ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 60 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de apalutamida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Erleada é indicado:

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

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

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

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal

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

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

Compromisso hepático

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

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

População pediátrica

Não existe utilização relevante da apalutamida na população pediátrica.

Modo de administração

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

Tomar Erleada com bebidas não gaseificadas ou alimentos moles

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

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

Administração por meio de sonda de alimentação nasogástrica

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Convulsões

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

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

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

Quedas e fraturas

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

Doença cardíaca isquémica e perturbações cerebrovasculares isquémicas

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

Utilização concomitante com outros medicamentos

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

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

Doença cardiovascular recente

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

Terapia de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT

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

Reações Adversas Cutâneas Graves (SCARs)

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

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

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

Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

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

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Potencial para outros medicamentos afetarem a exposição à apalutamida

Medicamentos que inibem o CYP2C8

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

Medicamentos que inibem o CYP3A4

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

Medicamentos que induzem o CYP3A4 ou o CYP2C8

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

Potencial da apalutamida para afetar a exposição a outros medicamentos

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

Enzimas metabolizadoras de medicamentos

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

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

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

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

Transportadores de medicamentos

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

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

Análogo da GnRH

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

<u>Medicamentos que prolongam o intervalo QT</u>

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em homens e mulheres

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabelar de reações adversas

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

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

Tabela 1: Reações adversas

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

[a] Inclui hipotiroidismo, aumento da hormona estimulante da tiroide no sangue, tiroxina diminuída, tiroidite autoimune, tiroxina livre diminuída, triiodotironina diminuída

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

[c] Inclui morder a língua

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

[e] Ver secção 4.4

[f] Ver "Erupção cutânea" em "Descrição das reações adversas selecionadas"

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Erupção cutânea

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

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

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

Quedas e fraturas

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

Doença cardíaca isquémica e perturbações cerebrovasculares isquémicas

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

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

Hipotiroidismo

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

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum antídoto específico conhecido para a sobredosagem com apalutamida. Em caso de sobredosagem, Erleada deve ser interrompido e devem ser asseguradas medidas gerais de apoio até

que a toxicidade clínica tenha sido diminuída ou resolvida. Não foram ainda observadas reações adversas em caso de sobredosagem, é esperado que tais reações se assemelhem às reações adversas listadas na secção 4.8.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Redução do antigénio específico da próstata (PSA)

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

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

Eletrofisiologia cardíaca

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

Eficácia e segurança clínicas

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

TITAN: Cancro da Próstata metastático Hormonossensível (CPmHS)

TITAN foi um estudo clínico aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, multinacional, multicêntrico no qual 1052 doentes com CPmHS foram aleatorizados (1:1) para receber uma dose oral de 240 mg de apalutamida uma vez ao dia (N=525) ou placebo uma vez ao dia (N=527). Todos os doentes tinham como requisito ter pelo menos uma metástase óssea marcada na cintigrafia

óssea com tecnécio-99m. Os doentes foram excluídos se o local das metástases fosse limitado aos gânglios linfáticos ou aos órgãos viscerais (por exemplo, fígado ou pulmão). Todos os doentes no estudo TITAN receberam concomitantemente um análogo da GnRH ou foram previamente submetidos a orquiectomia bilateral. Cerca de 11% dos doentes receberam tratamento prévio com docetaxel (máximo de 6 ciclos, última dose ≤ 2 meses antes da aleatorização e resposta mantida antes da aleatorização). Os critérios de exclusão incluíram metástases cerebrais conhecidas; tratamento prévio com outros antiandrogénicos de nova geração (por exemplo, enzalutamida), inibidores do CYP17 (por exemplo, acetato de abiraterona), imunoterapia (por exemplo, sipuleucel-T), agentes radiofarmacêuticos ou outros tratamentos para o cancro da próstata; ou antecedentes de convulsão ou condição que possa predispor a convulsão. Os doentes foram estratificados pela pontuação de Gleason ao diagnóstico, uso prévio de docetaxel e região do mundo. Doentes com CPmHS com alto e baixo volumes foram elegíveis para o estudo. A doença de alto volume foi definida como metástases viscerais e pelo menos uma lesão óssea ou pelo menos quatro lesões ósseas, com pelo menos uma lesão óssea fora da coluna vertebral ou da pelve. A doença de baixo volume foi definida como a presença de lesão óssea que não atende à definição de alto volume.

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

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

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

Objetivo	**Erleada N=525**	**Placebo N=527**
Sobrevivência global primária[a]		
Mortes (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, meses (95% IC)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (95% IC)[b]	0,671 (0,507; 0,890)	
Valor p[c]	0,0053	
Sobrevivência global atualizada[d]		
Mortes (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediana, meses (95% IC)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Hazard ratio (95% IC)[b]	0,651 (0,534; 0,793)	
Valor p[c,e]	< 0,0001	
Sobrevivência livre de progressão radiográfica		
Progressão da doença ou morte (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, meses (95% IC)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Hazard ratio (95% IC)[b]	0,484 (0,391; 0,600)	
Valor p[c]	<0,0001	

[a] Baseado numa análise preliminar pré-específica com uma mediana de tempo de seguimento de 22 meses.

[b] Hazard ratio baseada no modelo de riscos proporcionais estratificado. Hazard ratio < 1 favorece o tratamento ativo.

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

[d] Mediana de tempo de seguimento de 44 meses.

[e] O valor p é nominal em vez de ser utilizado para testes estatísticos formais.

NE=Não Estimável

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

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

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

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

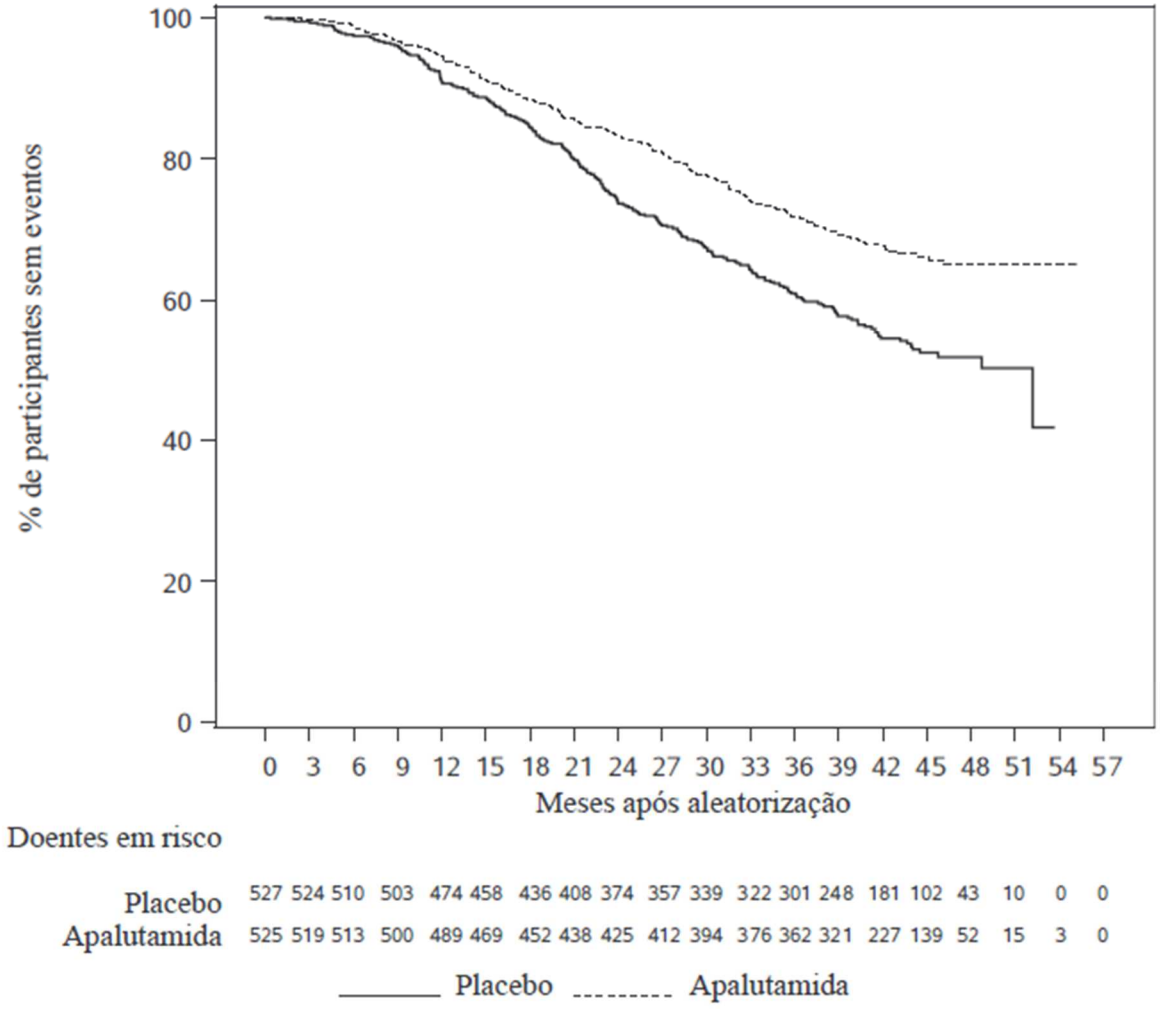
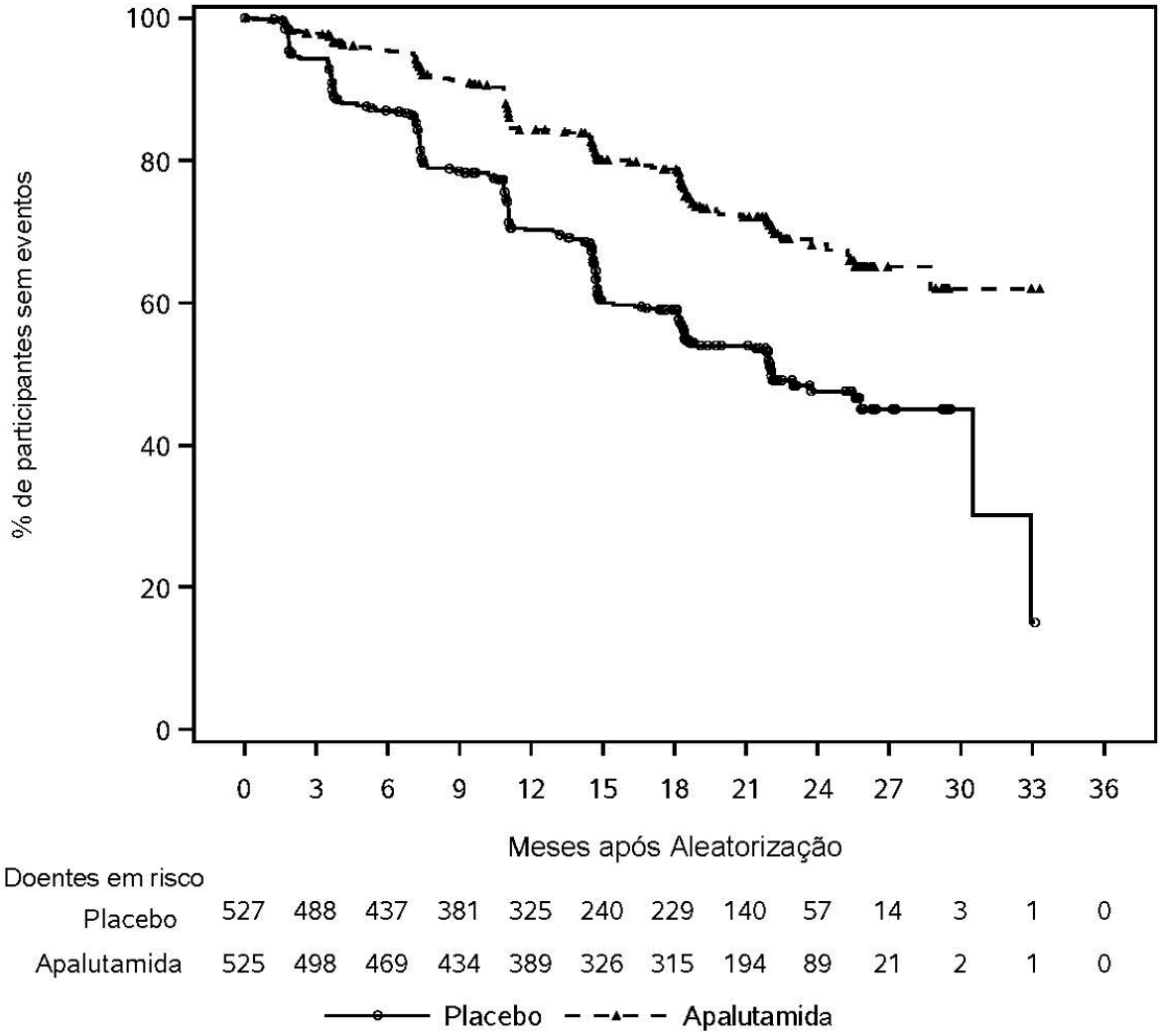


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS); População CPmHS com intenção de tratar (TITAN)



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

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

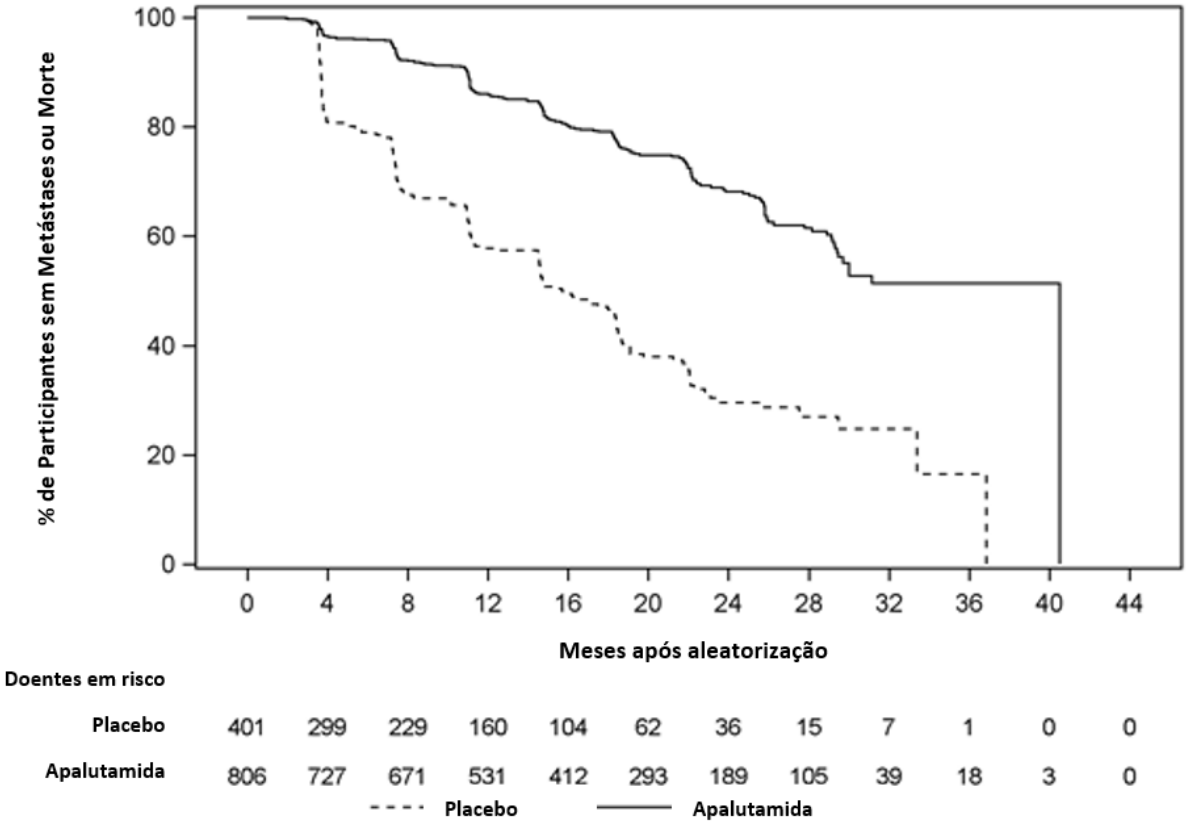
Um total de 1207 doentes com CPnmRC foram aleatorizados em 2:1 para receber apalutamida por via oral numa dose de 240 mg uma vez ao dia em associação com terapêutica de privação androgénica (ADT) (castração médica ou castração cirúrgica prévia) ou placebo com ADT num estudo clínico multicêntrico, com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

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

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

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

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

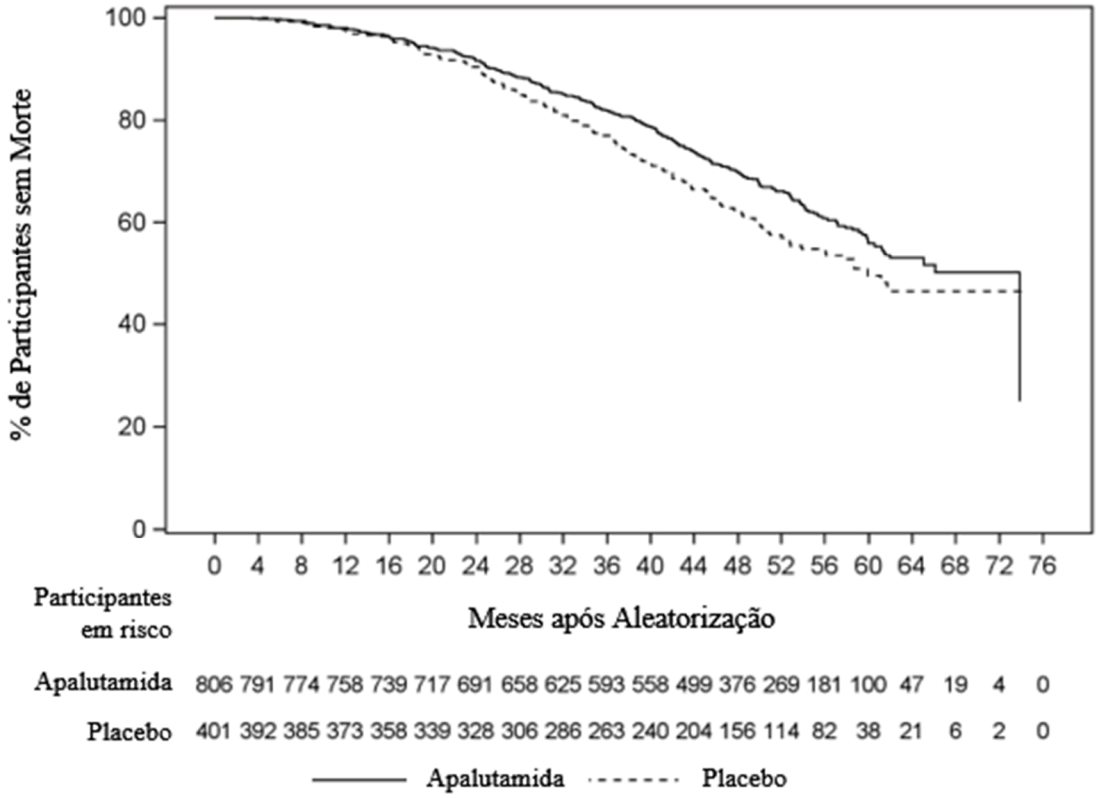


Considerando todos os dados, os participantes tratados com Erleada e ADT demonstraram uma melhoria significativa relativamente aos participantes tratados apenas com ADT, para os seguintes objetivos secundários de tempo para metastizar (HR = 0,28; 95% IC: 0,23, 0,34; p < 0,0001), de sobrevivência livre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

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

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

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



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

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

Absorção

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

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

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

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

Distribuição

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

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

Biotransformação

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

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

Eliminação

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

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

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

Populações especiais

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

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

Etnia e raça

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

Idade

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

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

Revestimento do comprimido

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Bélgica

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

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

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 240 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de apalutamida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Erleada é indicado:

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

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

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

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal

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

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

Compromisso hepático

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

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

População pediátrica

Não existe utilização relevante da apalutamida na população pediátrica.

Modo de administração

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

Tomar Erleada com bebidas não gaseificadas ou alimentos moles

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

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

Administração por meio de sonda de alimentação nasogástrica

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Convulsões

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

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

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

Quedas e fraturas

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

Doença cardíaca isquémica e perturbações cerebrovasculares isquémicas

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

Utilização concomitante com outros medicamentos

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

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

Doença cardiovascular recente

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

Terapia de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT

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

Reações Adversas Cutâneas Graves (SCARs)

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

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

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

Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

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

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Potencial para outros medicamentos afetarem a exposição à apalutamida

Medicamentos que inibem o CYP2C8

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

Medicamentos que inibem o CYP3A4

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

Medicamentos que induzem o CYP3A4 ou o CYP2C8

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

Potencial da apalutamida para afetar a exposição a outros medicamentos

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

Enzimas metabolizadoras de medicamentos

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

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

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

Transportadores de medicamentos

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

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

Análogo da GnRH

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

<u>Medicamentos que prolongam o intervalo QT</u>

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em homens e mulheres

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabelar de reações adversas

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

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

Tabela 1: Reações adversas

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

[a] Inclui hipotiroidismo, aumento da hormona estimulante da tiroide no sangue, tiroxina diminuída, tiroidite autoimune, tiroxina livre diminuída, triiodotironina diminuída

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

[c] Inclui morder a língua

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

[e] Ver secção 4.4

[f] Ver "Erupção cutânea" em "Descrição das reações adversas selecionadas"

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Erupção cutânea

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

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

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

Quedas e fraturas

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

Doença cardíaca isquémica e perturbações cerebrovasculares isquémicas

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

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

Hipotiroidismo

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

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum antídoto específico conhecido para a sobredosagem com apalutamida. Em caso de sobredosagem, Erleada deve ser interrompido e devem ser asseguradas medidas gerais de apoio até

que a toxicidade clínica tenha sido diminuída ou resolvida. Não foram ainda observadas reações adversas em caso de sobredosagem, é esperado que tais reações se assemelhem às reações adversas listadas na secção 4.8.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Redução do antigénio específico da próstata (PSA)

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

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

Eletrofisiologia cardíaca

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

Eficácia e segurança clínicas

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

TITAN: Cancro da Próstata metastático Hormonossensível (CPmHS)

TITAN foi um estudo clínico aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, multinacional, multicêntrico no qual 1052 doentes com CPmHS foram aleatorizados (1:1) para receber uma dose oral de 240 mg de apalutamida uma vez ao dia (N=525) ou placebo uma vez ao dia (N=527). Todos os doentes tinham como requisito ter pelo menos uma metástase óssea marcada na cintigrafia

óssea com tecnécio-99m. Os doentes foram excluídos se o local das metástases fosse limitado aos gânglios linfáticos ou aos órgãos viscerais (por exemplo, fígado ou pulmão). Todos os doentes no estudo TITAN receberam concomitantemente um análogo da GnRH ou foram previamente submetidos a orquiectomia bilateral. Cerca de 11% dos doentes receberam tratamento prévio com docetaxel (máximo de 6 ciclos, última dose ≤ 2 meses antes da aleatorização e resposta mantida antes da aleatorização). Os critérios de exclusão incluíram metástases cerebrais conhecidas; tratamento prévio com outros antiandrogénicos de nova geração (por exemplo, enzalutamida), inibidores do CYP17 (por exemplo, acetato de abiraterona), imunoterapia (por exemplo, sipuleucel-T), agentes radiofarmacêuticos ou outros tratamentos para o cancro da próstata; ou antecedentes de convulsão ou condição que possa predispor a convulsão. Os doentes foram estratificados pela pontuação de Gleason ao diagnóstico, uso prévio de docetaxel e região do mundo. Doentes com CPmHS com alto e baixo volumes foram elegíveis para o estudo. A doença de alto volume foi definida como metástases viscerais e pelo menos uma lesão óssea ou pelo menos quatro lesões ósseas, com pelo menos uma lesão óssea fora da coluna vertebral ou da pelve. A doença de baixo volume foi definida como a presença de lesão óssea que não atende à definição de alto volume.

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

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

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

Objetivo	**Erleada N=525**	**Placebo N=527**
Sobrevivência global primária[a]		
Mortes (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, meses (95% IC)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (95% IC)[b]	0,671 (0,507; 0,890)	
Valor p[c]	0,0053	
Sobrevivência global atualizada[d]		
Mortes (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediana, meses (95% IC)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Hazard ratio (95% IC)[b]	0,651 (0,534; 0,793)	
Valor p[c,e]	< 0,0001	
Sobrevivência livre de progressão radiográfica		
Progressão da doença ou morte (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, meses (95% IC)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Hazard ratio (95% IC)[b]	0,484 (0,391; 0,600)	
Valor p[c]	<0,0001	

[a] Baseado numa análise preliminar pré-específica com uma mediana de tempo de seguimento de 22 meses.

[b] Hazard ratio baseada no modelo de riscos proporcionais estratificado. Hazard ratio < 1 favorece o tratamento ativo.

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

[d] Mediana de tempo de seguimento de 44 meses.

[e] O valor p é nominal em vez de ser utilizado para testes estatísticos formais.

NE=Não Estimável

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

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

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

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

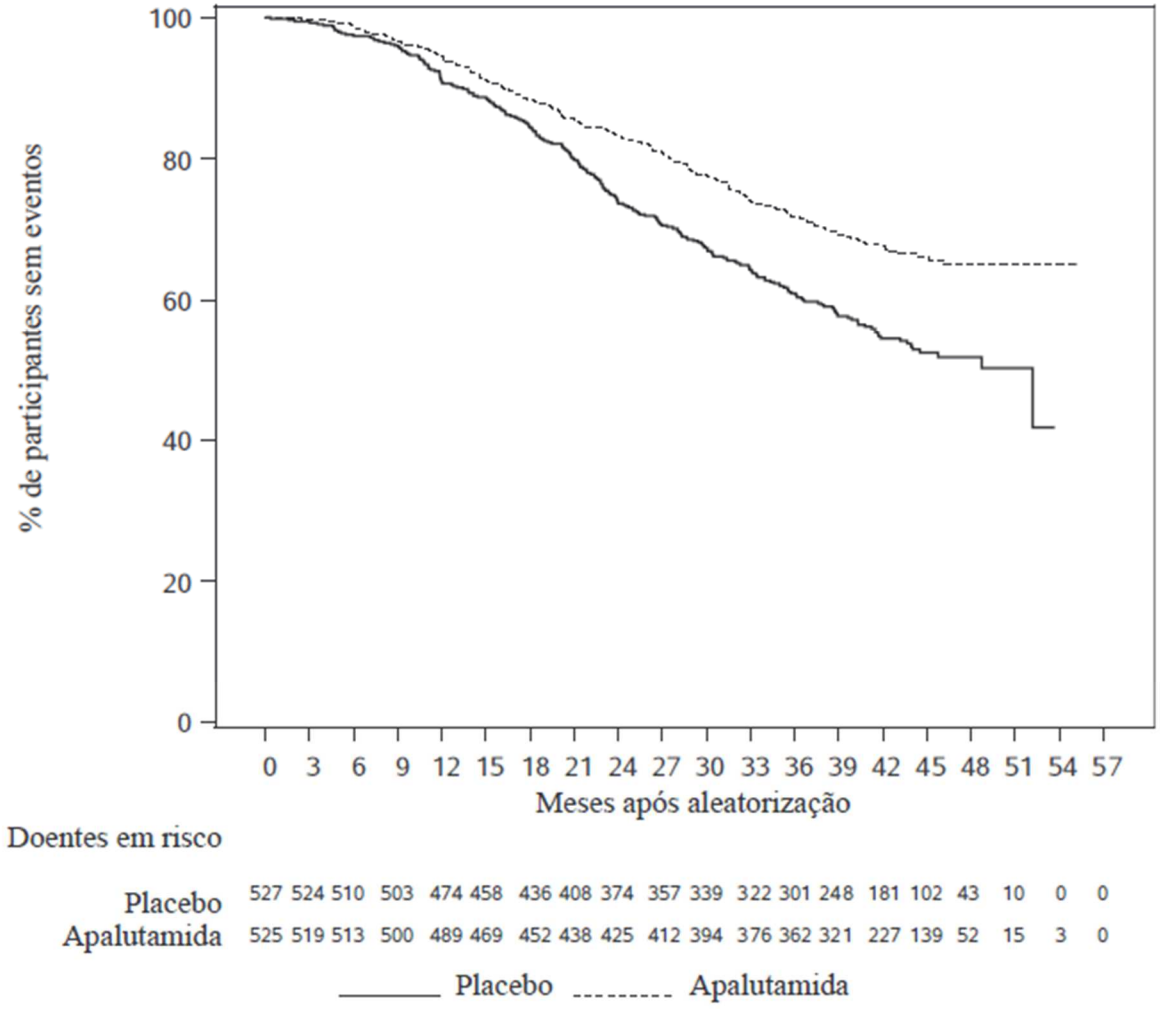
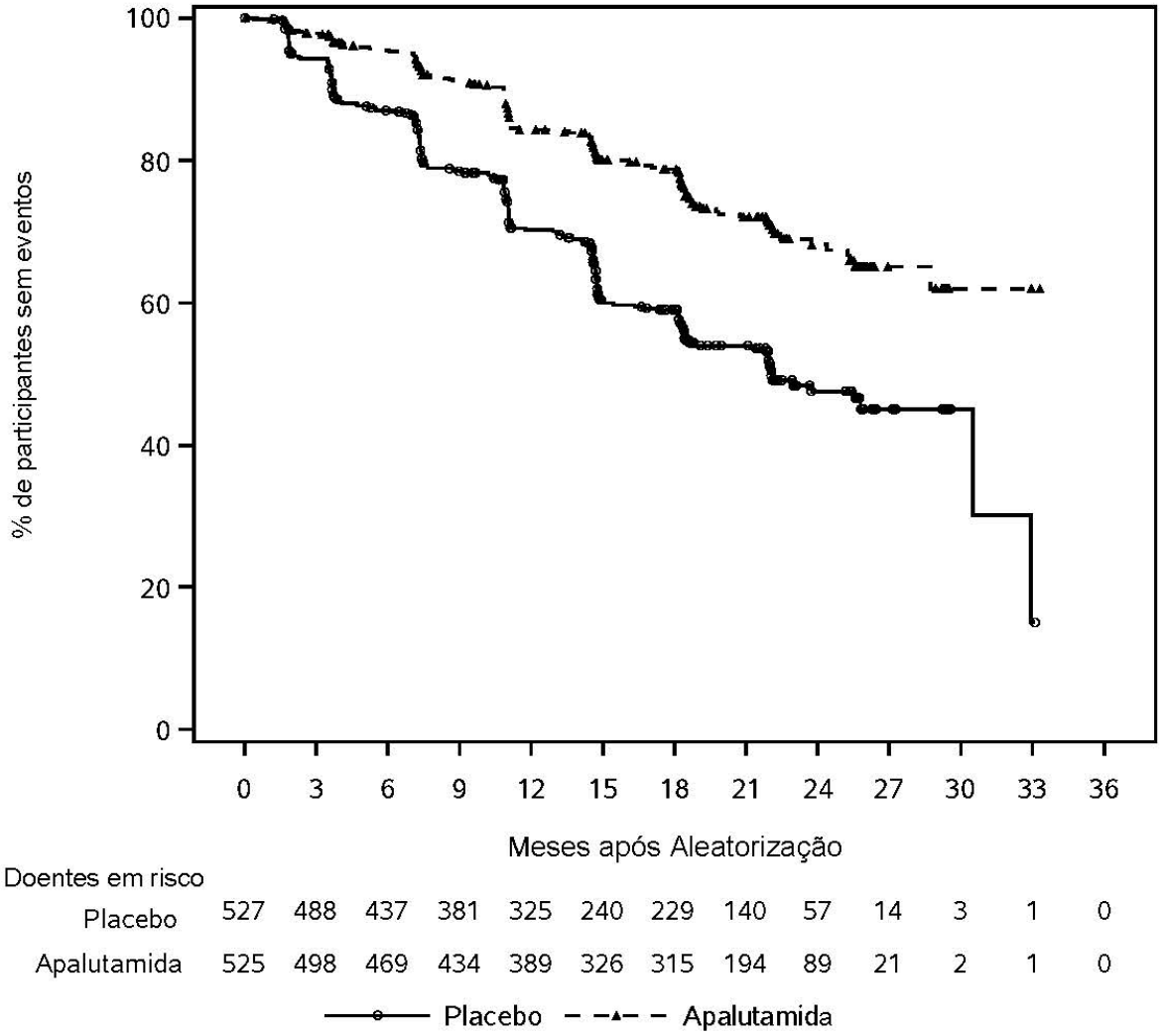


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS); População CPmHS com intenção de tratar (TITAN)



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

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

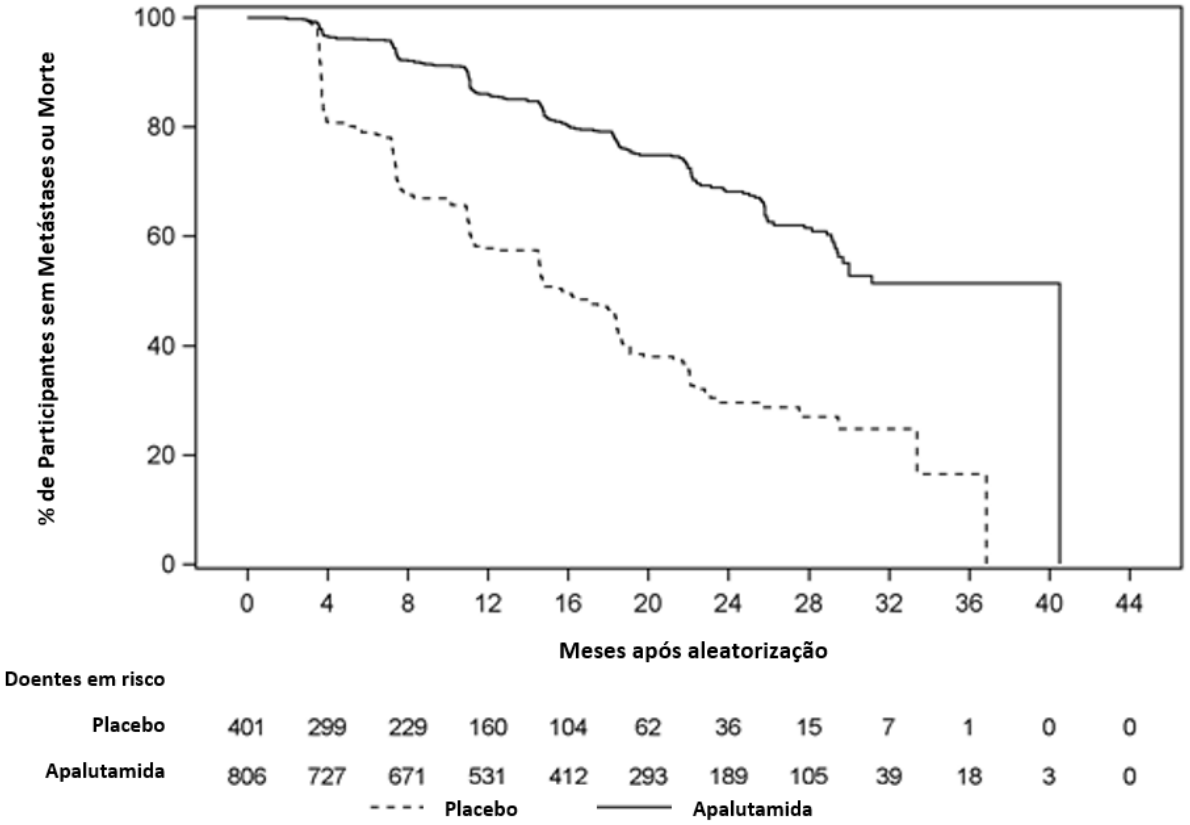
Um total de 1207 doentes com CPnmRC foram aleatorizados em 2:1 para receber apalutamida por via oral numa dose de 240 mg uma vez ao dia em associação com terapêutica de privação androgénica (ADT) (castração médica ou castração cirúrgica prévia) ou placebo com ADT num estudo clínico multicêntrico, com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

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

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

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

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

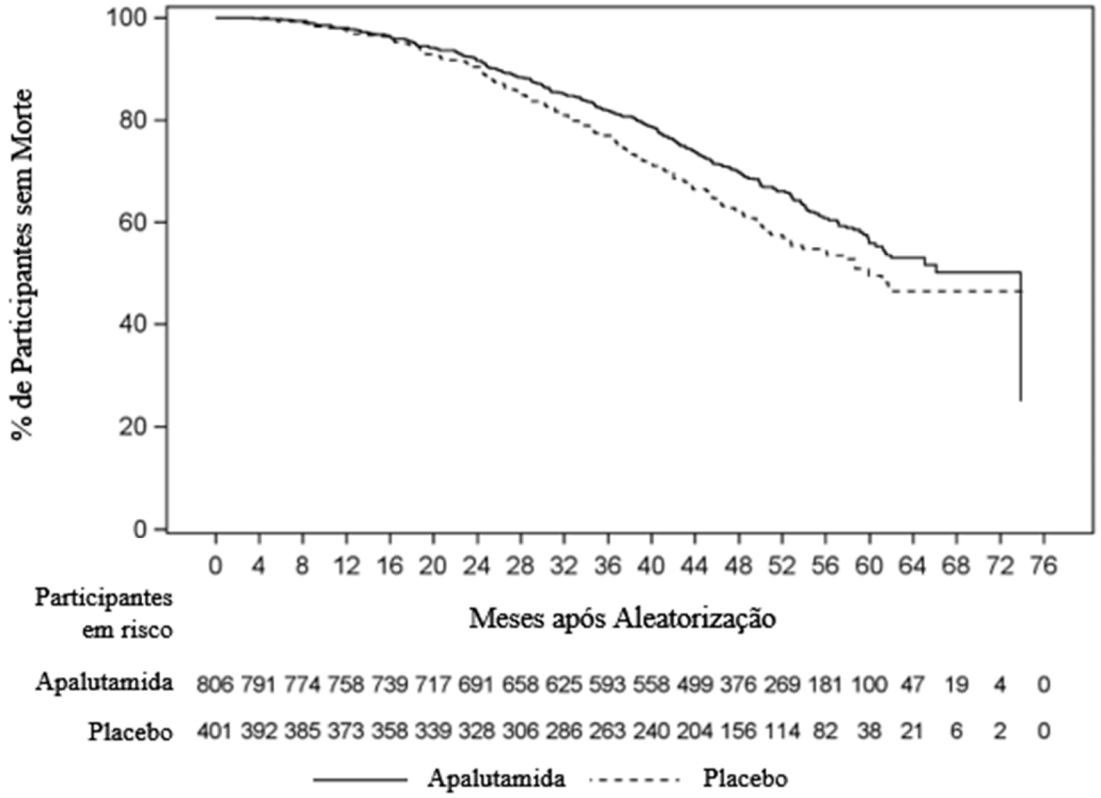


Considerando todos os dados, os participantes tratados com Erleada e ADT demonstraram uma melhoria significativa relativamente aos participantes tratados apenas com ADT, para os seguintes objetivos secundários de tempo para metastizar (HR = 0,28; 95% IC: 0,23, 0,34; p < 0,0001), de sobrevivência livre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

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

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

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



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

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

Absorção

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

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

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

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

Distribuição

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

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

Biotransformação

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

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

Eliminação

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

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

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

Populações especiais

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

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

Etnia e raça

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

Idade

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

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

Revestimento do comprimido

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Bélgica

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

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

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E >FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100, Italy

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM 60 mg (FRASCO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 60 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de apalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não engolir ou deitar fora o dessecante.
Via oral.

SCAN ME
https://epi.jnj

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar conteúdos não utilizados de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1342/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

erleada 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO 60 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 60 mg comprimidos revestidos por película.
apalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 60 mg de apalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

120 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1342/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM 60 mg (28 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 60 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de apalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

112 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

SCAN ME
https://epi.jnj

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar conteúdos não utilizados de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1342/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

erleada 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM 60 mg (30 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 60 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de apalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

SCAN ME
https://epi.jnj

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar conteúdos não utilizados de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1342/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

erleada 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM DE CARTÃO EXTERNA 60 mg (28 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 60 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de apalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

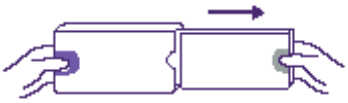
28 comprimidos revestidos por película em cada carteira.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral**.**

(1) Pressionar e manter pressão

(2) Retirar



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar conteúdos não utilizados de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1342/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

erleada 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM DE CARTÃO EXTERNA 60 mg (30 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 60 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de apalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

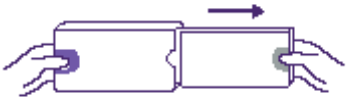
24 comprimidos revestidos por película em cada carteira.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

(1) Pressionar e manter pressão

(2) Retirar



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar conteúdos não utilizados de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1342/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

erleada 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

EMBALAGEM INTERNA 60 mg (28 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 60 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Dobrar para fechar

Abrir

Segunda-feira
Terça-feira
Quarta-feira
Quinta-feira
Sexta-feira
Sábado
Domingo

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

EMBALAGEM INTERNA 60 mg (30 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 60 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Dobrar para fechar

Abrir

Preencha os seus dias da semana

Data de início:

Dia

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER 60 mg (12) (Blister selado na embalagem interna)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 60 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER 60 mg (16) (Blister selado na embalagem interna)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 60 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM 240 mg (FRASCO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 240 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de apalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Um comprimido por dia
O comprimido deve ser engolido inteiro.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não engolir ou deitar fora o dessecante.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar conteúdos não utilizados de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1342/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Erleada 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO 240 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 240 mg comprimidos revestidos por película.
apalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 240 mg de apalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Um comprimido por dia
O comprimido deve ser engolido inteiro.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1342/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM 240 mg (28 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 240 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de apalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Um comprimido por dia
O comprimido deve ser engolido inteiro.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar conteúdos não utilizados de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1342/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Erleada 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM 240 mg (30 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 240 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de apalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Um comprimido por dia
O comprimido deve ser engolido inteiro.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar conteúdos não utilizados de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1342/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Erleada 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM DE CARTÃO EXTERNA 240 mg (28 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 240 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de apalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

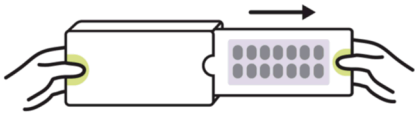
14 comprimidos revestidos por película em cada carteira.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Um comprimido por dia
O comprimido deve ser engolido inteiro.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral**.**

(1) Pressionar e manter pressão

(2) Retirar



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar conteúdos não utilizados de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1342/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Erleada 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM DE CARTÃO EXTERNA 240 mg (30 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 240 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de apalutamida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

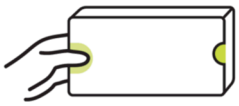
4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película em cada carteira.

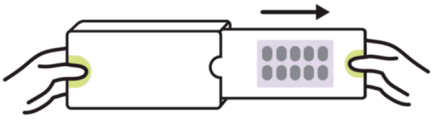
5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Um comprimido por dia
O comprimido deve ser engolido inteiro.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

(1) Pressionar e manter pressão



(2) Retirar



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar conteúdos não utilizados de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1342/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Erleada 240 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

EMBALAGEM INTERNA 240 mg (28 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 240 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

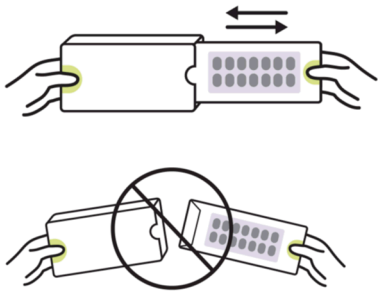
3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS



Data de início: ____/_____/____
Um comprimido por dia

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

EMBALAGEM INTERNA 240 mg (30 dias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 240 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

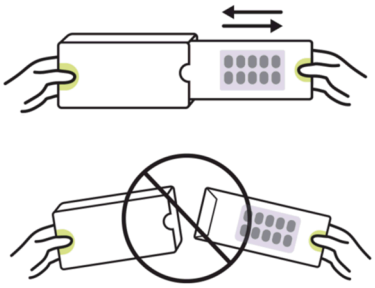
3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS



Data de início: ____/_____/____
Um comprimido por dia

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER 240 mg (14) (Blister selado na embalagem interna)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 240 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER 240 mg (10) (Blister selado na embalagem interna)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erleada 240 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Erleada 60 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Erleada e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Erleada
3. Como tomar Erleada
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Erleada
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Erleada e para que é utilizado

O que é Erleada
Erleada é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa apalutamida.

Para que é utilizado Erleada
É utilizado para tratar homens adultos com cancro da próstata que:
- metastizou para outras partes do corpo e ainda responde a tratamentos médicos ou cirúrgicos que diminuem a testosterona (também designado cancro da próstata hormonossensível).
- não metastizou para outras partes do corpo e já não responde a um tratamento médico ou cirúrgico que diminui a testosterona (também designado cancro da próstata resistente à castração).

Como funciona Erleada
Erleada funciona através do bloqueio da atividade de hormonas androgénicas (como a testosterona). O androgénio pode causar o crescimento do tumor. Ao bloquear o efeito das hormonas androgénicas, a apalutamida impede que as células do cancro da próstata cresçam e se dividam.

2. O que precisa de saber antes de tomar Erleada

Não tome Erleada
- se tem alergia à apalutamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está grávida ou poderá engravidar (ver a secção abaixo sobre Gravidez e contraceção para mais informações).

Não tome este medicamento se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento se:
- já teve crises ou convulsões.

- está a tomar algum medicamento para prevenir coágulos sanguíneos (como varfarina, acenocumarol).
- tem alguma doença cardíaca ou dos vasos sanguíneos, incluindo problemas do ritmo cardíaco (arritmia).
- alguma vez teve uma erupção disseminada, temperatura corporal elevada e nódulos linfáticos aumentados (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos ou DRESS) ou erupção grave na pele ou descamação da pele, bolhas e/ou feridas na boca (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica ou SSJ/NET) após tomar Erleada ou outros medicamentos relacionados.

Se alguma das condições acima se aplica a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Quedas e fraturas de ossos
Foram observadas quedas em doentes a tomar Erleada. Tome cuidado extra para reduzir o risco de queda. Foram observadas fraturas de ossos em doentes a tomar este medicamento.

Doenças cardíacas, acidente vascular cerebral (AVC) ou mini-AVC
Algumas pessoas tiveram um bloqueio das artérias no coração ou numa parte do cérebro, que pode levar a morte durante o tratamento com Erleada.

O seu profissional de saúde irá monitorizá-lo para sinais e sintomas de problemas cardíacos ou cerebrais durante o seu tratamento com este medicamento.

Telefone ao seu profissional de saúde ou dirija-se imediatamente ao serviço de urgência mais próximo se tiver:
- dor no peito ou desconforto em repouso ou em atividade, ou
- falta de ar, ou
- fraqueza muscular/paralisia em qualquer parte do corpo, ou
- dificuldade em falar.

Se estiver a tomar quaisquer medicamentos, fale com o seu médico ou farmacêutico para verificar se estão associados a um risco aumentado de convulsões, hemorragias ou problemas cardíacos.

Reações Adversas Cutâneas Graves (SCARs)
Foram notificadas Reações Adversas Cutâneas Graves (SCARs), incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) ou síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET) com o uso de Erleada. DRESS pode surgir como erupção disseminada, temperatura corporal elevada e nódulos linfáticos aumentados. SSJ/NET podem aparecer inicialmente como manchas avermelhadas em forma de alvo ou circulares, muitas vezes com bolhas centrais no tronco. Além disso, podem ocorrer úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos (olhos vermelhos e inchados). Estas erupções graves na pele são frequentemente precedidas por febre e/ou sintomas semelhantes aos da gripe. As erupções podem progredir para descamação generalizada da pele e complicações que colocam a vida em risco ou são fatais.

Se desenvolver uma erupção na pele grave ou outro destes sintomas de pele, pare de tomar este medicamento e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediata.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Consulte a Secção 4 “Efeitos indesejáveis graves” na parte superior da Secção 4 para mais informações.

Doença Pulmonar Intersticial
Têm sido observados casos de doença pulmonar intersticial (inflamação não infecciosa nos pulmões que pode levar a lesões permanentes) em doentes a tomar Erleada, incluindo casos fatais. Os sintomas de doença pulmonar intersticial são tosse e falta de ar, por vezes com febre, que não são causados pela

atividade física. Procure ajuda médica imediata caso experiencie sintomas que poderão representar sinais de doença pulmonar intersticial.

Crianças e adolescentes
Este medicamento não é para uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Se uma criança ou jovem tomar acidentalmente este medicamento:
- dirija-se ao hospital imediatamente
- leve consigo este folheto informativo para mostrar ao médico da urgência.

Outros medicamentos e Erleada
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Erleada pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam. Para além disso, alguns medicamentos podem afetar a forma como Erleada funciona.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos que:
- diminuem níveis elevados de gordura no sangue (como gemfibrozil)
- tratam infeções bacterianas (como moxifloxacina, claritromicina)
- tratam infeções fúngicas (como itraconazol, cetoconazol)
- tratam infeção pelo VIH (como ritonavir, efavirenz, darunavir)
- tratam a ansiedade (como midazolam, diazepam)
- tratam epilepsia (como fenitoína, ácido valpróico)
- tratam a doença do refluxo gastroesofágico (doenças em que existe demasiado ácido no estômago) (como omeprazol)
- previnem coágulos sanguíneos (como varfarina, clopidogrel, dabigatrano etexilato)
- tratam febre dos fenos e alergias (como fexofenadina)
- diminuem os níveis de colesterol (como "estatinas" como a rosuvastatina, sinvastatina)
- tratam condições cardíacas e diminuem a tensão arterial (como digoxina, felodipina)
- tratam problemas do ritmo cardíaco (como quinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- tratam doenças da tiroide (como levotiroxina)
- tratam gota (como colchicina)
- baixam os níveis de glucose no sangue (como repaglinida)
- tratam o cancro (como lapatinib, metotrexato)
- tratam a dependência de opiáceos ou a dor (como metadona)
- tratam doenças mentais sérias (como haloperidol).

Necessita de ter uma lista com os nomes dos medicamentos que toma e de a mostrar ao seu médico ou farmacêutico quando começar a tomar um novo medicamento. Diga ao seu médico que está a tomar Erleada se o seu médico lhe indicar que deve começar a tomar um novo medicamento. A dose de Erleada ou qualquer outro medicamento que esteja a tomar poderá ter de ser alterada.

Informação sobre gravidez e contraceção para homens e mulheres

Informação para mulheres
- Erleada não pode ser tomado por mulheres que estejam grávidas, que podem ficar grávidas ou que se encontram a amamentar. Este medicamento pode causar danos ao seu feto.

Informação para homens - siga este conselho durante o tratamento e durante 3 meses depois de parar o tratamento
- Se tiver relações sexuais com uma mulher grávida – use preservativo para proteger o feto.
- Se tiver relações sexuais com uma mulher que possa engravidar – use preservativo e outro método de contraceção altamente eficaz.

Use contraceção durante o tratamento e durante 3 meses depois de parar o tratamento. Fale com o seu médico se tiver alguma questão sobre a contraceção.

Este medicamento pode reduzir a fertilidade masculina.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Erleada não é suscetível de afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas.

Os efeitos indesejáveis deste medicamento incluem convulsões. Se tem risco elevado de ter convulsões (ver secção 2 "Advertências e precauções"), consulte o seu médico.

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

3. Como tomar Erleada

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico também pode prescrever outros medicamentos enquanto estiver a tomar Erleada.

Quanto tomar
A dose recomendada deste medicamento é 240 mg (quatro comprimidos de 60 mg) uma vez por dia.

Tomar Erleada
- Tome este medicamento por via oral.
- Pode tomar este medicamento com alimentos ou entre refeições.
- Engula cada comprimido inteiro para garantir que toma a dose na totalidade. Não esmague nem parta os comprimidos.

Se não conseguir engolir os comprimidos inteiros
- Se não conseguir engolir este medicamento inteiro, pode:
  - **Misturar com uma das seguintes bebidas não gaseificadas ou alimentos moles: sumo de laranja, chá verde, puré de maçã, iogurte líquido ou mais água, do seguinte modo:**
    - Coloque toda a dose prescrita de Erleada num copo. Não esmague nem parta os comprimidos.
    - Adicione cerca de 20 ml (4 colheres de chá) de água não gaseificada para garantir que os comprimidos ficam completamente submersos em água.
    - Aguarde 2 minutos até que os comprimidos se desfaçam e dispersem e, em seguida, mexa a mistura.
    - Adicione 30 ml (6 colheres de chá ou 2 colheres de sopa) de uma das seguintes bebidas não gaseificadas ou alimentos moles: sumo de laranja, chá verde, puré de maçã, iogurte líquido ou mais água, e mexa a mistura.
    - Ingira a mistura imediatamente.
    - Passe o copo por água suficiente para garantir que a dose é tomada por inteiro, e beba imediatamente.
    - Não guarde o medicamento/mistura alimentar para utilização posterior.
  - **Sonda de alimentação:** este medicamento também pode ser administrado através de algumas sondas de alimentação. Pergunte ao seu profissional de saúde as instruções específicas sobre como tomar os comprimidos adequadamente através de uma sonda de alimentação.

Se tomar mais Erleada do que deveria
Se tomar mais do que deveria, pare de tomar este medicamento e consulte o seu médico. Pode ter um risco aumentado de ter efeitos indesejáveis.

Caso se tenha esquecido de tomar Erleada

- Caso se tenha esquecido de tomar este medicamento, tome a sua dose habitual assim que se lembrar no mesmo dia.
- Caso se tenha esquecido de tomar este medicamento durante o dia inteiro – tome a sua dose habitual no dia seguinte.
- Caso se tenha esquecido de tomar este medicamento durante mais de um dia – fale com o seu médico imediatamente.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Erleada
Não pare de tomar este medicamento sem consultar o seu médico primeiro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves
Pare de tomar Erleada e procure um médico imediatamente se notar algum dos seguintes sintomas:

- erupção disseminada, temperatura corporal elevada e nódulos linfáticos aumentados (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos ou DRESS)
- manchas avermelhadas não elevadas, semelhantes a um alvo ou circulares no tronco, frequentemente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras da boca, garganta, nariz, genitais e olhos. Essas erupções cutâneas graves podem ser precedidas por febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).

Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – o seu médico pode interromper o tratamento:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- quedas ou fraturas (fratura de ossos). O seu profissional de saúde poderá monitorizá-lo com mais cuidado se estiver em risco de ter fraturas.

Frequentes: pode afetar até 1 em 10 pessoas

- doença cardíaca, AVC ou mini-AVC. O seu profissional de saúde irá monitorizá-lo para sinais e sintomas de problemas cardíacos ou cerebrais durante o seu tratamento. Telefone ao seu profissional de saúde ou dirija-se imediatamente ao serviço de urgência mais próximo se tiver dor no peito ou desconforto em repouso ou em atividade ou falta de ar, ou se sentir fraqueza muscular/paralisia em qualquer parte do corpo, ou dificuldade em falar durante o seu tratamento com Erleada.

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em 100 pessoas

- crise ou convulsão. O seu profissional de saúde irá parar este medicamento se tiver uma convulsão durante o tratamento.
- síndrome das pernas inquietas (necessidade de mover as pernas de modo a parar sensações dolorosas ou estranhas, ocorrendo mais frequentemente à noite).

Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

- tosse e falta de ar, possivelmente acompanhadas por febre, que não é provocada pela atividade física (inflamação nos pulmões, conhecida como doença pulmonar intersticial).

Fale com o seu médico imediatamente se notar algum dos efeitos indesejáveis graves acima listados.

Efeitos indesejáveis incluem
Fale com o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- sensação de muito cansaço
- dor nas articulações
- erupção na pele
- diminuição do apetite
- pressão arterial elevada
- afrontamento
- diarreia
- fratura de ossos
- quedas
- perda de peso.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- espasmos musculares
- comichão
- perda de cabelo
- alteração no sentido do paladar
- análises ao sangue que mostram níveis elevados de colesterol no sangue
- análises ao sangue que mostram níveis elevados no sangue de um tipo de gordura denominado "triglicéridos"
- doença cardíaca
- acidente vascular cerebral ou mini acidente vascular cerebral causado por baixo fluxo sanguíneo para parte do cérebro
- tiroide pouco ativa que pode fazê-lo sentir-se mais cansado e ter dificuldade em se levantar de manhã, e as análises sanguíneas também podem mostrar uma tiroide pouco ativa.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- convulsões.

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- traçado cardíaco anormal num ECG (eletrocardiograma)
- erupção disseminada, temperatura corporal elevada e nódulos linfáticos aumentados (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos ou DRESS)
- manchas avermelhadas não elevadas, em forma de alvo ou circulares no tronco, geralmente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras da boca, garganta, nariz, genitais e olhos, que podem ser precedidas por febre e sintomas semelhantes aos da gripe. Estas erupções graves da pele podem representar risco de vida (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)
- Erupção da pele ou membranas mucosas (erupção liquenoide).

Fale com o seu médico se notar algum dos efeitos indesejáveis acima listados.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Erleada

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no recipiente (blister, embalagem interna, embalagem de cartão externa, frascos e cartonagem) após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Erleada

- A substância ativa é apalutamida. Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de apalutamida.
- Os outros componentes do núcleo do comprimido são sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica, hipromelose acetato succinato, estearato de magnésio, celulose microcristalina e celulose microcristalina silicificada. O revestimento contém óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), macrogol, álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado), talco e dióxido de titânio (E171) (ver secção 2, Erleada contém sódio).

Qual o aspeto de Erleada e conteúdo da embalagem
Os comprimidos revestidos por película de Erleada são ligeiramente amarelados a verde-acinzentados, oblongos (17 mm de comprimento x 9 mm de largura), marcados com “AR 60” num dos lados.

Os comprimidos podem ser fornecidos num frasco ou numa embalagem. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Frasco
Os comprimidos são fornecidos num frasco de plástico com fecho resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 120 comprimidos e um total de 6 g de dessecante. Cada embalagem contém um frasco. Conservar na embalagem de origem. Não engula ou elimine o dessecante.

Embalagem de 28 dias
Cada embalagem de 28 dias contém 112 comprimidos revestidos por película em 4 embalagens de cartão cada uma com 28 comprimidos revestidos por película.

Embalagem de 30 dias
Cada embalagem de 30 dias contém 120 comprimidos revestidos por película em 5 embalagens de cartão cada uma com 24 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante
Janssen Cilag S.P.A
Via C. Janssen
Borgo San Michele

Latina 04100
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.:+48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 18 00

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom **(Northern Ireland)**
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

Para obter o folheto informativo mais atualizado, digitalize o código QR aqui ou na embalagem. A mesma informação também está disponível no seguinte URL: https://epi.jnj.

SCAN ME
https://epi.jnj

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Erleada 240 mg comprimidos revestidos por película
apalutamida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Erleada e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Erleada
3. Como tomar Erleada
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Erleada
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Erleada e para que é utilizado

O que é Erleada
Erleada é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa apalutamida.

Para que é utilizado o Erleada
É utilizado para tratar homens adultos com cancro da próstata que:
- metastizou para outras partes do corpo e ainda responde a tratamentos médicos ou cirúrgicos que diminuem a testosterona (também designado cancro da próstata hormonossensível).
- não metastizou para outras partes do corpo e já não responde a um tratamento médico ou cirúrgico que diminui a testosterona (também designado cancro da próstata resistente à castração).

Como funciona o Erleada
Erleada funciona através do bloqueio da atividade de hormonas androgénicas (como a testosterona). O androgénio pode causar o crescimento do tumor. Ao bloquear o efeito das hormonas androgénicas, a apalutamida impede que as células do cancro da próstata cresçam e se dividam.

2. O que precisa de saber antes de tomar Erleada

Não tome Erleada
- se tem alergia à apalutamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está grávida ou poderá engravidar (ver a secção abaixo sobre Gravidez e contraceção para mais informações).

Não tome este medicamento se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento:
- se já teve crises ou convulsões.

- se está a tomar algum medicamento para prevenir coágulos sanguíneos (como varfarina, acenocumarol).
- se tem alguma doença cardíaca ou dos vasos sanguíneos, incluindo problemas do ritmo cardíaco (arritmia).
- se alguma vez teve uma erupção disseminada, temperatura corporal elevada e nódulos linfáticos aumentados (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos ou DRESS) ou erupção grave na pele ou descamação da pele, bolhas e/ou feridas na boca (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica ou SSJ/NET) após tomar Erleada ou outros medicamentos relacionados.

Se alguma das condições acima se aplica a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Quedas e fraturas de ossos
Foram observadas quedas em doentes a tomar Erleada. Tome cuidado extra para reduzir o risco de queda. Foram observadas fraturas de ossos em doentes a tomar este medicamento.

Doenças cardíacas, acidente vascular cerebral (AVC) ou mini-AVC
Algumas pessoas tiveram um bloqueio das artérias no coração ou numa parte do cérebro, que pode levar a morte durante o tratamento com Erleada.

O seu profissional de saúde irá monitorizá-lo para sinais e sintomas de problemas cardíacos ou cerebrais durante o seu tratamento com este medicamento.

Telefone ao seu profissional de saúde ou dirija-se imediatamente ao serviço de urgência mais próximo se tiver:
- dor no peito ou desconforto em repouso ou em atividade,
- ou falta de ar, ou
- fraqueza muscular/paralisia em qualquer parte do corpo, ou
- dificuldade em falar

Se estiver a tomar quaisquer medicamentos, fale com o seu médico ou farmacêutico para verificar se estão associados a um risco aumentado de convulsões, hemorragias ou problemas cardíacos.

Reações Adversas Cutâneas Graves (SCARs)
Foram notificadas Reações Adversas Cutâneas Graves (SCARs), incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) ou síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET) com o uso de Erleada. DRESS pode surgir como erupção disseminada, temperatura corporal elevada e nódulos linfáticos aumentados. SSJ/NET podem aparecer inicialmente como manchas avermelhadas em forma de alvo ou circulares, muitas vezes com bolhas centrais no tronco. Além disso, podem ocorrer úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos (olhos vermelhos e inchados). Estas erupções graves na pele são frequentemente precedidas por febre e/ou sintomas semelhantes aos da gripe. As erupções podem progredir para descamação generalizada da pele e complicações que colocam a vida em risco ou são fatais.

Se desenvolver uma erupção na pele grave ou outro destes sintomas de pele, pare de tomar este medicamento e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediata.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Consulte a Secção 4 “Efeitos indesejáveis graves” na parte superior da Secção 4 para mais informações.

Doença Pulmonar Intersticial
Têm sido observados casos de doença pulmonar intersticial (inflamação não infecciosa nos pulmões que pode levar a lesões permanentes) em doentes a tomar Erleada, incluindo casos fatais. Os sintomas de doença pulmonar intersticial são tosse e falta de ar, por vezes com febre, não causados pela

atividade física. Procure ajuda médica imediata caso experiencie sintomas que poderão representar sinais de doença pulmonar intersticial.

Crianças e adolescentes
Este medicamento não é para uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Se uma criança ou jovem tomar acidentalmente este medicamento:
- dirija-se ao hospital imediatamente
- leve consigo este folheto informativo para mostrar ao médico da urgência.

Outros medicamentos e Erleada
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Erleada pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam. Para além disso, alguns medicamentos podem afetar a forma como Erleada funciona.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos que:
- diminuem níveis elevados de gordura no sangue (como gemfibrozil)
- tratam infeções bacterianas (como moxifloxacina, claritromicina)
- tratam infeções fúngicas (como itraconazol, cetoconazol)
- tratam infeção pelo VIH (como ritonavir, efavirenz, darunavir)
- tratam a ansiedade (como midazolam, diazepam)
- tratam epilepsia (como fenitoína, ácido valpróico)
- tratam a doença do refluxo gastroesofágico (doenças em que existe demasiado ácido no estômago) (como omeprazol)
- previnem coágulos sanguíneos (como varfarina, clopidogrel, dabigatrano etexilato)
- tratam febre dos fenos e alergias (como fexofenadina)
- diminuem os níveis de colesterol (como "estatinas" como a rosuvastatina, sinvastatina)
- tratam condições cardíacas e diminuem a tensão arterial (como digoxina, felodipina)
- tratam problemas do ritmo cardíaco (como quinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- tratam doenças da tiroide (como levotiroxina)
- tratam gota (como colchicina)
- baixam os níveis de glucose no sangue (como repaglinida)
- tratam o cancro (como lapatinib, metotrexato)
- tratam a dependência de opiáceos ou a dor (como metadona)
- tratam doenças mentais sérias (como haloperidol).

Necessita de ter uma lista com os nomes dos medicamentos que toma e de a mostrar ao seu médico ou farmacêutico quando começar a tomar um novo medicamento. Diga ao seu médico que está a tomar Erleada se o seu médico lhe indicar que deve começar a tomar um novo medicamento. A dose de Erleada ou qualquer outro medicamento que esteja a tomar poderá ter de ser alterada.

Informação sobre gravidez e contraceção para homens e mulheres

Informação para mulheres
- Erleada não pode ser tomado por mulheres que estejam grávidas, que podem ficar grávidas ou que se encontram a amamentar. Este medicamento pode causar danos ao seu feto.

Informação para homens - siga este conselho durante o tratamento e durante 3 meses depois de parar o tratamento
- Se tiver relações sexuais com uma mulher grávida – use preservativo para proteger o feto.
- Se tiver relações sexuais com uma mulher que possa engravidar – use preservativo e outro método de contraceção altamente eficaz.

Use contraceção durante o tratamento e durante 3 meses depois de parar o tratamento. Fale com o seu médico se tiver alguma questão sobre a contraceção.

Este medicamento pode reduzir a fertilidade masculina.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Erleada não é suscetível de afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas.

Os efeitos indesejáveis deste medicamento incluem convulsões. Se tem risco elevado de ter convulsões (ver secção 2 "Advertências e precauções"), consulte o seu médico.

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

3. Como tomar Erleada

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico também pode receitar outros medicamentos enquanto está a tomar Erleada.

Quanto tomar
A dose recomendada deste medicamento é 240 mg (um comprimido) uma vez por dia.

Tomar Erleada
- Tome este medicamento por via oral.
- Pode tomar este medicamento com alimentos ou entre refeições.
- Engula o comprimido inteiro para garantir que toma a dose na totalidade. Não esmague nem divida o comprimido.

Se não conseguir engolir o comprimido inteiro
- Se não conseguir engolir este medicamento inteiro, pode:
  - **Misturar com uma das seguintes bebidas não gaseificadas ou alimentos moles; sumo de laranja, chá verde, puré de maçã, iogurte líquido ou mais água, do seguinte modo:**
    - Coloque o comprimido inteiro num copo. Não esmague nem parta o comprimido.
    - Adicione cerca de 10 ml (2 colheres de chá) de água não gaseificada para garantir que o comprimido fica completamente submerso em água.
    - Aguarde 2 minutos até que o comprimido se desfaça e disperse e, em seguida, mexa a mistura.
    - Adicione 30 ml (6 colheres de chá ou 2 colheres de sopa) de uma das seguintes bebidas não gaseificadas ou alimentos moles; sumo de laranja, chá verde, puré de maçã, iogurte líquido ou mais água, e mexa a mistura.
    - Ingira a mistura imediatamente.
    - Passe o copo por água suficiente para garantir que a dose é tomada por inteiro, e beba imediatamente.
    - Não guarde o medicamento/mistura alimentar para utilização posterior.
  - **Sonda de alimentação:** este medicamento também pode ser administrado através de algumas sondas de alimentação. Pergunte ao seu profissional de saúde as instruções específicas sobre como tomar o comprimido adequadamente através de uma sonda de alimentação.

Se tomar mais Erleada do que deveria
Se tomar mais do que deveria, pare de tomar este medicamento e consulte o seu médico. Pode ter um risco aumentado de ter efeitos indesejáveis.

Caso se tenha esquecido de tomar Erleada

- Caso se tenha esquecido de tomar este medicamento, tome a sua dose habitual assim que se lembrar no mesmo dia.
- Caso se tenha esquecido de tomar este medicamento durante o dia inteiro – tome a sua dose habitual no dia seguinte.
- Caso se tenha esquecido de tomar este medicamento durante mais de um dia – fale com o seu médico imediatamente.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Erleada

Não pare de tomar este medicamento sem consultar o seu médico primeiro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Pare de tomar Erleada e procure um médico imediatamente se notar algum dos seguintes sintomas:

- erupção disseminada, temperatura corporal elevada e nódulos linfáticos aumentados (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos ou DRESS)
- manchas avermelhadas não elevadas, semelhantes a um alvo ou circulares no tronco, frequentemente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras da boca, garganta, nariz, genitais e olhos. Essas erupções cutâneas graves podem ser precedidas por febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).

Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – o seu médico pode interromper o tratamento:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- quedas ou fraturas (fratura de ossos). O seu profissional de saúde deve monitorizá-lo com mais cuidado se estiver em risco de ter fraturas.

Frequentes: pode afetar até 1 em 10 pessoas

- doença cardíaca, AVC ou mini-AVC. O seu profissional de saúde irá monitorizá-lo para sinais e sintomas de problemas cardíacos ou cerebrais durante o seu tratamento. Telefone ao seu profissional de saúde ou dirija-se imediatamente ao serviço de urgência mais próximas se tiver dor no peito ou desconforto em repouso ou em atividade ou falta de ar, ou se sentir fraqueza muscular/paralisia em qualquer parte do corpo, ou dificuldade em falar durante o seu tratamento com Erleada.

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em 100 pessoas

- crise ou convulsão. O seu profissional de saúde irá parar este medicamento se tiver uma convulsão durante o tratamento.
- síndrome das pernas inquietas (necessidade de mover as pernas de modo a parar sensações dolorosas ou estranhas, ocorrendo mais frequentemente à noite).

Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

- tosse e falta de ar, possivelmente acompanhadas por febre, que não é provocada pela atividade física (inflamação nos pulmões, conhecida como doença pulmonar intersticial).
-

Fale com o seu médico imediatamente se notar algum dos efeitos indesejáveis graves acima listados.

Efeitos indesejáveis incluem
Fale com o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- sensação de muito cansaço
- dor nas articulações
- erupção na pele
- diminuição do apetite
- pressão arterial elevada
- afrontamento
- diarreia
- fratura de ossos
- quedas
- perda de peso.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- espasmos musculares
- comichão
- perda de cabelo
- alteração no sentido do paladar
- análises ao sangue que mostram níveis elevados de colesterol no sangue
- análises ao sangue que mostram níveis elevados no sangue de um tipo de gordura denominado "triglicéridos"
- doença cardíaca
- acidente vascular cerebral ou mini acidente vascular cerebral causado por baixo fluxo sanguíneo para parte do cérebro
- tiroide pouco ativa que pode fazê-lo sentir-se mais cansado e ter dificuldade em se levantar de manhã, e as análises sanguíneas também podem mostrar uma tiroide pouco ativa.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- convulsões.

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- traçado cardíaco anormal num ECG (eletrocardiograma)
- erupção disseminada, temperatura corporal elevada e nódulos linfáticos aumentados (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos ou DRESS)
- manchas avermelhadas não elevadas, em forma de alvo ou circulares no tronco, geralmente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras da boca, garganta, nariz, genitais e olhos, que podem ser precedidas por febre e sintomas semelhantes aos da gripe. Estas erupções graves da pele podem representar risco de vida (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)
- Erupção da pele ou membranas mucosas (erupção liquenoide).

Fale com o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis acima listados.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Erleada

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no recipiente (blister, embalagem interna, embalagem de cartão externa, frascos e cartonagem) após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Erleada

- A substância ativa é apalutamida. Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de apalutamida.
- Os outros componentes do núcleo do comprimido são sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica, hipromelose acetato succinato, estearato de magnésio e celulose microcristalina silicificada. O revestimento contém glicerol monocaprilocaprato, óxido de ferro preto (E172), álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio (E171) e copolímero enxertado de macrogol e álcool polivinílico (ver secção 2, Erleada contém sódio).

Qual o aspeto de Erleada e conteúdo da embalagem
Os comprimidos revestidos por película de Erleada são cinzento-azulados a cinzento, ovais (21 mm de comprimento x 10 mm de largura), marcados com “E240” num dos lados.

Os comprimidos podem ser fornecidos num frasco ou numa embalagem. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Frasco
Os comprimidos são fornecidos num frasco de plástico com fecho resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 30 comprimidos e um total de 2 g de dessecante. Cada embalagem contém um frasco. Conservar na embalagem de origem. Não engula ou elimine o dessecante.

Embalagem de 28 dias
Cada embalagem de 28 dias contém 28 comprimidos revestidos por película em 2 embalagens de cartão cada uma com 14 comprimidos revestidos por película.

Embalagem de 30 dias
Cada embalagem de 30 dias contém 30 comprimidos revestidos por película em 3 embalagens de cartão cada uma com 10 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante
Janssen Cilag S.P.A
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 18 00

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

Para obter o folheto informativo mais atualizado, digitalize o código QR aqui ou na embalagem. A mesma informação também está disponível no seguinte URL: https://epi.jnj.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para apalutamida, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

De acordo com os dados disponíveis sobre a erupção liquenoide de casos espontâneos e da literatura, incluindo em alguns casos, uma relação temporal próxima e uma resposta positiva à suspensão de apalutamida, o PRAC considera que uma relação causal entre a apalutamida e a erupção liquenoide é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm apalutamida deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a apalutamida, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) apalutamida se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.