

ERLEADA®
60 mg
120 caps

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ERLEADA®

apalutamida

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 60 mg de apalutamida em frasco com 120 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 60 mg de apalutamida.

Excipientes: acetato e succinato de hipromelose, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, estearato de magnésio, dióxido de silício, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ERLEADA® em combinação com terapia de privação androgênica (castração medicamentosa ou cirúrgica) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração (nm-CRPC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um total de 1207 pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração (nm-CRPC) foram randomizados 2:1 para receber **ERLEADA®** por via oral em uma dose de 240 mg ao dia em combinação com ADT (terapia de privação androgênica ou castração medicamentosa ou cirúrgica) ou placebo com ADT (terapia de privação androgênica) em um estudo clínico, multicêntrico, duplo-cego, Estudo 1 (ARN-509-003). Pacientes envolvidos apresentavam tempo de duplicação (PSADT) do Antígeno Prostático Específico (PSA) ≤ 10 meses. Na triagem, todos os pacientes foram avaliados para exclusão de metástases com cintilografia óssea com tecnécio-99m e tomografia computadorizada (TC) da pelve, abdome, tórax e crânio. Todos os pacientes que não haviam sido castrados cirurgicamente receberam ADT continuamente durante o estudo. Setenta e três por cento (73%) dos pacientes receberam tratamento anterior de anti-androgênio de primeira geração; 69% dos pacientes receberam bicalutamida e 10% dos pacientes receberam flutamida. Corticoides sistêmicos não foram permitidos na inclusão do estudo. Os resultados de PSA foram cegados e não foram utilizados para descontinuação do tratamento. Os pacientes randomizados para ambos os braços deveriam continuar o tratamento até a progressão da doença definida pela revisão cega centralizada de imagem (BICR), início de um novo tratamento, toxicidade inaceitável ou retirada do paciente do estudo. Após confirmação por BICR do desenvolvimento de doença metastática à distância, os pacientes receberam como opção acetato de abiraterona para o primeiro tratamento subsequente após a descontinuação do tratamento no estudo.

As seguintes características demográficas e características basais da doença foram equilibradas entre os braços do tratamento. A mediana de idade foi de 74 anos (intervalo 48-97) e 26% dos pacientes tinham 80 anos de idade ou mais. A distribuição racial foi 66% caucasiana, 5,6% negra, 12% asiática e 0,2% outra.

Setenta e sete por cento (77%) dos pacientes em ambos os braços de tratamento teve cirurgia prévia ou radioterapia da próstata. A maioria dos pacientes apresentava uma pontuação Gleason de 7 ou superior (81%). Quinze por cento (15%) dos pacientes tinham linfonodos pélvicos < 2 cm na entrada no estudo. Todos os indivíduos envolvidos foram confirmados como não metastáticos por revisão centralizada cega de imagem e tinham um “performance status ECOG” (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1 no início do estudo.

A sobrevida livre de metástase (MFS) é definida como o tempo desde a randomização até o momento da primeira evidência de metástase óssea ou de partes moles à distância confirmado pelo BICR ou morte devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro. O tratamento com **ERLEADA®** aumentou significativamente o MFS. **ERLEADA®** diminuiu o risco de metástase à distância ou morte em 72%. A mediana de sobrevida livre de metástase para **ERLEADA®** foi de 41 meses e foi de 16 meses para o placebo (ver Figuras 1 e 2).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de metástase (MFS) no estudo 1

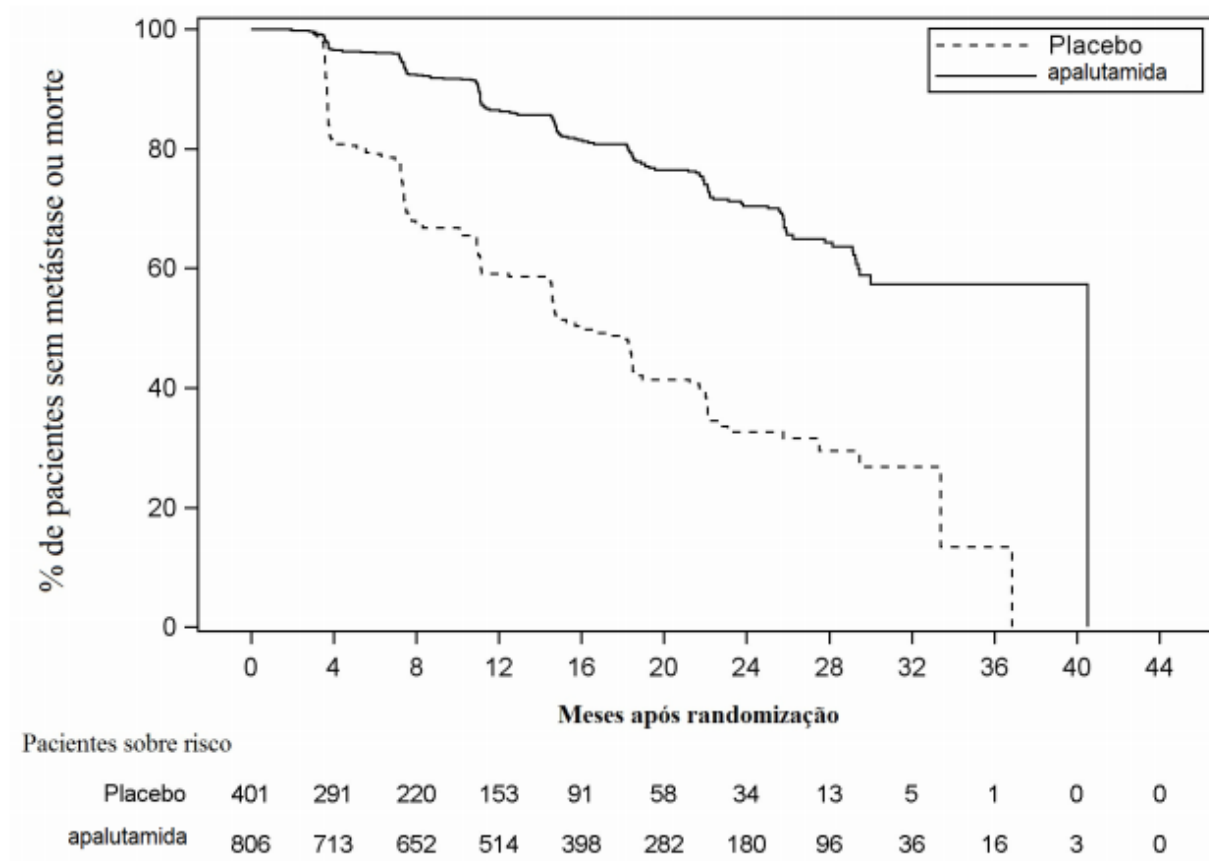
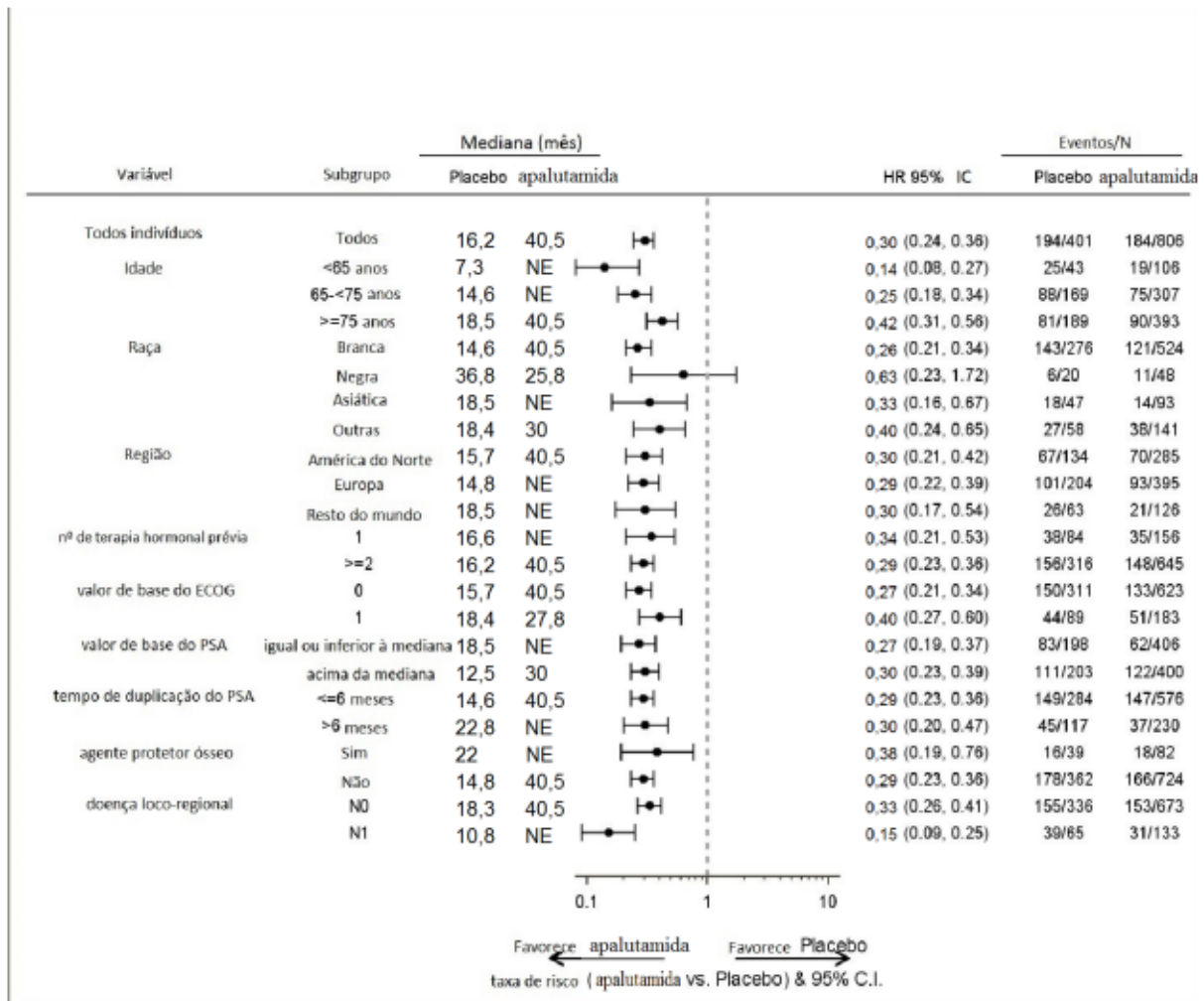


Figura 2: Sobrevida livre de metástases por subgrupos no estudo 1



Todos indivíduos = população de intenção de tratamento
 A análise não estratificada é apresentada na Figura 2

Os indivíduos tratados com **ERLEADA®** e ADT mostraram melhora significativa em relação aos tratados apenas com ADT para os seguintes desfechos secundários: tempo para metástases (TTM), sobrevida livre de progressão (PFS) e tempo para progressão sintomática. Além disso, a sobrevida global (OS) e o tempo para início da quimioterapia citotóxica também foram melhorados (ver Tabela 1).

Tabela 1: Resumo da Análise de Eficácia (Estudo ARN-509-003)

Desfecho	ERLEADA® (n=806) Mediana (meses)	Placebo (n=401) Mediana (meses)	HR (IC de 95%) p valor ¹
Sobrevida livre de metástase (MFS)	40,5	16,2	0,28 (0,23- 0,35) < 0,0001
Tempo para Metástase (TTM)	40,5	16,6	0,27 (0,22- 0,34) < 0,0001
Sobrevida livre de progressão (PFS)	40,5	14,7	0,29 (0,24- 0,36) < 0,0001
Tempo para progressão sintomática	NR	NR	0,45 (0,32- 0,63) < 0,0001 ²
Sobrevida Global (OS)	NR	39,0	0,70 (0,47- 1,04) 0,0742
Tempo para início da quimioterapia citotóxica	NR	NR	0,44 (0,29- 0,66) < 0,0001

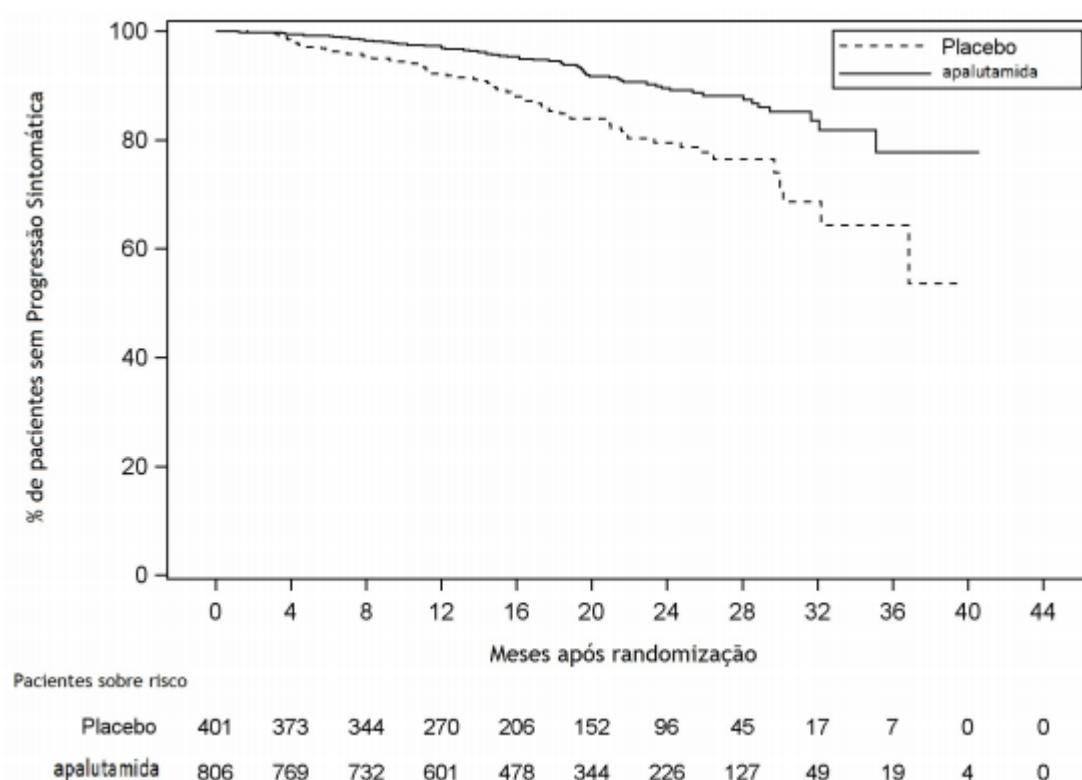
NR = Não alcançado

¹ p valor do teste log-rank estratificado

² Valor p real – 0,00000356; portanto, o limite de eficácia do tipo OBF de 0,00008 é cruzado na avaliação interina de progressão sintomática.

O tratamento com ERLEADA® diminuiu significativamente o risco de progressão sintomática em 55% em comparação com o placebo. O valor de p observado (0,00000356) cruzou o limite de eficácia de O'Brien-Fleming (OBF) ($p = 0,00008$) para significância (ver Tabela 1 e Figura 3).

Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier de tempo para progressão sintomática; População de intenção de tratamento no Estudo 1



A sobrevida global foi maior para ERLEADA® do que para placebo com uma relação de risco (HR) de 0,700 (IC de 95%: 0,472-1,038). O valor de p foi 0,0742 que não atingiu o valor pré-especificado para significância estatística. Trinta e nove por cento (39%) dos indivíduos tratados com ERLEADA® e 70% dos indivíduos tratados com placebo descontinuaram o tratamento no estudo. Uma maior proporção (80%) dos indivíduos tratados com placebo recebeu terapia subsequente em comparação com indivíduos tratados com ERLEADA® (56%). A Sobrevida livre de progressão secundária (PFS-2, definida como o tempo até a progressão da doença após a primeira terapia subsequente ou morte) foi maior para os indivíduos tratados com ERLEADA® em relação aos tratados com placebo (HR = 0,489; IC de 95%: 0,361-0,662; p <0,0001).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

A apalutamida é um inibidor seletivo de receptor de androgênio (AR), administrado por via oral, que se liga diretamente ao domínio de ligação do AR. A apalutamida impede a translocação nuclear do AR, inibe a ligação no DNA, impede a transcrição mediada por AR e não possui atividade agonista do receptor androgênico em estudos pré-clínicos. Em modelos de ratos com câncer de próstata, a administração de apalutamida causa diminuição da proliferação de células tumorais e aumento da apoptose levando a uma potente atividade antitumoral. O principal metabolito, a N-desmetil-apalutamida, exibiu um terço da atividade in vitro da apalutamida.

- Efeitos farmacodinâmicos

Efeito no intervalo QT / QTc e eletrofisiologia cardíaca O efeito da apalutamida 240 mg uma vez ao dia no intervalo QT foi avaliado em indivíduos com CPRC em um estudo QT dedicado. Não houve diferença maior que 20 ms na variação média do intervalo QT a partir da linha de base, com base no método de correção Fridericia, em todos os pontos no estado de equilíbrio.

Propriedades farmacocinéticas

Após a repetição das doses diárias, a exposição à apalutamida (C_{max} e área sob a curva [ASC]) aumentou de forma proporcional à dose em toda a faixa de doses de 30 a 480 mg. Após a administração de 240 mg uma vez por dia, o estado de equilíbrio de apalutamida foi alcançado após 4 semanas e a proporção média de acumulação foi aproximadamente 5 vezes em relação a uma dose única. No estado de equilíbrio, os valores médios (CV%) C_{max} e ASC para a apalutamida foram de 6 µg/mL (28%) e 100 µg.h/mL (32%), respectivamente. As flutuações diárias nas concentrações plasmáticas de apalutamida foram baixas, com uma relação média entre de pico até vale de 1,63. Foi observado um aumento na depuração aparente (CL/F) com dose repetida, provavelmente devido à indução do próprio metabolismo da apalutamida. No estado de equilíbrio, os valores médios (CV%) C_{max} e ASC para o principal metabolito ativo, N-desmetilapalutamida, foram de 5,9 µg/mL (18%) e 124 µg.h/mL (19%), respectivamente. N-desmetil-apalutamida é caracterizada por um perfil de concentração plana no tempo no estado de equilíbrio com uma relação média de pico até o vale de 1,27. A proporção média (CV%) do metabolito de ASC/fármaco-mãe para N-desmetil-apalutamida após administração de dose repetida foi de cerca de 1,3 (21%). Com base na exposição sistêmica, a potência relativa e as propriedades farmacocinéticas, a N-desmetil-apalutamida provavelmente contribuiu para a atividade clínica da apalutamida.

- Absorção

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

A administração de apalutamida em indivíduos saudáveis em condições de jejum e após uma refeição rica em gordura não resultou em mudanças clinicamente relevantes no C_{max} e ASC. O tempo mediano para atingir t_{max} foi atrasado cerca de 2 horas com alimentos (ver Figura 4) (vide “Posologia e Modo de Usar”).

- Distribuição

O volume aparente médio de distribuição no estado de equilíbrio da apalutamida é de cerca de 276 L. O volume de distribuição da apalutamida é maior do que o volume da água corporal total, indicando uma distribuição extravascular extensiva. A apalutamida e a N-desmetil-apalutamida são 96% e 95% ligadas a proteínas plasmáticas, respectivamente, e principalmente ligam-se a albumina sérica independente da concentração.

- Metabolismo

Após administração oral única de 240 mg de apalutamida marcada com ¹⁴C, a apalutamida, o metabolito ativo, a N-desmetil-apalutamida e um metabólito de ácido carboxílico inativo representaram a maioria da ¹⁴C-radioatividade no plasma, representando 45%, 44% e 3%, respectivamente, do total ¹⁴C-AUC.

O metabolismo é a principal via de eliminação da apalutamida. É metabolizado principalmente por CYP2C8 e CYP3A4 para formar N-desmetil-apalutamida. A apalutamida e a N-desmetil-apalutamida são ainda metabolizados para formar o metabólito de ácido carboxílico inativo pela carboxilesterase. A contribuição de CYP2C8 e CYP3A4 no metabolismo da apalutamida é estimada em 58% e 13% após a dose única, mas muda para 40% e 37%, respectivamente, no estado de equilíbrio.

- Eliminação

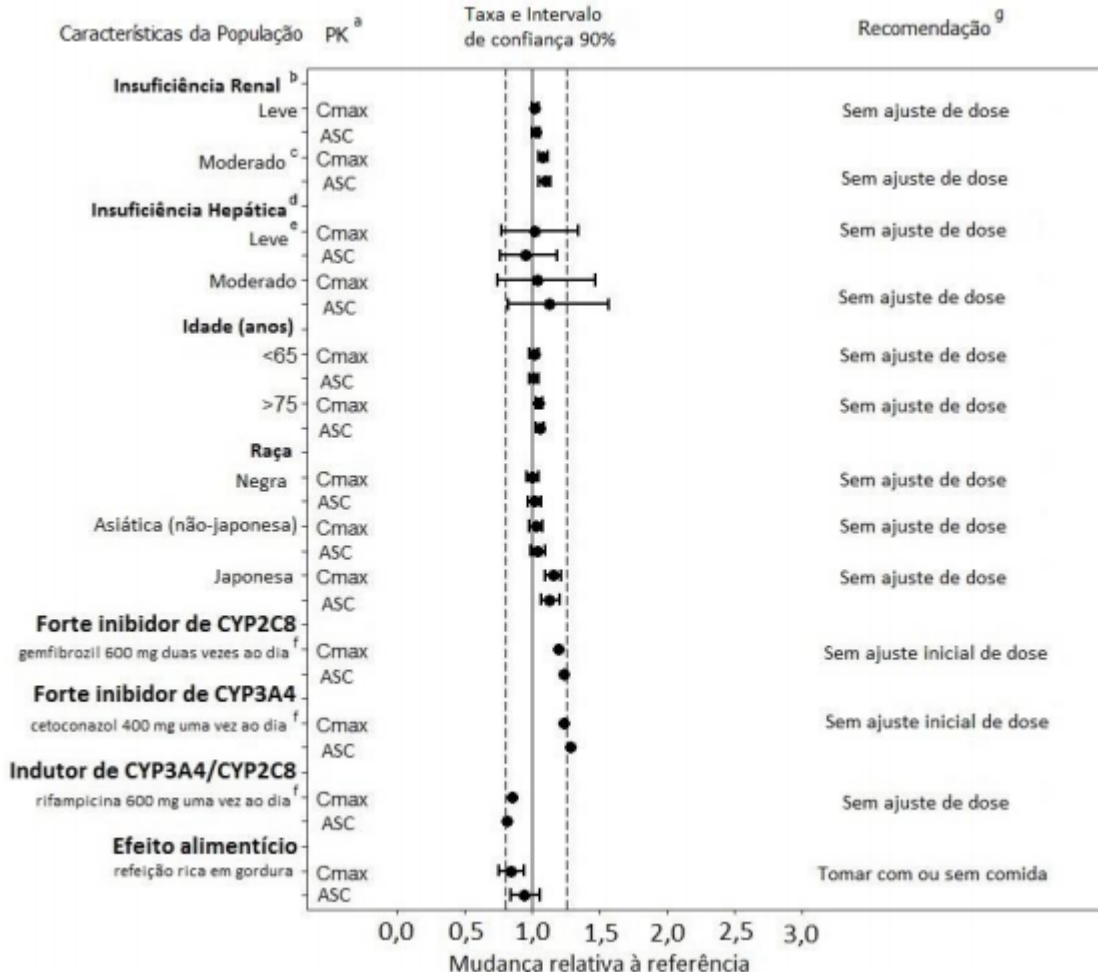
A apalutamida, principalmente sob a forma de metabólitos, é eliminada principalmente através da urina. Após uma única administração oral de apalutamida radiomarcada, 89% da radioatividade foi recuperada até 70 dias após a dose: 65% foi recuperado na urina (1,2% da dose como apalutamida inalterada e 2,7%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

O CL/F da apalutamida é 1,3 L/h após administração única e aumenta para 2,0 L/h no estado de equilíbrio após uma dose única diária. A meia-vida efetiva média para a apalutamida em indivíduos é de cerca de 3 dias no estado de equilíbrio.

- População especial

Os efeitos da insuficiência renal, insuficiência hepática, idade, raça e outros fatores extrínsecos na farmacocinética da apalutamida estão resumidos na Figura 4.

Figura 4: Efeitos de fatores intrínsecos/extrínsecos e outros medicamentos em ERLEADA®



- a) Os parâmetros de Farmacocinética (PK) (C_{max} e ASC) são para a apalutamida, exceto nos estudos de interação do fármaco, onde são para porções ativas (isto é, apalutamida não ligada + N-desmetil-apalutamida não ligada ajustada a potência)
- b) O grau de insuficiência renal foi determinado com base em eGFR utilizando a equação do estudo da modificação da dieta na doença renal (MDRD); normal (≥ 90 mL/min/ $1,73m^2$), leve (60-89 mL/min/ $1,73m^2$), moderada (30-59 mL/min/ $1,73m^2$)
- c) Os dados incluíram 2 indivíduos com insuficiência renal grave (≤ 29 mL/min/ $1,73m^2$)
- d) O grau de comprometimento hepático foi determinado com base na classificação Child-Pugh; leve (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B)
- e) Uma análise de PK da população demonstrou que a insuficiência hepática leve (com base nos critérios do Instituto Nacional do Câncer) não influencia a exposição da apalutamida
- f) Efeitos na PK no estado de equilíbrio de porções ativas com base em simulações
- g) Vide “Interações Medicamentosas” e “Posologia e Modo de Usar”

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da apalutamida e da N-desmethyl apalutamide em indivíduos com insuficiência renal leve (eGFR 60-89 mL/min/ $1,73m^2$) ou moderada (eGFR 30-59 mL/min/ $1,73m^2$), insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B), idade variando de 18 a 94 anos ou entre diferentes raças.

O efeito potencial de insuficiência renal grave ou doença renal terminal (eGFR ≤ 29 mL/min/ $1,73m^2$) não foi estabelecido devido a dados insuficientes. Os dados clínicos e farmacocinéticos não estão disponíveis para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C).

4. CONTRAINDICAÇÕES

ERLEADA™ é contraindicado em mulheres grávidas ou que podem engravidar (vide “Gravidez, aleitamento materno e fertilidade”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quedas e Fraturas

Quedas e fraturas ocorreram em pacientes que receberam **ERLEADA™**. Avalie o paciente quanto ao risco de fratura e queda. O monitoramento e acompanhamento de pacientes sob risco de fratura devem ser realizados de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas e deve ser considerado o uso de agentes protetores ósseos. No estudo 1, ocorreram quedas em 16% dos pacientes tratados com **ERLEADA™** em comparação com 9% dos pacientes tratados com placebo. As quedas não foram associadas à perda de consciência ou convulsão. As fraturas ocorreram em 12% dos pacientes tratados com **ERLEADA™** e em 7% dos pacientes tratados com placebo. Fraturas de grau 3-4 ocorreram em 3% dos pacientes tratados com **ERLEADA™** e em 1% dos pacientes tratados com placebo. O tempo mediano para o aparecimento da fratura foi de 314 dias (intervalo: 20 a 953 dias) para pacientes tratados com **ERLEADA™**. A avaliação da densidade óssea de rotina e o tratamento da osteoporose com agentes protetores ósseos não foram realizados no estudo do Estudo 1.

Convulsão

Descontinuar permanentemente **ERLEADA®** em pacientes que desenvolvem convulsão durante o tratamento. Ocorreram convulsões em 0,2% dos pacientes que receberam **ERLEADA®** em estudos clínicos. Nestes estudos, os pacientes com história de convulsão ou fatores predisponentes para convulsão foram excluídos. Em um estudo randomizado, Estudo 1, dois pacientes tratados com **ERLEADA®** experimentaram uma convulsão.

Não ocorreram convulsões em outros dois estudos envolvendo 145 pacientes. Não existe experiência clínica na readministração de **ERLEADA®** a pacientes que sofreram uma convulsão.

Informação não-clínica

- Carcinogenicidade e Mutagenicidade Estudos em animais a longo prazo não foram realizados para avaliar o potencial carcinogênico da apalutamida. A apalutamida não induziu mutações no teste de mutação reversa bacteriana (Ames) e não foi genotóxica no teste de aberração de cromossomo in vitro, no teste de micronúcleo de rato in vivo ou no teste in vivo de ratos Comet.

- Fertilidade

A fertilidade masculina provavelmente será prejudicada pelo tratamento com apalutamida com base em achados em estudos de toxicologia de dose repetida que foram consistentes com a atividade farmacológica da apalutamida. Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos machos (até 26 semanas) e cães (até 39 semanas), atrofia, aspermia/hipospermia, degeneração e/ou hiperplasia ou hipertrofia no sistema reprodutivo foram observadas em ≥ 25 mg/kg/dia em ratos (1,4 vezes a exposição humana baseada em ASC) e $\geq 2,5$ mg/kg/dia em cães (0,9 vezes a exposição humana com base na ASC).

Em um estudo de fertilidade em ratos machos, observou-se uma diminuição na concentração de esperma e motilidade, copulação e taxas de fertilidade (após acasalamento com fêmeas não tratadas) juntamente com pesos reduzidos das glândulas sexuais secundárias e epidídimo foram observados após 4 semanas na dose de ≥ 25 mg/kg/dia (aproximadamente igual à exposição humana com base na ASC). Os efeitos em ratos machos foram reversíveis após 8 semanas da última administração de apalutamida.

- Gravidez, aleitamento materno e fertilidade

ERLEADA® está contraindicado em mulheres que estão ou podem engravidar. Com base em seu mecanismo de ação, **ERLEADA®** pode causar dano fetal quando administrado durante a gravidez. Não há dados disponíveis com o uso de **ERLEADA®** durante a gravidez. Estudos de reprodução e desenvolvimento animal não foram realizados com **ERLEADA®**.

Categoria de gravidez C.

Este produto não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

- Contracepção

ERLEADA® pode ser prejudicial para um feto em desenvolvimento. Pacientes que mantém relações sexuais com parceiras mulheres de potencial reprodutivo devem usar um preservativo juntamente com outro método anticonceptivo altamente eficaz durante o tratamento e durante 3 meses após a última dose de **ERLEADA®** (vide “Gravidez, aleitamento materno e fertilidade”).

- Amamentação

Não há dados sobre a presença de apalutamida ou seus metabólitos no leite humano, sobre o efeito sobre o bebê amamentado ou sobre o efeito na produção de leite.

- Infertilidade

Com base em estudos em animais, **ERLEADA®** pode prejudicar a fertilidade em homens de potencial reprodutivo (vide “Informação não-clínica”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos de **ERLEADA®** sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Não é esperado que **ERLEADA®** afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que inibem CYP2C8

Em um estudo de interação medicamentosa, o C_{max} de apalutamida diminuiu em 21%, enquanto a ASC aumentou em 68% após a coadministração de **ERLEADA®** como uma dose única de 240 mg com gemfibrozil (forte inibidor da CYP2C8). As simulações sugerem que o gemfibrozil pode aumentar a C_{max} e ASC no estado de equilíbrio de apalutamida em 32% e 44%, respectivamente. Para as porções ativas (soma da apalutamida não ligada mais o metabólito ativo não ligado ajustado na potência), o C_{max} e o ASC no estado de equilíbrio podem aumentar em 19% e 23%, respectivamente (ver Figura 5). No entanto, não é necessário um ajuste da dose inicial, considere reduzir a dose **ERLEADA®** com base na tolerabilidade (vide “Posologia e Modo de Usar”). Não se espera que os inibidores leves ou moderados do CYP2C8 afetem a exposição da apalutamida.

Medicamentos que inibem CYP3A4

Em um estudo de interação medicamentosa, o C_{max} da apalutamida diminuiu 22%, enquanto a ASC foi semelhante após a coadministração de **ERLEADA®** como uma dose única de 240 mg com itraconazol (forte inibidor da CYP3A4). As simulações sugerem que o cetoconazol (forte inibidor da CYP3A4) pode aumentar o C_{max} e o ASC no estado de equilíbrio da apalutamida em 38% e 51%, respectivamente. Para as porções ativas, o C_{max} e a ASC no estado de equilíbrio podem aumentar em 23% e 28%, respectivamente (ver Figura 5). No entanto, não é necessário um ajuste da dose inicial, considere reduzir a dose de **ERLEADA®** com base na tolerabilidade (vide “Posologia e Modo de Usar - Ajustes de dose”). Não se espera que os inibidores leves ou moderados da CYP3A4 afetem a exposição da apalutamida.

Medicamentos que Induzem CYP3A4 ou CYP2C8

Os efeitos dos indutores de CYP3A4 ou CYP2C8 na farmacocinética da apalutamida não foram avaliados in vivo. As simulações sugerem que a rifampicina (indutores forte da CYP3A4 e moderado da CYP2C8) pode diminuir o C_{max} e ASC no estado de equilíbrio de apalutamida em 25% e 34%, respectivamente. Para as porções ativas, o C_{max} e o ASC no estado de equilíbrio podem diminuir 15% e 19%, respectivamente (ver Figura 5).

Agentes de redução de ácido

A apalutamida não é ionizável sob condições de pH fisiológicas relevantes, portanto, não se espera que os agentes de redução de ácido (por exemplo, inibidor da bomba de prótons, antagonista do receptor de H₂, antiácido) afetem a solubilidade e a biodisponibilidade da apalutamida.

Medicamentos que afetam os transportadores

In vitro, a apalutamida e o seu metabólito N-desmetil-apalutamida são substratos para P-gp, mas não BCRP, OATP1B1 e OATP1B3. Como a apalutamida é completamente absorvida após a administração oral, P-gp não limita a absorção de apalutamida e, portanto, não se espera que a inibição ou a indução de P-gp afetem a biodisponibilidade da apalutamida.

Efeito de ERLEADA® em Enzimas Metabolizadoras de Medicamentos

Estudos in vitro mostraram que a apalutamida e a N-desmetil-apalutamida são indutores moderados a fortes de CYP3A4 e CYP2B6, são inibidores moderados de CYP2B6 e CYP2C8 e inibidores fracos de CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Apalutamida e N-desmetil-apalutamida não afetam CYP1A2 e CYP2D6 em concentrações terapeuticamente relevantes.

Em seres humanos, **ERLEADA®** é um forte indutor de CYP3A4 e CYP2C19, e um indutor fraco de CYP2C9. Em um estudo de interação medicamentosa usando uma abordagem de coquetel, a coadministração de **ERLEADA®** com doses orais únicas de substratos CYP sensíveis resultou em uma diminuição de 92% no ASC do midazolam (substrato da CYP3A4), diminuição de 85% no ASC do omeprazol (substrato da CYP2C19) e 46% de diminuição no ASC de S-warfarina (substrato da CYP2C9). **ERLEADA®** não causou alterações clinicamente significativas na exposição ao substrato CYP2C8 (ver Figura 5). O uso concomitante de **ERLEADA®** com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP3A4, CYP2C19 ou CYP2C9 pode resultar em menor exposição a esses medicamentos. A substituição destes medicamentos é recomendada quando possível ou avalie a perda de eficácia se a medicação continuar. Se administrado com varfarina, monitore a Relação Normalizada Internacional (INR) durante o tratamento **ERLEADA®**.

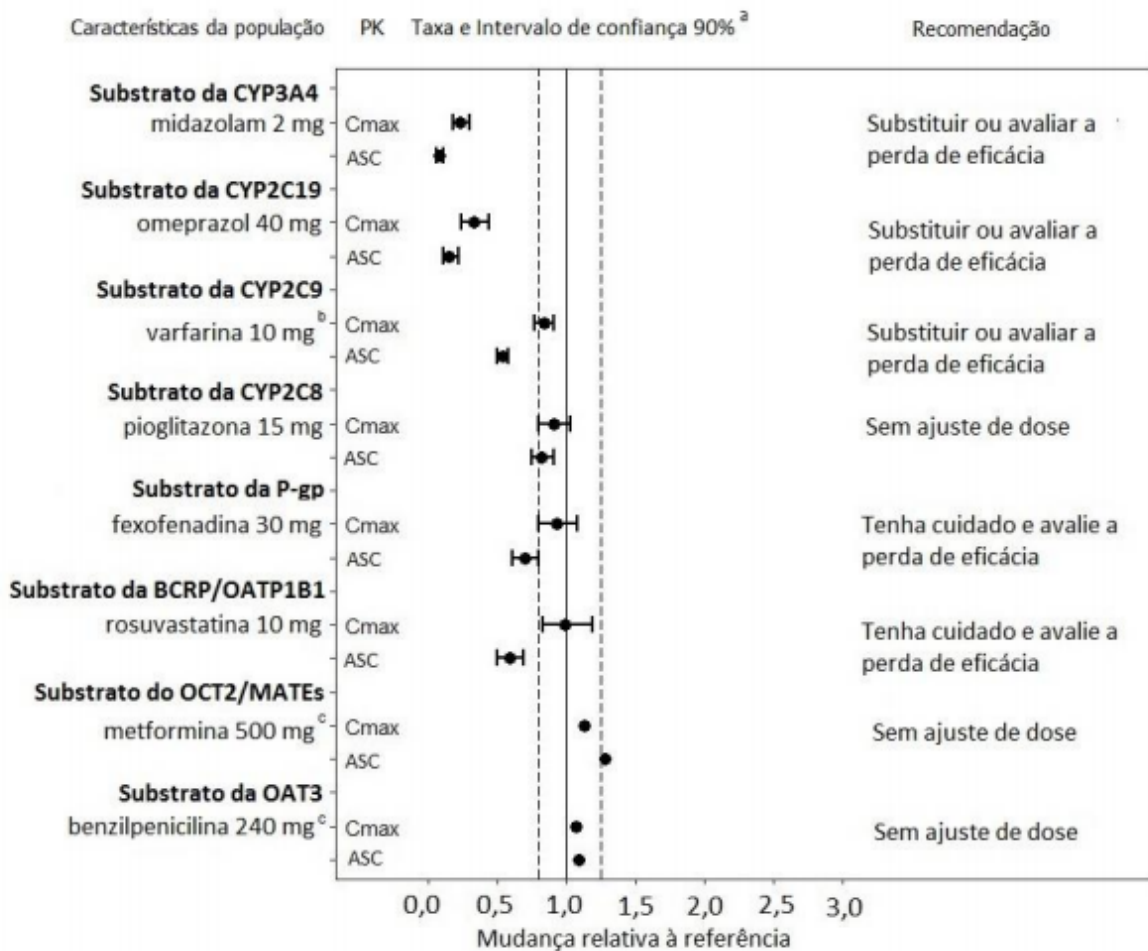
A indução de CYP3A4 pela apalutamida sugere que UDP-glucuronosil transferase (UGT) também pode ser induzida por ativação do receptor de pregnano X nuclear (PXR). A administração concomitante de **ERLEADA®** com medicamentos que são substratos de UGT pode resultar em menor exposição a esses medicamentos. Tenha cuidado se substratos de UGT forem coadministrados com **ERLEADA®** e avalie a perda de eficácia

Efeito da apalutamida em Proteínas Transportadoras de medicamentos

A apalutamida demonstrou ser um indutor fraco de P-glicoproteína (P-gp), proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) e polipéptido de transporte de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1) clinicamente. Um estudo de interação medicamentosa usando uma abordagem de coquetel mostrou que a coadministração de **ERLEADA®** com doses orais únicas de substratos transportadores sensíveis resultou em uma diminuição de 30% no ASC de fexofenadina (substrato da P-gp) e 41% de diminuição no ASC de rosuvastatina (substrato da BCRP/OATP1B1), mas não teve impacto no C_{max} (ver Figura 5). O uso concomitante de **ERLEADA®** com medicamentos que são substratos de P-gp, BCRP ou OATP1B1 pode resultar em menor exposição desses medicamentos. Tenha cuidado se os substratos de P-gp, BCRP ou OATP1B1 forem coadministrados com **ERLEADA®** e avalie a perda de eficácia se a medicação for continuada.

Com base em dados in vitro, a inibição do transportador de cátions orgânico 2 (OCT2), o transportador de ânions orgânicos 3 (OAT3) e as extrusões de multidroga e toxinas (MATEs) pela apalutamida e seu metabolito N-desmetil-apalutamida não podem ser excluídos. Não foi observada inibição in vitro do transportador aniônico orgânico 1 (OAT1). As simulações sugerem que a apalutamida não causa alterações clinicamente significativas na exposição à metformina (substrato da OCT2/MATEs) e benzilpenicilina (substrato da OAT3) (ver Figura 5).

Figura 5: Efeitos de ERLEADA® em outros medicamentos



- a) combinação/sem combinação
- b) S-varfarina foi medido no estudo
- c) baseado em simulações

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ERLEADA® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) em sua embalagem original. Não descartar o agente dissecante. Proteger da luz e da umidade. Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Guarde-o em sua embalagem original. Válido por 6 semanas após aberto.

Aspecto físico

Os comprimidos revestidos de ERLEADA® 60 mg são amarelados a verde acinzentados, de forma oblonga com marcação "AR 60" de um lado do comprimido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de **ERLEADA®** é 240 mg (quatro comprimidos revestidos de 60 mg) administrados via oral uma vez ao dia. Os comprimidos revestidos devem ser deglutidos inteiros. **ERLEADA®** pode ser tomado com ou sem comida. Os pacientes também devem receber um análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) concomitantemente ou devem ter uma orquiectomia bilateral.

Ajustes de dose

Se um paciente apresentar uma toxicidade \geq grau 3 ou um efeito adverso intolerável, suspenda a dose até que os sintomas melhorem para \leq Grau 1 ou grau original, então retome com a mesma dose ou uma dose reduzida (180 mg ou 120 mg), se necessário.

Dose (s) esquecida (s)

Se o paciente esquecer uma dose, esta deve ser tomada o mais cedo possível no mesmo dia com retorno ao horário normal no dia seguinte. O paciente não deve tomar comprimidos extras para compensar a dose perdida.

População especial

Pediátrico (17 anos de idade e menor)

A segurança e eficácia de **ERLEADA®** em crianças não foram avaliadas.

Não há uso relevante de **ERLEADA®** em pacientes pediátricos com idade igual ou inferior a 17 anos.

Não é recomendado o uso de apalutamida nesta população.

Idosos (65 anos de idade e mais velhos) Dos 803 pacientes que receberam **ERLEADA®** no Estudo 1 (ARN-509-003), 88% dos indivíduos tinham 65 anos ou mais e 26% tinham 80 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais em segurança e eficácia entre esses indivíduos e indivíduos mais jovens.

Insuficiência renal

Não foi realizado um estudo de comprometimento renal dedicado para **ERLEADA®**. Com base na análise farmacocinética da população utilizando dados de estudos clínicos em indivíduos com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) e indivíduos saudáveis, não houve diferença significativa na exposição sistêmica em indivíduos com insuficiência renal leve a moderada pré-existente (taxa estimada de filtração glomerular [eGFR] entre 30 a 89 mL/min/1,73 m²) em comparação com indivíduos com função renal normal basal (eGFR \geq 90 mL/min/1,73m²). Não é necessário um ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada [ver 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** - Propriedades farmacocinéticas]. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal terminal (eGFR \leq 29 mL/min/1,73m²) [ver 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** - Propriedades farmacocinéticas].

Não é recomendado o uso de apalutamida nesta população.

Insuficiência hepática

Um estudo dedicado de comprometimento hepático comparou a exposição sistêmica de apalutamida e N-desmethylapalutamide em indivíduos com insuficiência hepática leve ou moderada basal (Child-Pugh Classe A ou B, respectivamente) versus controles saudáveis com função hepática normal. A exposição sistêmica da apalutamida e da N-desmetil-apalutamida foi semelhante em indivíduos com insuficiência hepática basal leve ou moderada em comparação com indivíduos com função hepática normal.

Não é necessário um ajuste de dosagem para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada basal [ver 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas]. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C) [ver 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** - Propriedades farmacocinéticas].

Não é recomendado o uso de apalutamida nesta população.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, são apresentadas reações adversas. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados como razoavelmente associados ao uso de apalutamida com base na avaliação abrangente da informação de eventos adversos disponíveis. Uma relação causal com a apalutamida não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, pelos ensaios clínicos serem conduzidos em condições amplamente variáveis, as taxas de reação adversas observadas nos ensaios clínicos de um fármaco não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

O estudo 1, estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico clínico, recrutou indivíduos recrutados que tinham câncer de próstata resistente à castração não metastático. Neste estudo, os indivíduos receberam **ERLEADA™** em uma dose de 240 mg por dia em combinação com terapia de privação de andrógenos (ADT) no braço de tratamento e placebo com ADT no braço de controle.

As reações adversas mais comuns (15%) relatadas no estudo clínico randomizado que ocorreu mais comumente (> 2%) no braço **ERLEADA™** foram fadiga, erupção cutânea, peso diminuído, artralgia e queda.

No total, 8 pacientes (1%) que foram tratados com **ERLEADA™** morreram devido a reações adversas. As razões para a morte foram infecção (n = 4), infarto do miocárdio (n = 3) e hemorragia cerebral (n = 1). Um paciente (0,3%) tratado com placebo morreu de uma reação adversa de parada cardiorrespiratória (n = 1). Reações adversas levando à interrupção ou redução da dose de **ERLEADA™** ocorreram em 33% dos pacientes; os mais comuns (> 1%) foram erupção cutânea, diarreia, fadiga, náusea, vômito, hipertensão e hematúria.

As interrupções devido a eventos adversos foram relatadas para 11% dos indivíduos tratados com **ERLEADA™** e 7% dos indivíduos tratados com placebo. Não houve diferenças estatisticamente significativas observadas na alteração da análise basal da Avaliação Funcional da Terapia do Câncer-Próstata (FACT-P) para a pontuação total ou qualquer uma das subescalas entre indivíduos em **ERLEADA™** adicionado ao ADT versus placebo com ADT. No momento da análise, 61% dos indivíduos ainda estavam em **ERLEADA™** e 30% dos indivíduos ainda estavam em placebo.

Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de seriedade:

Muito comum	($\geq 1/10$)
Comum (frequente)	($\geq 1/100, < 1/10$)
Incomum (não frequente)	($\geq 1/1000, < 1/100$)
Rara	($\geq 1/10000, < 1/1000$)

Tabela 2: Reações adversas identificadas em estudos clínicos

Classe do Sistema ou Órgão	Reação adversa e frequência
Distúrbios endócrinos	Comum: hipotireoidismo ^a
Distúrbios do metabolismo e de nutrição	Muito comum: diminuição do apetite, edema periférico Comum: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: convulsão
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Muito comum: erupção cutânea* Comum: prurido
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Muito comum: fratura**, artralgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum: fadiga
Investigações	Muito comum: Perda de peso
Lesões, envenenamento e complicações de processos	Muito comum: queda
Distúrbios vasculares	Muito comum: hipertensão, ondas de calor
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum: diarreia, náusea

* Inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea generalizada, urticária, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea macular, conjutivite, eritema multiforme, erupção cutânea papular, esfoliação da pele, erupção cutânea genital, erupção cutânea eritematosa, estomatite, erupção relacionada à droga, ulceração bucal, erupção cutânea pustular, erupção cutânea vesicular bolha, pápula, penfigoide, erosão da pele

** Inclui fratura da costela, fratura da vértebra lombar, fratura da compressão espinhal, fratura espinhal, fratura do pé, fratura do quadril, fratura do úmero, fratura de vértebra torácica, fratura do membro superior, fratura sacro, fratura da mão, fratura do púbis, fratura de acetabulimia, fratura de tornozelo, fratura de compressão, fratura de cartilagem costal, fratura de ossos faciais, menor fratura de osso, fratura osteoporótica, fratura do punho, fratura de avulsão, fratura de fíbula, fratura de cóccix, fratura pélvica, fratura de rádio, fratura esternal, fratura de estresse, fratura traumática, fratura vertebral cervical, fratura do colo do fêmur, fratura da tíbia.

a) Inclui hipotireoidismo, hormônio estimulante da tiróide no sangue aumentado, tiroxina diminuída, tireoidite auto-imune, diminuição livre de tiroxina, triiodotironina diminuída.

Reações adversas clinicamente significativas adicionais que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes tratados com **ERLEADA™** incluíram hipotireoidismo (8,1% versus 2% com placebo), prurido (6,2% versus 2% com placebo), doença cardíaca isquêmica (3,7% versus 2% com placebo) e insuficiência cardíaca (2,2% versus 1% com placebo). Anormalidades laboratoriais que ocorreram em $\geq 15\%$ dos pacientes, e mais frequentemente ($> 5\%$) no braço **ERLEADA™** em comparação com placebo foram: anemia, leucopenia, linfopenia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia e hiperpotassemia.

Erupção cutânea

No Estudo 1, a erupção cutânea associada à **ERLEADA™** foi mais comumente descrita como macular ou maculopapular. Foram notificados eventos adversos de erupção cutânea para 24% dos pacientes tratados com **ERLEADA™** versus 5,5% dos pacientes tratados com placebo. As erupções cutâneas de grau 3 (definidas como cobrindo $> 30\%$ da área de superfície corporal [BSA]) foram relatadas com tratamento **ERLEADA™** (5,2%) versus placebo (0,3%). Não houve eventos relatados de necrólise epidérmica tóxica (TEN) ou síndrome de StevensJohnson (SJS).

O início da erupção cutânea ocorreu em uma mediana de 82 dias do tratamento com **ERLEADA™** e foi resolvido dentro de uma mediana de 60 dias desde o início da erupção cutânea para 81% dos pacientes. Os medicamentos utilizados incluíam corticosteroides tópicos, corticosteroides sistêmicos e anti-histamínicos orais. Entre os pacientes com erupção cutânea, a interrupção da dose ocorreu em 28% e a redução da dose ocorreu em 12% (vide “Posologia e Modo de Usar – Ajustes de dose”). A erupção cutânea ocorreu em aproximadamente metade dos pacientes que foram tratados novamente, sem reações alérgicas graves. A erupção cutânea levou à descontinuação do tratamento **ERLEADA™** em 9% dos pacientes que apresentaram erupção cutânea.

Quedas e fraturas

No Estudo 1, a fração foi relatada para 11,7% dos pacientes tratados com **ERLEADA™** e 6,5% dos pacientes tratados com placebo. Metade dos pacientes experimentou uma queda dentro de 7 dias antes do evento de fratura em ambos os grupos de tratamento. As quedas foram relatadas para 15,6% dos pacientes tratados com **ERLEADA™** versus 9,0% dos pacientes tratados com placebo. Avalie os pacientes quanto ao risco de fratura e queda. Monitore e oriente pacientes com risco de fraturas de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas e considere o uso de agentes inibidores da reabsorção óssea.

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo foi relatado para 8,1% dos pacientes tratados com **ERLEADA™** e 2,0% dos pacientes tratados com placebo com base em avaliações de hormônio estimulante da tireoide (TSH) a cada 4 meses. Não houve eventos adversos de grau 3 ou 4. O hipotireoidismo ocorreu em 28% dos pacientes que já recebiam terapia de reposição da tireoide no braço **ERLEADA™** e em 5,9% dos pacientes no grupo placebo. Em pacientes que não recebiam terapia de reposição da tiroide, ocorreu hipotireoidismo em 5,7% dos pacientes tratados com **ERLEADA™** e em 0,8% dos pacientes tratados com placebo. A terapia de reposição da tireoide, quando indicado clinicamente, deve ser iniciada ou ajustada pela dose (vide “Interações medicamentosas – Efeito de **ERLEADA™** em enzimas metabolizadoras de medicamentos”).

Anormalidades laboratoriais

No Estudo 1, observou-se hipercolesterolemia em 6,1% dos indivíduos tratados com **ERLEADA™** e 1,5% dos pacientes tratados com placebo. A hipertrigliceridemia foi observada em 3,5% dos pacientes tratados com **ERLEADA™** e 0,8% dos pacientes tratados com placebo.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existe um antídoto específico conhecido para a sobredosagem de apalutamida. Não foram observadas toxicidades limitantes de dose a 480 mg por dia (o dobro da dose diária recomendada). É aconselhável entrar em contato com um centro de controle de intoxicação para obter as últimas recomendações para o gerenciamento de uma overdose.

Tratamento

No caso de uma sobredosagem, a administração de **ERLEADA®** deve ser interrompida, realize medidas gerais de suporte até a toxicidade clínica diminuir ou ser resolvida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/03/2019.



CCDS 1805

VPS 02