

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Erleada® 60 mg film tablete
INN: apalutamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka film tableta sadrži 60 mg apalutamida.
Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta (tableta).
Film tableta blago žućkasto do sivkasto zelene boje, ovalnog oblika (dužine 17 mm x širine 9 mm), kojoj je na jednoj strani utisnuto "AR 60".

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Erleada je indikovao:

- za terapiju ne-metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju (NM-CRPC) kod odraslih muškaraca koji su u velikom riziku od razvoja metastatske bolesti (vidjeti odjeljak 5.1);
- za terapiju metastatskog hormon zavisnog karcinoma prostate (mHSPC) u kombinaciji sa androgen deprivacionom terapijom (ADT) kod odraslih muškaraca (vidjeti odjeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Terapiju apalutamidom treba da uvede i nadzire specijalista iskusan u liječenju karcinoma prostate.

Doziranje

Preporučena doza iznosi 240 mg (četiri tablete od po 60 mg) kao jedna dnevna doza.

Medicinsku kastraciju analogom hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH) treba nastaviti tokom liječenja pacijenata koji nisu hirurški kastrirani.

Ako se neka doza propusti, treba je uzeti što prije istoga dana i odmah se vratiti na normalni režim od sutradan. Ne smiju se uzimati dodatne tablete da se nadoknadi propuštena doza.

Ako se kod pacijenta pojavi toksičnost gradusa 3 ili većeg, ili ako se pojavi nepodnošljiva neželjena reakcija, doziranje treba privremeno, a ne trajno obustaviti, samo dok se simptomi ne ublaže do ≤ 1 ili početnog gradusa, a onda ponovo nastaviti u istoj ili smanjenoj dozi (180 mg ili 120 mg), ako to bude opravdano. Za najčešće neželjene reakcije (vidjeti odjeljak 4.8).

Posebne populacije

Pacijenti starijeg životnog doba

Za pacijente starijeg životnog doba nije neophodna nikakva korekcija doze (vidjeti odjeljke 5.1 i 5.2).

Bubrežna insuficijencija

Za pacijente sa blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom nije neophodna nikakva korekcija doze.

Oprez je potreban kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom budući da apalutamid nije ispitan u ovoj populaciji pacijenata (vidjeti odjeljak 5.2). Ako je terapija započeta, pacijente treba pratiti da se uoči eventualna pojava neželjenih reakcija navedenih u odjeljku 4.8 i dozu onda smanjiti u skladu sa uputstvima navedenim u odjeljku 4.2 Doziranje i način primjene.

Insuficijencija jetre

Za pacijente sa sasvim blagom do umjerenom insuficijencijom jetre nije neophodna nikakva korekcija doze (Child-Pugh klase A i B).

Erleada se ne preporučuje pacijentima sa teškom insuficijencijom jetre jer nema podataka za ovu populaciju pacijenata, a apalutamid se eliminiše prvenstveno preko jetre (vidjeti odjeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema nikakvih relevantnih razloga za primjenu apalutamida u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Oralna upotreba.

Tablete treba progutati cijele da bi se osigurala primjena cjelokupne predviđene doze. Tablete ne treba drobiti ni dijeliti. Tablete se mogu uzimati sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili ma koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1. Trudnice, ili žene koje bi mogle biti trudne (vidjeti odjeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Epileptični napad

Erleada se ne preporučuje kod pacijenata sa istorijom epileptičnih napada ili drugih predisponirajućih faktora uključujući, ali ne ograničavajući se na prethodnu povredu mozga, nedavni moždani udar (u prethodnih godinu dana), primarne tumore mozga ili metastaze na mozgu. Ako dođe do pojave epileptičnih napada tokom terapije lijekom Erleada, liječenje treba obustaviti trajno. Rizik od epileptičnih napada može da bude povećan kod pacijenata koji istovremeno primaju lijekove koji snižavaju prag za pojavu epileptičnih napada.

U dva randomizovana klinička ispitivanja (SPARTAN i TITAN), pojava epileptičnih napada zabilježena je kod 0,6% pacijenata koji su primali apalutamid i kod 0,2% pacijenata liječenih placebom. U ova ispitivanja nisu bili uključeni pacijenti sa istorijom epileptičnih napada ili faktora koji predisponiraju pojavu epileptičnih napada.

Nema kliničkog iskustva sa ponovnom primjenom lijeka Erleada kod pacijenata kod kojih je prethodno došlo do pojave epileptičnih napada.

Padovi i prelomi

Kod pacijenata koji su primali apalutamid dolazilo je do padova i preloma (vidjeti odjeljak 4.8). Pacijente treba pregledati da se utvrdi prisustvo preloma i rizik od padova prije nego što se uvede Erleada, a ovo praćenje treba nastaviti i zbrinjavati u skladu sa utvrđenim terapijskim smjernicama i uzeti u obzir primjenu lijekova namijenjenih kostima.

Ishemijska bolest srca i ishemijski cerebrovaskularni poremećaji

Ishemijska bolest srca i ishemijski cerebrovaskularni poremećaji, uključujući događaje koji dovode do smrti, zabilježeni su kod pacijenata liječenih apalutamidom (vidjeti odjeljak 4.8). Većina pacijenata je imala faktore rizika za srčana oboljenja/cerebrovaskularnu ishemijsku bolest. Pacijente treba pratiti kako bi se uočili znaci i simptomi ishemijske bolesti srca i ishemijskih cerebrovaskularnih poremećaja. Zbrinjavanje kardiovaskularnih faktora rizika, kao što su hipertenzija, dijabetes ili dislipidemija, treba optimizovati na osnovu standardne prakse liječenja.

Istovremena upotreba drugih lijekova

Apalutamid je snažni induktor enzima i može da dovede do gubitka efikasnosti mnogih lijekova koji se često koriste (vidjeti odjeljak 4.5). Prema tome, kada se započinje terapija apalutamidom treba

pažljivo pregledati sve lijekove koje pacijent istovremeno koristi. Istovremenu upotrebu apalutamida sa lijekovima koji su osjetljivi supstrati mnogih metabolizujućih enzima ili transportera (vidjeti odjeljak 4.5) po pravilu treba izbjegavati ako je njihovo terapijsko dejstvo od velikog značaja za pacijenta, i ako se podešavanje doze ne može lako obaviti na osnovu praćenja efikasnosti ili koncentracija u plazmi.

Treba izbjegavati i istovremenu primjenu apalutamida sa varfarinom ili antikoagulansima kumarinskog tipa. Ako se Erleada primjenjuje istovremeno sa nekim antikoagulansom koji se metabolizuje preko CYP2C9 (kao što su varfarin ili acenokumarol), potrebno je uvesti dodatno praćenje Internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) (vidjeti odjeljak 4.5).

Nedavna kardiovaskularna bolest

Pacijenti sa klinički relevantnom kardiovaskularnom bolešću u prethodnih 6 mjeseci, uključujući tešku/nestabilnu anginu, infarkt miokarda, kongestivnu srčanu insuficijenciju, arterijski ili tromboembolijski događaj (npr., plućna embolija, cerebrovaskularni akcident uključujući i tranzitorne ishemične atake), ili klinički signifikantne ventrikularne aritmije bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Prema tome, bezbjednost apalutamida kod ovih pacijenata nije utvrđena. Ako se prepiše Erleada, pacijente sa klinički relevantnom kardiovaskularnom bolešću treba pratiti po faktorima rizika kao što su hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, ili drugi kardio-metabolički poremećaji (vidjeti odjeljak 4.8). Ako je primjereno, po uvođenju lijeka Erleada pacijente treba liječiti od ovih stanja u skladu sa utvrđenim terapijskim smjernicama.

Terapija za deprivaciju androgena može da produži QT interval

Kod pacijenata sa istorijom faktora rizika za produžetak QT intervala i kod pacijenata koji primaju istovremeno lijekove koji mogu da produže QT interval (vidjeti odjeljak 4.5), prije nego što uvedu lijek Erleada, ljekari treba da procjene odnos koristi i rizika uključujući i potencijal za Torsade de pointes.

Ozbiljne neželjene reakcije na koži (SCARs)

Prijave ozbiljnih neželjenih reakcija na koži (SCARs) uključujući reakcije na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i Stevens Johnson sindrom/toksična epidermalna nekroliza (SJS/TEN) koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom, zabilježene u postmarketinškom periodu, bile su povezane s liječenjem lijekom Erleada (vidjeti odjeljak 4.8).

Pacijente treba savjetovati o znacima i simptomima koji upućuju na DRESS ili SJS/TEN. Ako se ti simptomi uoče, primjenu lijeka Erleada treba odmah obustaviti i pacijenti treba hitno da potraže medicinsku pomoć.

Lijek Erleada se nikada ne smije ponovno uvoditi pacijentima koji su imali DRESS ili SJS/TEN tokom uzimanja lijeka Erleada, te je potrebno uzeti u obzir alternativno liječenje.

Intersticijalna bolest pluća (ILD)

Kod pacijenata liječenih apalutamidom zabilježeni su slučajevi intersticijalne bolesti pluća (engl. *interstitial lung disease*, ILD), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. U slučaju akutnog početka i/ili neobjašnjivog pogoršanja pulmonarnih simptoma, terapiju lijekom apalutamid treba obustaviti i nastaviti sa naknadnim ispitivanjem navedenih simptoma. Ako se dijagnostikuje ILD, treba prekinuti liječenje apalutamidom i započeti odgovarajuću terapiju ukoliko je neophodno (vidjeti odjeljak 4.8).

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi od 240 mg (4 tablete), odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Eliminacija apalutamida i formiranje njegovog aktivnog metabolita, N-desmetil apalutamida, odvija se posredstvom CYP2C8 i CYP3A4 u istoj mjeri, u stanju ravnoteže. Ne očekuju se nikakve klinički

značajne promjene u njihovoj sveukupnoj izloženosti kao rezultat interakcije lijeka sa inhibitorima ili induktorima CYP2C8 ili CYP3A4. Apalutamid je induktor enzima i transportera, i može da dovede do povećane eliminacije mnogih lijekova koji se inače često koriste.

Potencijal da drugi lijekovi utiču na izloženost apalutamidu

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C8

CYP2C8 igra ulogu u eliminaciji apalutamida i formiranju njegovog aktivnog metabolita. U ispitivanju interakcija između lijekova, vrijednost C_{max} apalutamida opala je za 21% dok je vrijednost PIK povećana za 68% poslije istovremene primjene jedne doze apalutamida 240 mg sa gemfibrozilom (snažni inhibitor CYP2C8). Za ove aktivne kombinacije (zbir apalutamida plus aktivni metabolit podešen za jačinu), C_{max} opada za 21% dok vrijednost PIK raste za 45%. Nije potrebno nikakvo inicijalno podešavanje doze kada se Erleada daje istovremeno sa snažnim inhibitorom CYP2C8 (npr., gemfibrozil, klopidogrel) međutim, treba razmisliti o eventualnom smanjenju doze lijeka Erleada kada se radi o podnošenju (vidjeti odjeljak 4.2). Ne očekuje se da blagi ili umjereni inhibitori CYP2C8 utiču na izloženost apalutamidu.

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4

CYP3A4 igra ulogu u eliminaciji apalutamida i u stvaranju njegovog aktivnog metabolita. U ispitivanjima lijek-lijek interakcija, vrijednost C_{max} apalutamida smanjena je za 22%, dok je vrijednost PIK ostala otprilike ista po istovremenoj primjeni lijeka Erleada kao jedne doze od 240 mg sa itrakonazolom (snažni inhibitor CYP3A4). Za ove aktivne kombinacije (zbir apalutamida plus aktivni metabolit podešen za jačinu), C_{max} opada za 22% dok vrijednost PIK opet ostaje nepromjenjena. Nema potrebe za inicijalnom korekcijom doze kada se Erleada daje istovremeno sa snažnim inhibitorom CYP3A4 (npr., ketokonazol, ritonavir, klaritromicin), ali treba razmisliti o eventualnom smanjenju doze lijeka Erleada kada se radi o podnošenju (vidjeti odjeljak 4.2). Ne očekuje se da blagi ili umjereni inhibitori CYP3A4 utiču na izloženost apalutamidu.

Lijekovi koji indukuju CYP3A4 ili CYP2C8

Dejstva induktora CYP3A4 ili CYP2C8 na farmakokinetiku apalutamida nisu procjenjivana *in vivo*. Na osnovu rezultata ispitivanja interakcija među lijekovima sa snažnim inhibitorima CYP3A4 ili snažnim inhibitorima CYP2C8, ne očekuje se da induktori CYP3A4 ili CYP2C8 imaju klinički relevantna dejstva na farmakokinetiku apalutamida i njegovih aktivnih kombinacija, pa nije potrebno nikakvo podešavanje doze kada se Erleada daje istovremeno sa induktorima CYP3A4 ili CYP2C8.

Potencijal apalutamida da utiče na izloženost drugim lijekovima

Apalutamid je snažni induktor enzima i pojačava sintezu mnogih enzima i transportera; prema tome, očekuje se interakcija sa mnogim lijekovima koji se često koriste, a koji su supstrati enzima ili transportera. Smanjenje koncentracije u plazmi može da bude znatno, i dovede do smanjenja ili potpunog gubitka kliničkog dejstva. Postoji i rizik od pojačanog stvaranja metabolita.

Enzimi koji metabolizuju lijekove

In vitro ispitivanja su pokazala da su apalutamid i N-desmetil apalutamid umjereni do snažni induktori CYP3A4 i CYP2B6, da su umjereni inhibitori CYP2B6 i CYP2C8, i blagi inhibitori CYP2C9, CYP2C19, i CYP3A4. Apalutamid i N-desmetil apalutamid ne utiču na CYP1A2 i CYP2D6 u terapijski relevantnim koncentracijama. Dejstvo apalutamida na supstrate CYP2B6 nije ispitivano *in vivo* i za sada nije poznato neto dejstvo. Kada se uz lijek Erleada daju supstrati CYP2B6 (npr., efavirenz), potrebno je pratiti eventualnu pojavu neželjenih reakcija i procijeniti gubitak efikasnosti. Može se desiti da bude potrebna korekcija doze supstrata da bi se održale optimalne koncentracije u plazmi.

Kod ljudi, apalutamid je snažan induktor CYP3A4 i CYP2C19, i slab induktor CYP2C9. U ispitivanjima lijek-lijek interakcija primjenom pristupa „koktela“, istovremena primjena apalutamida sa pojedinačnim oralnim dozama osetljivih supstrata CYP dovodila je do smanjenja vrijednosti PIK od 92% za midazolam (supstrat CYP3A4), smanjenja vrijednosti PIK od 85% za omeprazol (supstrat CYP2C19), i 46% za S-varfarin (supstrat CYP2C9). Apalutamid nije izazvao klinički relevantne promjene u izloženosti supstratu CYP2C8. Istovremena primjena lijeka Erleada sa lijekovima koji se primarno metabolizuju pomoću CYP3A4 (npr., darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (npr., dijazepam, omeprazol), ili CYP2C9 (npr., varfarin, fenitoin) može da dovede do niže izloženosti ovim lijekovima. Kad god je moguće, predlaže se zamjena za ove lijekove, ili treba obaviti procjenu gubitka efikasnosti ako se nastavi sa istim lijekovima. Ako se daje uz varfarin, INR treba pratiti tokom terapije lijekom Erleada.

Indukcija CYP3A4 apalutamidom ukazuje na to da i UDP-glukuronosil transferaza (UGT) može da se indukuje aktivacijom receptora X za pregnan u jedru (PXR). Istovremena primjena lijeka Erleada sa lijekovima koji su supstrati UGT (npr., levotiroksin, valproinska kiselina) može da dovede do niže izloženosti ovim lijekovima. Kada se supstrati UGT daju istovremeno sa lijekom Erleada, potrebno je obaviti procjenu gubitka efikasnosti supstrata, pa je možda potrebna korekcija doze supstrata da se održe optimalne koncentracije u plazmi.

Transporteri lijekova

Pokazano je da je u kliničkim uslovima apalutamid slab induktor P-glikoproteina (P-gp), proteina rezistencije na karcinom dojke (BCRP), i polipeptida 1B1 koji je organski transporter anjona (OATP1B1). U ispitivanjima lijek-lijek interakcija primjenom pristupa „koktela“, pokazano je da istovremena primjena apalutamida sa pojedinačnim oralnim dozama osetljivih supstrata transportera dovodi do smanjenja vrijednosti PIK od 30% za feksofenadin (supstrat P-gp) i 41% za rosuvastatin (supstrat BCRP/OATP1B1), ali da nema uticaja na vrijednost C_{max}. Istovremena primjena lijeka Erleada sa lijekovima koji su supstrati P-gp (npr., kolhicin, dabigatran eteksilat, digoksin), BCRP ili OATP1B1 (npr., lapatinib, metotreksat, rosuvastatin, repaglinid) može da dovede do nižeg izlaganja ovim lijekovima. Kada se supstrati P-gp, BCRP ili OATP1B1 daju istovremeno sa lijekom Erleada, potrebno je obaviti procjenu gubitka efikasnosti supstrata, pa je možda potrebna korekcija doze supstrata da se održe optimalne koncentracije u plazmi.

Na osnovu podataka dobijenih *in vitro*, ne mogu se isključiti inhibicija organskog katjonskog transportera 2 (OCT2), organskog anjonskog transportera 3 (OAT3) i proteina za istiskivanje većeg broja lijekova i toksina (multidrug and toxin extrusions - MATE) apalutamidom i njegovim metabolitom N-desmetilom. Nije zabilježena *in vitro* inhibicija organskog anjonskog transportera 1 (OAT1).

GnRh Analog

Kod mHSPC ispitanika koji su primali leuprolide acetat (GnRH analog), istovremena primjena sa apalutamidom nije imala očigledan efekat na izloženost leuprolidu u stanju ravnoteže.

Lijekovi koji produžavaju QT interval

Budući da terapija deprivacijom androgena može da produži QT interval, potrebno je aktivno procjenjivati istovremenu upotrebu Erleade sa lijekovima za koje se zna da mogu da produže QT interval ili lijekovima koji su u stanju da izazovu Torsade de pointes kao što su lijekovi protiv aritmija klase IA (npr., kinidin, disopiramid) ili klase III (npr., amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici (npr. haloperidol), itd. (vidjeti odjeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija rađena su samo na odraslima.

4.6. Trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Nije poznato da li su apalutamid ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Erleada može da škodi fetusu u razvoju. Potrebno je da pacijenti koji imaju intimne odnose sa ženama koje mogu da rađaju koriste kondom uz još jedno visoko efikasno sredstvo zaštite od trudnoće tokom terapije i još 3 mjeseca pošto prime poslednju dozu lijeka Erleada.

Trudnoća

Erleada je kontraindikovana kod trudnica ili žena koje mogu da zatrudne (vidjeti odjeljak 4.3). Na osnovu reproduktivnih ispitivanja na životinjama i na osnovu svog mehanizma dejstva, lijek Erleada može da naškodi fetusu i dovede do prekida trudnoće kada se primenjuje tokom trudnoće. Nema podataka o primjeni lijeka Erleada kod trudnica.

Dojenje

Nije poznato da li se apalutamid/njegovi metaboliti izlučuju u mlijeku dojilja. Ne može se isključiti rizik po odojče. Erleada se ne smije koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Na osnovu ispitivanja na životinjama, Erleada može da oslabi plodnost muškaraca koji imaju reproduktivni potencijal (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Erleada nema nikakav ili ima tek zanemarljiv uticaj na sposobnost za upravljanje vozilima i mašinama. Međutim, kod nekih pacijenata koji su uzimali lijek Erleada zabilježena je pojava konvulzija. Pacijente treba upozoriti na ovaj rizik kada se radi o upravljanju vozilima i mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije su zamor (26%), kožni osip (26% svih gradusa i 6% gradusa 3 ili 4), hipertenzija (22%), naleti crvenila (18%), artralgija (17%), diareja (16%), padovi (13%), i gubitak težine (13%). Ostale neželjene reakcije uključuju prelome (11%) i hipotiroidizam (8%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zabilježene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet navedene su dole po kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definišu se na sledeći način: veoma često (> 1/10); često (> 1/100 do < 1/10); povremeno (> 1/1,000 do < 1/100); rijetko (> 1/10,000 do < 1/1,000); veoma rijetko (< 1/10,000) i nepoznato (učestalost se ne može procjeniti na osnovu raspoloživih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane od težih ka lakšima.

Tabela 1: Neželjene reakcije

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija i učestalost
Endokrini poremećaji	često: hipotiroidizam ^a
Metabolizam i poremećaji ishrane	veoma često: smanjen apetit često: hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija
Poremećaji nervnog sistema	često: disgezija, ishemijski cerebrovaskularni poremećaji ^b

	manje često: konvulzije ^c (vidjeti odjeljak 4.4), sindrom nemirnih nogu
Kardiološki poremećaji	često: ishemijska bolest srca ^d nepoznato: produženi QT interval (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	veoma često: naleti crvenila, hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	nepoznate učestalosti: intersticijalna bolest pluća ^f
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često: diareja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	veoma često: kožni osip ^e
	često: pruritus, alopecija
	nepoznate učestalosti: reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^f , Stevens-Johnson sindrom/ toksična epidermalna nekroliza (SJS/TEN) ^f
Poremećaji koštanomišićnog i vezivnog tkiva	veoma često: prelom ^g , artralgija
	često: mišićni spazam
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene	veoma često: zamor
Ispitivanja	veoma često: smanjenje tjelesne težine
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	veoma često: padovi

- ^a Uključuje hipotireoidizam, skok nivoa hormona za stimulaciju tiroidee u krvi, smanjenje tiroksina, autoimuni tiroiditis, smanjenje slobodnog tiroksina, smanjenje tri-jodotironina
- ^b Uključuje tranzitorni ishemijski napad, cerebrovaskularni događaj, cerebrovaskularni poremećaj, ishemijski šlog, arteriosklerozu karotide, stenozu karotidne arterije, hemiparezu, lakunarni infarkt, lakunarni šlog, trombotički cerebralni infarkt, vaskularnu encefalopatiju, cerebelarni infarkt, cerebralni infarkt i cerebralnu ishemiju
- ^c Uključuje ugrize jezika
- ^d Uključuje anginu pektoris, nestabilnu anginu, infarkt miokarda, akutni infarkt miokarda, okluziju koronarne arterije, stenozu koronarne arterije, akutni koronarni sindrom, aterosklerozu koronarne arterije, abnormalni rezultat testa srčanog opterećenja, povećan troponin, ishemiju miokarda
- ^e Videti pod "Kožni osip" pod "Opis odabranih neželjenih reakcija"
- ^f Vidjeti odjeljak 4.4
- ^g Uključuje frakture rebara, lumbarnih pršljenova, spinalne kompresivne prelome, frakture kičme, frakture stopala, kuka, humerusa, frakture torakalnih pršljenova, prelome gornjih ekstremiteta, frakture pubisa, acetabuluma, skočnog zgloba, kompresivne prelome, frakture kostalne hrskavice, kostiju lica, donjih ekstremiteta, osteoporotične frakture, frakture zgloba ručja, avulzione prelome, frakture fibule, prelomi kokcigealne (repne) kosti, frakture karlice, radijusa, sternuma, stresne prelome (zbog premora), traumatske prelome, frakture cervikalnih pršljenova, frakture vrata butne kosti, prelom tibije. Vidjeti u nastavku teksta.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kožni osip

Kožni osip koji se dovodi u vezu sa apalutamidom najčešće se opisuje kao makularni ili makulopapularni. Pojam kožni osip uključuje osip, makulo-papularni osip, generalizovani osip, urtikariju, pruritični osip, makularni osip, konjunktivitis, eritemu multiforme, papularnu ospu, ekfolijaciju kože,

genitalni osip, eritematozni osip, stomatitis, medikamentozni egzantemi (erupcije), ulceracije u ustima, pustularni osip, plikovi, papule, pemfigoid, erozije kože, dermatitis i vezikularni osip. Neželjene reakcije na koži zabilježene su kod 26% pacijenata liječenih apalutamidom. Kožni osip gradusa 3 (definiše se da pokriva > 30% površine tijela [BSA]) zabilježene su kod 6% pacijenata liječenih apalutamidom.

Prosječan broj dana do početka pojave kožnog osipa bio je 83 dana. Od njih, do povlačenja osipa u roku od 78 dana (medijana) došlo je kod sedamdeset osam procenata pacijenata. U lijekove koji su za ove namjene korišćeni spadali su topikalni kortikosteroidi, oralni anti-histaminici, i 19% pacijenata je primalo sistemske kortikosteroide. Od pacijenata kod kojih se pojavio kožni osip, kod 28% je obustavljeno davanje lijeka, a kod 14% je smanjena doza (vidjeti odjeljak 4.2). Kožni osip se ponovo pojavio kod 59% pacijenata kod kojih je obustavljeno davanje lijeka. Kožni osip je doveo do potpune obustave terapije apalutamidom kod 7% pacijenata kod kojih se pojavio kožni osip.

Padovi i prelomi

U kliničkom ispitivanju ARN-509-003, do preloma je došlo kod 11,7% pacijenata liječenih apalutamidom i 6,5% pacijenata koji su primali placebo. Polovina pacijenata prijavila je pad u 7 dana pred događaj sa prelomom u obe terapijske grupe. Padovi su zabilježeni kod 15,6% pacijenata liječenih apalutamidom odnosno kod 9,0% pacijenata koji su primali placebo (vidjeti odjeljak 4.4).

Ishemijska bolest srca i ishemijski cerebrovaskularni poremećaji

U randomizovanom ispitivanju (SPARTAN) kod pacijenata sa nmCRPC, ishemijska bolest srca zabilježena je kod 4% pacijenata liječenih apalutamidom i kod 3% pacijenata liječenih placebo. U randomizovanom ispitivanju (TITAN) kod pacijenata sa mHSPC, ishemijska bolest srca zabilježena je kod 4% pacijenata liječenih apalutamidom i kod 2% pacijenata liječenih placebo.

U ispitivanjima SPARTAN i TITAN od ishemijske bolesti srca preminulo je 6 pacijenata (0,5%) liječenih apalutamidom i 2 pacijenta (0,2%) koja su primala placebo (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju SPARTAN, uz medijanu izloženosti od 32,9 mjeseci za apalutamid i 11,5 mjeseci za placebo, ishemijski cerebrovaskularni poremećaji javili su se kod 4% pacijenata liječenih apalutamidom i 1% pacijenata koji su primali placebo (vidjeti iznad). U ispitivanju TITAN ishemijski cerebrovaskularni poremećaji javili su se kod sličnog procenta pacijenata u grupi liječenoj apalutamidom (1,5%) i onoj koja je primala placebo (1,5%). U ispitivanjima SPARTAN i TITAN od ishemijskih cerebrovaskularnih poremećaja preminula su 2 pacijenta (0,2%) liječena apalutamidom, a nije preminuo nijedan pacijent koji je primao placebo (vidjeti dio 4.4).

Hipotiroidizam

Hipotiroidizam je prijavljen kod 8,1% pacijenata liječenih apalutamidom i 2% pacijenata koji su primali placebo na osnovu procjena nivoa hormona za stimulaciju tiroidee (TSH) rađenih na svaka 4 mjeseca. Nije bilo neželjenih događaja gradusa 3 ili 4. Hipotiroidizam je zabilježen kod 30% pacijenata koji su već primali supstitucionu terapiju za tiroideu u grupi koja je primala apalutamid i kod 3% pacijenata koji su primali placebo. Među pacijentima koji nisu primali supstitucionu terapiju za tiroideu, hipotiroidizam je zabilježen kod 7% pacijenata liječenih apalutamidom i 2% pacijenata koji su primali placebo. Kada je to klinički indikovano, treba uvesti supstitucionu terapiju za tiroideu ili njenu dozu podesiti (vidjeti odjeljak 4.5).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema poznatog, specifičnog antidota za predoziranje apalutamidom. U slučaju predoziranja, lijek Erleada treba obustaviti i uvesti opšte potporne mjere dok se klinička toksičnost ne umanja ili potpuno ne povuče. Još nisu zabilježene neželjene reakcije u slučaju predoziranja, ali se očekuje da bi one mogle da liče na neželjene reakcije opisane u odjeljku 4.8.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Endokrina terapija, anti-androgeni
ATC oznaka: L02BB05

Mehanizam djelovanja

Apalutamid je selektivni inhibitor androgenih receptora (AR) za oralnu primjenu koji se vezuje direktno za domen AR koji se vezuje za ligande. Apalutamid sprječava translokaciju AR u jedru, inhibira vezivanje DNK, koči transkripciju preko AR, i nema aktivnost agoniste androgenih receptora. Terapija apalutamidom smanjuje proliferaciju tumorskih ćelija i povećava apoptozu, što dovodi do snažne antitumorske aktivnosti. Glavni metabolit, N-desmetil apalutamid, *in vitro* ispoljava jednu trećinu aktivnosti apalutamida.

Elektrofiziologija srca

Dejstvo apalutamida 240 mg jednom dnevno na QTc interval procjenjivano je u otvorenom, nekontrolisanom, multi-centarskom ispitivanju, u samo jednoj grupi, sa fokusom na ispitivanje dužine QT kod 45 pacijenata sa CRPC. U stanju ravnoteže, maksimalna srednja promjena QTcF od početne iznosila je 12,4 ms (2-strani 90% gornji CI: 16,0 ms). Analiza QT u odnosu na izloženost pokazala je povećanje QTcF zavisno od koncentracije apalutamida i njegovog aktivnog metabolita.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Efikasnost i bezbjednost apalutamida je ustanovljena u dva randomizovana, placebo kontrolisana ispitivanja Faze 3, Ispitivanje ARN-509-003 (nmCRPC) i 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Metastatski hormon-zavisni karcinom prostate (mHSPC)

TITAN je bilo randomizovano, duplo slijepo, placebo kontrolisano, multinacionalno, multicentrično kliničko ispitivanje u kome je 1052 pacijenta sa mHSPC bilo randomizovano (1:1) tako da primaju ili apalutamid oralno u dozi od 240 mg jednom dnevno (N = 525) ili placebo jednom dnevno (N = 527). Zahtjevano je bilo da svi pacijenti imaju najmanje jednu metastazu na kostima na Technetium 99m skeneru kostiju. Pacijenti su isključivani ukoliko je mjesto metastaze bilo ograničeno na ili limfne čvorove ili unutrašnje organe (npr. jetru ili pluća). Svi pacijenti u TITAN ispitivanju su dobijali konkomitantni GnRH analog ili su imali prethodno bilateralnu orhiektomiju. Približno 11% pacijenata bilo je prethodno liječeno docetakselom (maksimum od 6 ciklusa, poslednja doza ≤2 mjeseca prije randomizacije i održavali su odgovor prije randomizacije). Kriterijumi za isključenje su uključivali

poznate metastaze na mozgu; prethodnu terapiju sa drugom sledećom generacijom anti-androgena (npr, enzalutamid), CYP17 inhibitora (npr, abirateron acetat), imunoterapiju (npr, sipuleucel-T), radiofarmaceutske agense ili ostale terapije karcinoma prostate; ili istoriju napada ili stanja koja mogu predisponirati napade. Pacijenti su stratifikovani na osnovu Glisonovog skora prilikom dijagnostikovanja, prethodne upotrebe docetaksela, i regiona u svijetu. Za ispitivanje su bili podobni i pacijenti sa visokim i sa niskim volumenom mHSPC. Bolest visokog volumena je bila definisana kao ili metastaze unutrašnjih organa i najmanje jedna lezija na kostima ili najmanje četiri lezije na kostima, sa najmanje jednom lezijom izvan kičmenog stuba ili karlice. Bolest niskog volumena je bila definisana kao prisustvo lezije(a) koje ne ispunjavaju definiciju bolesti visokog volumena.

Terapijske grupe pacijenata bile su usklađene po demografskim karakteristikama i karakteristikama bolesti na početku ispitivanja. Prosječna starost iznosila je 68 godine (raspon 43-94), a 23% ispitanika imalo je 75 ili više godina. Rasna distribucija je bila sledeća: Ljudi bijele rase 68%, azijske 22%, i crne rase 2%. Šezdeset tri procenta (63%) pacijenata je imalo bolest visokog volumena i 37% je imalo bolest niskog volumena. Šesnaest procenata (16%) pacijenata je prethodno podvrgnuto hirurškoj, zračnoj terapiji prostate, ili i jednoj i drugoj. Većina ispitanika imala je Glisonov skor 7 ili viši (92%). Prethodnu terapiju prvom generacijom anti-androgena u ne-metastatskom okruženju primalo je šezdeset osam procenata (68%) pacijenata. Iako kriterijumi za rezistenciju na kastraciju nisu bili ustanovljeni na početku, 94% pacijenata je pokazalo smanjenje antigena specifičnog za prostatu (PSA) od početka androgen deprivacione terapije (ADT) do prve doze apalutamida ili placeba. Svi pacijenti osim onih u placebo grupi, imali su performans status 0 ili 1 po kriterijumima Istočne saradničke grupe za onkologiju (ECOG PS) na ulasku u kliničko ispitivanje. Među pacijentima koji su prekinuli terapiju u kliničkom ispitivanju (N = 271 za placebo i N = 170 za lijek Erleada), najčešći razlog za prekid terapije u obe grupe je bila progresija bolesti. Veći procenat (73%) pacijenata liječenih placeboom primio je naknadnu anti-kancer terapiju u poređenju sa pacijentima koji su liječeni lijekom Erleada (54%).

Glavne mjere efikasnosti ispitivanja bile su sveukupno preživljavanje (OS) i preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS). Rezultati efikasnosti TITAN ispitivanja su sumirani u Tabeli 2 i slikama 1 i 2.

Tabela 2: Sažetak Rezultata Efikasnosti - Populacija pacijenata sa mHSPC-om predviđena za liječenje (TITAN)		
Krajnji cilj	Erleada N=525	Placebo N=527
Primarno sveukupno preživljavanje^a		
Smrt (%)	83 (16%)	117 (22%)
Medijana, mjeseci (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.671 (0.507, 0.890)	
p-vrijednost ^c	0.0053	
Ažurirano sveukupno preživljavanje^d		
Smrt (%)	170 (32%)	235 (45%)
Medijana, mjeseci (95% CI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Hazard Ratio (95% CI) ^b	0.651 (0.534, 0.793)	
p-vrijednost ^{c,e}	<0.0001	
Preživljavanje bez radiografske progresije		
Progresija bolesti ili smrt (%)	134 (26%)	231 (44%)
Medijana, mjeseci (95% CI)	NE (NE, NE)	22.08 (18.46, 32.92)
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.484 (0.391, 0.600)	
p-vrijednost ^c	<0.0001	

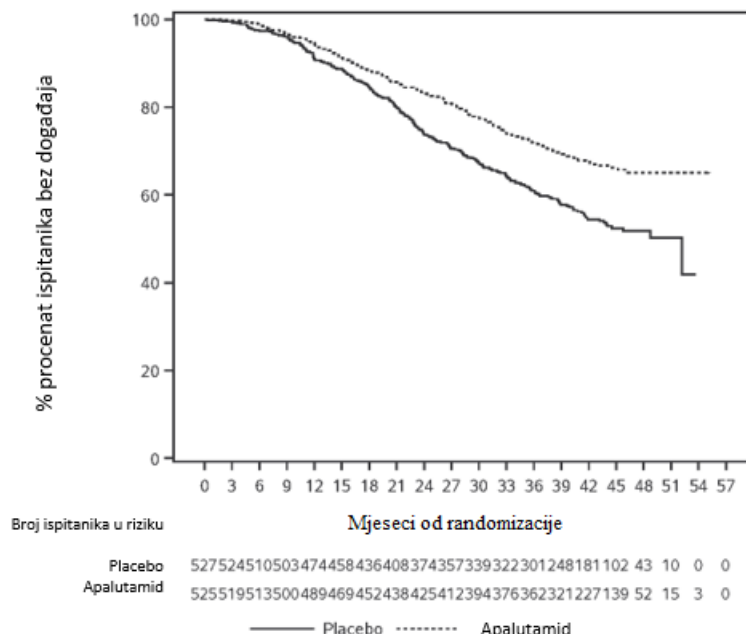
- ^a Ovo je zasnovano na unapred specificiranoj privremenoj analizi sa srednjim vremenom praćenja od 22 mjeseca.
 - ^b Hazard ratio je iz stratifikovanog modela proporcionalnih hazarda. Hazard ratio <1 je u korist aktivne terapije.
 - ^c p-vrijednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog po Glisonovom skoru prilikom dijagnostike (≤ 7 vs. >7), Region (NA/EU u odnosu na Ostale zemlje) i Prethodne upotrebe docetaksela (Da u odnosu na Ne).
 - ^d Srednje vrijeme praćenja od 44 mjeseca.
 - ^e Ova p-vrijednost je nominalna umjesto da se koristi za formalno statističko testiranje.
- NE= ne može se procijeniti

Statistički značajno poboljšanje u OS i rPFS je pokazano kod pacijenata randomizovanih tako da primaju lijek Erleada u poređenju sa pacijentima randomizovanim da primaju placebo u primarnoj analizi. Ažurirana analiza OS je sprovedena u vrijeme konačne analize kliničkog ispitivanja kada je posmatrano 405 smrtnih slučajeva sa medijanom praćenja od 44 mjeseca. Rezultati ove ažurirane analize bili su u skladu sa onima iz prethodno određene privremene analize. Poboljšanje OS je pokazano, iako je 39% pacijenata iz grupe koje je primala placebo prešlo da prima lijek Erleada, sa medijanom vremena trajanja liječenja od 15 mjeseci po prelasku na lijek Erleada.

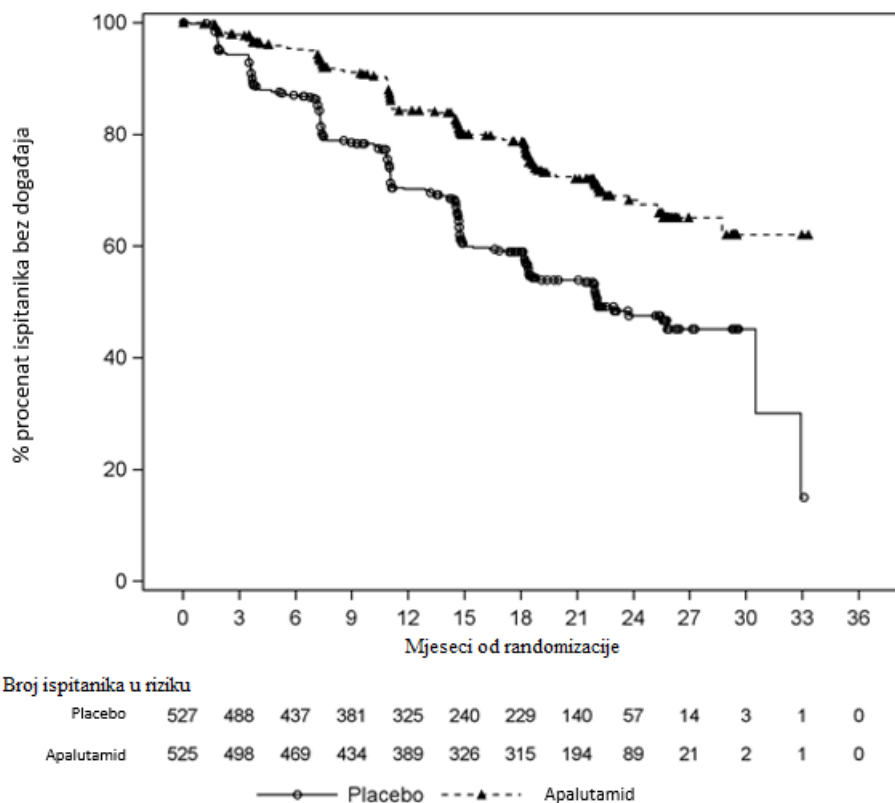
Konzistentno poboljšanje rPFS je zabilježeno u podgrupama pacijenata uključujući bolesti visokog ili niskog volumena, stadijuma metastaze pri postavljanju dijagnoze (M0 ili M1), prethodne upotrebe docetaksela (da ili ne), godina (< 65 , ≥ 65 , ili ≥ 75 godina), početna vrijednost PSA iznad medijane (da ili ne), i broja lezija na kostima (≤ 10 ili >10).

Konzistentno poboljšanje OS je zabilježeno u podgrupama pacijenata, uključujući bolest visokog ili niskog volumena, stadijuma metastaze pri postavljanju dijagnoze (M0 ili M1) i Glisonovom skoru pri postavljanju dijagnoze (≤ 7 naspram >7).

Slika 1: Kaplan-Majerova kriva ažuriranog sveukupnog preživljavanja (OS); populacija pacijenata sa mHSPC-om predviđena za liječenje (TITAN)



Slika 2: Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez radiografske progresije (rPFS); populacija pacijenata sa mHSPC-om predviđena za liječenje (TITAN)



Terapija lijekom Erleada je statistički značajno odložila započinjanje citotoksične hemioterapije (HR = 0.391, CI = 0.274, 0.558; $p < 0.0001$), što je rezultiralo smanjenjem rizika za 61% za ispitanike koji se nalaze u terapijskoj grupi u poređenju sa grupom koja je primala placebo.

SPARTAN: Ne-Metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju (nmCRPC)

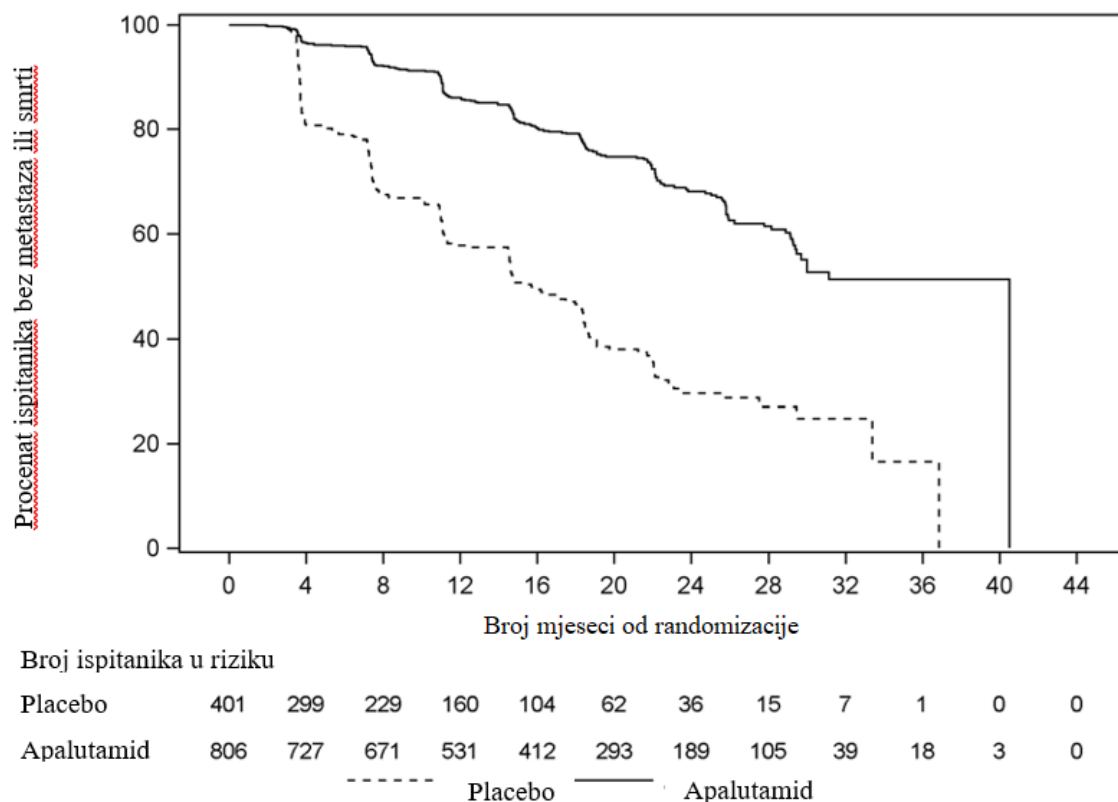
Ukupno 1207 ispitanika sa NM-CRPC randomizovano je u odnosu 2:1 da primaju ili apalutamid oralno u dozi od 240 mg jednom dnevno u kombinaciji sa terapijom za deprivaciju androgena (ADT) (medikamentozna kastracija ili prethodna hirurška kastracija) ili placebo sa ADT u jednom multicentričnom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju (ARN-509-003). Smatralo se da su uključeni ispitanici kod kojih je vrijeme dupliranja vrijednosti antigena specifičnog za prostatu (PSA) (PSADT) bilo je kraće od 10 mjeseci u visokom riziku od preteće metastatske bolesti i smrti uzrokovane karcinomom prostate. Svi ispitanici koji nisu hirurški kastrirani primali su ADT kontinuirano tokom cijelog trajanja kliničkog ispitivanja. Za rezultate PSA važio je slijepi princip i oni nisu korišćeni za prekid terapije. Bilo je predviđeno da ispitanici randomizovani u obe grupe nastave terapiju sve do progresije bolesti koju je definisao centralni radiolog (BICR) za koga je takođe važio slijepi princip, do uvođenja nove terapije, do pojave neprihvatljive toksičnosti ili do povlačenja iz ispitivanja.

Terapijske grupe pacijenata bile su usklađene po demografskim karakteristikama i karakteristikama bolesti na početku ispitivanja. Prosječna starost iznosila je 74 godine (raspon 48-97), a 26% ispitanika imalo je 80 ili više godina. Rasna distribucija je bila sledeća: Ljudi bijele rase 66%, crne rase 5,6%, azijske 12%, i 0,2% ostalih. U obe terapijske grupe 77% bilo je prethodno podvrgnuto hirurškoj ili

zračnoj terapiji prostate. Većina ispitanika imala je Glisonov skor 7 ili veći (81%). Na ulasku u kliničko ispitivanje 15% ispitanika imalo je pelvične limfne čvorove < 2 cm. Prethodnu terapiju prvom generacijom anti-androgena primalo je 73% ispitanika; 69% ispitanika primalo je bikalutamid i 10% ispitanika je primalo flutamid. Kod svih ispitanika centralni radiolog (BICR) je potvrdio odsustvo metastaza, a na ulasku u kliničko ispitivanje svi su imali performans status 0 ili 1 po kriterijumima Istočne saradničke grupe za onkologiju (ECOG PS).

Primarni cilj bilo je preživljavanje bez metastaza (MFS), a definisano je kao vrijeme od randomizacije do pojave prvih dokaza (BICR) o pojavi udaljenih metastaza kostiju ili mekog tkiva, ili smrti nezavisno od uzroka, šta god da se desi prvo. Terapija lijekom Erleada značajno je produžila MFS. Erleada je smanjila relativni rizik od udaljenih metastaza ili smrti za 70% u poređenju sa placebo (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; p < 0,0001). Medijana MFS za lijek Erleada iznosila je 41 mjesec, a 16 mjeseci za placebo (vidjeti Sliku 1). Dosledno poboljšanje MFS sa lijekom Erleada zabilježeno je u svim prethodno utvrđenim podgrupama uključujući godine starosti, rasu, region svijeta, status limfnih čvorova, prethodni broj hormonskih terapija, početnu vrijednost PSA, vrijeme dupliranja PSA, početni status ECOG i upotrebu lijekova koji štede koštane strukture.

Slika 3: Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez metastaza (MFS) u ispitivanju ARN-509-003



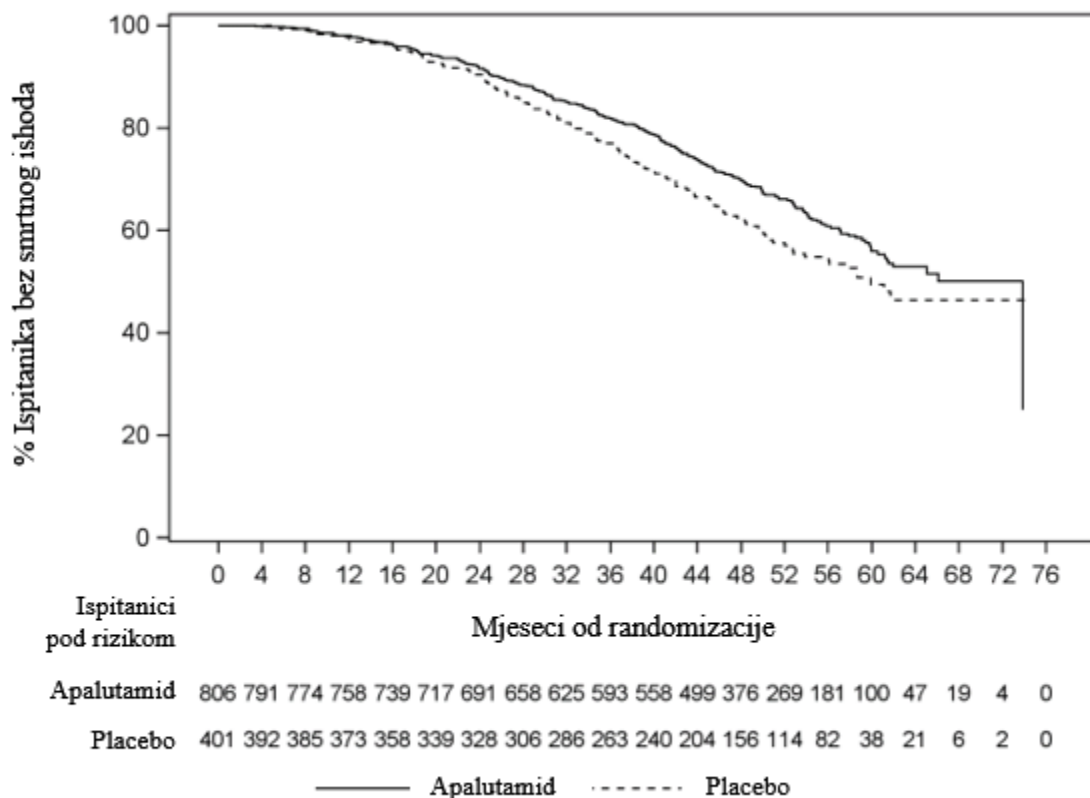
Uzimajući u obzir sve podatke, ispitanici liječeni lijekom Erleada i ADT pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na one koji su primali samo ADT kada se radi o sledećim sekundarnim ciljevima: vremenu do pojave metastaza (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; p < 0,0001), preživljavanju bez progresije bolesti (PFS) (HR = 0,30; 95% CI: 0,25; 0,36; p < 0,0001); vremenu do simptomatske progresije (HR = 0,57; 95% CI: 0,44; 0,73; p < 0,0001); ukupnom preživljavanju (OS) (HR = 0,78; 95% CI: 0,64; 0,96; p = 0,0161) i vremenu do uvođenja citotoksične hemoterapije (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,81; p = 0,0002).

Vrijeme do simptomatske progresije definiše se kao vrijeme od randomizacije do razvoja događaja povezanog sa koštanim sistemom, bola/simptoma koji iziskuju uvođenje nove sistemske anti-kancerske terapije, ili loko-regionalne progresije tumora koja iziskuje zračenje/hiruršku intervenciju.

Iako je sveukupni broj događaja bio mali, razlika između dve grupe je bila dovoljno velika da dostigne nivo statističke značajnosti. Liječenje lijekom Erleada smanjilo je rizik od simptomatske progresije za 43% u odnosu na placebo (HR = 0,567; 95% CI: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Ni u jednoj terapijskoj grupi nije dostignuto srednje vrijeme do sistematske progresije.

Uz medijanu praćenja od 52,0 mjeseca, rezultati su pokazali da je liječenje lijekom Erleada značajno smanjilo rizik od smrti za 22% u odnosu na placebo (HR = 0,784; 95% CI: 0,643; 0,956; dvostrana p -vrijednost = 0,0161). Medijana OS iznosila je 73,9 mjeseci u grupi liječenoj lijekom Erleada, odnosno 59,9 mjeseci u grupi koja je primala placebo. Premašena je unapred definisana granična vrijednost alfa ($p \leq 0,046$) i dostignut je statistički značaj. Ovo poboljšanje je pokazano iako je 19% pacijenata iz grupe koja je primala placebo primilo lijek Erleada kao narednu terapiju.

Slika 4: Kaplan-Majerova kriva ukupnog preživljenja (OS) u završnoj analizi u ispitivanju ARN-509-003



Liječenje lijekom Erleada značajno je smanjilo rizik od uvođenja citotoksične hemoterapije za 37% u odnosu na placebo (HR = 0,629; 95% CI: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$), što pokazuje statistički značajno poboljšanje kod liječenja lijekom Erleada u odnosu na placebo. Medijana vremena do uvođenja citotoksične hemoterapije nije dostignuta ni u jednoj liječenoj grupi.

PFS-2, koji se definiše kao vrijeme do smrti ili progresije bolesti zbog progresije PSA, radiografske ili simptomatske progresije tokom ili nakon prve naredne terapije bilo je duže kod pacijenata liječenih lijekom Erleada nego kod onih koji su primali placebo. Rezultati su pokazali smanjenje rizika od PFS-2 za 44% uz lijek Erleada u odnosu na placebo (HR = 0,565; 95% CI: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Dodavanje lijeka Erleada ADT-u nije imalo štetnih efekata na ukupni kvalitet života povezan sa zdravljem, a u analizi ukupnog rezultata i podrezultata upitnika za funkcionalnu ocjenu terapije za rak prostate (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P) opažena je mala, ali klinički neznačajna razlika, u korist lijeka Erleada s obzirom na promjenu tih rezultata od početka ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je povukla obavezu da se podnesu i rezultati ispitivanja lijeka Erleada u svim podgrupama pedijatrijskih populacija kod odmaklog karcinoma prostate. Pročitajte odjeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Poslije ponavljano uzimanja lijeka jednom dnevno, izloženost apalutamidu (C_{max} i površina ispod krive koncentracije [PIK]) povećavani su srazmjerno dozi u rasponu od 30 do 480 mg. Po primjeni doze od 240 mg jednom dnevno, stanje ravnoteže apalutamida postignuto je poslije 4 nedelje, a srednji koeficijent akumulacije bio je približno petostruk u odnosu na pojedinačnu dozu. U stanju ravnoteže, srednje vrijednosti (CV%) C_{max} i PIK za apalutamid iznosile su 6 µg/mL (28%), odnosno 100 µg.h/mL (32%). Dnevne fluktuacije koncentracije apalutamida u plazmi bile su niske, sa srednjim odnosom maksimalnih i minimalnih (pred narednu dozu) od 1,63. Povećanje aparentnog klirensa (CL/F) zabilježeno je sa ponavljanim uzimanjem lijeka, vjerovatno zbog indukcije sopstvenog metabolizma apalutamida.

U stanju ravnoteže, srednje vrijednosti (CV%) C_{max} i PIK glavnog aktivnog metabolita apalutamida, N-desmetil apalutamida, iznosile su 5,9 µg/mL (18%) odnosno 124 µg.h/mL (19%). N-desmetil apalutamid se odlikuje ravnim profilom koncentracije u funkciji vremena u stanju ravnoteže sa srednjim odnosom maksimalnih i minimalnih (pred narednu dozu) od 1,27. Srednja vrijednost (CV%) PIK odnosa metabolita/osnovnog lijeka za N-desmetil apalutamid po primjeni ponavljanih doza iznosila je oko 1,3 (21%). Na osnovu sistemskog izlaganja, relativne jačine, i farmakokinetičkih svojstava, vjerovatno je da N-desmetil apalutamid doprinosi kliničkoj aktivnosti apalutamida.

Apsorpcija

Poslije oralne primjene, medijana vremena do postizanja ciljane koncentracije u plazmi (t_{max}) bila je 2 sata (raspon: 1 do 5 sati). Srednja apsolutna oralna bioraspoloživost iznosila je približno 100%, što govori da se apalutamid potpuno apsorbuje poslije oralne primjene.

Davanje apalutamida zdravim ispitanicima natašte i uz obrok sa visokim sadržajem masti nije dovelo do bilo kakvih klinički relevantnih promjena u vrijednostima C_{max} i PIK. Medijana vremena do postizanja t_{max} bila je duža za oko 2 sata kada je lijek uziman sa hranom (vidjeti odjeljak 4.2).

Apalutamid se ne može jonizovati pod relevantnim fiziološkim uslovima pH, prema tome, ne očekuje se da lijekovi za snižavanje kiselosti (npr., inhibitori protonske pumpe, antagonisti H₂-receptora, antacidi) utiču na rastvorljivost i biološku raspoloživost apalutamida.

In vitro, apalutamid i njegov metabolit N-desmetil su supstrati za P-gp. Pošto se apalutamid potpuno apsorbuje poslije oralne primjene, P-gp ne ograničava apsorpciju apalutamida, pa se stoga i ne očekuje da inhibicija ili indukcija P-gp utiče na biološku raspoloživost apalutamida.

Distribucija

Prvidan volumen distribucije u stanju ravnoteže apalutamida iznosi oko 276 L. Volumen distribucije apalutamida je veći od ukupnog volumena tjelesne vode, što ukazuje na ekstenzivnu ekstravaskularnu distribuciju.

Apalutamid i N-desmetil apalutamid se vezuju za proteine plazme 96% odnosno 95%, i uglavnom se vezuju za serumski albumin nezavisno od koncentracije.

Biotransformacija

Poslije jedne oralne primjene radioaktivno obilježenog (¹⁴C) apalutamida 240 mg, na apalutamid, njegov aktivni metabolit, N-desmetil apalutamid, i neaktivni metabolit karboksilnu kiselinu otpadala je većina ¹⁴C-radioaktivnosti u plazmi i predstavljala 45%, 44%, odnosno 3%, ukupne ¹⁴C-PIK.

Metabolizam je glavni put eliminacije apalutamida. On se metabolizuje primarno pomoću CYP2C8 i CYP3A4 da formira N-desmetil apalutamid. Apalutamid i N-desmetil apalutamid se dalje metabolizuju

do neaktivnog metabolita karboksilne kiseline pomoću karboksilesteraze. Procjenjuje se da je poslije jedne oralne doze apalutamida doprinos CYP2C8 i CYP3A4 u metabolizmu apalutamida bude 58%, odnosno 13%, ali se očekuje i da se ovaj nivo doprinosa promjeni u stanju ravnoteže zbog indukcije CYP3A4 apalutamidom poslije ponavljanih doza.

Eliminacija

Apalutamid, uglavnom u obliku metabolita, eliminiše se primarno urinom. Poslije jedne oralne primjene radioaktivno obilježenog apalutamida, 89% radioaktivnosti izbacilo se 70 dana poslije uzimanja doze: 65% se izbacuje urinom (1,2% doze kao neizmjenjeni apalutamid i 2,7% kao N-desmetil apalutamid), a 24% se izbacuje fecesom (1,5% doze kao neizmjenjeni apalutamid i 2% kao N-desmetil apalutamid).

Prividni oralni klirens (CL/F) apalutamida iznosi 1,3 L/h poslije jedne doze, a raste do 2,0 L/h u stanju ravnoteže poslije uzimanja lijeka jednom dnevno. Srednji efektivni polu-život apalutamida kod pacijenata iznosi oko 3 dana u stanju ravnoteže.

In vitro podaci govore da apalutamid i njegov metabolit N-desmetil nisu supstrati za BCRP, OATP1B1 ili OATP1B3.

Posebne populacije

U tekstu niže su sažeto prikazana dejstva bubrežne insuficijencije, disfunkcije jetre, starosti, rase i drugih spoljašnjih faktora na farmakokinetiku apalutamida.

Bubrežna insuficijencija

Nije sprovedeno posebno kliničko ispitivanje fokusirano na bubrežnu insuficijenciju. Na osnovu analize populacione farmakokinetike korišćenjem podataka iz kliničkih ispitivanja kod ispitanika sa karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju (CRPC) i zdravim ispitanicima, nije zabilježena značajna razlika u sistemskoj izloženosti apalutamidu između ispitanika koji su već imali blagu do umjerenu bubrežnu insuficijenciju (procjenjena brzina glomerulske filtracije [eGFR] između 30 i 89 mL/min/1,73 m² N=585) i onih koji su na početku imali normalnu funkciju bubrega (eGFR > 90 mL/min/1,73 m² N=372). Potencijalno dejstvo teže ili terminalne bubrežne insuficijencije (eGFR <29 mL/min/1,73 m²) nije utvrđeno zbog nedovoljnih podataka.

Disfunkcija jetre

U posebnom ispitivanju fokusiranom na disfunkciju jetre upoređena je sistemska izloženost apalutamidu i N-desmetil apalutamidu kod ispitanika sa blagom disfunkcijom jetre (N=8, Child-Pugh klasa A, srednji skor = 5,3) ili umjerenom disfunkcijom jetre (N=8, Child-Pugh klasa B, srednji skor = 7,6) u poređenju sa zdravim kontrolama sa normalnom funkcijom jetre (N=8). Po primjeni jedne oralne doze od 240 mg apalutamida, srednji geometrijski koeficijent (GMR) za PIK apalutamida kod ispitanika sa blagom disfunkcijom iznosio je 95% dok je za C_{max} bio 102%; GMR za PIK i C_{max} apalutamida kod ispitanika sa umjerenom disfunkcijom iznosio je 113%, odnosno 104%, u poređenju sa zdravim ispitanicima koji su služili kao kontrola. Klinički i farmakokinetički podaci za apalutamid nisu dostupni za ispitanike sa težom disfunkcijom jetre (Child-Pugh klasa C).

Etničko porijeklo i rasa

Na osnovu analize populacione farmakokinetike, nije bilo klinički relevantnih razlika u farmakokinetici apalutamida između ljudi bijele rase (evropske, ili hispano, odnosno latino; N=761), crne rase (afričkog porijekla odnosno Afro-Amerikanci; N=71), azijske rase (ne-japanske rase; N=58) i japanske rase (N=58).

Starost

Analize populacione farmakokinetike pokazale su da godine starosti (raspon: 18 do 94 godine) nemaju klinički relevantnog uticaja na farmakokinetiku apalutamida.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U standardnoj skupini in vitro i in vivo testova pokazano je da apalutamid nije genotoksičan. Apalutamid nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju kod mužjaka transgeničnih miševa (Tg.rasH2) pri dozama do 30 mg/kg na dan, što je 1,2 i 0,5 puta vrijednosti kliničke izloženosti (PIK) za apalutamid odnosno N-dezmetil apalutamid pri klinički preporučenoj dozi od 240 mg/dan.

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti kod mužjaka Sprague-Dawley pacova, apalutamid je bio primjenjen oralnom gavažom u dozama od 5, 15 i 50 mg/kg/dan (0,2; 0,7 odnosno 2,5 puta vrijednosti kliničke izloženosti (PIK) kod pacijenata (izloženost kod ljudi u preporučenoj dozi od 240 mg)). Neoplastični nalazi su bili zabilježeni, uključujući povećanu incidencu adenoma i karcinoma Leydigovih ćelija testisa pri dozama većim od ili jednakima onima od 5 mg/kg/dan, adenokarcinomi i fibroadenomi dojki pri 15 mg/kg/dan ili 50 mg/kg/dan, i adenomi folikularnih ćelija tiroidne žlijezde pri 50 mg/kg/dan. Za ove nalaze smatra se da su specifični za pacove i zbog toga su od ograničenog značaja za ljude.

Vjerovatno je da plodnost muškaraca slabi od terapije apalutamidom, kako pokazuju nalazi ispitivanja toksičnosti ponavljanih doza što je u skladu sa farmakološkom aktivnošću apalutamida. U ispitivanjima toksičnosti ponavljanih doza na pacovima i psima muškog pola zabilježeni su atrofija, aspermija/ hipospermija, degeneracija i/ili hiperplazija ili hipertrofija u reproduktivnom sistemu u dozama koje otprilike odgovaraju izloženosti ljudi na osnovu PIK.

U ispitivanjima plodnosti na pacovima muškog pola poslije 4 nedelje primjene lijeka u dozama koje otprilike odgovaraju izloženosti ljudi na osnovu PIK zabilježeni su smanjenje koncentracije spermatozoida i njihove pokretljivosti, stope kopulacije i plodnosti (poslije sparivanja sa netretiranim ženkama), uz smanjenu težinu sekundarnih polnih žlijezda i epididimisa. Dejstva na pacove muškog pola bila su reverzibilna poslije 8 od poslednje primjene apalutamida.

U preliminarnom ispitivanju embriofetalne razvojne toksičnosti kod pacova, apalutamid je uzrokovao razvojnu toksičnost kada je primenjivan oralnim putem u dozama od 25, 50 ili 100 mg/kg/dan tokom perioda organogeneze (6.-20. dan trudnoće). Te doze su rezultirale sistemskom izloženošću približno 2, 4 odnosno 6 puta većom od izloženosti kod ljudi pri dozi od 240 mg/dan, na osnovu PIK. Nalazi su uključivali neskotne ženke pri dozi od 100 mg/kg/dan i embriofetalnu smrtnost (resorpcije) pri dozama ≥ 50 mg/kg/dan, smanjenu fetalnu anogenitalnu udaljenost i deformisanu hipofizu (više okruglog oblika) pri dozi od ≥ 25 mg/kg/dan. Varijacije skeleta (neokoštavanje falangi, prekobrojna kratka torakolumbalna rebra i/ili abnormalnosti hioida) takođe su zabilježene pri dozama ≥ 25 mg/kg/dan, bez uticaja na srednju vrijednost težine fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Koloidni anhidrovani silicijum dioksid

Kroskarmeloza natrijum

Hipromeloza acetat sukcinat

Magnezijum stearat

Mikrokristalna celuloza

Mikrokristalna celuloza (silifikovana)

Premaz tablete (film)

Gvožđe oksid crni (E172)

Gvožđe oksid žuti (E172)

Makrogol
Polivinil alkohol (parcijalno hidrolizovan)
Talk
Titanijum dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

Čuvati na temperaturi ispod 30°.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje lijeka je PVC-PCTFE blister sa aluminijskom folijom koji sadrži 24 film tablete.

Blister se nalazi u unutrašnjem kartonskom omotu u obliku novčanika sa zaštitom za djecu (*Blister je zatopljen u unutrašnji kartonski omot u obliku novčanika; praktično su neodvojivi i sam blister se ne može videti bez uništavanja unutrašnjeg kartonskog omota*).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 blistera u spoljašnjem kartonskom omotu u obliku novčanika (ukupno 120 film tableta) i Uputstvo za lijek.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Rp/ Lijek se izdaje uz recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Janssen-Cilag Kft., Nagyenyed 8-14, 1123 Budimpešta, Mađarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

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

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Glosarij CD d.o.o. Sarajevo,
Rajlovačka 14B, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
04-07.3-1-1490/23 od 01.07.2024. god.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA
03.10.2024.