 21 %, mientras que el AUC aumentó un 68 % después de la administración conjunta de una dosis única de apalutamida de 240 mg con gemfibrozilo (inhibidor potente del CYP2C8). Para las fracciones activas (suma de apalutamida más el metabolito activo ajustado por potencia), la  $C_{\max}$  descendió un 21 %, mientras que el AUC aumentó un 45 %. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando Erleada se administra conjuntamente con un inhibidor potente del CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo, clopidogrel) sin embargo, se debe considerar reducir la dosis de Erleada en función de la tolerabilidad (ver sección 4.2). No se espera que los inhibidores leves o moderados del CYP2C8 afecten a la exposición a apalutamida.

##### *Medicamentos que inhiben el CYP3A4*

El CYP3A4 desempeña una función en la eliminación de apalutamida y en la formación de su metabolito activo. En un estudio de interacción farmacológica, la  $C_{\max}$  de apalutamida descendió un 22 % mientras que el AUC fue similar después de la administración conjunta de una dosis única de Erleada de 240 mg con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A4). Para las fracciones activas (suma de apalutamida más el metabolito activo ajustado por potencia), la  $C_{\max}$  descendió un 22 % mientras que el AUC volvió a ser similar. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando Erleada se administra conjuntamente con un inhibidor potente del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, ritonavir, claritromicina) sin embargo, se debe considerar reducir la dosis de Erleada en función de la tolerabilidad (ver sección 4.2). No se espera que los inhibidores leves o moderados del CYP3A4 afecten a la exposición a apalutamida.

##### *Medicamentos que inducen el CYP3A4 o el CYP2C8*

Los efectos de los inductores del CYP3A4 o el CYP2C8 sobre la farmacocinética de apalutamida no se han evaluado *in vivo*. En base a los resultados del estudio de interacción medicamentosa con un inhibidor potente del CYP3A4 o del CYP2C8 no se espera que los inductores del CYP3A4 o el CYP2C8 tengan efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de apalutamida o de las fracciones activas, por lo que no es necesario ajustar la dosis cuando Erleada se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4 o el CYP2C8.

#### Posible efecto de apalutamida sobre la exposición a otros medicamentos

Apalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos de uso común que son sustratos de las enzimas o de los transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser considerable, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente.

##### *Enzimas que metabolizan fármacos*

Los estudios *in vitro* demostraron que apalutamida y N-desmetil apalutamida son inductores de moderados a potentes del CYP3A4 y el CYP2B6, son inhibidores moderados del CYP2B6 y el CYP2C8, e inhibidores leves del CYP2C9, el CYP2C19 y el CYP3A4. Apalutamida y N-desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 ni al CYP2D6 a concentraciones terapéuticamente relevantes. No se ha evaluado *in vivo* el efecto de apalutamida sobre los sustratos del CYP2B6 y actualmente se

desconoce el efecto neto. Cuando los sustratos de CYP2B6 (p. ej., efavirenz) se administran con Erleada, se deben vigilar las reacciones adversas y evaluar la pérdida de eficacia del sustrato, pudiéndose requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

En el ser humano, apalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y el CYP2C19, y un inductor débil del CYP2C9. En un estudio de interacción medicamentosa en el que se utilizó una combinación de medicamentos, la administración conjunta de apalutamida con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP dio como resultado una disminución de un 92 % del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 85 % del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19), y de un 46 % del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9). Apalutamida no provocó cambios clínicamente importantes en la exposición a sustratos del CYP2C8. El uso concomitante de Erleada con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A4 (p. ej., darunavir, felodipino, midazolam, simvastatina), el CYP2C19 (p. ej., diazepam, omeprazol), o el CYP2C9 (p. ej., warfarina, fenitoína) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Se recomienda sustituir estos medicamentos por otros cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se mantiene el medicamento. Si se administra con warfarina, se debe vigilar el INR durante el tratamiento con Erleada.

La inducción del CYP3A4 por apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) también se puede inducir activando el receptor de pregnano X (PXR) nuclear. La administración simultánea de Erleada con medicamentos que son sustratos de la UGT (p. ej., levotiroxina, ácido valproico) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Cuando los sustratos de la UGT se administran conjuntamente con Erleada, se debe evaluar la pérdida de eficacia del sustrato y se puede requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

#### *Transportadores de fármacos*

Se ha demostrado clínicamente que apalutamida es un inductor débil de la glucoproteína P (gp-P), de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés). En un estudio de interacción medicamentosa en el que se utilizó una combinación de medicamentos, la administración conjunta de apalutamida con dosis orales únicas de sustratos sensibles de transportadores dio como resultado una disminución de un 30 % del AUC de fexofenadina (sustrato de la gp-P) y de un 41 % del AUC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1), pero no afectó a la  $C_{max}$ . El uso concomitante de Erleada con medicamentos que son sustratos de la gp-P (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina), la BCRP o el OATP1B1 (p. ej., lapatinib, metotrexato, rosuvastatina, repaglinida) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Cuando los sustratos de la gp-P, la BCRP o el OATP1B1 se administran conjuntamente con Erleada, se debe evaluar la pérdida de eficacia del sustrato y se puede requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y los transportadores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE, por sus siglas en inglés) por apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida. No se ha observado inhibición *in vitro* del transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1, por sus siglas en inglés).

#### *Análogo de la GnRH*

En sujetos con CPHSm que recibieron acetato de leuprolida (un análogo de la GnRH), la administración conjunta con apalutamida no tuvo un efecto aparente sobre la exposición a leuprolida en el estado estacionario.

#### Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar de forma cuidadosa el uso concomitante de Erleada con medicamentos que se sabe que

prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir *Torsade de pointes* tales como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos (p. ej. haloperidol), etc. (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si apalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Erleada puede tener efectos perjudiciales en el feto en desarrollo. Los pacientes que mantengan relaciones sexuales con mujeres en edad fértil, deben usar un preservativo además de otro método anticonceptivo de alta eficacia durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de Erleada.

#### Embarazo

Erleada está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.3). En base a un estudio de reproducción animal y a su mecanismo de acción, Erleada puede provocar daños al feto y pérdida de embarazo cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos relativos al uso de Erleada en mujeres embarazadas.

#### Lactancia

Se desconoce si apalutamida o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Erleada no se debe utilizar durante la lactancia.

#### Fertilidad

Los estudios realizados en animales indican que Erleada puede reducir la fertilidad en los hombres con capacidad reproductiva (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Erleada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se han descrito convulsiones en pacientes que toman Erleada. Se debe informar de este riesgo a los pacientes a la hora de conducir o utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son fatiga (26 %), erupción cutánea (26 % de todos los grados y 6 % de Grado 3 o 4), hipertensión (22 %), sofocos (18 %), artralgia (17 %), diarrea (16%), caídas (13 %) y pérdida de peso (13 %). Otras reacciones adversas importantes incluyen fracturas (11 %), disminución del apetito (11%) e hipotiroidismo (8 %).

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos y/o la experiencia poscomercialización en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1: Reacciones adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa y frecuencia</b>
<b>Trastornos endocrinos</b>	frecuentes: hipotiroidismo <sup>a</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	muy frecuentes: disminución del apetito frecuentes: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	frecuentes: disgeusia, trastornos cerebrovasculares isquémicos <sup>b</sup> poco frecuentes: convulsión <sup>c</sup> (ver sección 4.4), síndrome de piernas inquietas
<b>Trastornos cardíacos</b>	frecuente: cardiopatía isquémica <sup>d</sup> no conocida: prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5)
<b>Trastornos vasculares</b>	muy frecuentes: sofocos, hipertensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	no conocida: enfermedad pulmonar intersticial <sup>e</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	muy frecuentes: diarrea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	muy frecuentes: erupción cutánea <sup>f</sup> frecuentes: prurito, alopecia no conocida: síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) <sup>e</sup> , síndrome de Stevens -Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) <sup>e</sup> , erupción liquenoide
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	muy frecuentes: fractura <sup>g</sup> , artralgia frecuentes: espasmo muscular
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	muy frecuentes: fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	muy frecuentes: pérdida de peso
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	muy frecuentes: caída

<sup>a</sup> Incluye hipotiroidismo, hormona estimulante del tiroides en sangre elevada, tiroxina disminuida, tiroiditis autoinmune, tiroxina libre disminuida, triyodotironina disminuida

<sup>b</sup> Incluye accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, ictus isquémico, arterioesclerosis carotídea, estenosis carotídea, hemiparesia, infarto lagunar, ictus lagunar, infarto cerebral trombótico, encefalopatía vascular, infarto cerebeloso, infarto cerebral e isquemia cerebral

<sup>c</sup> Incluye mordedura de lengua

<sup>d</sup> Incluye angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, oclusión arterial coronaria, estenosis arterial coronaria, síndrome coronario agudo, arteriosclerosis coronaria, prueba de esfuerzo cardíaco anormal, aumento de troponina, isquemia miocárdica

<sup>e</sup> Ver sección 4.4

<sup>f</sup> Ver “Erupción cutánea” en la “Descripción de algunas reacciones adversas”

<sup>g</sup> Incluye fractura de costilla, fractura de vértebra lumbar, fractura por compresión vertebral, fractura vertebral, fractura de pie, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura de vértebra torácica, fractura de miembro superior, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de pubis, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por compresión, fractura del cartílago costal, fractura de los huesos de la cara, fractura de miembro inferior, fractura osteoporótica, fractura de muñeca, fractura por avulsión, fractura de peroné, fractura de coxis, fractura de pelvis, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura por traumatismo, fractura de vértebra cervical, fractura del cuello del fémur, fractura de tibia. Ver más adelante.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Erupción cutánea*

El tipo de erupción cutánea asociado a apalutamida descrito con mayor frecuencia es macular o maculopapular. La erupción cutánea incluye erupción, erupción maculopapular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción maculosa, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, úlcera bucal, erupción pustulosa, ampolla, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular. Se notificaron reacciones adversas de erupción cutánea en el 26 % de los pacientes tratados con apalutamida. Se notificaron casos de erupción cutánea de Grado 3 (que se definen como los que afectan > 30 % del área de superficie corporal [ASC]) durante el tratamiento con apalutamida en el 6 % de los pacientes.

La mediana de días hasta la aparición de la erupción cutánea fue de 83 días. La erupción se resolvió en el setenta y ocho por ciento de los pacientes, con una mediana de 78 días hasta la resolución. Los medicamentos utilizados incluyeron corticoides tópicos, antihistamínicos orales y el 19 % de los pacientes recibió corticoides sistémicos. Entre los pacientes con erupción cutánea, el tratamiento se interrumpió en el 28 % y se redujo la dosis en el 14 % de los pacientes (ver sección 4.2). La erupción cutánea volvió a aparecer en el 59 % de los pacientes a los que se les interrumpió el tratamiento. La erupción cutánea fue causa de interrupción del tratamiento con apalutamida en el 7 % de los pacientes afectados de erupción cutánea.

### *Caídas y fracturas*

En el estudio ARN-509-003, se notificaron fracturas en el 11,7 % de los pacientes tratados con apalutamida y el 6,5 % de los pacientes tratados con placebo. En ambos grupos de tratamiento, la mitad de los pacientes sufrió una caída en los 7 días previos al acontecimiento de fractura. Se notificaron caídas en el 15,6 % de los pacientes tratados con apalutamida frente al 9,0 % de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

### *Cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos*

En un estudio aleatorizado (SPARTAN) de pacientes con CPRCnm, se produjo cardiopatía isquémica en el 4 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 3 % de los tratados con placebo. En un estudio aleatorizado (TITAN) en pacientes con CPHSm, se produjo cardiopatía isquémica en el 4 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 2 % de los tratados con placebo. En los estudios SPARTAN y TITAN, 6 pacientes (0,5 %) tratados con apalutamida y 2 pacientes (0,2 %) tratados con placebo fallecieron por una cardiopatía isquémica (ver sección 4.4).

En el estudio SPARTAN, con una mediana de la exposición de 32,9 meses para apalutamida y 11,5 meses para el placebo, se produjeron trastornos cerebrovasculares isquémicos en el 4% de los pacientes tratados con apalutamida y en el 1% de los pacientes tratados con placebo (ver más arriba). En el estudio TITAN se produjeron trastornos cerebrovasculares isquémicos en una proporción similar de pacientes en los grupos de apalutamida (1,5 %) y placebo (1,5 %). En los estudios SPARTAN y TITAN, 2 pacientes (0,2 %) tratados con apalutamida y ningún paciente tratado con placebo fallecieron por un trastorno cerebrovascular isquémico (ver sección 4.4).

### *Hipotiroidismo*

Se notificó hipotiroidismo en el 8 % de los pacientes tratados con apalutamida y el 2 % de los pacientes tratados con placebo, en base a los análisis de hormona estimulante del tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) cada 4 meses. No se produjeron acontecimientos adversos de Grado 3 o 4. Se observó hipotiroidismo en el 30 % de los pacientes que ya estaban recibiendo tratamiento reconstitutivo de la hormona tiroidea en el grupo de apalutamida y en el 3 % de los pacientes del grupo de placebo. En los pacientes sin tratamiento reconstitutivo de la hormona tiroidea, se observó hipotiroidismo en el 7 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 2 % de los pacientes tratados con placebo.

Cuando esté clínicamente indicado, se debe iniciar o ajustar la dosis del tratamiento reconstitutivo de la hormona tiroidea (ver sección 4.5).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9 Sobredosis**

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis con apalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración de Erleada y se deben adoptar las medidas de soporte generales hasta que la toxicidad clínica se reduzca o se resuelva. Todavía no se han observado reacciones adversas en caso de sobredosis, se espera que dichas reacciones sean similares a las reacciones adversas incluidas en la sección 4.8.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, antiandrógenos, código ATC: L02BB05

#### Mecanismo de acción

Apalutamida es un inhibidor selectivo del receptor androgénico (RA) administrado por vía oral que se une directamente al dominio de unión de ligando del RA. Apalutamida evita la translocación al núcleo del RA, inhibe la unión del ADN, impide la transcripción mediada por el RA y carece de actividad agonista del receptor androgénico. El tratamiento con apalutamida reduce la proliferación de las células tumorales y aumenta la apoptosis consiguiendo una potente actividad antitumoral. Uno de los principales metabolitos, N-desmetil apalutamida, demostró *in vitro* un tercio de la actividad de apalutamida.

#### Reducción del Antígeno Prostático Específico (PSA)

Apalutamida 240 mg una vez al día en combinación con TDA en pacientes con CPHSm (en el estudio TITAN) redujo el PSA a niveles indetectables (<0.2 ng/ml) en cualquier momento en el 68% de los pacientes en comparación con el 32% de los pacientes tratados solo con TDA. La mediana de tiempo hasta que el PSA era indetectable para los pacientes que recibieron apalutamida en combinación con TDA fue de 1,9 meses. Apalutamida en combinación con TDA produjo una reducción  $\geq 50\%$  del PSA con respecto al valor inicial en cualquier momento en el 90% de los pacientes en comparación con el 55% de los pacientes tratados solo con TDA.

Apalutamida 240 mg una vez al día en combinación con TDA en pacientes con CPRC-nm (en el estudio SPARTAN) redujo el PSA a niveles indetectables (<0.2 ng/ml) en cualquier momento en el 38% de los pacientes en comparación con ningún paciente (0%) tratado solo con TDA. La mediana del tiempo hasta que el PSA era indetectable para los pacientes que recibieron apalutamida en combinación con TDA fue de 2,8 meses. Apalutamida en combinación con TDA produjo una reducción  $\geq 50\%$  del PSA con respecto al valor inicial en cualquier momento en el 90% de los pacientes en comparación con el 2,2% de los pacientes tratados solo con TDA.

## Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de apalutamida 240 mg una vez al día sobre el intervalo QTc en un estudio abierto, no controlado, multicéntrico y un solo grupo dedicado al intervalo QT en 45 pacientes con CPRC. En el estado estacionario, el cambio medio máximo en el intervalo QTcF desde el nivel basal fue de 12,4 ms (límite superior del IC del 90 % bilateral: 16,0 ms). En un análisis de exposición-intervalo QT, se sugiere un aumento dependiente de la concentración del intervalo QTcF para apalutamida y su metabolito activo.

## Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de la apalutamida se han demostrado en dos estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo, el ARN-509-003 (CPRCnm) y el 56021927PCR3002 (CPHSm).

### *TITAN: Cáncer de Próstata Hormonosensible Metastásico (CPHSm)*

El estudio TITAN fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional y multicéntrico en el que se aleatorizó (1:1) a 1052 pacientes con CPHSm a recibir apalutamida por vía oral a una dosis de 240 mg una vez al día (N = 525) o placebo una vez al día (N = 527). Se requirió que todos los pacientes tuvieran al menos una metástasis ósea en la gammagrafía ósea con Tecnecio<sup>99m</sup>. Los pacientes fueron excluidos si el sitio de metástasis se limitaba a los ganglios linfáticos o a las vísceras (p.ej., hígado o pulmón). Todos los pacientes del estudio TITAN recibieron un análogo de la GnRH concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. Alrededor del 11 % de los pacientes recibieron tratamiento previo con docetaxel (máximo de 6 ciclos, última dosis ≤ 2 meses antes de la aleatorización y respuesta mantenida antes de la aleatorización). Los criterios de exclusión fueron metástasis cerebrales conocidas, tratamiento previo con otros antiandrógenos de última generación (p. ej., enzalutamida), inhibidores de la CYP17 (p. ej., acetato de abiraterona), inmunoterapia (p. ej., sipuleucel-T), radiofármacos u otros tratamientos para el cáncer de próstata o antecedentes de convulsiones o trastornos que puedan predisponer a las convulsiones. Se estratificó a los pacientes según la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico, el uso previo de docetaxel y la región del mundo. En el estudio pudieron participar pacientes con CPHSm de alto y bajo volumen. La enfermedad de alto volumen se definió como metástasis viscerales y al menos 1 lesión ósea o al menos 4 lesiones óseas, con al menos 1 lesión ósea fuera de la columna vertebral o la pelvis. La enfermedad de bajo volumen se definió como la presencia de lesión(es) ósea(s) que no cumplen con la definición de alto volumen.

Los siguientes datos demográficos de los pacientes y características basales de la enfermedad estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 68 años (intervalo, 43-94) y el 23 % de los pacientes tenía 75 años o más. La distribución racial fue: 68 % de raza caucásica, 22 % asiática y 2 % de raza negra. El sesenta y tres por ciento (63 %) de los pacientes presentaba enfermedad de alto volumen y el 37 %, enfermedad de bajo volumen. El dieciséis por ciento (16 %) de los pacientes se había sometido previamente a cirugía, radioterapia de la próstata o ambas. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de Gleason igual o superior a 7 (92 %). El sesenta y ocho por ciento (68 %) de los pacientes recibió tratamiento previo con un antiandrógeno de primera generación en el contexto no metastásico. Aunque los criterios para la resistencia a la castración no se determinaron al inicio del estudio, el 94 % de los pacientes mostraron una disminución en el antígeno prostático específico (PSA) desde el inicio del tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA) hasta la primera dosis de apalutamida o placebo. Todos los pacientes, excepto uno del grupo de placebo, tenían una puntuación del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 o 1 al incorporarse al estudio. Entre los pacientes que suspendieron el tratamiento del estudio (N = 271 con placebo y N = 170 con Erleada), el motivo más frecuente de la suspensión en ambos grupos fue la progresión de la enfermedad. La proporción de pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico posterior fue mayor (73 %) en los tratados con placebo comparado con los tratados con Erleada (54 %).

Los principales criterios de valoración de la eficacia del estudio fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Los resultados de eficacia del estudio TITAN se resumen en la Tabla 2 y en las Figuras 1 y 2.

**Tabla 2: Resumen de los Resultados de Eficacia – Población con CPHSm por intención de tratar (TITAN)**

<b>Variable principal</b>	<b>Erleada N = 525</b>	<b>Placebo N = 527</b>
<b>Supervivencia Global Primaria<sup>a</sup></b>		
Muertes (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (IC del 95 %) <sup>b</sup>	0,671 (0,507, 0,890)	
Valor de p <sup>c</sup>	0,0053	
<b>Supervivencia Global Actualizada<sup>d</sup></b>		
Muertes (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Hazard ratio (IC del 95 %) <sup>b</sup>	0,651 (0,534, 0,793)	
Valor de p <sup>c,e</sup>	<0,0001	
<b>Supervivencia libre de Progresión Radiológica</b>		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
Hazard ratio (IC del 95 %) <sup>b</sup>	0,484 (0,391, 0,600)	
Valor de p <sup>c</sup>	<0,0001	

<sup>a</sup> En base al análisis intermedio preespecificado con una mediana de seguimiento de 22 meses.

<sup>b</sup> El hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio < 1 favorece el tratamiento activo.

<sup>c</sup> El valor de p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico ( $\leq 7$  frente a  $> 7$ ), la región (Norte América/UE frente a otros países) y el uso previo de docetaxel (sí frente a no).

<sup>d</sup> Mediana de seguimiento de 44 meses.

<sup>e</sup> Este valor de p es nominal, en lugar de utilizarlo para pruebas estadísticas formales.

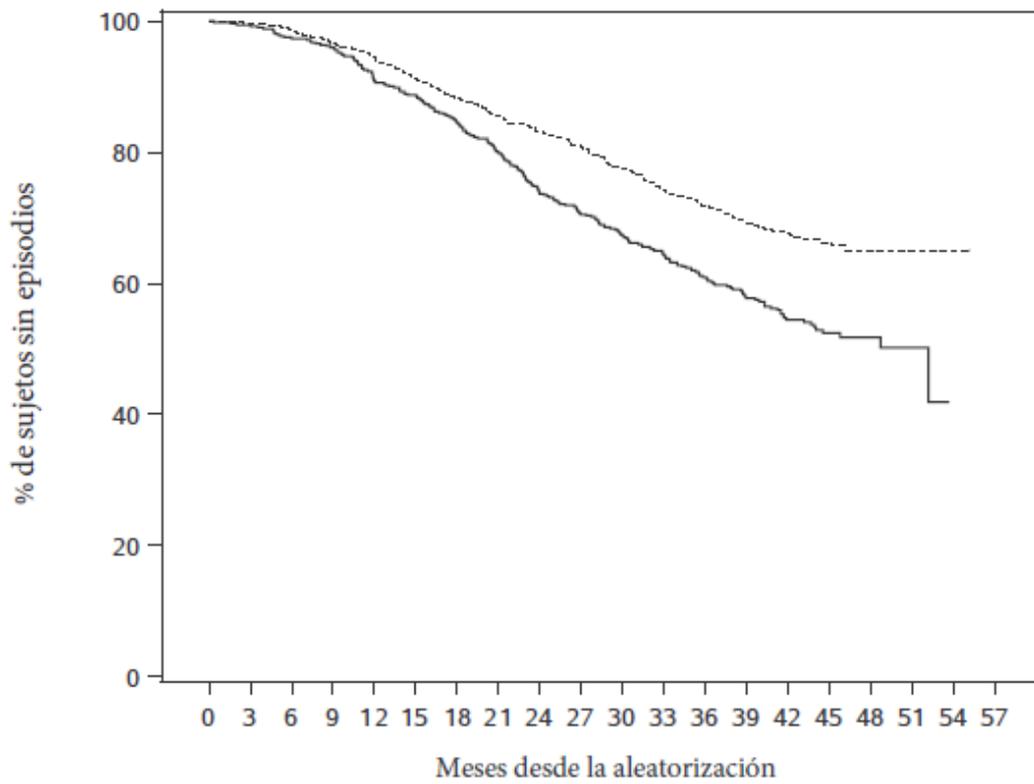
NE= No Estimado

En el análisis primario, se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SG y la SLPr en los pacientes aleatorizados a recibir Erleada en comparación con los pacientes aleatorizados a recibir placebo. Se llevó a cabo un análisis actualizado de la SG en el momento del análisis final del estudio cuando se observaron 405 muertes con una mediana de seguimiento de 44 meses. Los resultados de este análisis actualizado fueron consistentes con los del análisis intermedio preespecificado. Se demostró la mejoría de la SG pese a que el 39 % de los pacientes del grupo placebo cruzaron al grupo de tratamiento con Erleada, con una mediana de tratamiento de 15 meses tras el cambio a Erleada.

Se observó una mejoría constante de la SLPr en todos los subgrupos de pacientes, entre ellos, los que presentaban enfermedad de alto o bajo volumen, estadio de metástasis en el momento del diagnóstico (M0 o M1), uso previo de docetaxel (sí o no), edad ( $< 65$ ,  $\geq 65$ , o  $\geq 75$  años), PSA basal superior a la mediana (sí o no) y número de lesiones óseas ( $\leq 10$  o  $> 10$ ).

Se observó una mejoría de la SG consistente en todos los subgrupos de pacientes, entre ellos, los que presentaban enfermedad de alto o bajo volumen, estadio de metástasis en el momento del diagnóstico (M0 o M1) y puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico ( $\leq 7$  frente a  $> 7$ ).

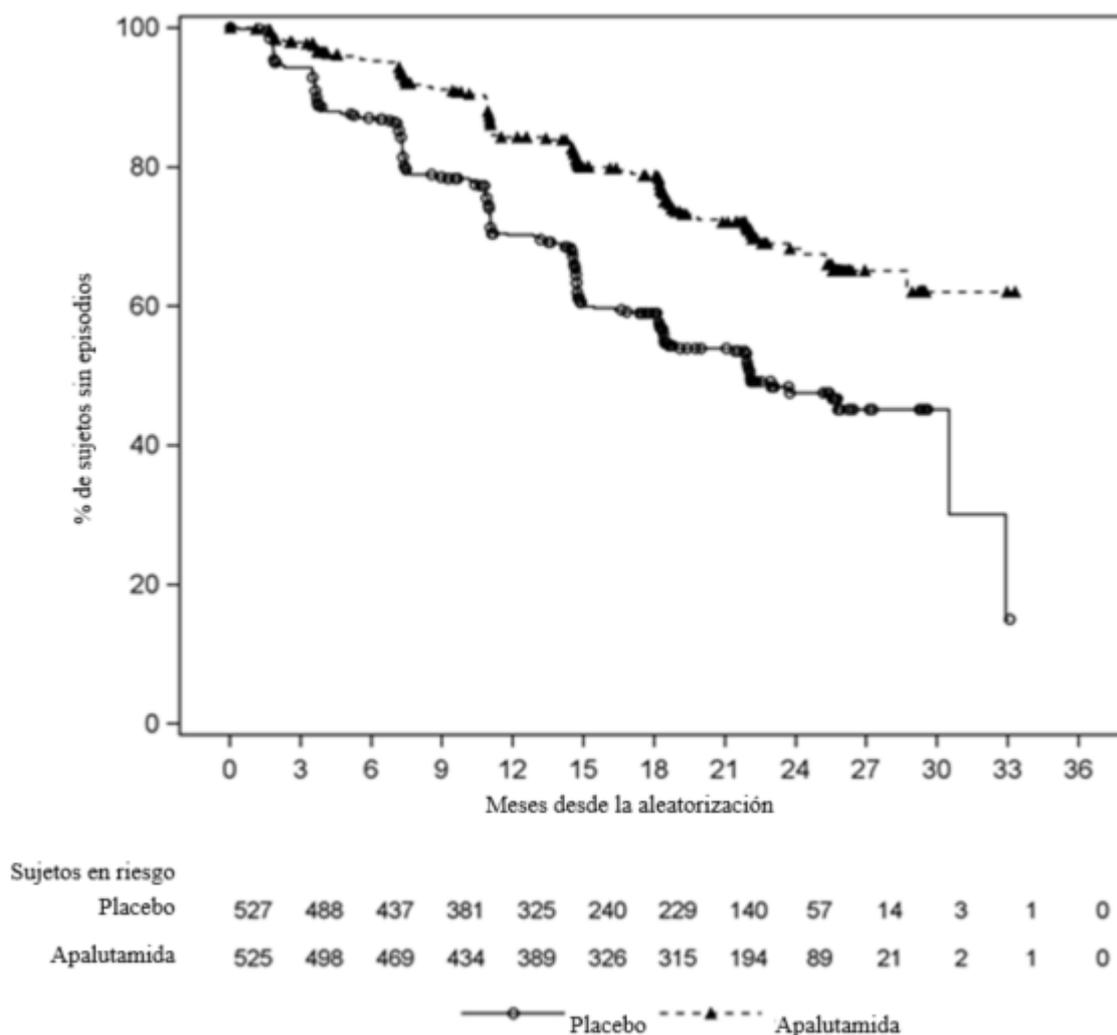
**Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global (SG) Actualizada; Población con CPHSm por intención de tratar (TITAN)**



Sujetos en riesgo		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
Placebo	527	524	510	503	474	458	436	408	374	357	339	322	301	248	181	102	43	10	0	0	0
Apalutamida	525	519	513	500	489	469	452	438	425	412	394	376	362	321	227	139	52	15	3	0	0

\_\_\_\_\_ Placebo      - - - - - Apalutamida

**Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión Radiológica (SLPr); Población con CPHSm por intención de tratar (TITAN)**



El tratamiento con Erleada retrasó de forma estadísticamente significativa el inicio de la quimioterapia citotóxica (HR = 0,391, IC = 0,274, 0,558;  $p < 0,0001$ ), lo que dio lugar a una reducción del 61 % del riesgo en los sujetos del grupo de tratamiento en comparación con el grupo de placebo.

*SPARTAN: Cáncer de Próstata No Metastásico Resistente a la Castración (CPRCnm)*

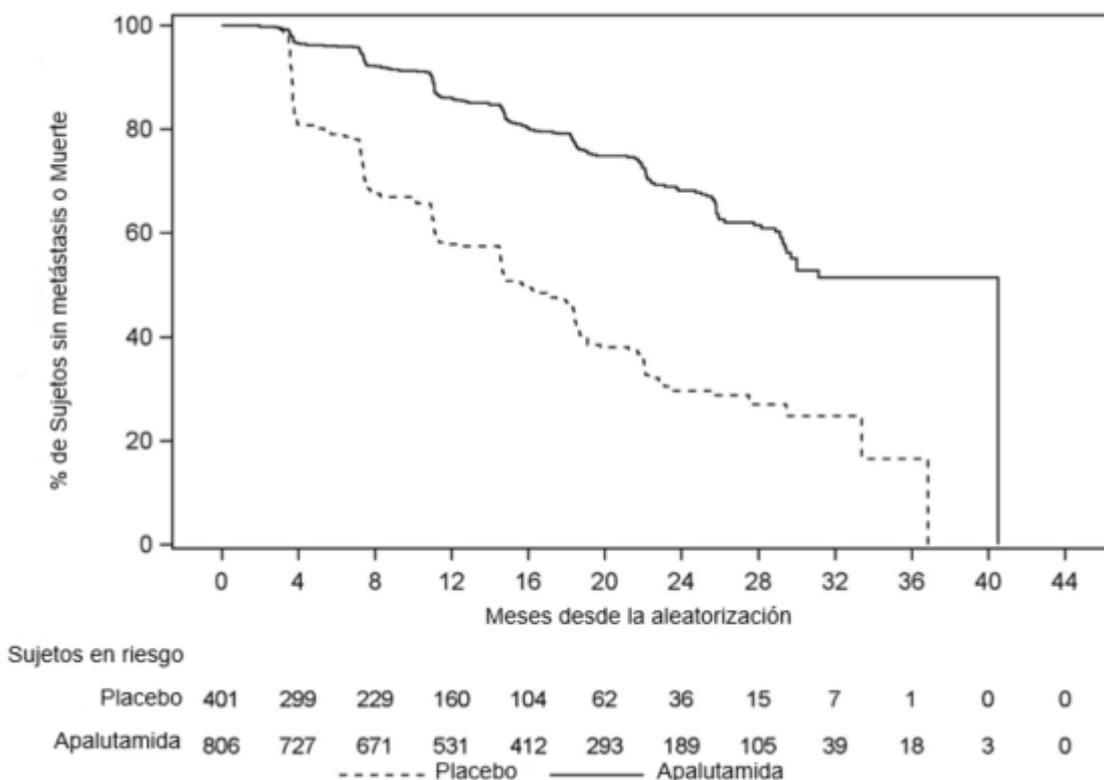
Se aleatorizó 2:1 a un total de 1207 sujetos con CPRC-NM a recibir apalutamida por vía oral a una dosis de 240 mg una vez al día en combinación con tratamiento de privación androgénica (TDA) (castración médica o castración quirúrgica previa) o placebo con TDA en un estudio clínico multicéntrico y doble ciego (Estudio ARN-509-003). Los sujetos que participaron presentaban un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT, por sus siglas en inglés)  $\leq 10$  meses, lo que se considera como riesgo alto de metástasis inminente y de muerte por cáncer de próstata. Todos los sujetos que no se habían sometido a castración quirúrgica recibieron TDA de forma continuada durante todo el estudio. Los resultados del PSA no se comunicaron y no se utilizaron para interrumpir el tratamiento. Los sujetos aleatorizados a cualquiera de los dos grupos continuaron en tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, que se definió mediante revisión centralizada y con enmascaramiento de las pruebas de diagnóstico por imagen (BICR, por sus siglas en inglés), el inicio de un nuevo tratamiento, toxicidad inaceptable o abandono.

Las siguientes características demográficas de los pacientes y de la enfermedad al inicio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 74 años (intervalo: 48-97) y el 26 % de los sujetos tenían 80 años o más. La distribución racial fue: 66 % raza caucásica, 5,6 % raza

negra, 12 % raza asiática y 0,2 % otros. El 77 % de los sujetos de ambos grupos de tratamiento se había sometido previamente a cirugía o radioterapia de la próstata. La mayoría de los sujetos tenía una puntuación en la escala Gleason de 7 o más (81 %). El 15 % de los sujetos presentaba ganglios linfáticos pelvianos <2 cm al entrar en el estudio. El 73 % de los sujetos había recibido tratamiento previo con un antiandrógeno de primera generación; el 69 % de los sujetos había sido tratado con bicalutamida y el 10 % con flutamida. Se confirmó que ninguno de los sujetos que participaba presentaba metástasis mediante revisión centralizada y con enmascaramiento de pruebas de diagnóstico por imagen y que todos tenían una puntuación en el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 ó 1 al entrar en el estudio.

La supervivencia libre de metástasis (SLM) fue la variable principal y se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de metástasis ósea o de tejidos blandos distantes confirmada mediante BICR o la muerte por cualquier causa, lo que sucediera primero. El tratamiento con Erleada mejoró de forma significativa la SLM. Erleada redujo el riesgo relativo de metástasis a distancia o muerte un 70 % comparado con placebo (HR = 0,30; IC del 95 %: 0,24; 0,36; p < 0,0001). La mediana de la SLM para Erleada fue de 41 meses y de 16 meses para placebo (ver Figura 3). Se observó una mejoría consistente de la SLM con Erleada en todos los subgrupos preespecificados, incluido edad, raza, región del mundo, afectación ganglionar, número de tratamientos hormonales previos, PSA basal, tiempo de duplicación del PSA, puntuación ECOG al inicio y el uso de terapias dirigidas al hueso.

**Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de metástasis (SLM) en el Estudio ARN-509-003**

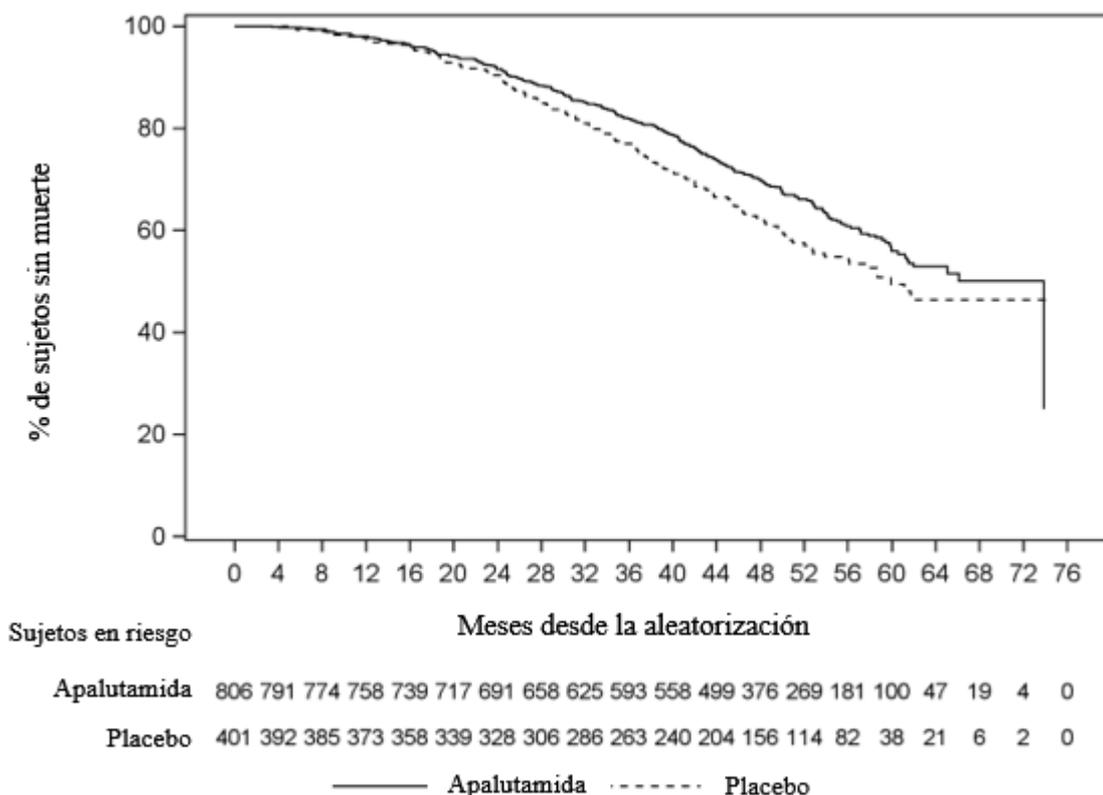


Teniendo en cuenta todos los datos, los sujetos tratados con Erleada y TDA demostraron una mejoría significativa frente a los pacientes con TDA en monoterapia para las siguientes variables secundarias de tiempo hasta metástasis (HR = 0,28; IC del 95 %: 0,23; 0,34; p < 0,0001), supervivencia libre de progresión (SLP) (HR = 0,30; IC del 95 %: 0,25; 0,36; p < 0,0001); tiempo hasta progresión sintomática (HR = 0,57; IC del 95 %: 0,44; 0,73; p < 0,0001); supervivencia global (SG) (HR = 0,78; IC del 95 %: 0,64; 0,96; p = 0,0161) y tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica (HR = 0,63; IC del 95 %: 0,49; 0,81; p = 0,0002).

El tiempo hasta la progresión sintomática se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de un evento óseo, dolor/síntomas que requirieran iniciar un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, o progresión tumoral locorregional que requiriera radioterapia/cirugía. Aunque el número total de eventos fue pequeño, la diferencia entre los dos grupos fue suficientemente grande como para alcanzar significación estadística. El tratamiento con Erleada disminuyó el riesgo de progresión sintomática en un 43 % en comparación con el placebo (HR = 0,567; IC del 95 %: 0,443, 0,725;  $p < 0,0001$ ). La mediana del tiempo hasta la progresión sintomática no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento.

Con una mediana de seguimiento de 52 meses, los resultados mostraron que el tratamiento con Erleada redujo significativamente el riesgo de muerte en un 22 % en comparación con el placebo (HR = 0,784; IC del 95 %: 0,643, 0,956;  $p$  bilateral = 0,0161). La mediana de la SG fue de 73,9 meses para el grupo de Erleada y de 59,9 meses para el grupo del placebo. Se cruzó el límite alfa predeterminado ( $p \leq 0,046$ ) y se alcanzó la significación estadística. Esta mejora quedó demostrada teniendo en cuenta que el 19 % de los pacientes del grupo del placebo recibieron Erleada como tratamiento subsiguiente.

**Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) en el análisis final del estudio ARN-509-003**



El tratamiento con Erleada redujo significativamente el riesgo de iniciar una quimioterapia citotóxica en un 37 % en comparación con el placebo (HR = 0,629; IC del 95 %: 0,489, 0,808;  $p = 0,0002$ ) lo que demostró una mejora estadísticamente significativa para Erleada frente al placebo. No se alcanzó la mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

La SLP-2, definida como el tiempo hasta la muerte o la progresión de la enfermedad por PSA, progresión radiológica o sintomática durante el primer tratamiento subsiguiente o después de este, fue mayor entre los sujetos tratados con Erleada comparado con los tratados con placebo. Los resultados demostraron una reducción del 44 % del riesgo de SLP-2 con Erleada frente al placebo (HR = 0,565; IC del 95 %: 0,471; 0,677;  $p < 0,0001$ ).

No hubo efectos perjudiciales en la calidad de vida relacionada con la salud global con la adición de Erleada a TDA y se observó una diferencia pequeña pero no clínicamente significativa en el cambio desde la situación basal en favor de Erleada en el análisis de la puntuación total y las subescalas de la evaluación funcional del tratamiento del cáncer-próstata (FACT-P, por sus siglas en inglés).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Erleada en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de próstata avanzado. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración repetida una vez al día, la exposición a apalutamida ( $C_{max}$  y el área bajo la curva de la concentración [(AUC)] aumentó de forma proporcional a la dosis en todo el rango de dosis de 30 a 480 mg. Tras la administración de 240 mg una vez al día, se alcanzó el estado estacionario de apalutamida después de 4 semanas y la tasa de acumulación media fue 5 veces superior a la de la dosis única, aproximadamente. En estado estacionario, los valores medios (CV%) de la  $C_{max}$  y el AUC de apalutamida fueron de 6  $\mu\text{g/ml}$  (28 %) y 100  $\mu\text{g.h/ml}$  (32 %), respectivamente. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas de apalutamida fueron bajas, con un cociente medio pico-valle de 1,63. Se observó un aumento en el aclaramiento aparente (CL/F) con dosis repetidas, probablemente debido a la inducción del propio metabolismo de la apalutamida.

En estado estacionario, los valores medios (CV%) de la  $C_{max}$  y el AUC del principal metabolito activo, N-desmetil apalutamida, fueron de 5,9  $\mu\text{g/ml}$  (18 %) y 124  $\mu\text{g.h/ml}$  (19 %), respectivamente. N-desmetil apalutamida se caracteriza por un perfil de concentración-tiempo plano en estado estacionario con un cociente medio pico-valle de 1,27. El cociente medio (CV %) del AUC de metabolito/medicamento original para N-desmetil apalutamida tras la administración de dosis repetidas fue de 1,3 (21 %), aproximadamente. En base a la exposición sistémica, la potencia relativa y las propiedades farmacocinéticas, N-desmetil apalutamida probablemente contribuyó a la actividad clínica de apalutamida.

### Absorción

Después de la administración oral, la mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima ( $t_{max}$ ) fue de 2 horas (intervalo: 1 a 5 horas). La biodisponibilidad oral absoluta media es del 100 %, aproximadamente, lo que indica que la apalutamida se absorbe de manera completa tras la administración oral.

La administración de apalutamida a sujetos sanos en condiciones de ayuno o con una comida rica en grasa no produjo cambios clínicamente relevantes en la  $C_{max}$  ni el AUC. La mediana del tiempo hasta la  $t_{max}$  se retrasó unas 2 horas con alimento (ver sección 4.2).

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológico relevantes, por tanto no se espera que los fármacos reductores de ácido (p. ej., inhibidor de la bomba de protones, antagonista del receptor  $H_2$ , antiácido) afecten a la solubilidad o la biodisponibilidad de apalutamida.

*In vitro*, apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida son sustratos de la gp-P. Dado que apalutamida se absorbe completamente tras la administración oral, la gp-P no limita la absorción de apalutamida y, por tanto, no se esperara que la inhibición o inducción de la gp-P afecte a la biodisponibilidad de apalutamida.

## Distribución

El volumen de distribución aparente medio en estado estacionario de apalutamida es de 276 l, aproximadamente. El volumen de distribución de apalutamida es superior al volumen de agua total del organismo, lo que indica su amplia distribución extravascular.

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

## Biotransformación

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

El metabolismo es la principal vía de eliminación de apalutamida. Se metaboliza principalmente por el CYP2C8 y el CYP3A4 para formar N-desmetil apalutamida. Apalutamida y N-desmetil apalutamida son metabolizadas a posteriori por una carboxilesterasa para formar el metabolito de ácido carboxílico inactivo. La contribución del CYP2C8 y el CYP3A4 al metabolismo de apalutamida se estima que es del 58 % y el 13 % después de una dosis única, pero es de esperar que el nivel de contribución cambie en estado estacionario debido a la inducción del CYP3A4 por la apalutamida después de la administración repetida.

## Eliminación

Apalutamida, principalmente en forma de sus metabolitos, se elimina de manera principal a través de orina. Después de una única administración oral de apalutamida radiomarcada, se recuperó el 89 % de la radioactividad hasta 70 días después de la administración: el 65 % se recuperó en la orina (1,2 % de la dosis en forma de apalutamida inalterada y el 2,7 % en forma de N-desmetil apalutamida) y el 24 % se recuperó en las heces (1,5 % de la dosis en forma de apalutamida inalterada y el 2 % en forma de N-desmetil apalutamida).

El aclaramiento oral aparente (CL/F) de apalutamida es de 1,3 l/h después de una dosis única y aumenta a 2,0 l/h en estado estacionario tras la administración una vez al día. La semivida eficaz media para apalutamida en los pacientes es de 3 días en estado estacionario, aproximadamente.

Los datos *in vitro* indican que apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida no son sustratos de la BCRP, el OATP1B1 o el OATP1B3.

## Poblaciones especiales

A continuación, se resumen los efectos de la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática, la edad, la raza y otros factores extrínsecos sobre la farmacocinética de apalutamida.

### Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio específico de apalutamida en insuficiencia renal. En los análisis de farmacocinética por poblaciones en base a los datos de estudios clínicos en sujetos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) y en sujetos sanos, no se observaron diferencias significativas en la exposición sistémica a apalutamida entre sujetos con insuficiencia renal previa de leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] entre 30 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; N=585) y los sujetos con función renal normal al inicio (TFGe  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; N=372). Debido a la falta de datos no se ha establecido el posible efecto de la insuficiencia renal grave ni de la enfermedad renal terminal (TFGe  $\leq$  29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Insuficiencia hepática

En un estudio específico sobre la insuficiencia hepática se comparó la exposición sistémica a apalutamida y N-desmetil apalutamida en sujetos con insuficiencia hepática leve al inicio (N=8, Child-Pugh Clase A, puntuación media = 5,3) o insuficiencia hepática moderada (N=8, Child-Pugh Clase B, puntuación media = 7,6) frente a los controles sanos con función hepática normal (N=8). Después de una única dosis oral de 240 mg de apalutamida, la razón media geométrica (GMR) del AUC y la  $C_{max}$  de apalutamida en sujetos con insuficiencia leve fue del 95 % y el 102 %, respectivamente, y la GMR del AUC y la  $C_{max}$  de apalutamida en sujetos con insuficiencia moderada fue del 113 % y el 104 %, respectivamente, comparado con los sujetos control sanos. No se dispone de datos farmacocinéticos ni clínicos respecto a apalutamida de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

### Etnia y raza

Según el análisis de la farmacocinética por poblaciones, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de apalutamida entre blancos (caucásicos o hispanos o latinos; N=761), negros (de ascendencia africana o afroamericanos; N=71), asiáticos (no japoneses; N=58) y japoneses (N=58).

### Edad

Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que la edad (intervalo: 18 a 94 años) no tiene una influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de apalutamida.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Apalutamida demostró no ser genotóxico en una serie estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo*. Apalutamida no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en el ratón macho transgénico (Tg.rasH2) a dosis de hasta 30 mg/kg por día, lo que sería 1,2 veces para apalutamida y 0,5 veces para N-desmetil apalutamida, la exposición clínica (AUC) a la dosis clínica recomendada de 240 mg/día.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas macho Sprague Dawley, se administró apalutamida por sonda oral en dosis de 5, 15 y 50 mg/kg/día (0,2, 0,7 y 2,5 veces el AUC en pacientes (exposición humana a la dosis recomendada de 240 mg), respectivamente). Se observaron hallazgos neoplásicos, incluido un aumento de la incidencia de adenoma y carcinoma testicular de células de Leydig a dosis superiores o iguales a 5 mg/kg/día, adenocarcinoma y fibroadenoma mamario a 15 mg/kg/día o 50 mg/kg/día, y adenoma folicular de tiroides a 50 mg/kg/día. Estos hallazgos se consideraron específicos de ratas y, por lo tanto, de relevancia limitada para los humanos.

Es probable que el tratamiento con apalutamida afecte a la fertilidad masculina según los resultados de estudios de toxicología a dosis repetidas que fueron consistentes con la actividad farmacológica de apalutamida. En los estudios de toxicología a dosis repetidas en ratas y perros macho se observó atrofia, aspermia/hipospermia, degeneración y/o hiperplasia o hipertrofia del sistema reproductivo a dosis correspondientes a exposiciones iguales, aproximadamente, a la exposición en humanos según el AUC.

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se observó un descenso de la concentración y la motilidad de los espermatozoides, de la tasa de copulación y la fertilidad (al aparearse con hembras no tratadas) además de un menor peso de las glándulas sexuales secundarias y del epidídimo después de 4 semanas de administración a dosis que corresponden a exposiciones iguales, aproximadamente, a la exposición en humanos según el AUC. Los efectos sobre las ratas macho se revirtieron 8 semanas después de la última administración de apalutamida.

En un estudio preliminar en ratas de toxicidad durante el desarrollo embriofetal, apalutamida causó toxicidad en el desarrollo cuando se administró oralmente a dosis de 25, 50 o 100 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis (días de gestación 6-20). Estas dosis dieron como resultado exposiciones sistémicas aproximadas de 2, 4 y 6 veces, respectivamente, en base al AUC, la exposición en humanos

con la dosis de 240 mg/día. Los hallazgos incluyeron hembras no embarazadas con 100 mg/kg/día y letalidad embriofetal (reabsorciones) a dosis  $\geq 50$  mg/kg/día, distancia anogenital fetal disminuida y glándula pituitaria deformada (forma más redondeada) con  $\geq 25$  mg/kg/día. También se observaron variaciones esqueléticas (falanges sin osificar, acortamiento de las costillas supernumerarias toracolumbares y/o anomalías del hioides) a dosis  $\geq 25$  mg/kg/día, sin efecto sobre el peso fetal medio.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Sílice coloidal anhidra  
Croscarmelosa sódica  
Acetato succinato de hipromelosa  
Estearato de magnesio  
Celulosa microcristalina  
Celulosa microcristalina (silicificada)

#### Recubrimiento con película

Óxido de hierro negro (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Macrogol  
Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado)  
Talco  
Dióxido de titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.  
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno (PP). Cada frasco contiene 120 comprimidos recubiertos con película y un total de 6 g de desecante gel de sílice.

Blíster de PVC-PCTFE sellado con una lámina de aluminio dentro de un estuche a prueba de niños.

- Cada caja de 28 días contiene 112 comprimidos recubiertos con película, en 4 estuches de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película cada uno.
- Cada caja de 30 días contiene 120 comprimidos recubiertos con película, en 5 estuches de cartón de 24 comprimidos recubiertos con película cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 14 de enero de 2019  
Fecha de la última renovación: 22 de septiembre de 2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

11/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (<https://www.ema.europa.eu>), y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

