

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ERLEADA de manera segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de ERLEADA.

ERLEADA™ (apalutamide) tabletas, para uso oral

Aprobación inicial de los EE. UU.: 2018

### INDICACIONES Y USO

ERLEADA es un inhibidor de los receptores de andrógenos que se indica para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración. (1)

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral de 240 mg de ERLEADA (cuatro tabletas de 60 mg) una vez al día. Las tabletas se deben tragar enteras. ERLEADA se puede tomar con o sin alimentos. (2.1)

Los pacientes también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) concurrentemente o se les debe haber practicado una orquiectomía bilateral. (2.1)

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Tabletas: 60 mg (3)

### CONTRAINDICACIONES

Embarazo (4, 8.1)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se presentaron caídas y fracturas en el 16 % y el 12 % de los pacientes que recibieron ERLEADA, respectivamente. Evalúe el riesgo de sufrir caídas y fracturas del paciente y trate a los pacientes con agentes dirigidos al hueso según las pautas establecidas. (5.1)

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO\*

- INDICACIONES Y USO
- POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
  - Dosis recomendada
  - Modificación de la dosis
- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
- CONTRAINDICACIONES
- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
  - Caídas y fracturas
  - Convulsiones
- REACCIONES ADVERSAS
  - Experiencia del ensayo clínico
- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
  - Efecto de otros medicamentos en ERLEADA
  - Efecto de ERLEADA en otros medicamentos
- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
  - Embarazo
  - Lactancia

## ERLEADA™ (apalutamide) tabletas

- Se presentaron convulsiones en 0.2 % de los pacientes que recibieron ERLEADA. Discontinúe permanentemente ERLEADA en los pacientes que desarrollan convulsiones durante el tratamiento. (5.2)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) son fatiga, hipertensión, sarpullido, diarrea, náuseas, disminución de peso, artralgia, caídas, sofocos, falta de apetito, fractura y edema periférico. (6.1)

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

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Mujeres y hombres con capacidad reproductiva: aconseje a los hombres con parejas mujeres con capacidad reproductiva usar anticonceptivos efectivos. (8.3)

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

Revisado: 02/2018

- Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- SOBREDOSIS
- DESCRIPCIÓN
- FARMACOLOGÍA CLÍNICA
  - Mecanismo de acción
  - Farmacodinámica
  - Farmacocinética
- TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
  - Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad
- ESTUDIOS CLÍNICOS
- PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
- INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

\*Las secciones o subsecciones que se omitieron en la información completa de prescripción no se mencionan en la lista.

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

### 1 INDICACIONES Y USO

ERLEADA se indica para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (NM-CRPC).

### 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de ERLEADA es 240 mg (cuatro tabletas de 60 mg) administrada por vía oral una vez al día. Las tabletas se deben tragar enteras. ERLEADA se puede tomar con o sin alimentos.

Los pacientes también deben recibir una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) análoga concurrentemente o se les debe haber practicado una orquiectomía bilateral.

#### 2.2 Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad mayor o igual al grado 3 o un efecto secundario intolerable, mantenga la dosis hasta que los síntomas mejoren a un nivel menor o igual al grado 1 o grado original. Luego, se puede volver a la misma dosis o a una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si corresponde.

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Tabletas (60 mg): tabletas ovaladas recubiertas con un tono amarillo claro a verde grisáceo, con una marca que indica "AR 60" en un lado.

### 4 CONTRAINDICACIONES

#### Embarazo

ERLEADA puede causar daño fetal y una posible pérdida de embarazo [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Caídas y fracturas

Se presentaron caídas y fracturas en pacientes que recibieron ERLEADA. Evalúe el riesgo de sufrir caídas y fracturas del paciente. Monitoree y maneje a los pacientes con riesgos de fracturas según las pautas de tratamiento establecidas y considere el uso de agentes dirigidos al hueso.

En un estudio aleatorizado (SPARTAN), ocurrieron caídas en el 16 % de los pacientes bajo tratamiento con ERLEADA, en comparación con el 9 % de los pacientes que recibieron el placebo. Las caídas no se asociaron con la pérdida de consciencia o convulsiones. Las fracturas se presentaron en 12 % de los pacientes bajo tratamiento con ERLEADA y en 7 % de los pacientes que recibieron el placebo. Las fracturas de grado 3-4 se presentaron en 3 % de los pacientes bajo tratamiento con ERLEADA y en 1 % de los pacientes que recibieron el placebo. El tiempo mediano del inicio de las fracturas fue de 314 días (rango: 20 a 953 días) para pacientes bajo tratamiento con ERLEADA. No se realizaron evaluaciones de densidad ósea de rutina ni tratamiento para osteoporosis con agentes dirigidos al hueso en el estudio SPARTAN.

#### 5.2 Convulsiones

Se presentaron convulsiones en pacientes que reciben ERLEADA. Discontinúe permanentemente ERLEADA en los pacientes que desarrollan convulsiones durante el tratamiento. Se desconoce si los medicamentos antiepilépticos previenen las convulsiones con ERLEADA. Advierta a los pacientes sobre el riesgo de desarrollar convulsiones al recibir ERLEADA y sobre los peligros de participar en actividades donde la repentina pérdida de consciencia puede causar daños a ellos mismos o a otros.

En un estudio aleatorio (SPARTAN), dos pacientes (0.2 %) tratados con ERLEADA sufrieron convulsiones. Las convulsiones se presentaron entre los 354 y los 475 días después del inicio de ERLEADA. No se presentaron convulsiones en pacientes que recibieron placebo. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones, factores que predisponen a experimentar convulsiones o que recibían medicamentos sobre los que se desconoce la disminución del umbral convulsivo o medicamentos que inducen a convulsiones. No hay experiencia clínica sobre volver a administrar ERLEADA a pacientes que hayan sufrido convulsiones.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes tópicos se analizan en más detalles en otras secciones de la etiqueta:

- Caídas y fracturas [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].
- Convulsiones [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

### 6.1 Experiencia del ensayo clínico

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy distintas, las tasas de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas que se observan en la práctica.

SPARTAN, un estudio clínico, aleatorio (2:1), doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, inscribió a pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (NM-CRPC). En este estudio, los pacientes recibieron una dosis diaria de 240 mg de ERLEADA o un placebo. Todos los pacientes del estudio SPARTAN recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) concomitante o ya habían tenido una orquiectomía bilateral. La duración mediana de la exposición fue de 16.9 meses (rango: 0.1 a 42 meses) en pacientes que recibían ERLEADA y 11.2 meses (rango: 0.1 a 37 meses) en pacientes que recibían placebo.

En general, 8 pacientes (1 %) que recibieron tratamiento con ERLEADA murieron a causa de las reacciones adversas. Las causas de muerte fueron infección (n=4), infarto de miocardio (n=3) y hemorragia cerebral (n=1). Un paciente (0.3 %) tratado con placebo murió de una reacción adversa de paro cardiopulmonar (n=1). Se suspendió ERLEADA debido a reacciones adversas en 11 % de los pacientes, más comúnmente debido a sarpullido (3 %). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción o reducción de dosis de ERLEADA se presentaron en 33 % de los pacientes. Las más comunes (>1 %) fueron sarpullido, diarrea, fatiga, náuseas, vómitos, hipertensión y hematuria. Se presentaron reacciones adversas graves en 25 % de los pacientes tratados con ERLEADA y en 23 % de los pacientes que recibían placebo. Las reacciones adversas graves más comunes (>2 %) fueron fracturas (3 %) en el grupo de ERLEADA y retención urinaria (4 %) en el grupo de placebo.

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

**Tabla 1: Reacciones adversas en SPARTAN**

Clase de sistema u órgano	ERLEADA N=803		Placebo N=398	
	Todos los grados	Grado 3-4	Todos los grados	Grado 3-4
Reacción adversa	%	%	%	%
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b>				
Fatiga <sup>1,4</sup>	39	1	28	0.3
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Artralgia <sup>4</sup>	16	0	8	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Sarpullido <sup>2</sup>	24	5	6	0.3
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Falta de apetito <sup>5</sup>	12	0.1	9	0
Edema periférico <sup>6</sup>	11	0	9	0
<b>Lesiones, envenenamiento y complicaciones procedimentales</b>				
Caída <sup>4</sup>	16	2	9	0.8
Fractura <sup>3</sup>	12	3	7	0.8
<b>Investigaciones</b>				
Disminución de peso <sup>4</sup>	16	1	6	0.3

## Trastornos vasculares

Hipertensión	25	14	20	12
Sofocos	14	0	9	0

## Trastornos gastrointestinales

Diarrea	20	1	15	0.5
Náuseas	18	0	16	0

<sup>1</sup> Incluye fatiga y astenia

<sup>2</sup> Incluye sarpullido, sarpullido maculopapular, sarpullido generalizado, urticaria, sarpullido con picazón, sarpullido macular, conjuntivitis, eritema multiforme, sarpullido papular, exfoliación de la piel, sarpullido genital, sarpullido eritematoso, estomatitis, erupción por medicamentos, úlceras bucales, sarpullido pustular, ampollas, pápulas, penfigoide, erosión cutánea y sarpullido vesicular.

<sup>3</sup> Incluye fractura de costilla, fractura vertebral lumbar, fractura vertebral por compresión, fractura de columna, fractura de pie, fractura de cadera, fractura del húmero, fractura vertebral torácica, fractura de miembros superiores, fractura de sacro, fractura de mano, fractura púbrica, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por compresión, fractura de cartílago costal, fractura del hueso facial, fractura de miembros inferiores, fractura osteoporótica, fractura de muñeca, fractura por avulsión, fractura del peroné, fractura de coxis, fractura pélvica, fractura de radio, fractura costal, fractura por estrés, fractura traumática, fractura de vértebra cervical, fractura del cuello femoral y fractura de tibia.

<sup>4</sup> No existen las definiciones de grado 4 para estas reacciones.

<sup>5</sup> Incluye trastornos de apetito, falta de apetito, saciedad precoz e hipofagia.

<sup>6</sup> Incluye edema periférico, edema generalizado, edema, edema genital, edema del pene, inflamación periférica, edema escrotal, linfedema, inflamación y edema localizado.

Se presentaron reacciones adicionales clínicamente relevantes en 2 % o más de los pacientes tratados con ERLEADA. Entre estas reacciones podemos mencionar hipotiroidismo (8.1 % en comparación con 2 % en el grupo de placebo), prurito (6.2 % en comparación con 2 % en el grupo de placebo), enfermedad cardíaca isquémica (3.7 % en comparación con 2 % en el grupo de placebo) e insuficiencia cardíaca (2.2 % en comparación con el 1 % en el grupo de placebo).

**Tabla 2: Anormalidades de análisis de laboratorio que se presentaron en ≥15 % de los pacientes tratados con ERLEADA y con mayor incidencia que en el grupo de placebo (diferencia entre los grupos de >5 % en todos los grados) en SPARTAN**

Anormalidades de laboratorio	ERLEADA N=803		Placebo N=398	
	Todos los grados	Grado 3-4	Todos los grados	Grado 3-4
	%	%	%	%
<b>Hematología</b>				
Anemia	70	0.4	64	0.5
Leucopenia	47	0.3	29	0
Linfopenia	41	2	21	2
<b>Química</b>				
Hipercolesterolemia <sup>1</sup>	76	0.1	46	0
Hiperglucemia <sup>1</sup>	70	2	59	1
Hipertrigliceridemia <sup>1</sup>	67	2	49	0.8
Hipercalcemia	32	2	22	0.5

<sup>1</sup> No refleja los valores en ayunas

## Sarpullido

En SPARTAN, el sarpullido asociado con ERLEADA se describió más comúnmente como macular o maculopapular. Las reacciones adversas de sarpullido se informaron en 24 % de los pacientes bajo tratamiento con ERLEADA en comparación con el 6 % de los pacientes que recibieron placebo. Los sarpullidos de grado 3 (que se definen como la cobertura de >30 % del área de la superficie del cuerpo [BSA, por sus siglas en inglés]) se informaron en el tratamiento con ERLEADA (5 %) en comparación con el tratamiento con placebo (0.3 %).

El inicio del sarpullido se presentó a una mediana de 82 días de tratamiento de ERLEADA. El sarpullido se resolvió en el 81 % de los pacientes dentro de una mediana de 60 días (rango: 2 a 709 días) desde el inicio del sarpullido. Cuatro (4 %) de los pacientes tratados con ERLEADA recibieron corticosteroides sistémicos para el tratamiento del sarpullido. El sarpullido reapareció en aproximadamente la mitad de los pacientes que se volvieron a exponer a ERLEADA.

## Hipotiroidismo

Se informó hipotiroidismo en 8 % de los pacientes bajo tratamiento con ERLEADA y en 2 % de los pacientes que recibieron el placebo según las evaluaciones de hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) cada 4 meses. La TSH elevada se presentó en 25 % de los pacientes bajo tratamiento con

ERLEADA y en 7 % de los pacientes que recibieron el placebo. La mediana de inicio fue el día 113. No se presentaron reacciones adversas de grado 3 o 4. La terapia de reemplazo de hormona tiroidea se inició en el 7 % de los pacientes bajo tratamiento con ERLEADA. La terapia de reemplazo de hormona tiroidea, cuando se indicó clínicamente, se debe iniciar o se debe ajustar su dosis [consulte *Interacciones farmacológicas (7.2)*].

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Efecto de otros medicamentos en ERLEADA

#### Inhibidores fuertes de CYP2C8 o inhibidores de CYP3A4

Se espera que la administración conjunta de un inhibidor fuerte de CYP2C8 o un inhibidor de CYP3A4 aumente la exposición en estado estable de los metabolitos activos (la suma de apalutamide ilimitado más N-desmethyl-apalutamide ilimitado con potencia ajustada). No se necesita un ajuste inicial de dosis; sin embargo, reduzca la dosis de ERLEADA según la tolerabilidad [consulte *Posología y forma de administración (2.2)*]. Se espera que los inhibidores suaves o moderados de CYP2C8 o CYP3A4 no afecten la exposición a apalutamide.

### 7.2 Efecto de ERLEADA en otros medicamentos

#### Sustratos de UGT, CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19

ERLEADA es un inductor fuerte de CYP3A4 y CYP2C19, y un inductor débil de CYP2C9 en humanos. El uso concomitante de ERLEADA con medicamentos que se metabolizan principalmente mediante CYP3A4, CYP2C19 o CYP2C9 puede provocar una exposición reducida a estos medicamentos. Se recomienda la sustitución de estos medicamentos cuando sea posible o la evaluación de la pérdida de actividad si se continúa con el medicamento. La administración concomitante de ERLEADA con medicamentos que son sustratos de UDP-glucuronil transferasa (UGT, por sus siglas en inglés) puede provocar una mayor exposición. Tenga cuidado si los sustratos de UGT se deben administrar conjuntamente con ERLEADA y evalúe la pérdida de actividad [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

#### Sustratos de P-gp, BCRP o OATP1B1

Se demostró que apalutamide es un inductor débil de glucoproteína P (P-gp, por sus siglas en inglés), proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y polipéptido 1B1 de transporte de anión orgánico (OATP1B1) clínicamente. En estado estable, apalutamide redujo la exposición plasmática a fexofenadine (un sustrato de P-gp) y rosuvastatin (un sustrato de BCRP/OATP1B1). El uso concomitante de ERLEADA con medicamentos que son sustratos de P-gp, BCRP o OATP1B1 puede provocar una exposición reducida a estos medicamentos. Tenga cuidado si los sustratos de P-gp, BCRP o OATP1B1 se deben administrar conjuntamente con ERLEADA y evalúe la pérdida de actividad si se continúa con el medicamento [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de los riesgos

ERLEADA está contraindicado para usar en mujeres embarazadas porque el medicamento puede causar daño fetal y una posible pérdida de embarazo. ERLEADA no se indica para usar en mujeres, por lo que no se realizaron estudios de toxicidad para el desarrollo embrionario y fetal con apalutamide. No hay datos humanos sobre el uso de ERLEADA en mujeres embarazadas. Según su mecanismo de acción, ERLEADA puede provocar daño fetal cuando se administra durante el embarazo.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de los riesgos

ERLEADA no se indica para usar en mujeres. No existen datos acerca de la presencia de apalutamide o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el niño lactante ni de los efectos en la producción de leche.

### 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

#### Anticoncepción

##### Hombres

Según el mecanismo de acción y los hallazgos de un estudio de reproducción animal, aconseje a los hombres que tengan sexo con parejas mujeres con capacidad reproductiva usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de ERLEADA [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

#### Infertilidad

##### Hombres

Según estudios de animales, ERLEADA puede perjudicar la fertilidad de hombres con capacidad reproductiva [consulte *Toxicología no clínica (13.1)*].

### 8.4 Uso pediátrico

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

## 8.5 Uso geriátrico

De los 803 pacientes que recibieron ERLEADA en SPARTAN, el 87 % de los pacientes tenía 65 años o más y el 49 % tenía 75 años o más. Las reacciones adversas de grado 3-4 se presentaron en el 46 % (323/697) de los pacientes de 65 años o más y en el 51 % (197/391) de los pacientes de 75 años o más bajo tratamiento con ERLEADA en comparación con el 35 % (124/355) de los pacientes de 65 años o más y en el 37 % (70/187) de los pacientes de 75 años o más bajo tratamiento con placebo. No se observaron diferencias generales en la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

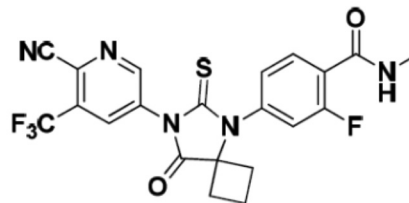
## 10 SOBREDOSIS

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de apalutamide. En el caso de sobredosis, suspenda ERLEADA, tome medidas de apoyo generales hasta que se disminuya o resuelva la toxicidad clínica.

## 11 DESCRIPCIÓN

Apalutamide, el ingrediente activo de ERLEADA, es un inhibidor del receptor de andrógenos. El nombre químico es (4-[7-(6-Cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide). Apalutamide es un polvo de color blanco a amarillo claro. Apalutamide es prácticamente insoluble en medio acuoso en una amplia variedad de valores de pH.

El peso molecular es 477.44 y la fórmula molecular es C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. La fórmula estructural es:



ERLEADA (apalutamide) se suministra como tabletas recubiertas para administración por vía oral con 60 mg de apalutamide. Los ingredientes inactivos del núcleo de la tableta son: sílica anhidra coloidal, croscarmelosa sódica, succinato acetato hidroxipropilado de metilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silicificada.

El acabado de las tabletas se realizó con una película protectora comercialmente disponible que está formada por los siguientes excipientes: óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

Apalutamide es un inhibidor del receptor de andrógenos (AR, por sus siglas en inglés) que se une directamente al dominio de unión al ligando de AR. Apalutamide inhibe la translocación nuclear de AR, inhibe la unión de ADN e impide la transcripción mediada por AR. N-desmethyl apalutamide, un metabolito principal, es un inhibidor menos potente de AR y mostró un tercio de actividad de apalutamide en un ensayo de reportero de transcripción in vitro. La administración de apalutamide provocó una disminución en la proliferación de las células tumorales y un aumento en la apoptosis que causó un menor volumen del tumor en modelos de ratones transgénicos de cáncer de próstata.

### 12.2 Farmacodinámica

#### Electrofisiología cardíaca

El efecto de 240 mg de apalutamide una vez al día en el intervalo QTc se evaluó en un estudio abierto, no controlado, multicéntrico, de un solo grupo dedicado al estudio de QT en 45 pacientes con CRPC. La mediana máxima del cambio de QTcF del inicio fue de 12.4 ms (CI superior del 90 % de 2 lados: 16.0 ms). Un análisis de exposición de QT indicó un aumento dependiente de concentración en QTcF para apalutamide y su metabolito activo.

### 12.3 Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de apalutamide se presentan como la media [desviación estándar (SD, por sus siglas en inglés)], salvo que se especifique lo contrario. La C<sub>máx</sub> y el área bajo la curva de concentración (AUC, por sus siglas en inglés) de apalutamide aumentaron proporcionalmente luego de la repetición de la dosis diaria de 30 a 480 mg (0.125 a 2 veces la dosis recomendada). Luego de la administración de la dosis recomendada, el estado estable de apalutamide se alcanzó luego de 4 semanas. La proporción de acumulación media fue de aproximadamente 5 veces. La C<sub>máx</sub> de apalutamide fue de 6.0 mcg/mL (1.7) y el AUC fue de 100 mcg•h/mL (32) en estado estable. Las fluctuaciones diarias de las

concentraciones plasmáticas de apalutamide fueron bajas, con una media de pico al punto más bajo de 1.63. Se observó un aumento en la eliminación aparente (CL/F) con la repetición de dosis, probablemente debido a la inducción del metabolismo propio de apalutamide. Es probable que el efecto de autoinducción haya alcanzado su máximo en la dosis recomendada debido a que la exposición de apalutamide en el rango de 30 a 480 mg es proporcional a la dosis.

La  $C_{\text{máx}}$  del principal metabolito activo N-desmethyl apalutamide fue de 5.9 mcg/mL (1.0) y el AUC fue de 124 mcg•h/mL (23) en estado estable después de la dosis recomendada. N-desmethyl apalutamide se caracterizó por presentar un perfil plano de concentración-tiempo en estado estable con una proporción media de pico al punto más bajo de 1.27. La proporción media del metabolito/medicamento principal del AUC para N-desmethyl apalutamide luego de la administración repetida de dosis fue de 1.3. Según la exposición sistémica, la potencia relativa y las propiedades farmacocinéticas, es probable que N-desmethyl apalutamide haya contribuido a la actividad clínica de apalutamide.

#### Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta mediana fue de aproximadamente 100 %. El tiempo medio para lograr el pico de concentración plasmática ( $t_{\text{máx}}$ ) fue de 2 horas (rango: 1 a 5 horas).

#### Efecto de alimentos

La administración de apalutamide a sujetos sanos en condiciones de ayuno y luego de una comida rica en grasas (aproximadamente 500 a 600 calorías grasas, 250 calorías de carbohidratos y 150 calorías de proteínas) no provocó cambios clínicamente relevantes en  $C_{\text{máx}}$  y AUC. El tiempo medio para lograr el  $t_{\text{máx}}$  se demoró aproximadamente 2 horas con los alimentos.

#### Distribución

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

Apalutamide fue 96 % y N-desmethyl apalutamide fue 95 % ligado a las proteínas plasmáticas sin dependencia en la concentración.

#### Eliminación

La CL/D de apalutamide fue de 1.3 L/h después de una dosis única y aumentó a 2.0 L/h en estado estable después de una dosis diaria, probablemente debido a la autoinducción de CYP3A4. La semivida efectiva de apalutamide en pacientes fue de aproximadamente 3 días en estado estable.

#### Metabolismo

El metabolismo es la ruta principal de eliminación de apalutamide. Apalutamide se metaboliza principalmente mediante CYP2C8 y CYP3A4 para formar el metabolito activo, N-desmethyl apalutamide. La contribución de CYP2C8 y CYP3A4 en el metabolismo de apalutamide se estima en 58 % y 13 % luego de la dosis única, pero cambia a 40 % y 37 %, respectivamente, en estado estable.

Apalutamide representó 45 % y N-desmethyl apalutamide representó el 44 % del AUC total de la administración única por vía oral de 240 mg de apalutamide radiomarcado.

#### Excreción

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

#### Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de apalutamide o N-desmethyl apalutamide según la edad (18-94 años), la raza (negros, asiáticos no japoneses, japoneses), la insuficiencia renal leve a moderada (eGFR 30-89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, estimado por la modificación de la dieta en la ecuación de enfermedad renal [MDRD, por sus siglas en inglés]) o la falla hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B).

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave, la insuficiencia renal terminal (eGFR  $\leq$ 29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, MDRD) o la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) en la farmacocinética de apalutamide.

#### Interacción farmacológica

##### Efectos de otros medicamentos en ERLEADA

##### Inhibidores fuertes de CYP2C8

La  $C_{\text{máx}}$  de apalutamide disminuyó un 21 %, mientras que el AUC aumentó en 68 % luego de la coadministración de ERLEADA como dosis única de 240 con gemfibrozil (un inhibidor fuerte de CYP2C8). Se espera que gemfibrozil aumente la  $C_{\text{máx}}$  de apalutamide en estado estable en un 32 % y el AUC en un 44 %. Para los metabolitos activos (la suma de apalutamide ilimitado más N-desmethyl-apalutamide ilimitado con potencia ajustada), se espera un aumento de  $C_{\text{máx}}$  en estado estable de 19 % y de AUC en 23 %.

#### Inhibidores fuertes de CYP3A4

La  $C_{\text{máx}}$  de apalutamide disminuyó un 22 % y el AUC fue similar luego de la coadministración de ERLEADA como dosis única de 240 g con itraconazole (un inhibidor fuerte de CYP3A4). Se espera que el ketoconazole (un inhibidor fuerte de CYP3A4) aumente el AUC de la dosis única de apalutamide en un 24 %, pero que no afecte la  $C_{\text{máx}}$ . Se espera que ketoconazole aumente la  $C_{\text{máx}}$  de apalutamide en estado estable en un 38 % y el AUC en un 51 %. Para los metabolitos activos, se espera un aumento de  $C_{\text{máx}}$  en estado estable de 23 % y de AUC en 28 %.

#### Inductores de CYP3A4/CYP2C8

Se espera que rifampin (un inductor fuerte de CYP3A4 y moderado de CYP2C8) aumente la  $C_{\text{máx}}$  de apalutamide en estado estable en un 25 % y el AUC en un 34 %. Para los metabolitos activos, se espera una disminución de  $C_{\text{máx}}$  en estado estable de 15 % y de AUC de 19 %.

#### Agentes de reducción de ácidos

Apalutamide no es ionizable bajo condiciones de pH fisiológico relevantes, por lo tanto, no se espera que los agentes de reducción de ácidos (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonista receptor de H<sub>2</sub>, antiácido) afecten la solubilidad y biodisponibilidad de apalutamide.

#### Vehículos que afectan el medicamento

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

#### Efecto de ERLEADA en otros medicamentos

##### Sustratos de CYP

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

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

##### Sustratos de P-gp, BCRP o OATP1B1

La coadministración de ERLEADA con dosis únicas por vía oral de sustratos de transporte provocó una disminución de 30 % en el AUC de fexofenadine (un sustrato de P-gp) y un aumento del 41 % en el AUC de rosuvastatin (un sustrato de BCRP/OATP1B1), pero no afectó la  $C_{\text{máx}}$ .

##### Sustratos de UGT

Apalutamide puede inducir UGT. La administración concomitante de ERLEADA con medicamentos que son sustratos de UGT puede provocar una menor exposición a estos medicamentos.

##### Sustratos de OCT2, OAT1, OAT3 y MATE

In vitro, apalutamide y N-desmethyl apalutamide inhiben la transportadora del catión orgánico 2 (OCT2), la transportadora de aniones orgánicos 3 (OAT3) y la multidroga y toxina de extrusión (MATE), pero no inhiben la transportadora orgánica de aniones 1. No se espera que apalutamide provoque cambios clínicamente significativos en la exposición a un sustrato de OAT3.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de apalutamide. Apalutamide no induce mutaciones en el ensayo de mutación bacteriana reversa (Ames) y no fue genotóxico en el ensayo de aberración cromosómica in vitro, en el ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratas ni en el ensayo cometa in vivo de ratas.

En estudios de repetición de dosis en ratas (de hasta 26 semanas) y perros (de hasta 39 semanas) machos, se observó atrofia de la glándula prostática y vesícula seminal, aspermia/hipospermia, degeneración tubular, hiperplasia o hipertrofia de las células intersticiales en el sistema reproductivo luego de administrar una dosis  $\geq$ 25 mg/kg/día en ratas (1.4 veces la exposición humana según el AUC) y  $\geq$ 2.5 mg/kg/día en perros (0.9 veces la exposición humana según el AUC).

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se observó una disminución en la concentración espermática y motilidad, mayor morfología espermática anormal, menores tasas de copulación y fertilidad (luego del emparejamiento con hembras sin tratamiento), peso reducido de las glándulas sexuales secundarias y epidídimo luego de 4 semanas de recibir una dosis  $\geq 25$  mg/kg/día (0.8 veces la exposición humana según el AUC). Se observó una cantidad reducida de fetos vivos debido a una mayor pérdida previa o posterior a la implantación luego de la administración durante 4 semanas de 150 mg/kg/día (5.7 veces la exposición humana según el AUC). Los efectos en las ratas macho fueron reversibles luego de 8 semanas desde la última administración de apalutamide.

#### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

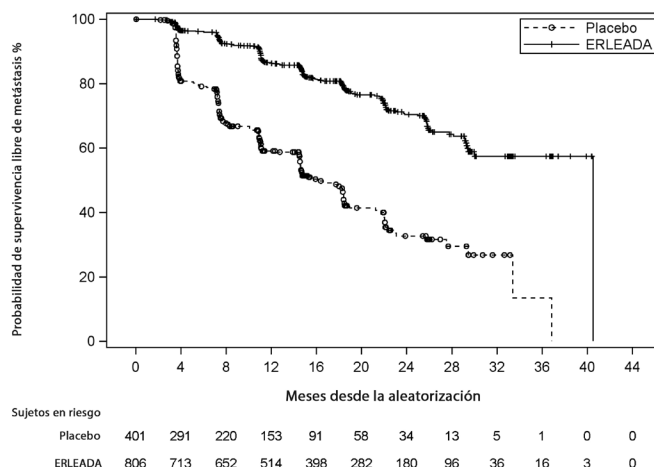
SPARTAN (NCT01946204) fue un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (2:1), con control de placebo en el que se aleatorizaron (2:1) 1207 pacientes con NM-CRPC para recibir ERLEADA por vía oral en una dosis de 240 mg una vez al día (N=806) o un placebo una vez al día (N=401). Todos los pacientes del ensayo SPARTAN recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) concomitante o ya habían tenido una orquiectomía bilateral. Los pacientes se estratificaron según el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) (PSADT, por sus siglas en inglés), el uso de agentes de conservación del hueso y la enfermedad locorregional. Se requirió a los pacientes que tengan un PSADT  $\leq 10$  y la confirmación de enfermedad no metastásica mediante una revisión central independiente y a ciegas (BICR, por sus siglas en inglés). Los resultados de PSA se cegaron y no se usaron para la discontinuación del tratamiento. Los pacientes que se aleatorizaron en los grupos discontinuaron el tratamiento por el progreso radiográfico de la enfermedad confirmado por BICR, progreso exclusivamente locorregional, inicio de un tratamiento nuevo, toxicidad inaceptable o abandono.

Los siguientes grupos demográficos de pacientes y características de enfermedades iniciales se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La edad promedio fue de 74 años (rango de 48-97) y 26 % de los pacientes tenían 80 años o más. La distribución racial fue de 66 % caucásicos, 12 % asiáticos y 6 % negros. El setenta y tres por ciento (73 %) de los pacientes en ambos grupos de tratamiento habían tenido cirugía o radioterapia de próstata previas. La mayoría de los pacientes tenía un puntaje de Gleason de 7 o mayor (78 %). Quince por ciento (15 %) de los pacientes tenía ganglios linfáticos pélvicos de  $< 2$  cm al inicio del estudio. Setenta y tres por ciento (73 %) de los pacientes recibió tratamiento previo con un antiandrógeno. Sesenta y nueve por ciento (69 %) de los pacientes recibió bicalutamide y diez por ciento (10 %) de los pacientes recibió flutamide. Todos los pacientes tenían un puntaje de 0 o 1 según la escala de Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) al inicio del estudio. Entre los pacientes que discontinuaron el tratamiento (N=279 para placebo y N=314 para ERLEADA), una mayor parte (80 %) de los pacientes bajo tratamiento con placebo recibieron terapia posterior, en comparación con los pacientes bajo tratamiento con ERLEADA (56 %). La progresión exclusivamente locorregional se informó en el 2 % del total de los pacientes.

La principal medida de resultado de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de metástasis (MFS, por sus siglas en inglés), que se define como el tiempo entre la aleatorización y la primera evidencia de metástasis distante confirmada por BICR (que se define como nuevas lesiones de tejido blando u óseas, o como ganglios linfáticos inflamados por encima de la bifurcación ilíaca, o muerte debido a cualquier causa, lo que sea que ocurra primero). Los criterios de valoración de eficacia adicionales fueron el tiempo que transcurre hasta la presencia de metástasis (TTM, por sus siglas en inglés) y la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés), que también incluye la progresión locorregional, el tiempo que transcurre hasta la progresión sintomática y la supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés).

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la MFS en los pacientes aleatorizados que recibieron ERLEADA en comparación con los pacientes aleatorizados que recibieron placebo. Se observaron resultados coherentes en los subgrupos de pacientes, lo que incluye PSADT ( $\leq 6$  meses  $> 6$  meses), el uso previo de un agente de conservación del hueso (sí o no) y la enfermedad locorregional (N0 o N1). El principal resultado de eficacia se respaldó con mejoras estadísticamente significativas en TTM, PFS y tiempo hasta la progresión sintomática. Los datos de supervivencia general (OS) no estaban completos al momento del análisis de MFS final (24 % de la cantidad requerida de eventos). Los resultados de eficacia en MFS, TTM y PFS de SPARTAN se resumen en la Figura 1 y Tabla 3.

**Figura 1: Curva de supervivencia libre de metástasis (MFS) de Kaplan-Meier en SPARTAN**



**Tabla 3: Resultados de eficacia según evaluación BICR (SPARTAN)**

Criterio de valoración	Cantidad de casos (%)		Mediana [Meses (95 % IC)]		HR (95 % IC) valor p (prueba de rango logarítmico) <sup>1</sup>
	ERLEADA (N=806)	Placebo (N=401)	ERLEADA	Placebo	
Supervivencia libre de metástasis	184 (23 %)	194 (48 %)	40.51 (NE, NE)	16.20 (14.59, 18.40)	0.28 (0.23, 0.35) <0.0001
Tiempo que transcurre hasta la presencia de metástasis	175 (22 %)	191 (48 %)	40.51 (NE, NE)	16.59 (14.59, 18.46)	0.27 (0.22, 0.34) <0.0001
Supervivencia libre de progresión	200 (25 %)	204 (51 %)	40.51 (NE, NE)	14.72 (14.49, 18.37)	0.29 (0.24, 0.36) <0.0001

<sup>1</sup> Todos los análisis se estratificaron según el tiempo de duplicación del PSA, el uso de un agente de conservación del hueso y el estado de enfermedad locorregional. NE=no estimable

#### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Las tabletas recubiertas de 60 mg de ERLEADA (apalutamide) son de color amarillo claro a verde grisáceo, de forma alargada y con una marca que indica "AR 60" en un lado. Las tabletas de 60 mg de ERLEADA están disponibles en frascos de 120 tabletas. Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice.

Número NDC 59676-600-12

##### Almacenamiento y manipulación

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

Almacenar en el empaque original. No desechar el desecante. Proteger de la luz y humedad.

#### 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

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

##### Caídas y fracturas

- Informe a los pacientes que ERLEADA se asocia con una mayor incidencia de caídas y fracturas [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

##### Convulsiones

- Informe a los pacientes que ERLEADA se asocia con un mayor riesgo de convulsiones. Analice las condiciones que pueden predisponer las convulsiones y los medicamentos que pueden disminuir el umbral convulsivo. Advierta a los pacientes sobre el riesgo de participar en actividades donde la repentina pérdida de consciencia puede causar daños a ellos mismos o a otros. Informe a los pacientes que deben comunicarse con su proveedor de atención médica de inmediato si sufren una convulsión [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Sarpullido

- Informe a los pacientes que ERLEADA se asocia con la aparición de sarpullidos y que deben comunicarse con su proveedor de atención médica si desarrollan un sarpullido [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Posología y forma de administración

- Informe a los pacientes que reciben una terapia con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) concomitante que deben mantener este tratamiento durante el desarrollo del tratamiento con ERLEADA.
- Indique a los pacientes que deben tomar la dosis a la misma hora todos los días (una vez al día). ERLEADA se puede tomar con o sin alimentos. Cada tableta se debe tragar entera.
- Informe a los pacientes que en el caso de omisión de una dosis diaria de ERLEADA, deben tomar la dosis normal lo antes posible en el mismo día y volver al cronograma normal el día siguiente. El paciente no debe tomar tabletas adicionales para compensar la dosis omitida [*consulte Posología y forma de administración (2.1)*].

Toxicidad embriofetal

- Informe a los pacientes que ERLEADA puede dañar al feto en desarrollo. Aconseje a los hombres que tengan sexo con parejas mujeres con capacidad reproductiva usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de ERLEADA. Aconseje a los pacientes hombres que usen un preservativo si tiene sexo con una mujer embarazada [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

Infertilidad

- Advierta a los pacientes hombres que ERLEADA puede perjudicar la fertilidad y que no deben donar espermatozoides durante la terapia y por 3 meses después de la última dosis de ERLEADA [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Fabricado por:  
Janssen Ortho LLC  
Gurabo, PR 00778

Fabricado para:  
Janssen Products, LP  
Horsham, PA 19044

© 2018 Janssen Pharmaceutical Companies

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**ERLEADA™ (er lee'dah)**  
**(apalutamide)**  
**Tabletas**

**¿Qué es ERLEADA?**

ERLEADA es un medicamento con receta que se usa para tratar el cáncer de próstata que no se ha diseminado a otras partes del cuerpo y que ya no responde a los tratamientos médicos o quirúrgicos que disminuyen la testosterona.

Se desconoce si ERLEADA es seguro o efectivo en niños.

**No tome ERLEADA si:**

- Está embarazada o planea quedar embarazada: ERLEADA puede dañar a su bebé nonato.
- Es mujer: ERLEADA no se indica para usar en mujeres.

**Antes de recibir ERLEADA, comuníquelo a su proveedor de atención médica todas sus enfermedades, incluso si usted:**

- Tiene antecedentes de convulsiones, daño cerebral, accidente cerebrovascular o tumor cerebral.
- Tiene una pareja que está embarazada o planea quedar embarazada. Los hombres sexualmente activos con una mujer embarazada deben usar un preservativo durante el tratamiento con ERLEADA y por 3 meses después de este. Si su pareja sexual puede embarazarse, se debe usar un método de control de natalidad (anticonceptivo) durante el tratamiento y por 3 meses después de este. Hable con su proveedor de atención médica si tiene preguntas sobre el control de natalidad.

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

No debe iniciar ni suspender medicamentos antes de hablar con el proveedor de atención médica que le recetó ERLEADA.

Conozca los medicamentos que toma. Conserve una lista de estos para mostrarle a su proveedor de atención médica y farmacéutico cuando compre un medicamento nuevo.

**¿Cómo debo tomar ERLEADA?**

- Tome ERLEADA exactamente como se lo indica su proveedor de atención médica.
- Tome la dosis recetada de ERLEADA 1 vez al día, a la misma hora todos los días.
- Tome ERLEADA con o sin alimentos.
- Trague la tableta entera de ERLEADA.
- Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis si es necesario.
- No deje de tomar la dosis recetada de ERLEADA sin hablar antes con su proveedor de atención médica.
- Si omite una dosis de ERLEADA, tome la dosis normal lo antes posible en el mismo día. Vuelva a su régimen normal al día siguiente. No debe tomar tabletas adicionales para compensar la dosis que omitió.
- Debe comenzar o continuar con una terapia de análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con ERLEADA, salvo que se haya sometido a una cirugía para disminuir la cantidad de testosterona en su cuerpo (castración quirúrgica).
- Si toma ERLEADA de más, llame a su proveedor de atención médica o vaya a la sala de emergencia del hospital más cercano.
- Es posible que su proveedor de atención médica realice análisis de sangre para monitorear los efectos secundarios.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ERLEADA?****ERLEADA puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluye:**

- **Caídas y fracturas.** El tratamiento con ERLEADA puede causar debilidad ósea y muscular y puede aumentar el riesgo de sufrir caídas y fracturas. Se han presentado caídas y fracturas en las personas que recibían el tratamiento con ERLEADA. Las caídas no se asociaron con la pérdida de consciencia (desmayos) ni convulsiones. Su proveedor de atención médica vigilará el riesgo de caídas y fracturas durante el tratamiento con ERLEADA.
- **Convulsiones.** Si toma ERLEADA, puede correr riesgo de sufrir convulsiones. Debe evitar las actividades donde la repentina pérdida de consciencia puede causar daños graves a otras personas o a usted mismo. Comuníquese a su proveedor de atención médica de inmediato si sufre de una pérdida de consciencia o convulsión. Su proveedor de atención médica interrumpirá el tratamiento con ERLEADA si sufre una convulsión durante este.

**Los efectos secundarios más frecuentes de ERLEADA incluyen los siguientes:**

- cansancio agudo
- presión arterial alta
- sarpullido
- diarrea
- náuseas
- falta de apetito
- pérdida de peso
- dolor articular
- caídas
- sofocos
- lesión ósea (fractura)
- inflamación en manos, tobillos o pies

ERLEADA puede causar problemas de fertilidad en hombres, lo que puede afectar la capacidad de concebir hijos. Hable con su proveedor de atención médica si tiene inquietudes sobre fertilidad. **No** done esperma durante el tratamiento con ERLEADA y por 3 meses después de la última dosis de ERLEADA.

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

Comuníquese con su médico para que le brinde asesoría médica acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

**¿Cómo debo almacenar ERLEADA?**

- Almacene ERLEADA a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).
- Almacene ERLEADA en el empaque original.
- El frasco de ERLEADA contiene un paquete desecante para que su medicamento se mantenga seco (lo protege de la humedad). No deseche (descarte) el desecante.
- Proteja ERLEADA de la luz y humedad.

**Mantenga ERLEADA y todos los medicamentos fuera del alcance de niños.****Información general acerca del uso seguro y efectivo de ERLEADA.**

En ocasiones, los medicamentos se prescriben para otras finalidades fuera de las que se mencionan en el folleto de Información para el paciente. No use ERLEADA para una afección para la que no se recetó. No le dé ERLEADA a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Esto puede dañarlos.

Si desea obtener más información, hable con su proveedor de atención médica. Puede solicitar información destinada a profesionales de la salud acerca de ERLEADA a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico.

**¿Cuáles son los ingredientes de ERLEADA?****Ingrediente activo:**

apalutamide

**Ingredientes inactivos:**

silica anhídrica coloidal, croscarmelosa sódica, succinato acetato hidroxipropilado de metilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silicificada. La película protectora contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

**Fabricado por:** Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

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

© 2018 Janssen Pharmaceutical Companies

Para obtener más información, comuníquese con Janssen Products, LP llamando al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o visite el sitio web [www.erleada.com](http://www.erleada.com).