Johnson&Johnson
Innovative Medicine

ERLEADA®

(apalutamida)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

comprimidos revestidos

60 mg e 240 mg

Johnson&Johnson

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Erleada®

apalutamida Comprimidos Revestidos

APRESENTAÇÃO

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

Comprimidos revestidos de 240 mg de apalutamida em frasco com 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 60 mg de apalutamida.

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

Cada comprimido contém 240 mg de apalutamida.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ERLEADA® em combinação com terapia de privação androgênica (castração medicamentosa ou cirúrgica) é indicado para o tratamento de pacientes com:

- Câncer de próstata não metastático resistente à castração (CRPCnm);
- Câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **ERLEADA®** foi estabelecida em dois estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, de Fase 3, envolvendo indivíduos com CPSCm (TITAN) e com CRPCnm (SPARTAN). Todos os indivíduos envolvidos nestes estudos receberam concomitantemente análogos de hormônio liberador de gonadotrofina ou realizaram orquiectomia bilateral prévia.

TITAN: Câncer de Próstata metastático sensível à castração (CPSCm)

TITAN foi um estudo clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico, controlado por placebo com um total de 1052 pacientes com câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm), randomizados 1:1 para receber **ERLEADA®** por via oral uma dose de 240 mg uma vez ao dia (N=525) ou placebo uma vez ao dia (N=527). Todos os pacientes do estudo clínico TITAN receberam concomitantemente análogos de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou realizaram orquiectomia bilateral prévia. Os pacientes foram estratificados de acordo com o escore de Gleason no diagnóstico, uso prévio de docetaxel, e região mundial. Pacientes com CPSCm de alto e baixo volume eram elegíveis ao estudo.

As seguintes características demográficas e características basais da doença foram balanceadas entre os braços de tratamento. A mediana de idade foi de 68 anos (variação 43-94) e 23% dos pacientes tinham 75 anos de idade ou mais. A distribuição racial foi de 68% caucasianos, 22% asiáticos, e 2% negra. Sessenta e três por cento (63%) dos pacientes tinham alto volume da doença e 37% tinham baixo volume da doença. Dezesseis por cento (16%) dos pacientes realizaram cirurgia prévia, radioterapia da próstata ou ambas. A maioria dos pacientes tinha escore de Gleason de 7 ou superior (92%). Sessenta e oito porcento (68%) dos pacientes receberam tratamento com primeira geração de antiandrógeno, no cenário não metastático. Todos os pacientes, com exceção de um do grupo placebo, tiveram uma pontuação de 0 ou 1 no status de Desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa do Leste (ECOG PS) no início do estudo. Entre os pacientes que descontinuaram o tratamento em estudo (N = 271 para placebo e N = 170 para **ERLEADA®**), o motivo mais comum para a descontinuação em ambos os braços foi a progressão da doença. Uma proporção maior (73%) de pacientes tratados com placebo recebeu terapia anticâncer subsequente, em comparação com indivíduos tratados com **ERLEADA®** (54%).

Os principais resultados de eficácia do estudo foram Sobrevida Global (OS) e Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica (rPFS). Uma análise atualizada da OS foi conduzida no tempo da análise final do estudo quando 405 mortes foram observadas com um mediana de acompanhamento de 44 meses. Os resultados dessa análise atualizada foram consistentes com aquelas da análise interina pré-especificada. Os resultados de eficácia do estudo TITAN encontram-se resumidos na Tabela 1 e nas Figuras 1 e 2.

Tabela 1: Resumo dos resultados de eficácia – População com intenção de tratar CPSCm (TITAN)

Desfecho	**ERLEADA® N=525**	**Placebo N=527**
Sobrevida Global Primária[a]		
Mortes (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, meses (IC 95%)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Hazard ratio (IC 95%)[b]	0,671 (0,507; 0,890)	
Valor de p[b]	0,0053	
Sobrevida Global Atualizada[a]		
Mortes (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediana, meses (IC 95%)	NE (NE; NE)	52 (42; NE)
Hazard ratio (IC 95%)[b]	0,651 (0,534; 0,793)	
Valor de p[c]	<0,0001	
Sobrevida Global por IPCW		
Mediana, meses (IC 95%)	NE	40
Hazard ratio (IC 95%)	0,520 (0,423; 0,639)	
Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica		
Progressão da doença ou morte (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Hazard ratio (IC 95%)[b]	0,484 (0,391; 0,600)	
Valor de p[c]	<0,0001	

[a] Baseado na análise interina pré-especificada com uma mediana de acompanhamento de 22 meses.
[b] Hazard ratio é o modelo de risco proporcional estratificado. Hazard ratio < 1 favorece o tratamento ativo
[c] O valor de p é do teste de log-rank estratificado pela pontuação de Gleason no momento do diagnóstico (≤ 7 vs. > 7), Região (AN/UE vs. Outros países) e uso prévio de docetaxel (Sim vs. Não)
[d] Mediana de acompanhamento de 44 mesesNE = Não estimado
IPCW = Análise da Probabilidade Inversa de Censura Ponderada (do inglês, Inverse Probability of Censoring Weighting analysis)

A significância estatística da melhora da OS e da rPFS foi demonstrada nos pacientes randomizados para receber **ERLEADA®** comparado com os pacientes randomizados para receber o placebo na análise primária. No momento da análise atualizada da OS, uma análise sensitiva pré-especificada utilizando o teste de log rank probabilidade inversa de censura ponderada (IPCW) foi conduzida para ajustar o cruzamento do paciente do braço placebo para o braço de apalutamida. A melhoria na OS foi demonstrada mesmo que 39% dos indivíduos no braço do placebo tenham feito a transição para receber **ERLEADA®**, com uma mediana de tempo de tratamento de 15 meses com **ERLEADA®**.

Melhoria consistente em rPFS foi observada entre os seguintes subgrupos de pacientes: volume da doença (alto vs baixo), tratamento anterior para doença localizada (sim ou não), uso anterior de docetaxel (sim ou não) e pontuação de Gleason no diagnóstico (≤ 7 vs. > 7).

Melhoria consistente na OS foi observada nos seguintes subgrupos de pacientes: volume da doença (alto vs baixo), tratamento anterior para doença localizada (sim ou não) e pontuação de Gleason no diagnóstico (≤ 7 vs. > 7).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Global (OS) Atualizada; População com CPSCm com intenção de tratar (TITAN)

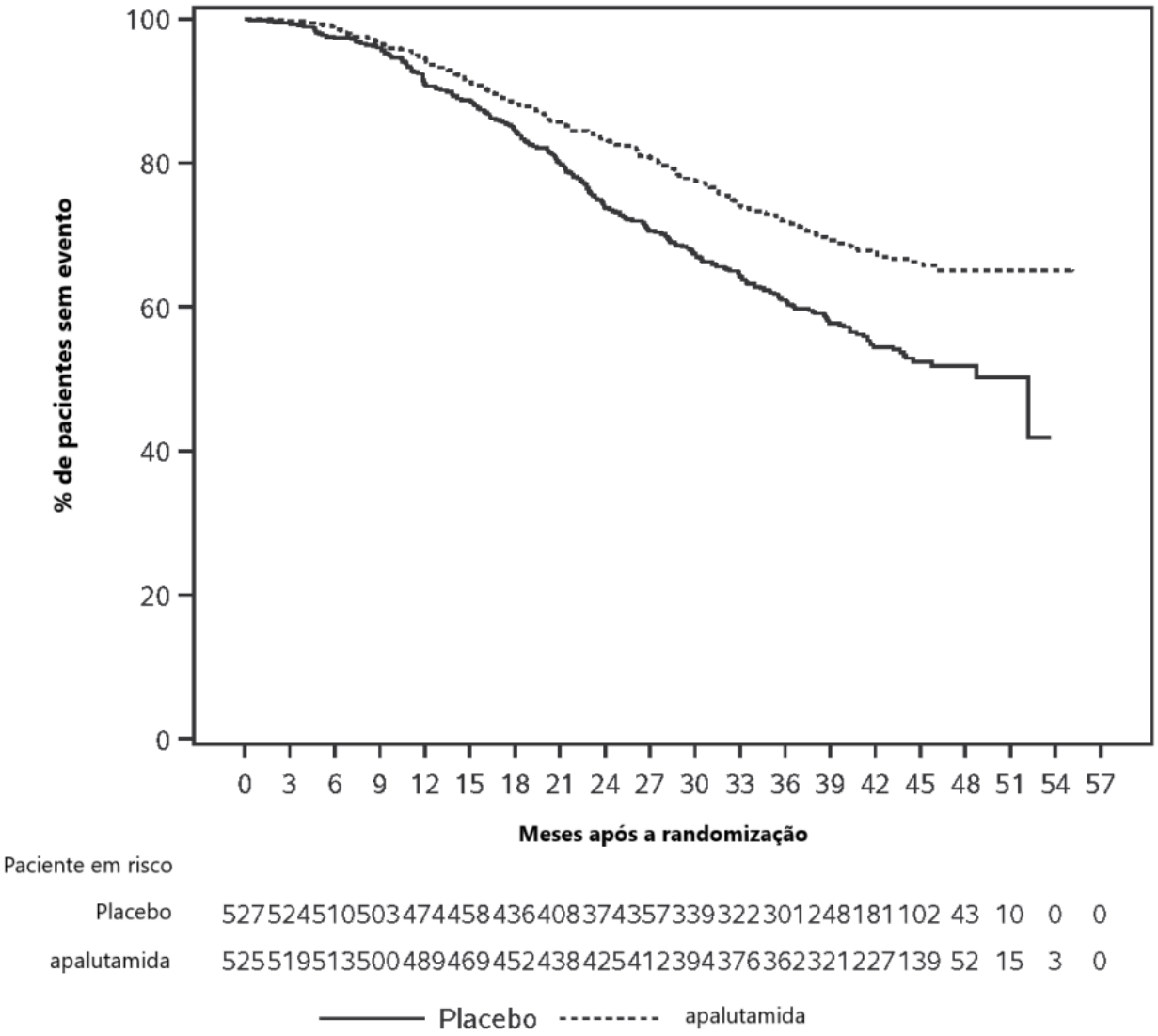
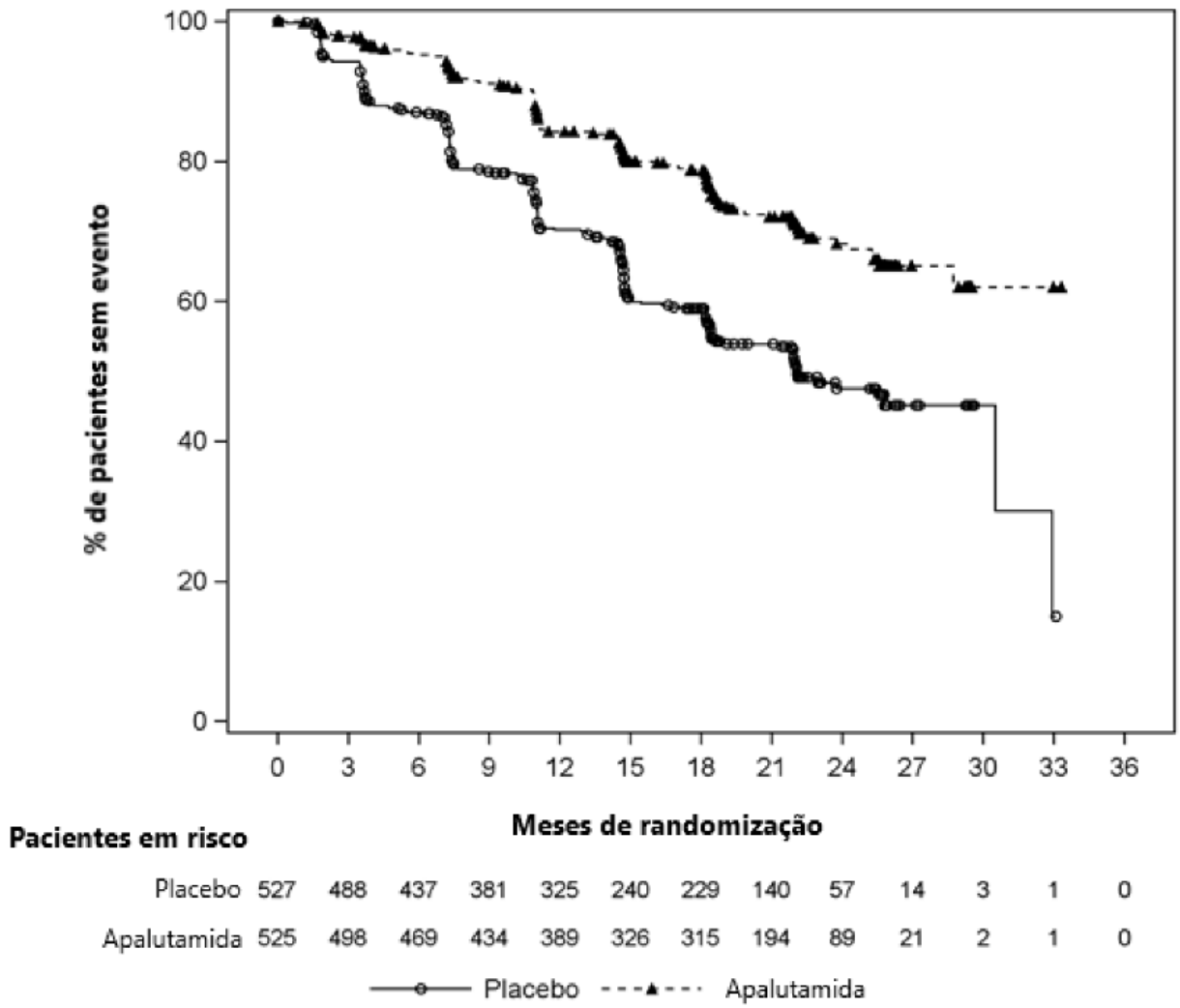


Figura 2: Curva de Kaplan- Meier de Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica (rPFS); População com CPSCm com intenção de tratar (TITAN)



O tratamento com **ERLEADA®** postergou de maneira estatisticamente significante o início da quimioterapia citotóxica (HR: 0,391; IC 95%: 0,274, 0,558; p<0,0001), resultando em uma redução de 61% do risco para indivíduos no grupo de tratamento com **ERLEADA®** em comparação com o grupo placebo.

Não houve efeitos prejudiciais significativos à qualidade de vida geral relacionada à saúde, conforme medido pela alteração da pontuação total do FACT-P em relação ao valor basal, com a adição de **ERLEADA®** ao ADT. A adição de **ERLEADA®** ao ADT não piorou a pontuação do nível do item FACT P para fadiga ou incômodo relatado pelo paciente devido a efeitos colaterais.

SPARTAN: Câncer de Próstata não metastático resistente à castração (CRPCnm)

Um total de 1207 pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração (CRPCnm) foram randomizados 2:1 para receber **ERLEADA®** por via oral em uma dose de 240 mg ao dia em combinação com ADT (terapia de privação androgênica ou castração medicamentosa ou cirúrgica) ou placebo com ADT (terapia de privação androgênica) em um estudo clínico, multicêntrico, duplo-cego (SPARTAN). Pacientes envolvidos apresentavam tempo de duplicação (PSADT) do Antígeno Prostático Específico (PSA) ≤ 10 meses. Na triagem, todos os pacientes foram avaliados para exclusão de metástases com cintilografia óssea com tecnécio-99m e tomografia computadorizada (TC) da pelve, abdome,

tórax e crânio. Todos os pacientes que não haviam sido castrados cirurgicamente receberam ADT continuamente durante o estudo. Setenta e três por cento (73%) dos pacientes receberam tratamento anterior de anti-androgênio de primeira geração; 69% dos pacientes receberam bicalutamida e 10% dos pacientes receberam flutamida. Corticoides sistêmicos não foram permitidos na inclusão do estudo. Os resultados de PSA foram cegados e não foram utilizados para descontinuação do tratamento. Os pacientes randomizados para ambos os braços deveriam continuar o tratamento até a progressão da doença definida pela revisão cega centralizada de imagem (BICR), início de um novo tratamento, toxicidade inaceitável ou retirada do paciente do estudo. Após desenvolvimento de doença metastática à distância, os pacientes receberam como opção acetato de abiraterona para o primeiro tratamento subsequente após a descontinuação do tratamento no estudo.

As seguintes características demográficas e características basais da doença foram equilibradas entre os braços do tratamento. A mediana de idade foi de 74 anos (intervalo 48-97) e 26% dos pacientes tinham 80 anos de idade ou mais. A distribuição racial foi 66% caucasiana, 5,6% negra, 12% asiática e 0,2% outra. Setenta e sete por cento (77%) dos pacientes em ambos os braços de tratamento teve cirurgia prévia ou radioterapia da próstata. A maioria dos pacientes apresentava um escore de Gleason de 7 ou superior (81%). Quinze por cento (15%) dos pacientes tinham linfonodos pélvicos < 2 cm na entrada no estudo. Todos os indivíduos envolvidos foram confirmados como não metastáticos por revisão centralizada cega de imagem e tinham uma "performance status ECOG" (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1 no início do estudo.

A sobrevida livre de metástase (MFS) é definida como o tempo desde a randomização até o momento da primeira evidência de metástase óssea ou de partes moles à distância confirmado pelo BICR ou morte devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro. O tratamento com **ERLEADA®** aumentou significativamente o MFS. **ERLEADA®** diminuiu o risco de metástase à distância ou morte em 72%. A mediana de sobrevida livre de metástase para **ERLEADA®** foi de 41 meses e foi de 16 meses para o placebo (ver Figuras 3 e 4).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de metástase (MFS) no SPARTAN

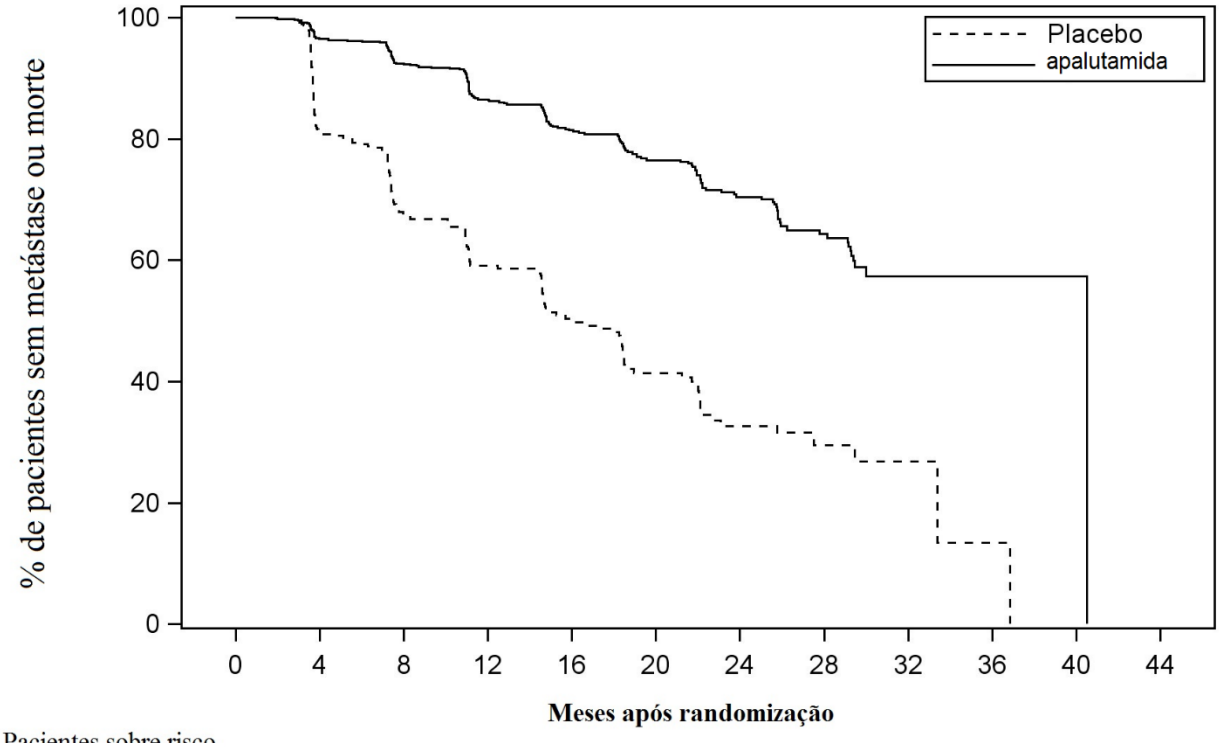
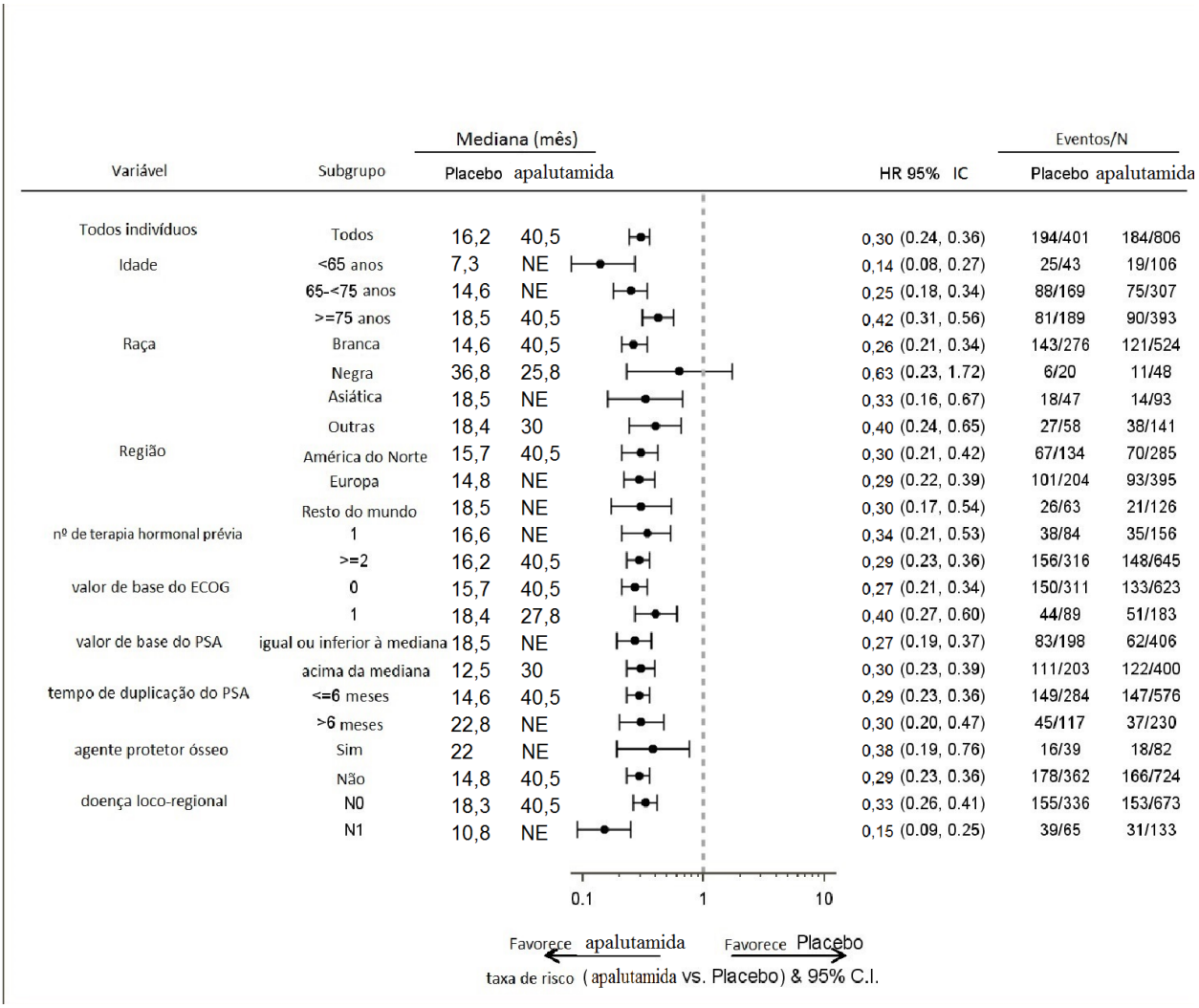


Figura 4: Sobrevida livre de metástases por subgrupos no SPARTAN



Todos indivíduos = população de intenção de tratamento

A análise não estratificada é apresentada na Figura 3

Os indivíduos tratados com **ERLEADA®** e ADT mostraram melhora significativa em relação aos tratados apenas com ADT para os seguintes desfechos secundários: tempo para metástases (TTM), sobrevida livre de progressão (PFS) e tempo para progressão sintomática. Além disso, a sobrevida global (OS) e o tempo para início da quimioterapia citotóxica também foram significativamente melhorados (ver Tabela 2 para Análise Interina e Tabela 3 para Análise Final).

Tabela 2: Resumo da Análise de Eficácia (SPARTAN) na Análise Interina[a]

Desfecho	**ERLEADA®** (N=806) Mediana (meses)	Placebo (N=401) Mediana (meses)	HR (IC 95%) p valor[b]

Sobrevida livre de metástase (MFS)[c]	40,5	16,2	0,28 (0,23-0,35) < 0,0001
Tempo para Metástase (TTM)[c]	40,5	16,6	0,27 (0,22-0,34) < 0,0001
Sobrevida livre de progressão (PFS)[c]	40,5	14,7	0,29 (0,24-0,36) < 0,0001
Tempo para progressão sintomática	NR	NR	0,45 (0,32-0,63) < 0,0001[d]
Sobrevida Global (OS)	NR	39,0	0,70 (0,47-1,04) 0,0742
Tempo para início da quimioterapia citotóxica	NR	NR	0,44 (0,29-0,66) < 0,0001

NR = Não alcançado

[a] Mediana de tempo de acompanhamento de 20,3 meses

[b] p valor do teste log-rank estratificado

[c] Avaliado por BICR e inalterado para análise final

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

Tabela 3: Resumo da Análise de Eficácia (SPARTAN) na Análise Final[a]

Desfecho	**ERLEADA®** (N=806) Mediana (meses)	Placebo (N=401) Mediana (meses)	HR (IC 95%) p valor[b]
Sobrevida Global (OS)	73,9	59,9	0,78 (0,64-0,96) 0,0161
Tempo para progressão sintomática	NR	NR	0,57 (0,44-0,73) < 0,0001[c]
Tempo para início da quimioterapia citotóxica	NR	NR	0,63 (0,49-0,81) 0,0002

NR = Não alcançado

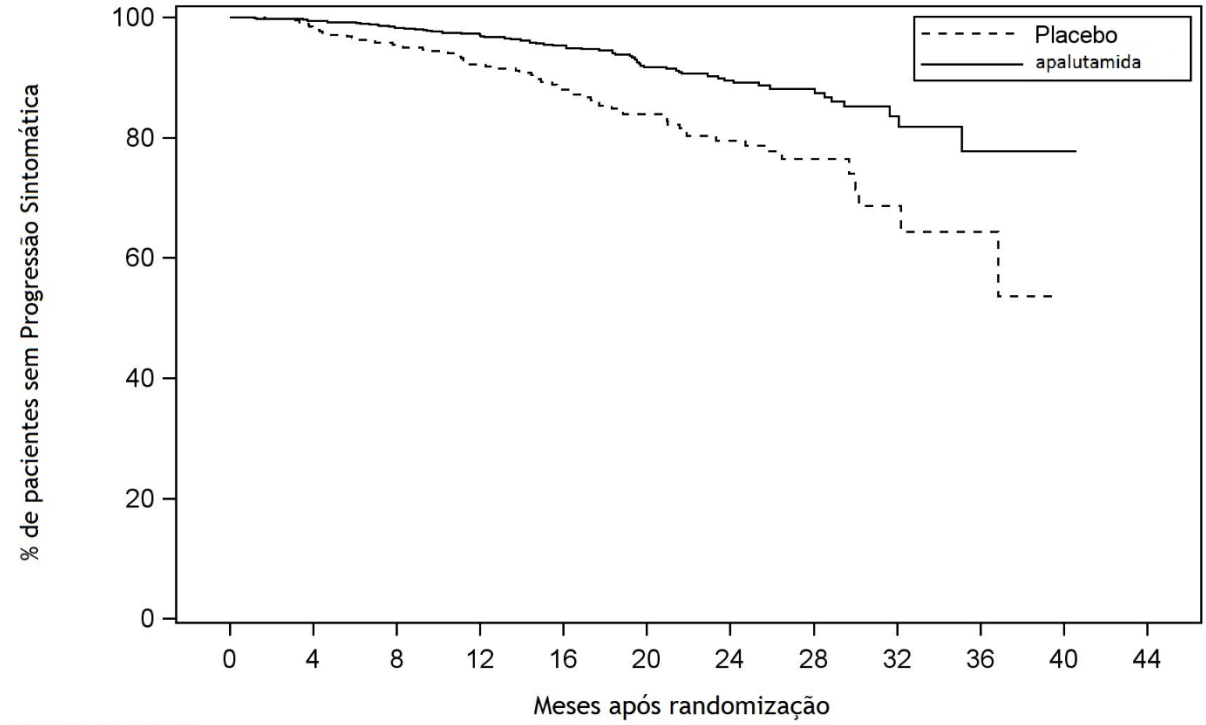
[a] Mediana de tempo de acompanhamento de 52,0 meses

[b] p valor do teste log-rank estratificado

[c] Valor p real – 0,00000356 na primeira análise interina; portanto, o limite de eficácia do tipo OBF de 0,00008 é cruzado para progressão sintomática

Na análise interina, o tratamento com **ERLEADA®** diminuiu significativamente o risco de progressão sintomática em 55% em comparação com o placebo (ver Tabela 2 e Figura 5). A análise final corroborou que o tratamento com **ERLEADA®** diminuiu o risco de progressão sintomática em 43% comparado com o placebo. (ver Tabela 3 e Figura 6).

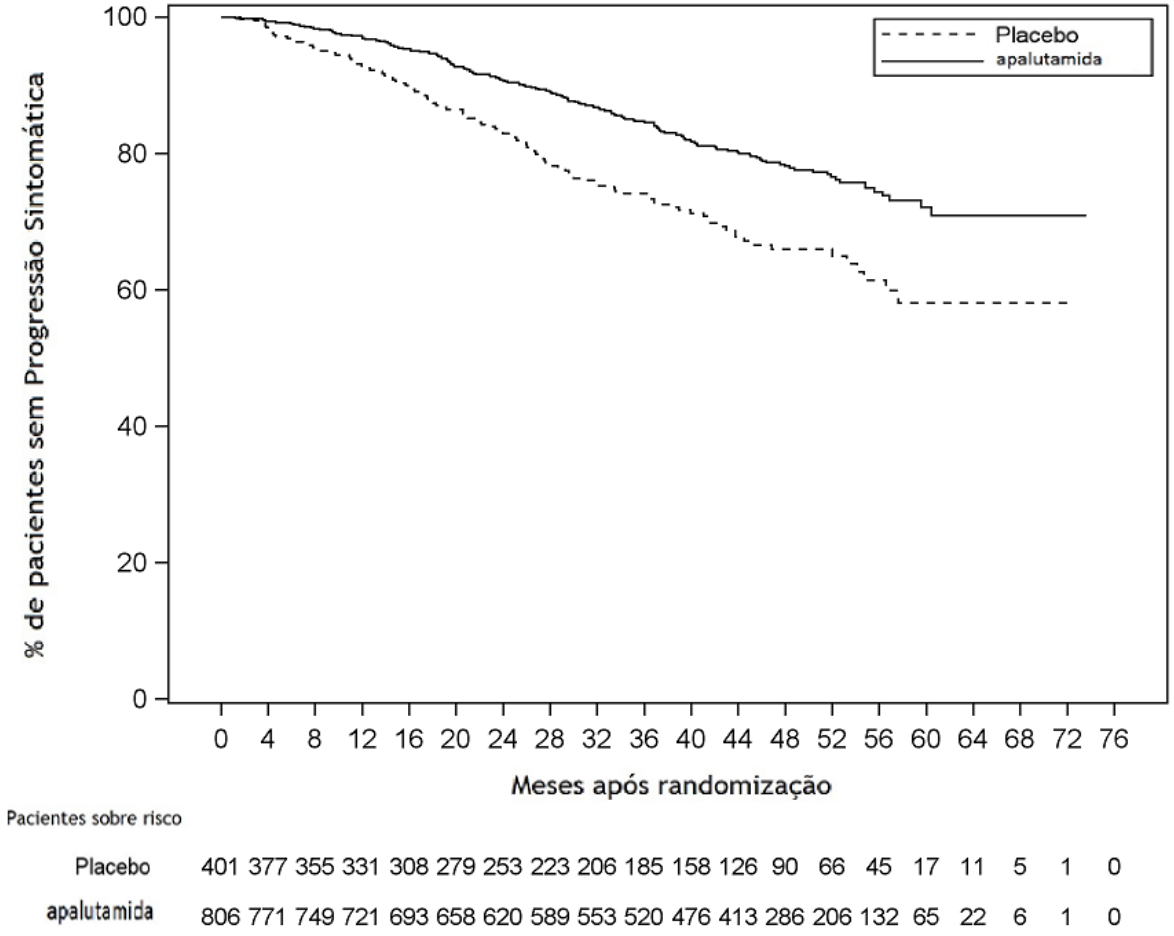
Figura 5: Gráfico de Kaplan-Meier de tempo para progressão sintomática; População de intenção de tratamento em SPARTAN na Análise Interina



Pacientes sobre risco

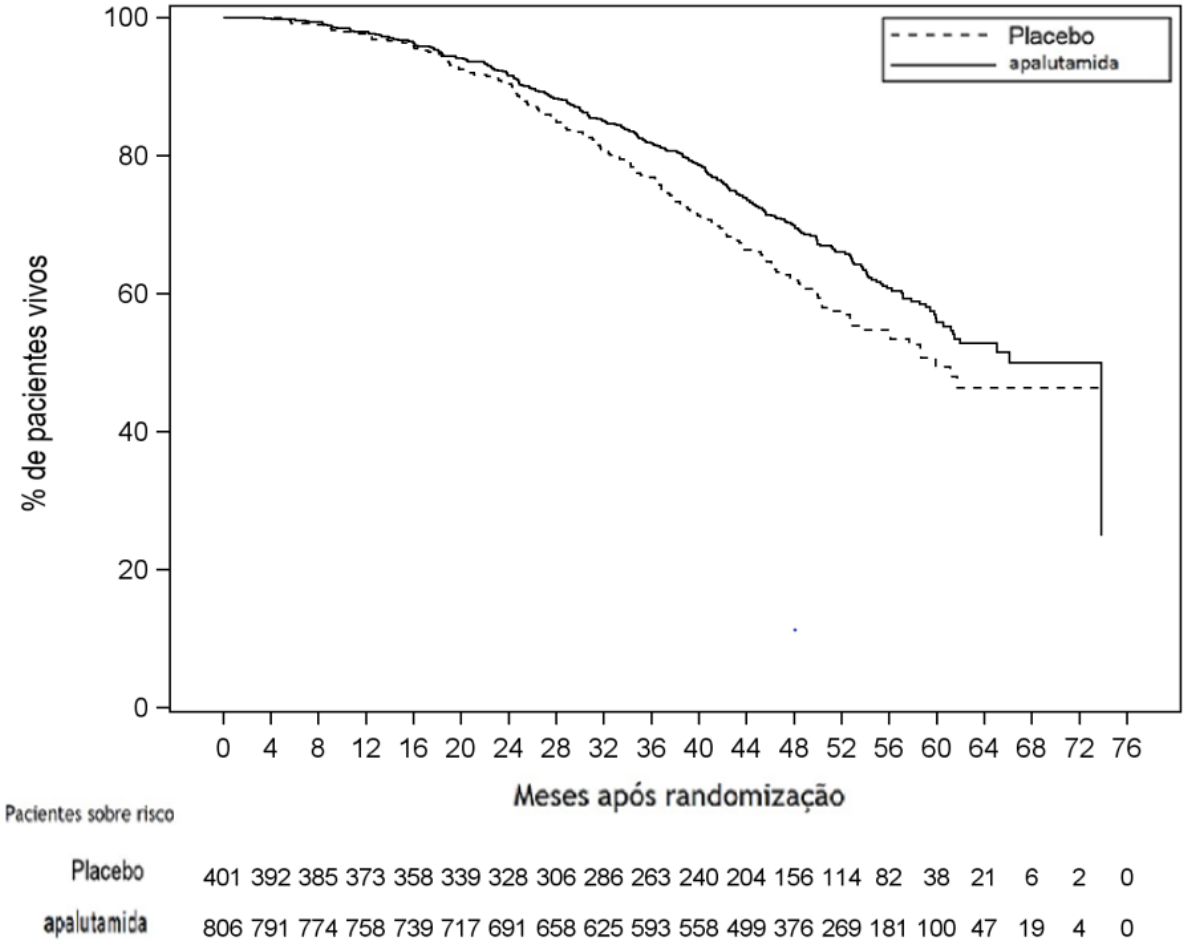
Placebo	401	373	344	270	206	152	96	45	17	7	0	0
apalutamida	806	769	732	601	478	344	226	127	49	19	4	0

Figura 6: Gráfico de Kaplan-Meier de tempo para progressão sintomática; População de intenção de tratamento em SPARTAN na Análise Final



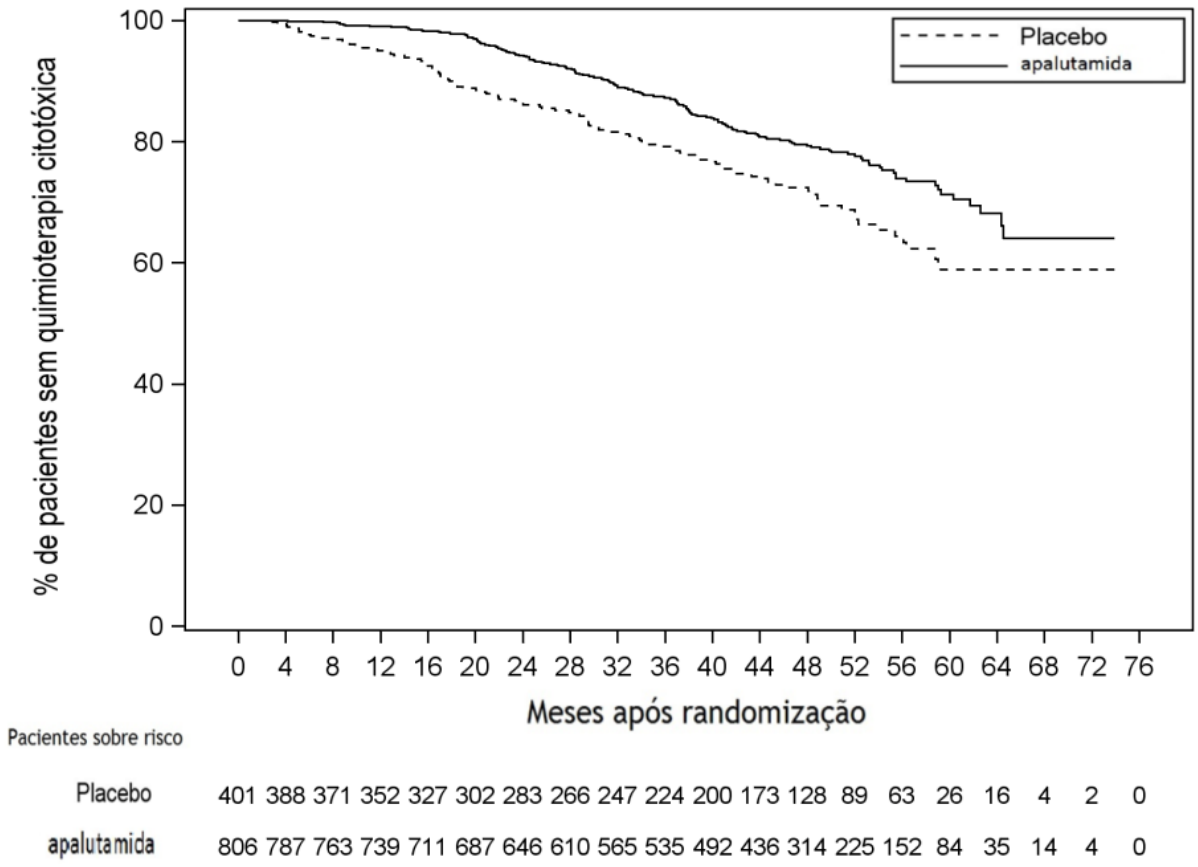
Na análise interina, com uma mediana de tempo de acompanhamento de 20,3 meses, a OS foi maior para **ERLEADA®** do que para placebo com uma relação de risco (HR) de 0,700 (IC 95%: 0,472-1,038). O valor de p foi 0,0742 que não atingiu o valor pré-especificado para significância estatística. Na análise final, com uma mediana de tempo de acompanhamento de 52,0 meses, resultados mostraram que o tratamento com **ERLEADA®** diminuiu significativamente o risco de morte em 22% comparado ao placebo (HR 0,784; IC 95%: 0,643-0,956; bicaudado p=0,0161). A mediana de OS foi 73,9 meses para o braço **ERLEADA®** e 59,9 meses para o braço placebo. O limite alfa pré-especificado (p≤0,046) para essa análise final foi atingido e a significância estatística foi alcançada.

Figura 7: Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevida Global (OS); População de intenção de tratamento em SPARTAN na Análise Final



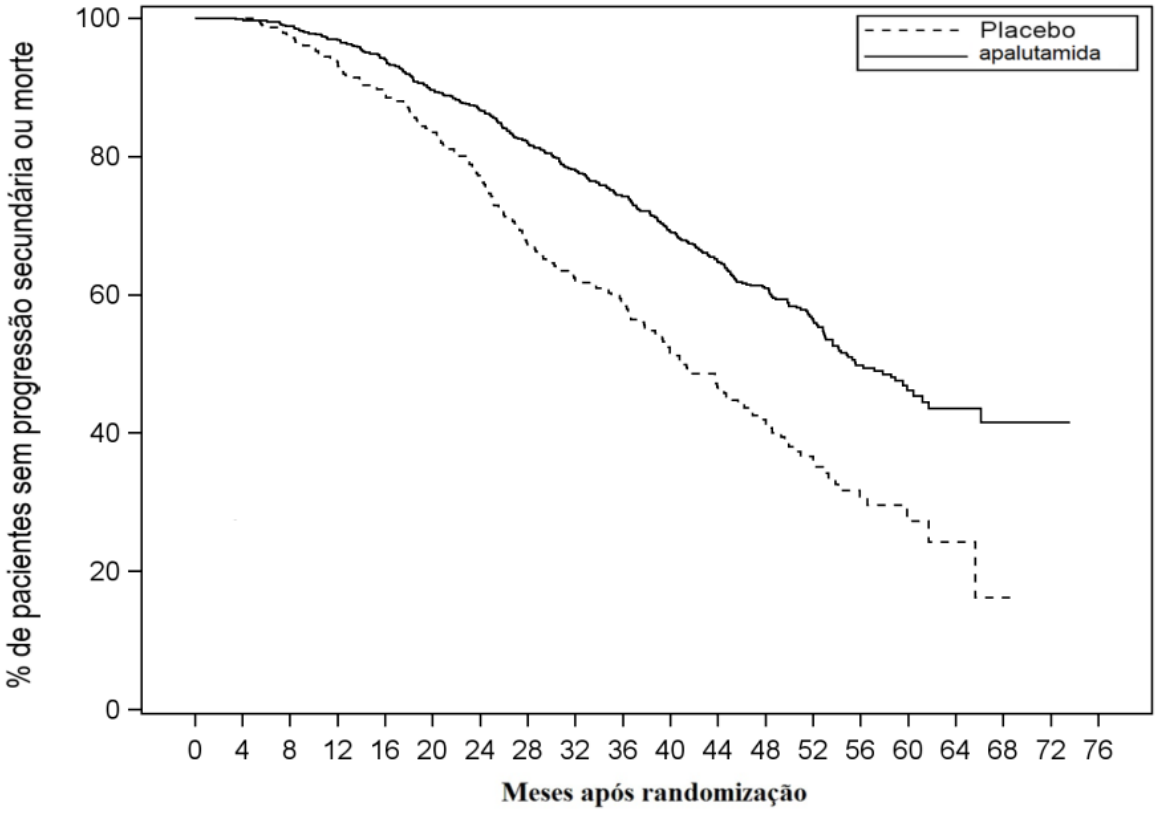
Na análise final, o tratamento com **ERLEADA®** diminuiu significativamente o risco de iniciação de quimioterapia citotóxica em 37% comparado ao placebo (HR=0,629; IC 95%: 0,489-0,808; p=0,0002) demonstrando uma melhora estatisticamente significativa para **ERLEADA®** *versus* placebo. A mediana de tempo de iniciação de quimioterapia citotóxica não foi alcançada para nenhum dos braços de tratamento.

Figura 8: Gráfico de Kaplan-Meier de Iniciação de Quimioterapia Citotóxica: População de intenção de tratamento em SPARTAN na Análise Final



Se elegíveis e sem evidência de progressão da doença, aos pacientes tratados com placebo foi dada a oportunidade de fazer o *cross-over* para o tratamento com **ERLEADA®** no momento da abertura dos dados dos pacientes. Após a abertura dos dados dos pacientes, 19% da população randomizada com placebo foi cruzada para **ERLEADA®**. De todos os pacientes randomizados, uma maior proporção dos pacientes no braço do placebo receberam subsequente terapia (285/401, 71%) comparado com o braço do **ERLEADA®** (386/806, 48%). Na análise interina, a Sobrevida livre de progressão secundária (PFS-2, definida como o tempo até a morte ou progressão da doença por PSA, progressão radiográfica ou sintomática na ou após a primeira terapia subsequente) foi maior para os indivíduos tratados com **ERLEADA®** em relação aos tratados com placebo (HR = 0,489; IC 95%: 0,361-0,662; p<0,0001). A análise final de PFS-2 confirmou uma redução de 44% no risco de PFS-2 com **ERLEADA®** *versus* placebo (HR=0,565; IC 95%: 0,471-0,677; p<0,0001).

Figura 9: Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão Secundária (PFS-2): População de intenção de tratamento em SPARTAN na Análise Final



Pacientes sobre risco

Placebo	401	390	368	338	305	274	236	199	176	153	126	96	67	48	29	12	5	1	0	0
apalutamida	806	783	765	735	704	657	624	582	544	506	453	392	277	195	121	62	27	9	3	0

Não houve efeitos prejudiciais à qualidade de vida geral relacionada à saúde com a adição de **ERLEADA®** à ADT, e uma diferença pequena mas não clinicamente relevante na mudança da linha de base a favor de **ERLEADA®** foi observada na análise da pontuação total e subescalas da Avaliação Funcional de Terapia de Câncer – Próstata (FACT-P).

Referência:

1. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

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

- Efeitos farmacodinâmicos

Efeito no intervalo QT / QTc e eletrofisiologia cardíaca

O efeito da apalutamida 240 mg uma vez ao dia no intervalo QT foi avaliado em um estudo aberto, não controlado, multicêntrico, de braço único, dedicado ao estudo de QT em 45 indivíduos com CPRC. A média máxima da mudança do QTcF em relação ao valor basal foi de 12,4 ms (IC superior a 90%, 2-sided: 16,0 ms)). Uma análise da exposição ao QT sugeriu um aumento dependente da concentração no QTcF para a apalutamida e o seu metabolito ativo.

Propriedades farmacocinéticas

Após a repetição das doses diárias, a exposição à apalutamida [$C_{máx}$ e área sob a curva (ASC)] aumentou de forma proporcional à dose em toda a faixa de doses de 30 a 480 mg. Após a administração de 240 mg uma vez por dia, o estado de equilíbrio de apalutamida foi alcançado após 4 semanas e a proporção média de acumulação foi aproximadamente 5 vezes em relação a uma dose única. No estado de equilíbrio, os valores médios (CV%) $C_{máx}$ e ASC para a apalutamida foram de 6 µg/mL (28%) e 100 µg.h/mL (32%), respectivamente. As flutuações diárias nas concentrações plasmáticas de apalutamida foram baixas, com uma relação média entre de pico até vale de 1,63. Foi observado um aumento na depuração aparente (CL/F) com dose repetida, provavelmente devido à indução do próprio metabolismo da apalutamida.

No estado de equilíbrio, os valores médios (CV%) $C_{máx}$ e ASC para o principal metabolito ativo, N-desmetil-apalutamida, foram de 5,9 µg/mL (18%) e 124 µg.h/mL (19%), respectivamente. N-desmetil-apalutamida é caracterizada por um perfil de concentração plana no tempo no estado de equilíbrio com uma relação média de pico até o vale de 1,27. A proporção média (CV%) do metabolito de ASC/fármaco-mãe para N-desmetil-apalutamida após administração de dose repetida foi de cerca de 1,3 (21%). Com base na exposição sistêmica, a potência relativa e as propriedades farmacocinéticas, a N-desmetil-apalutamida provavelmente contribuiu para a atividade clínica da apalutamida.

- Absorção

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

A administração de apalutamida em indivíduos saudáveis em condições de jejum e após uma refeição rica em gordura não resultou em mudanças clinicamente relevantes no C_{max} e ASC. O tempo mediano para atingir $t_{máx}$ foi atrasado cerca de 2 horas com alimentos (ver Figura 10) (vide “Posologia e Modo de Usar”).

- Distribuição

O volume aparente médio de distribuição no estado de equilíbrio da apalutamida é de cerca de 276 L. O volume de distribuição da apalutamida é maior do que o volume da água corporal total, indicando uma distribuição extravascular extensiva.

A apalutamida e a N-desmetil-apalutamida são 96% e 95% ligadas a proteínas plasmáticas, respectivamente, e principalmente ligam-se a albumina sérica independente da concentração.

- Metabolismo

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

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

- Eliminação

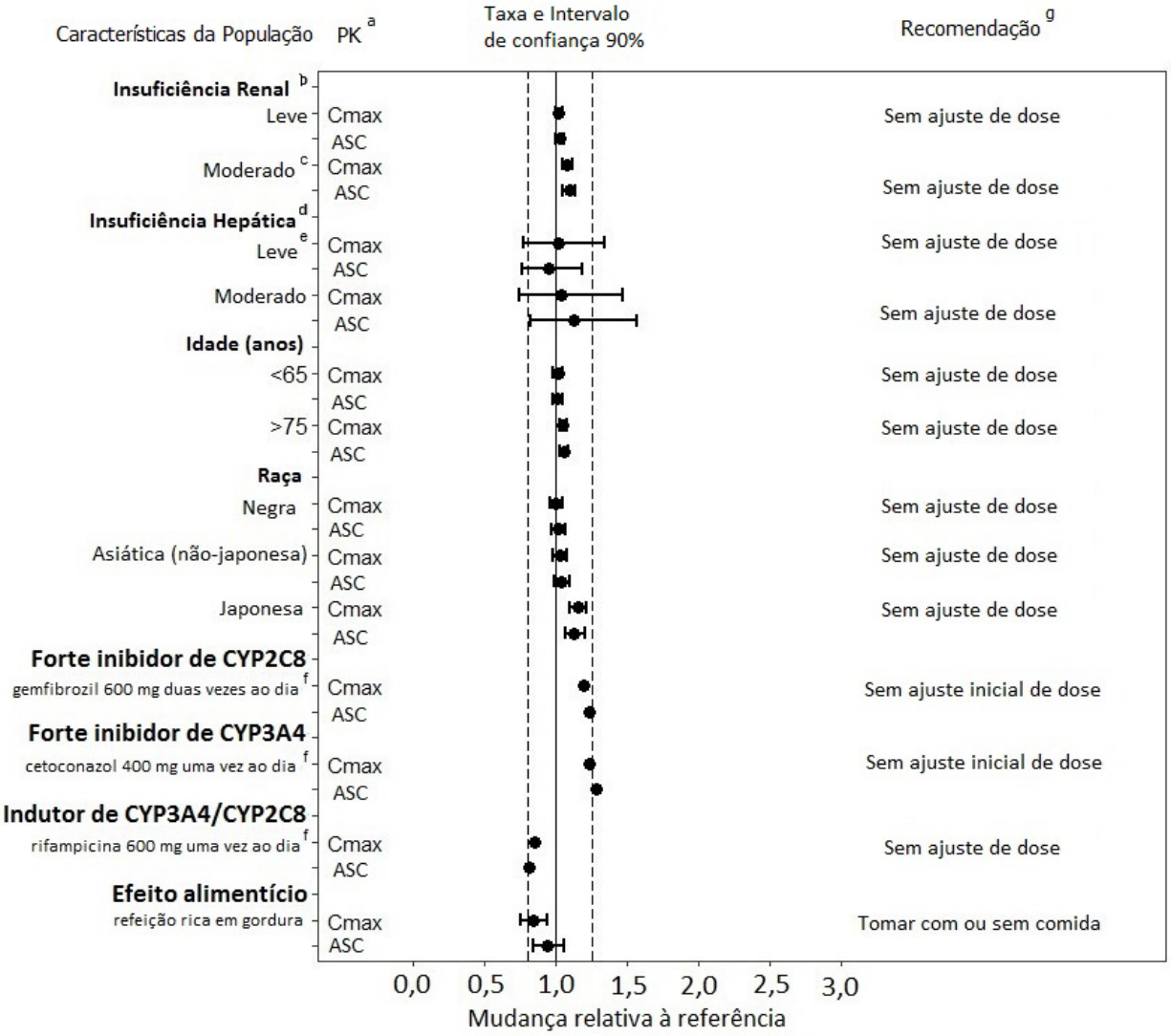
A apalutamida, principalmente sob a forma de metabólitos, é eliminada principalmente através da urina. Após uma única administração oral de apalutamida radiomarcada, 89% da radioatividade foi recuperada até 70 dias após a dose: 65% foi recuperado na urina (1,2% da dose como apalutamida inalterada e 2,7%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

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

- População especial

Os efeitos da insuficiência renal, insuficiência hepática, idade, raça e outros fatores extrínsecos na farmacocinética da apalutamida estão resumidos na Figura 10.

Figura 10: Efeitos de fatores intrínsecos/extrínsecos e outros medicamentos em ERLEADA®



[a] Os parâmetros de Farmacocinética (PK) ($C_{máx}$ e ASC) são para a apalutamida, exceto nos estudos de interação do fármaco, onde são para porções ativas (isto é, apalutamida não ligada + N-desmetil-apalutamida não ligada ajustada a potência)

[b] O grau de insuficiência renal foi determinado com base em eGFR utilizando a equação do estudo da modificação da dieta na doença renal (MDRD); normal (≥ 90 mL/ min/1,73m^2), leve (60-89 mL/min/1,73m^2), moderada (30-59 mL/min /1,73m^2)

[c] Os dados incluíram 2 indivíduos com insuficiência renal grave (≤ 29 mL/min/1,73m^2)

[d] O grau de comprometimento hepático foi determinado com base na classificação Child-Pugh; leve (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B)

[e] Uma análise de PK da população demonstrou que a insuficiência hepática leve (com base nos critérios do Instituto Nacional do Câncer) não influencia a exposição da apalutamida

[f] Efeitos na PK no estado de equilíbrio de porções ativas com base em simulações

[g] Vide "Interações Medicamentosas", "Posologia e Modo de Usar" e "População especial".

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

ERLEADA® é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer uma das substâncias contidas na fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fraturas

Fraturas ocorrem em pacientes que receberam **ERLEADA®**. Avalie o paciente quanto ao risco de fratura. Monitore e trate pacientes com risco de fratura de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas e considere o uso de agentes protetores ósseos.

Em um estudo randomizado (SPARTAN) de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, fraturas ocorreram em 12% dos pacientes tratados com **ERLEADA®** e em 7% dos pacientes tratados com placebo. Fraturas de grau 3-4 ocorreram em 2,7% dos pacientes tratados com **ERLEADA®** e em 0,8% dos pacientes tratados com placebo. O tempo mediano para o aparecimento da fratura foi de 314 dias (intervalo: 20 a 953 dias) para pacientes tratados com **ERLEADA®.** A avaliação da densidade óssea de rotina e o tratamento da osteoporose com agentes protetores ósseos não foram realizados no estudo SPARTAN.

Em um estudo randomizado (TITAN) com pacientes com câncer de próstata metastáticos sensíveis à castração, fraturas ocorrem em 9% dos pacientes tratados com **ERLEADA®** e em 6% dos pacientes tratados com placebo. Fraturas de grau 3-4 foram similares em ambos os braços em 1,5% dos pacientes. A mediana de tempo para início das fraturas foi de 56 dias (variação: 2 à 111 dias) para pacientes tratados com **ERLEADA®.** A avaliação da densidade óssea de rotina e o tratamento da osteoporose com agentes protetores ósseos não foram realizados no estudo TITAN.

Quedas

Quedas ocorrem em pacientes que receberam **ERLEADA®**, com uma frequência aumentada em pacientes idosos. Avalie os pacientes quanto o risco de quedas.

Em um estudo randomizado (SPARTAN), quedas ocorreram em 16% dos pacientes tratados com **ERLEADA®** comparado com 9% dos pacientes tratados com placebo. As quedas não foram associadas a perda de consciência ou tontura.

Eventos Cardiovasculares Isquêmicos e Eventos Cerebrovasculares Isquêmicos

Doença cardiovascular isquêmica e eventos cerebrovasculares isquêmicos, incluindo eventos que levaram à morte, ocorreram em pacientes tratados com **ERLEADA®**. Monitorar para sinais e sintomas para doença cardíaca isquêmica e eventos cerebrovasculares isquêmicos. Otimizar o gerenciamento de fatores de risco, como hipertensão, diabetes ou dislipidemia.

No estudo randomizado SPARTAN, eventos cardiovasculares isquêmicos ocorreram em 4% dos pacientes tratados com **ERLEADA®** e em 3% dos pacientes tratados com placebo. No estudo randomizado TITAN, eventos cardiovasculares isquêmicos ocorreram em 4% dos pacientes tratados com **ERLEADA®** e 2% dos pacientes tratados com placebo. Nos estudos SPARTAN e TITAN, 6 pacientes (0,5%) tratados com **ERLEADA®** e 2 pacientes (0,2%) tratados com placebo morreram devido a doença cardíaca isquêmica.

No estudo SPARTAN, com uma mediana de exposição de 32,9 meses para **ERLEADA®** e 11,5 meses para placebo, eventos cerebrovasculares isquêmicos ocorreram em 4% dos pacientes tratados com **ERLEADA®** e 1% dos pacientes tratados com placebo (vide "**REAÇÕES**

ADVERSAS"). No estudo TITAN, eventos cerebrovasculares isquêmicos ocorreram em uma proporção similar de pacientes nos grupos **ERLEADA®** (1,5%) e placebo (1,5%). Nos estudos SPARTAN e TITAN, 2 pacientes (0,2%) tratados com **ERLEADA®** e nenhum paciente tratado com placebo morreram devido a um evento cerebrovascular isquêmico.

Os pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa nos últimos 6 meses, incluindo angina grave/instável, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acontecimentos tromboembólicos arteriais ou venosos (por exemplo, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral incluindo ataques isquêmicos transitórios) ou arritmias ventriculares clinicamente significativas foram excluídos dos estudos clínicos. Assim, a segurança da apalutamida nestes pacientes não foi estabelecida. Se **ERLEADA®** for prescrito, os pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa devem ser monitorados quanto a fatores de risco como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou outras doenças cardiometabólicas (ver item 9. Reações Adversas). Os pacientes devem ser tratados, se adequado, para estas condições após o início do **ERLEADA®** de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Convulsão

Descontinuar permanentemente **ERLEADA®** em pacientes que desenvolvem convulsão durante o tratamento.

Em dois estudos randomizados, SPARTAN e TITAN, cinco pacientes (0,4%) tratados com **ERLEADA®** e dois pacientes (0,2%) tratados com placebo tiveram convulsão. Nesses estudos, pacientes com histórico de convulsão ou com fatores de predisposição para convulsão foram excluídos. Não ocorreram convulsões em outros dois estudos envolvendo 145 pacientes. Não existe experiência clínica na re-administração de **ERLEADA®** a pacientes que sofreram uma convulsão.

Reações Adversas Cutâneas Severas (SCAR)

Casos raros pós-comercialização de SCAR (incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos [DRESS] e Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica [SSJ/NET]), os quais podem ser de risco à vida ou levar à morte, foram relatados com inibidores dos receptores androgênicos, incluindo **ERLEADA®**. A SCAR não foi notificada nos ensaios clínicos TITAN e SPARTAN. Descontinue **ERLEADA®** imediatamente se surgirem sinais ou sintomas de SCAR (vide "9. REAÇÕES ADVERSAS" subitem "Dados de pós-comercialização").

Doença Pulmonar Intersticial (DPI)

Foram observados casos de DPI pós-comercialização, incluindo casos fatais, em pacientes tratados com antiandrogênicos, incluindo apalutamida. Em caso de início agudo e/ou piora inexplicada dos sintomas pulmonares, o tratamento com apalutamida deve ser interrompido enquanto se aguarda investigação adicional desses sintomas. Se for diagnosticada DPI, a apalutamida deve ser descontinuada e o tratamento adicional com antiandrogênios deve ser suspenso (ver Reações Adversas – Dados pós-comercialização).

Informação não-clínica

- Carcinogenicidade e Mutagenicidade

A apalutamida, administrada por gavagem oral, não foi carcinogênica em um estudo de 6 meses com rato macho transgênico (Tg.rasH2) em doses até 30 mg/kg por dia, o que é 1,2 e 0,5 vezes para apalutamida e N-desmetil apalutamida, respetivamente, a exposição clínica (AUC) à dose clínica recomendada de 240 mg/dia. No estudo de carcinogenicidade em ratos machos Sprague Dawley, apalutamida foi administrada por gavagem oral nas doses de 5, 15 e 50 mg/kg/dia (0,2, 0,7 e 2,5 vezes a AUC em pacientes (exposição humana na dose recomendada de 240 mg), respectivamente) por 100 semanas. Os achados neoplásicos relacionados a apalutamida incluíram um aumento na incidência de adenoma testicular das células de Leydig e carcinoma em doses maiores ou iguais a 5 mg/kg/dia, adenocarcinoma e fibroadenoma mamário em 15 mg/kg/dia ou 50 mg/kg/dia, e

adenoma de células foliculares da tireoide em 50 mg/kg/dia. Esses achados foram considerados rato-específicos e portanto são de relevância limitada para humanos. A apalutamida não induziu mutações no teste de mutação reversa bacteriana (Ames) e não foi genotóxica no teste de aberração de cromossomo in vitro, no teste de micronúcleo de rato in vivo ou no teste in vivo de ratos Comet.

- Toxicologia Reprodutiva

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

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

Em um estudo de desenvolvimento de toxicidade em ratos, a apalutamida afetou a gravidez, incluindo a sobrevida. Efeitos na genitália externa foram observados embora a apalutamida não fosse teratogênica.

- Gravidez, aleitamento materno e fertilidade

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

Categoria de gravidez C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Contracepção

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

- Amamentação

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

- Infertilidade

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto e dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que inibem CYP2C8

Em um estudo de interação medicamentosa, o $C_{máx}$ de apalutamida diminuiu em 21%, enquanto a ASC aumentou em 68% após a coadministração de **ERLEADA®** como uma dose única de 240 mg com gemfibrozil (forte inibidor da CYP2C8). As simulações sugerem que o gemfibrozil pode aumentar a $C_{máx}$ e ASC no estado de equilíbrio de apalutamida em 32% e 44%, respectivamente. Para as porções ativas (soma da apalutamida não ligada mais o metabólito ativo não ligado ajustado na potência), o $C_{máx}$ e o ASC no estado de equilíbrio podem aumentar em 19% e 23%, respectivamente (ver Figura 11). No entanto, não é necessário um ajuste da dose inicial, considere reduzir a dose **ERLEADA®** com base na tolerabilidade (vide "Posologia e Modo de Usar"**)**. Não se espera que os inibidores leves ou moderados do CYP2C8 afetem a exposição da apalutamida.

Medicamentos que inibem CYP3A4

Em um estudo de interação medicamentosa, o $C_{máx}$ da apalutamida diminuiu 22%, enquanto a ASC foi semelhante após a coadministração de **ERLEADA®** como uma dose única de 240 mg com itraconazol (forte inibidor da CYP3A4). As simulações sugerem que o cetoconazol (forte inibidor da CYP3A4) pode aumentar o $C_{máx}$ e o ASC no estado de equilíbrio da apalutamida em 38% e 51%, respectivamente. Para as porções ativas, o $C_{máx}$ e a ASC no estado de equilíbrio podem aumentar em 23% e 28%, respectivamente (ver Figura 11). No entanto, não é necessário um ajuste da dose inicial, considere reduzir a dose de **ERLEADA®** com base na tolerabilidade (vide "Posologia e Modo de Usar - Ajustes de dose"). Não se espera que os inibidores leves ou moderados da CYP3A4 afetem a exposição da apalutamida.

Medicamentos que induzem CYP3A4 ou CYP2C8

Os efeitos dos indutores de CYP3A4 ou CYP2C8 na farmacocinética da apalutamida não foram avaliados in vivo. As simulações sugerem que a rifampicina (indutor forte da CYP3A4 e moderado da CYP2C8) pode diminuir o $C_{máx}$ e ASC no estado de equilíbrio de apalutamida em 25% e 34%, respectivamente. Para as porções ativas, o $C_{máx}$ e o ASC no estado de equilíbrio podem diminuir 15% e 19%, respectivamente (ver Figura 11).

Agentes de redução de ácido

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

Medicamentos que afetam os transportadores

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

Efeito de ERLEADA® em Enzimas Metabolizadoras de Medicamentos

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

Em seres humanos, **ERLEADA®** é um forte indutor de CYP3A4 e CYP2C19, e um indutor fraco de CYP2C9. Em um estudo de interação medicamentosa usando uma abordagem de coquetel, a coadministração de **ERLEADA®** com doses orais únicas de substratos CYP sensíveis resultou em uma diminuição de 92% no ASC do midazolam (substrato da CYP3A4), diminuição de 85% no ASC do omeprazol (substrato da CYP2C19) e 46% de diminuição no ASC de S-warfarina (substrato da CYP2C9). **ERLEADA®** não causou alterações clinicamente significativas na exposição ao substrato CYP2C8 (ver Figura 11). O uso concomitante de **ERLEADA®** com medicamentos que são principalmente metabolizados pelo CYP3A4, CYP2C19 ou CYP2C9 pode resultar em menor exposição a esses medicamentos. A substituição destes medicamentos é recomendada quando possível ou avalie a perda de eficácia se a medicação continuar. Se administrado com varfarina, monitorize a Relação Normalizada Internacional (INR) durante o tratamento **ERLEADA®**.

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

Efeito da apalutamida em Proteínas Transportadoras de medicamentos

A apalutamida demonstrou ser um indutor fraco de P-glicoproteína (P-gp), proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) e polipéptido de transporte de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1) clinicamente. Um estudo de interação medicamentosa usando uma abordagem de coquetel mostrou que a coadministração de **ERLEADA®** com doses orais únicas de substratos transportadores sensíveis resultou em uma diminuição de 30% no ASC de fexofenadina (substrato da P-gp) e 41% de diminuição no ASC de rosuvastatina (substrato da BCRP/OATP1B1), mas não teve impacto no $C_{máx}$ (ver Figura 11). O uso concomitante de **ERLEADA®** com medicamentos que são substratos de P-gp, BCRP ou OATP1B1 pode resultar em menor exposição desses medicamentos. Tenha cuidado se os substratos de P-gp (por exemplo, colchicina, dabigatrano etexilato, digoxina), BCRP ou OATP1B1 (por exemplo, lapatinibe, metotrexato, rosuvastatina, repaglinida) forem coadministrados com **ERLEADA®** e avalie a perda de eficácia se a medicação for continuada. Quando os substratos de P-gp, BCRP ou OATP1B1 são coadministrados com **ERLEADA®** a perda de eficácia do substratos 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 de cátions orgânico 2 (OCT2), o transportador de ânions orgânicos 3 (OAT3) e as extrusões de multidrogas e toxinas (MATEs) pela apalutamida e seu metabolito N-desmetil-apalutamida não podem ser excluídos. Não foi observada inibição in vitro do transportador aniônico orgânico 1 (OAT1). As simulações sugerem que a apalutamida não causa alterações clinicamente significativas na exposição à metformina (substrato da OCT2/MATEs) e benzilpenicilina (substrato da OAT3) (ver Figura 11).

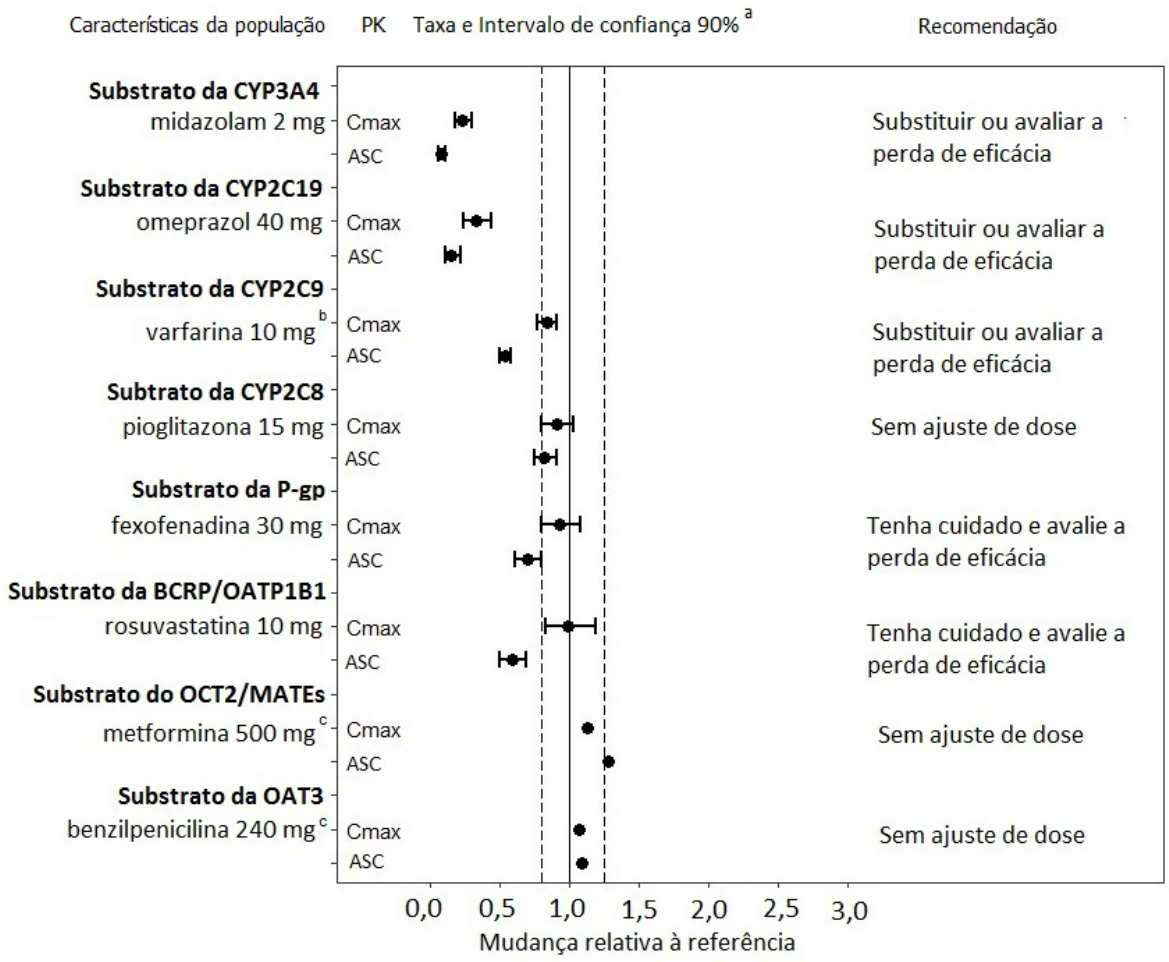
Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)

Em pacientes com mCPSC recebendo acetato de leuprorrelina (um análogo de GnHR) co-administrado com apalutamida, os dados de farmacocinética indicaram que a apalutamida não teve efeito aparente na exposição da leuprorrelina no estado estacionário.

Interferência em testes laboratoriais

Resultados falsamente elevados de níveis plasmáticos de digoxina obtidos pelo ensaio imunológico de micropartículas por quimioluminescência (CMIA) foram identificados em pacientes tratados com apalutamida, independentemente de estarem em tratamento com digoxina. Portanto, os resultados dos níveis plasmáticos de digoxina obtidos pelo CMIA devem ser interpretados com cautela e confirmados por outro tipo de ensaio antes de qualquer ajuste na dose de digoxina.

Figura 11: Efeitos de ERLEADA® em outros medicamentos



[a] combinação/sem combinação

[b] S-varfarina foi medido no estudo

[c] baseado em simulações

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ERLEADA® 60 mg deve ser armazenado em temperatura ambiente (15ºC a 30ºC) em sua embalagem original. Não descartar o agente dessecante. Proteger da luz e da umidade. Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação. **Válido por 6 semanas após aberto.**

ERLEADA® 240 mg deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC) em sua embalagem original. Não descartar o agente dessecante. Proteger da umidade. Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação. **Válido por 3 meses após aberto em sua embalagem com o dessecante.**

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original..

Aspecto físico

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

Os comprimidos revestidos de **ERLEADA®** 240 mg são cinzas a cinza azulados, de forma oval com marcação “E240” de um lado do comprimido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de **ERLEADA®** é 240 mg (um comprimido revestido de 240 mg ou quatro comprimidos revestidos de 60 mg) administrados via oral uma vez ao dia. Os comprimidos revestidos devem ser deglutidos inteiros. **ERLEADA®** pode ser tomado com ou sem comida.

Os pacientes também devem receber um análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) concomitantemente ou devem ter uma orquiectomia bilateral.

Metódos alternativos de administração

Disperse o comprimido em água e administre com bebida não gaseificada ou alimento leve.

Para pacientes que não conseguem engolir o comprimido inteiro, a dose recomendada de um comprimido **ERLEADA®** 240 mg pode ser diluída em água não gaseificada e depois misturada com uma das seguintes bebidas não gaseificadas ou alimentos moles: suco de laranja, chá verde, purê de maçã ou iogurte líquido, conforme segue:

1. Coloque o comprimido inteiro de **ERLEADA®** 240 mg em um copo. Não esmague ou divida o comprimido.
2. Adicione cerca de 2 colheres de chá (10 mL) de água não gaseificada para garantir que o comprimido esteja completamente em contato com a água.
3. Aguarde 2 minutos até que o comprimido se desfaça se espalhe, então mexa a mistura.
4. Adicione 6 colheres de chá ou 2 colheres de sopa (30 mL) de uma das seguintes bebidas não gaseificadas ou alimentos macios; suco de laranja, chá verde, purê de maçã ou iogurte líquido, mexa a mistura.
5. Engula a mistura imediatamente
6. Enxágue o copo com água suficiente para garantir que toda a dose seja ingerida e beba imediatamente.

Administração de comprimido de 240 mg através de tubo de alimentação

O comprimido de ERLEADA® 240 mg pode ser administrado através de um tubo de alimentação nasogástrico (tubo NG) 8 French ou superior da seguinte forma:

1. Coloque um comprimido de 240 mg no cilindro da seringa (use pelo menos uma seringa de 20 mL) e aspire 10 mL de água não carbonatada para a seringa.
2. Aguarde 10 minutos e agite vigorosamente para dispersar o conteúdo completamente.
3. Administre imediatamente através do tubo de alimentação NG.
4. Encha novamente a seringa com água não carbonatada e administre. Repita até que nenhum resíduo de comprimido seja deixado na seringa ou no tubo de alimentação.

Ajustes de dose

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

Dose(s) esquecida(s)

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

População especial

Pediátrico (17 anos de idade e menor)

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

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

Não é recomendado o uso de apalutamida nesta população.

Idosos (65 anos de idade e mais velhos)

Dos 1327 pacientes que receberam **ERLEADA®** em estudos clínicos, 19% dos pacientes tinham menos de 65 anos. 41% dos pacientes tinham de 65 a 74 anos e 40% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais em segurança e eficácia entre esses pacientes e pacientes mais jovens.

Insuficiência renal

Não foi realizado um estudo de comprometimento renal dedicado para **ERLEADA®**. Com base na análise farmacocinética da população utilizando dados de estudos clínicos em indivíduos com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) e indivíduos saudáveis, não houve diferença significativa na exposição sistêmica em indivíduos com insuficiência renal leve a moderada pré-existente (taxa estimada de filtração glomerular [eGFR] entre 30 a 89 mL/min/1,73 m^2) em comparação com indivíduos com função renal normal basal (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m^2). Não é necessário um ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (vide "Características Farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas").

Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal terminal (eGFR ≤ 29 mL/min/1,73m^2) (vide "Características Farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas".

Não é recomendado o uso de apalutamida nesta população.

Insuficiência hepática

Um estudo dedicado de comprometimento hepático comparou a exposição sistêmica de apalutamida e N-desmetil-apalutamida em indivíduos com insuficiência hepática leve ou moderada basal (Child-Pugh Classe A ou B, respectivamente) versus controles saudáveis com função hepática normal. A exposição sistêmica da apalutamida e da N-desmetil-apalutamida foi semelhante em indivíduos com insuficiência hepática basal leve ou moderada em comparação com indivíduos com função hepática normal. Não é necessário um ajuste de dosagem para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada basal (vide "Características Farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas").

Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C) (vide "Características Farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas").

Não é recomendado o uso de apalutamida nesta população.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Em pacientes com CPSCm ou CRPCnm que estavam usando um análogo de GnRH ou foram tratados anteriormente com orquiectomia, o **ERLEADA®** foi administrado em uma dose de 240 mg por dia.

A Tabela 4 mostra as reações adversas no braço de **ERLEADA®** na análise combinada que ocorreram com um aumento absoluto de ≥ 2% na frequência em comparação com placebo ou foram eventos de interesse especial. Os EAs também estão listados por classes de sistema de órgãos e frequência: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a <1/10), incomum (≥ 1/1000 a <1/100) e raras (≥ 1/10000 a <1/1000). Dentro de cada grupo de frequência, os EAs são apresentados em ordem decrescente de frequência.

Tabela 4: Reações Adversas de ERLEADA® nos estudos clínicos

Sistema/Classificação por Órgão		**ERLEADA® N=1327**		**Placebo N=925**	
Reação Adversa	**Frequência[a]**	**Todos os Graus %**	**Graus 3-4 %**	**Todos os Graus %**	**Graus 3-4 %**
Distúrbios gerais e condições do local de administração					
Fadiga[g]	Muito Comum	26,2	1,1	18,7	0,8
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos					
Artralgia[g]	Muito Comum	17,1	0,2	12,0	0,5
Espasmos musculares	Comum	3,8	0	1,8	0
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo					
Erupção Cutânea[b]	Muito Comum	256	5,7	7,8	0,5
Prurido[g]	Comum	8,1	0,2	3,2	0,1
Distúrbios do Sistema Nervoso					
Disgeusia	Comum	5,6	0	1	0
Eventos cerebrovasculares isquêmicos[h]	Comum	3,0	1,2	1,3	0,4
Convulsão	Incomum	0,4	0,1	0,2	0
Distúrbios de Nutrição e Metabolismo					
Hipercolesterolemia	Comum	5,7	0,2	1,1	0
Hipertrigliceridemia	Comum	3,7	0,8	1,1	0,3
Distúrbios Cardíacos					
Doença cardiovascular isquêmica[c]	Comum	4,0	1,7[f]	2,1	1,1[f]
Distúrbios Vasculares					
Hipertensão	Muito Comum	22,4	12,1	17,6	10,3
Ondas de calor	Muito Comum	17,7	0	13	0
Distúrbios Gastrointestinais					
Diarreia	Muito Comum	16,3	0,7	10,1	0,3
Lesões, envenenamento e complicações processuais					
Queda[g]	Muito Comum	13,1	1,5	8,0	0,8
Fratura[c]	Muito Comum	10,5	2,3	5,7	0,9
Investigacionais					
Perda de Peso[g]	Muito Comum	12,7	1,0	5,6	0,6
Distúrbios Endócrinos					
Hipotireoidismo[d]	Comum	7,8	0	1,5	0

[a] As frequências das reações adversas apresentadas são baseadas no período controlado por placebo dos estudos clínicos.
[b] Inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea generalizada, urticária, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea macular, conjuntivite, eritema multiforme, erupção papular, esfoliação cutânea, erupção cutânea genital, erupção eritematosa, estomatite, erupção medicamentosa, erupção liquenóide, ulceração bucal, erupção pustular, bolha , penfigoide, erosão da pele, dermatite e erupção vesicular
[c] Inclui fratura de costela, fratura vertebral lombar, fratura de compressão espinhal, fratura de coluna, fratura de pé, fratura de quadril, fratura de úmero, fratura vertebral torácica, fratura de membro superior, fraturado sacro, fratura de mão, fratura de púbis, fratura de acetábulo, fratura de tornozelo, fratura de compressão, fratura da cartilagem costal, fratura de ossos faciais, fratura de membro inferior, fratura osteoporótica, fratura de punho, fratura avulsão, fratura de fíbula, cóccix fraturado, fratura pélvica, fratura do rádio, fratura do esterno, fratura por estresse, fratura traumática, fratura vertebral cervical, fratura do colo do fêmur fratura da tibia.
[d] Inclui hipotireoidismo, aumento do hormônio estimulante da tireoide sanguíneo, diminuição da tiroxina, tireoidite autoimune, diminuição livre de tiroxina, diminuição da triiodotironina
[e] Inclui angina de peito, angina instável, infarto do miocárdio, infarto agudo do miocárdio, oclusão da artéria coronária, estenose da artéria coronariana, síndrome coronariana aguda, arteriosclerose da artéria coronária, teste de estresse cardíaco anormal, troponina aumentada, isquemia miocárdica
[f] Inclui graus 3-5
[g] De acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Reações Adversas (CTCAE), a gravidade mais alta para esses eventos é Grau 3
[h] Inclui ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral, distúrbio cerebrovascular, acidente vascular cerebral isquêmico, arteriosclerose carótida, estenose da artéria carótida, hemiparesia, infarto lacunar, acidente vascular cerebral lacunar, infarto cerebral trombótico, encefalopatia vascular, infarto cerebelar, infarto cerebral e isquemia cerebral. A adição de reação adversa foi baseada nos dados da análise final do estudo SPARTAN com uma exposição mediana de 32,9 meses para **ERLEADA®** e 11,5 meses para placebo.

Dados de pós-comercialização

Em adição as reações adversas reportadas durante os estudos clínicos listadas acima, as reações adversas a seguir foram reportadas durante o monitoramento de mercado (Tabela 5). Como essas reações foram relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. Na tabela, as frequências são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito frequentes ≥ 1/10 (≥ 10%)

Comum ≥ 1/100 e <1/10 (≥ 1% e < 10%)

Incomum ≥ 1/1000 e <1/100 (≥ 0,1% e < 1%)

Raro ≥ 1/10000 e <1/1000 (≥ 0,01 e < 0,1%)

Muito raro <1/10000, incluindo relatos isolados (< 0,01%)

Desconhecido (Não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Na tabela 5, as reações adversas são apresentadas por categoria de frequência com base em taxas de notificações espontâneas e por categoria de frequência com base na incidência em ensaios clínicos ou estudos epidemiológicos, quando conhecidos.

Tabela 5: Reações adversas identificadas durante a experiência pós-comercialização com apalutamida	
Sistema/Classificação por Órgão Reação adversa	**Categoria de frequência estimada a partir de taxas de relatos espontâneos[c]**
Distúrbios de nutrição e metabolismo	
Diminuição de apetite	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	
Síndrome das pernas inquietas	Muito rara
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Doença intersticial pulmonar[a]	Incomum

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos[a,b]	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ Necrólise epidérmica tóxica[a,b]	Rara
Erupção liquenóide	Rara
[a] O evento adverso não foi identificado nos estudos clínicos e a frequência foi desconhecida. A frequência é calculada pela "Regra de 3". [b] Vide "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUCÕES" [c]As taxas de relatos espontâneos pós-comercialização foram baseadas na exposição estimada de pessoa-anos de tratamento	

Erupção cutânea

Na análise combinada dos dados dos dois estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, a erupção cutânea associada à **ERLEADA®** foi mais comumente descrita como macular ou maculo-papular. Foram notificadas reações adversas de erupção cutânea para 26% dos pacientes tratados com **ERLEADA®** versus 8% dos pacientes tratados com placebo. As erupções cutâneas de grau 3 (definidas como cobrindo > 30% da área de superfície corporal [BSA]) foram relatadas para o tratamento com **ERLEADA®** (6%) versus placebo (0,5%). Não houve eventos relatados de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), necrólise epidérmica tóxica (TEN) ou síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nos estudos clínicos.

O início da erupção cutânea ocorreu em uma mediana de 83 dias do tratamento com **ERLEADA®** e foi resolvido dentro de uma mediana de 78 dias desde o início da erupção cutânea para 78% dos pacientes. Erupção cutânea foi mais comumente gerenciada com anti-histamínicos orais, corticoides tópicos, e 19% dos pacientes receberam corticoides sistêmicos. Entre os pacientes com erupção cutânea, a interrupção da dose ocorreu em 28% e a redução da dose ocorreu em 14% (vide "Posologia e Modo de Usar – Ajustes de dose"). Dos pacientes que tiveram interrupção de dose, 59% experimentaram recorrência de erupção na reintrodução de **ERLEADA®** A erupção cutânea levou à descontinuação do tratamento **ERLEADA®** em 7% dos pacientes que apresentaram erupção cutânea.

Hipotireoidismo

Na análise dos dados combinados dos dois estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, o hipotireoidismo foi relatado para 8% dos pacientes tratados com **ERLEADA®** e 2% dos pacientes tratados com placebo com base em avaliações de hormônio estimulante da tireoide (TSH) a cada 4 meses. Não houve reações adversas de grau 3 ou 4. O hipotireoidismo ocorreu em 30% dos pacientes que já recebiam terapia de reposição da tireoide no braço **ERLEADA®** e em 3% dos pacientes no grupo placebo. Em pacientes que não recebiam terapia de reposição da tiroide, ocorreu hipotireoidismo em 7% dos pacientes tratados com **ERLEADA®** e em 2% dos pacientes tratados com placebo. A terapia de reposição da tireoide, quando indicado clinicamente, deve ser iniciada ou ajustada pela dose (vide "Interações medicamentosas – Efeito de **ERLEADA®** em enzimas metabolizadoras de medicamentos").

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe um antídoto específico conhecido para a sobredosagem de apalutamida. Não foram observadas toxicidades limitantes de dose a 480 mg por dia (o dobro da dose diária recomendada).

É aconselhável entrar em contato com um centro de controle de intoxicação para obter as últimas recomendações para o gerenciamento de uma overdose.

Tratamento

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

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

DIZERES LEGAIS

MS- 1.1236.3419

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041- São Paulo, SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

60 mg:

Produzido por:

Janssen Ortho LLC - Gurabo, EUA.

OU

Catalent Pharma Solutions, LLC – Winchester, EUA

Embalado (emb. primária e secundária) por:

Janssen Ortho LLC - Gurabo, EUA.

OU

Janssen Cilag SpA – Latina, Itália

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.- São José dos Campos, Brasil

240 mg:

Produzido por:

Catalent Pharma Solutions LLC - Winchester, EUA

Embalado por:

Janssen Cilag SpA - Latina, Itália

Ou

Catalent Pharma Solutions LLC - Winchester, EUA

Innovative Medicine
InfoCenter

InfocenterBR@its.jnj.com
0800 701 1851

® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/07/2026.

CCDS 2601

VPS TV 16.0

HISTÓRICO DE BULAS

Johnson&Johnson Innovative Medicine

	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Produto	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
Erleada (apalutamida)	15/10/2018	0994692/18-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/2/2018	0114335/18-7	10464 - MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	15/10/2018	Inclusão Inicial	VP01.3/VPS01.3	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	26/3/2019	0267734/19-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/3/2019	0267734/19-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/3/2019	VP: Composição VPS: Composição	VP02/VPS02	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	11/2/2020	0427907/20-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/5/2019	0473073/19-9	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	10/2/2020	VP: 1, 4, 8 e dizeres legais VPS: 1, 2, 5, 6, 8, 9 e dizeres legais	VP TV 2.0/VPS TV 2.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	10/6/2020	1842771/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/6/2020	1842771/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/6/2020	VP: 8 VPS: 9	VP TV 3.0/VPS TV 3.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	7/17/2020	2329295/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	7/17/2020	2329295/20-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	7/17/2020	VP: 4, 7 VPS: 2, 5, 9	VP TV 4.0/VPS TV 4.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	8/1/2021	0093668/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	8/1/2021	0093668/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	8/1/2021	VP: - VPS: 5, 9	VP TV 5.0/VPS TV 5.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	3/26/2021	1170384/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	3/26/2021	1170384/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	3/26/2021	VP: 8 VPS: 9	VP TV 6.0/VPS TV 6.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	9/16/2021	3668337/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	9/16/2021	3668337/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	9/16/2021	VP: 8 VPS: 2, 9	VP TV 7.0/VPS TV 7.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	4/26/2022	2535774/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	4/26/2022	2535774/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	4/26/2022	VP:4 VPS: 5, 9	VP TV 8.0/VPS TV 8.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	9/21/2022	4721366/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	9/21/2022	4721366/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	9/21/2022	VP: 4, 8 VPS: 5, 9	VP TV 9.0/VPS TV 9.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	7/10/2023	0705283/23-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	7/10/2023	0705283/23-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	7/10/2023	VP: 8 VPS: 9	VP TV 10.0/VPS TV 10.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	2/9/2024	0162377/24-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	2/9/2024	0162377/24-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	2/9/2024	VP: 4 VPS: 5	VP TV 11.0/VPS TV 11.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	10/10/2024	1396664/24-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	4/12/2024	2314229/22-3	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	10/9/24	VP: 3, 4, 5 e Dizeres Legais VPS: 4, 5, 6, 7 e Dizeres Legais	VP TV 12.0/VPS TV 12.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	4/12/2024	1660162/24-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	6/11/2024	1528895/24-1	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	11/6/24	Dizeres Legais	VP TV 13.0/VPS TV 13.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	10/10/2025	1365365/25-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/10/2025	1365365/25-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/10/2025	VP: 4, 8 VPS: 5, 9	VP TV 14.0/VPS TV 14.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	2/6/2026	0126555/26-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	2/6/2026	0126555/26-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	2/6/2026	VP: 4 VPS: 6	VP TV 15.0/VPS TV 15.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
Erleada (apalutamida)	13/7/2026	**xxxxxxx/xx-x**	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/6/2023	0618183/23-0	11116 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova concentração	13/7/2026	VP: Identificação do medicamento, 5, 6, 8 e Dizeres Legais VPS: Identificação do medicamento, 7, 8, 9 e Dizeres Legais	VP TV 16.0/VPS TV 16.0	60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120 240 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30