

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Erleada 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg apalutamide.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ελαφρώς κιτρινωπά προς γκριζοπράσινα, επιμήκη, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (16,7 mm μήκος x 8,7 mm πλάτος), με χαραγμένη την ένδειξη «AR 60» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Erleada ενδείκνυται:

- για τη θεραπεία του μη μεταστατικού, ανθεκτικού στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη (nm-CRPC) σε ενήλικους άνδρες, οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν μεταστατική νόσο (βλέπε παράγραφο 5.1).
- σε ενήλικους άνδρες για τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με apalutamide θα πρέπει να γίνεται από ειδικούς ιατρούς, με εμπειρία στην θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 240 mg (τέσσερα δισκία των 60 mg) ως εφάπαξ από στόματος ημερήσια δόση.

Ο φαρμακευτικός ευνουχισμός με ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRHα) θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργικό ευνουχισμό.

Εάν παραληφθεί μία δόση, αυτή θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα και να συνεχιστεί το κανονικό πρόγραμμα την επόμενη ημέρα. Δεν πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον δισκία για να αναπληρωθεί η δόση που παραλήφθηκε.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει μία Βαθμού ≥ 3 τοξικότητα ή μία μη ανεκτή ανεπιθύμητη ενέργεια, η χορήγηση των δόσεων πρέπει να αναστέλλεται, και όχι να διακόπτεται οριστικά, μέχρι τα συμπτώματα να αποκατασταθούν σε \leq Βαθμού 1 ή στον αρχικό βαθμό. Κατόπιν η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου στην ίδια δόση, ή σε μειωμένη δόση (180 mg ή 120 mg), εφόσον είναι απαραίτητο. Για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, βλ. παράγραφο 4.8.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς το aralutamide δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2). Σε περίπτωση έναρξης της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8 και μειώστε τη δόση σύμφωνα με την παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh, αντίστοιχα) κατά την έναρξη της θεραπείας.

Το Egleada δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών και το aralutamide απομακρύνεται κυρίως ηπατικά (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του aralutamide στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γυναίκες που είναι ή ενδέχεται να μείνουν έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιληπτικές κρίσεις

Το Egleada δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλων προδιαθεσικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων υποκείμενου εγκεφαλικού τραύματος, πρόσφατου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (εντός ενός έτους), πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου ή εγκεφαλικών μεταστάσεων. Εάν παρουσιαστεί επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Egleada, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Ο κίνδυνος για επιληπτικές κρίσεις ενδέχεται να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων.

Σε δύο τυχαίοποιημένες μελέτες (SPARTAN και TITAN), επιληπτικές κρίσεις εμφανίστηκαν στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν aralutamide και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με

εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή προδιαθεσικούς παράγοντες για επιληπτικές κρίσεις.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία στην εκ νέου χορήγηση Erleada σε ασθενείς που εμφάνισαν επιληπτική κρίση.

Πτώσεις και κατάγματα

Πτώσεις και κατάγματα σημειώθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν apalutamide (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται σχετικά με τον κίνδυνο για πτώσεις και κατάγματα πριν την έναρξη του Erleada και η παρακολούθηση και η διαχείρισή τους θα πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες συστάσεις θεραπείας και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης παραγόντων στόχευσης των οστών.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια

Ισχαιμική καρδιοπάθεια, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων που οδήγησαν σε θάνατο, εμφανίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με apalutamide (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν παράγοντες καρδιακού κινδύνου. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ισχαιμικής καρδιοπάθειας και η διαχείριση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης ή η δυσλιπιδαιμία θα πρέπει να βελτιστοποιείται, σύμφωνα με την καθιερωμένη φροντίδα.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το apalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών φαρμακευτικών προϊόντων ευρείας χρήσεως (βλ. παράγραφο 4.5). Συνεπώς, θα πρέπει να γίνεται επανεξέταση των συγχωρηγόμενων φαρμακευτικών προϊόντων κατά την έναρξη της θεραπείας με apalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση του apalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων (βλ. παράγραφο 4.5) θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή και δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν εύκολα προσαρμογές της δόσης, βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Η συγχωρήγηση του apalutamide με βαρφαρίνη και κουμαρινικά αντιπηκτικά θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Erleada συγχωρηγείται με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή η ασενοκουμαρόλη), θα πρέπει επιπροσθέτως να παρακολουθείται ο Διεθνής Κανονικοποιημένος Λόγος (INR) (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος

Ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο κατά τους τελευταίους 6 μήνες, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής/ασταθούς στηθάγχης, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της συμπτωματικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, των αρτηριακών ή φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (π.χ., πνευμονική εμβολή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμπεριλαμβανομένων των παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων) ή των κλινικά σημαντικών κοιλιακών αρρυθμιών αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια του apalutamide σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν το Erleada συνταγογραφηθεί, οι ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να παρακολουθούνται για παράγοντες κινδύνου όπως υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια ή άλλες καρδιομεταβολικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για αυτές τις καταστάσεις, εφόσον απαιτείται, μετά την έναρξη του Erleada, σύμφωνα με τις καθιερωμένες συστάσεις θεραπείας.

Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT

Σε ασθενείς με ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5), οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν την αναλογία οφέλους-κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) πριν την έναρξη του Erleada.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αποβολή του aralutamide και ο σχηματισμός του δραστικού μεταβολίτη του, N-desmethyl aralutamide, μεσολαβείται από τα CYP2C8 και CYP3A4 σε παρόμοιο βαθμό στην σταθεροποιημένη κατάσταση. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές μεταβολές στη συνολική έκθεση λόγω αλληλεπίδρασης του φαρμάκου με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP2C8 ή του CYP3A4. Το aralutamide είναι επαγωγέας ενζύμων και μεταφορέων και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αποβολής πολλών φαρμακευτικών προϊόντων ευρείας χρήσεως.

Δυνητική επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στο aralutamide

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP2C8

Το CYP2C8 διαδραματίζει ρόλο στην αποβολή του aralutamide και στο σχηματισμό του δραστικού μεταβολίτη του. Σε μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η C_{max} του aralutamide μειώθηκε κατά 21% ενώ η AUC αυξήθηκε κατά 68% μετά τη συγχορήγηση εφάπαξ δόσης aralutamide 240 mg μαζί με γεμφιβροζίλη (ισχυρός αναστολέας του CYP2C8). Αναφορικά με τα δραστικά τμήματα (άθροισμα aralutamide και προσαρμοσμένου ως προς τη δραστηριότητα δραστικού μεταβολίτη), η C_{max} μειώθηκε κατά 21% ενώ η AUC αυξήθηκε κατά 45%. Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης όταν το Erleada συγχορηγείται με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2C8 (π.χ., γεμφιβροζίλη, κλοπιδογρέλη), ωστόσο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του Erleada με βάση την ανοχή (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ήπιοι ή μέτριοι αναστολείς του CYP2C8 δεν αναμένεται να επηρεάσουν την έκθεση στο aralutamide.

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A4

Το CYP3A4 διαδραματίζει ρόλο στην αποβολή του aralutamide και στο σχηματισμό του δραστικού μεταβολίτη του. Σε μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η C_{max} του aralutamide μειώθηκε κατά 22% ενώ η AUC ήταν παρόμοια μετά τη συγχορήγηση Erleada ως εφάπαξ δόση 240 mg με ιτρακοναζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4). Αναφορικά με τα δραστικά τμήματα (άθροισμα aralutamide και προσαρμοσμένου ως προς τη δραστηριότητα δραστικού μεταβολίτη), η C_{max} μειώθηκε κατά 22% ενώ η AUC ήταν πάλι παρόμοια. Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης όταν το Erleada συγχορηγείται με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (π.χ., κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη), ωστόσο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του Erleada με βάση την ανοχή (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς ή μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 δεν αναμένεται να επηρεάσουν την έκθεση στο aralutamide.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A4 ή το CYP2C8

Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP3A4 ή του CYP2C8 στη φαρμακοκινητική του aralutamide δεν έχουν αξιολογηθεί *in vivo*. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 ή ισχυρό αναστολέα του CYP2C8, οι επαγωγείς του CYP3A4 ή του CYP2C8 δεν αναμένεται να έχουν κλινικά σχετικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική του aralutamide και των δραστικών τμημάτων και συνεπώς δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Erleada συγχορηγείται με επαγωγείς του CYP3A4 ή του CYP2C8.

Δυνητική επίδραση του aralutamide στην έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το aralutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και αυξάνει τη σύνθεση πολλών ενζύμων και μεταφορέων. Συνεπώς, αναμένεται αλληλεπίδραση με πολλά φαρμακευτικά προϊόντα ευρείας χρήσεως τα οποία είναι υποστρώματα ενζύμων ή μεταφορείς. Η μείωση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να είναι σημαντική και να οδηγήσει σε απώλεια ή μείωση του κλινικού αποτελέσματος. Επίσης, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης σύνθεσης των δραστικών μεταβολιτών.

Ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι το aralutamide και το N-desmethyl aralutamide είναι μέτριοι έως ισχυροί επαγωγείς των CYP3A4 και CYP2B6, μέτριοι αναστολείς των CYP2B6 και CYP2C8 και ασθενείς αναστολείς των CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4. Το aralutamide και το N-desmethyl aralutamide δεν επηρεάζουν τα CYP1A2 και CYP2D6 σε θεραπευτικά σχετικές συγκεντρώσεις. Η επίδραση του aralutamide σε υποστρώματα του CYP2B6 δεν έχει αξιολογηθεί *in vivo* και το τελικό

αποτέλεσμα είναι επί του παρόντος άγνωστο. Όταν τα υποστρώματα του CYP2B6 (π.χ., εφαιβιρένζη) χορηγούνται με το Erleada, θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες και αξιολόγηση για απώλεια αποτελεσματικότητας του υποστρώματος και ενδεχομένως να απαιτηθούν προσαρμογές της δόσης του υποστρώματος προκειμένου να διατηρηθούν οι βέλτιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Σε ανθρώπους, το apalutamide είναι ισχυρός επαγωγέας των CYP3A4 και CYP2C19 και ασθενής επαγωγέας του CYP2C9. Σε μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης στην οποία χρησιμοποιήθηκε προσέγγιση μείγματος, η συγχορήγηση του apalutamide με εφάπαξ από στόματος δόσεις ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP οδήγησε σε μείωση κατά 92% της AUC της μιδαζολάμης (υπόστρωμα του CYP3A4), μείωση κατά 85% της AUC της ομεπραζόλης (υπόστρωμα του CYP2C19) και μείωση κατά 46% της AUC της S-βαρφαρίνης (υπόστρωμα του CYP2C9). Το apalutamide δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση στο υπόστρωμα του CYP2C8. Η ταυτόχρονη χρήση του Erleada με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4 (π.χ., δαρουναβίρη, φελοδιπίνη, μιδαζολάμη, σιμβαστατίνη), το CYP2C19 (π.χ., διαζεπάμη, ομεπραζόλη) ή το CYP2C9 (π.χ., βαρφαρίνη, φαινυτοΐνη) μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Συνιστάται αντικατάσταση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων όταν είναι εφικτό ή θα πρέπει να διενεργείται αξιολόγηση της απώλειας της αποτελεσματικότητας εάν συνεχίζεται η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Εάν το Erleada χορηγείται μαζί με βαρφαρίνη, το INR θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η επαγωγή του CYP3A4 από το apalutamide υποδηλώνει ότι η UDP-γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση (UGT) μπορεί επίσης να επάγεται μέσω της ενεργοποίησης του πυρηνικού υποδοχέα X του πρεγνανίου (PXR). Η συγχορήγηση του Erleada με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της UGT (π.χ., λεβοθυροξίνη, βαλπροϊκό οξύ) μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Όταν υποστρώματα της UGT συγχορηγούνται με το Erleada, θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση για απώλεια αποτελεσματικότητας του υποστρώματος και ενδεχομένως να απαιτηθούν προσαρμογές της δόσης του υποστρώματος προκειμένου να διατηρηθούν οι βέλτιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Μεταφορείς φαρμάκων

Σε κλινικό πλαίσιο, καταδείχθηκε ότι το apalutamide είναι ασθενής επαγωγέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1). Μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης στην οποία εφαρμόστηκε προσέγγιση μείγματος, έδειξε ότι η συγχορήγηση του apalutamide με εφάπαξ από στόματος δόσεις ευαίσθητων υποστρωμάτων μεταφορών οδήγησε σε μείωση κατά 30% της AUC της φεξοφεναδίνης (υπόστρωμα της P-gp) και μείωση κατά 41% της AUC της ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα των BCRP/OATP1B1), αλλά δεν είχε καμία επίδραση στη C_{max} . Η ταυτόχρονη χρήση του Erleada με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ., κολχικίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη), της BCRP ή του OATP1B1 (π.χ., λαπατινίμη, μεθοτρεξάτη, ροσουβαστατίνη, ρεπαγλινίδη) μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Όταν συγχορηγούνται υποστρώματα της P-gp, της BCRP ή του OATP1B1 με το Erleada, θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση για απώλεια αποτελεσματικότητας του υποστρώματος και εάν συνεχίζεται η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και ενδεχομένως να απαιτηθούν προσαρμογές της δόσης του υποστρώματος προκειμένου να διατηρηθούν οι βέλτιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Σύμφωνα με *in vitro* δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα αναστολής του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2), του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3) και του μεταφορέων εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) από το apalutamide και τον N-desmethyl μεταβολίτη του. Δεν παρατηρήθηκε αναστολή του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1 (OAT1) *in vitro*.

Ανάλογο της GnRH

Σε ασθενείς με mHSPC που λάμβαναν οξική λευπρολίδη (ένα ανάλογο της GnRH), η συγχορήγηση με apalutamide δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στην έκθεση στη λευπρολίδη σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT

Καθώς η θεραπεία αποκλεισμού ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά η ταυτόχρονη χρήση του Erleada με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) όπως τα αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα τάξης IA (π.χ., κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ., αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη), η μεθαδόνη, η μοξιφλοξασίνη, τα αντιψυχωσικά (π.χ., αλοπεριδόλη) κ.λπ. (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενηλίκους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Δεν είναι γνωστό εάν το apalutamide ή οι μεταβολίτες του είναι παρόντα στο σπέρμα. Το Erleada μπορεί να είναι επιβλαβές για ένα αναπτυσσόμενο έμβρυο. Προκειμένου για ασθενείς που έχουν σεξουαλική επαφή με γυναίκες με δυνατότητα αναπαραγωγής, πρέπει να χρησιμοποιείται προφυλακτικό και μία επιπλέον μέθοδος αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Erleada.

Κύηση

Το Erleada αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι ή ενδέχεται να μείνουν έγκυες (βλ. παράγραφο 4.3). Βάσει του μηχανισμού δράσης του, το Erleada μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από τη χρήση του Erleada κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το Erleada.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το apalutamide/οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Το Erleada δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Με βάση μελέτες σε ζώα, το Erleada μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα σε άνδρες με δυνατότητα αναπαραγωγής (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Erleada δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν Erleada. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο αυτό σε σχέση με την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κόπωση (26%), δερματικό εξάνθημα (26% οποιουδήποτε βαθμού και 6% Βαθμού 3 ή 4), υπέρταση (22%), έξαψη (18%), αρθραλγία (17%), διάρροια (16%), πτώση (13%) και μείωση σωματικού βάρους (13%). Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κατάγματα (11%) και υποθυρεοειδισμό (8%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (η συχνότητα εμφάνισης δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν σε κλινικές μελέτες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια και συχνότητα εμφάνισης
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	συχνές: υποθυρεοειδισμός ^α
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη συχνές: υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	συχνές: δυσγευσία όχι συχνές: επιληπτική κρίση ^β (βλ. παράγραφο 4.4)
Καρδιακές διαταραχές	συχνές: ισχαιμική καρδιοπάθεια ^γ μη γνωστές: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές: έξαψη, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές: διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	πολύ συχνές: δερματικό εξάνθημα ^δ συχνές: κνησμός μη γνωστές: τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^ε
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	πολύ συχνές: κάταγμα ^ς , αρθραλγία συχνές: μυϊκός σπασμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πολύ συχνές: κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	πολύ συχνές: μειωμένο σωματικό βάρος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	πολύ συχνές: πτώση

^α Περιλαμβάνεται υποθυρεοειδισμός, αυξημένα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στο αίμα, μειωμένη θυροξίνη, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, μειωμένη ελεύθερη θυροξίνη, μειωμένη τριωδοθυρονίνη

^β Περιλαμβάνει δάγκωμα της γλώσσας

^γ Περιλαμβάνει στηθάγχη, ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας, στένωση στεφανιαίας αρτηρίας, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αρτηριοσκληρυνση στεφανιαίας αρτηρίας, δοκιμασία κοπώσεως μη φυσιολογική, αυξημένη τροπονίνη, ισχαιμία του μυοκαρδίου

^δ Βλέπε «Δερματικό εξάνθημα» στην ενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

^ε Ανεπιθύμητη ενέργεια μετά την κυκλοφορία

^ς Περιλαμβάνεται κάταγμα πλευρών, κάταγμα οσφυϊκού σπονδύλου, συμπίεστικό κάταγμα σπονδυλικής στήλης, κάταγμα σπονδυλικής στήλης, κάταγμα άκρου ποδός, κάταγμα ισχίου, κάταγμα βραχιόνιου οστού, κάταγμα θωρακικού σπονδύλου, κάταγμα άνω άκρου, κάταγμα ιερού οστού, κάταγμα άκρας χείρας, κάταγμα ηβικού οστού, κάταγμα κοτύλης, κάταγμα αστραγάλου, συμπίεστικό κάταγμα, κάταγμα πλευρικού χόνδρου, κάταγμα οστών του προσώπου, κάταγμα κάτω άκρου, οστεοπορωτικό κάταγμα, κάταγμα καρπού, αποσπαστικό κάταγμα, κάταγμα περόνης, κάταγμα κόκκυγα, κάταγμα πυέλου, κάταγμα κερκίδας, κάταγμα στέρνου, κάταγμα από υπερβολική επιβάρυνση, μετατραυματικό κάταγμα, κάταγμα αυχενικού σπονδύλου, κάταγμα του αυχένα του μηριαίου οστού, κάταγμα κνήμης. Βλέπε παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Δερματικό εξάνθημα

Το δερματικό εξάνθημα που σχετίζεται με το apalutamide περιγράφηκε συνήθως ως κηλιδώδες ή κηλιδοβλατιδώδες. Στο δερματικό εξάνθημα περιλαμβάνεται εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κνίδωση, κνησμόδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, αποφολίδωση δέρματος, εξάνθημα γεννητικών οργάνων, ερυθματώδες εξάνθημα, στοματίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, στοματικά έλκη, φλυκταινώδες εξάνθημα, φλύκταινες, βλατίδες, πεμφιγοειδές, διάβρωση του δέρματος, δερματίτιδα και κυστικό εξάνθημα. Ανεπιθύμητες ενέργειες δερματικού εξανθήματος αναφέρθηκαν στο 26% των ασθενών που έλαβαν apalutamide. Βαθμού 3 δερματικά εξανθήματα (ορίστηκαν ως εκείνα που καλύπτουν > 30% της επιφάνειας σώματος [BSA]) αναφέρθηκαν με τη θεραπεία με apalutamide στο 6% των ασθενών.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση δερματικού εξάνθηματος ήταν 83 ημέρες. Στο 78% των ασθενών το εξάνθημα απέδραμε, με διάμεσο χρόνο έως την αποδρομή 78 ημέρες. Στα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνονταν τοπικά κορτικοστεροειδή, από στόματος αντισταμινικά και το 19% των ασθενών έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή. Στους ασθενείς με δερματικό εξάνθημα, η δόση διεκόπη στο 28% των ασθενών και ελαττώθηκε στο 14% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2). Το δερματικό εξάνθημα επανεμφανίστηκε στο 59% των ασθενών στους οποίους πραγματοποιήθηκε προσωρινή διακοπή της δόσης. Το δερματικό εξάνθημα οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με apalutamide στο 7% των ασθενών που εμφάνισαν δερματικό εξάνθημα.

Πτώσεις και κατάγματα

Στη μελέτη ARN-509-003, κάταγμα αναφέρθηκε στο 11,7% των ασθενών που έλαβαν apalutamide και στο 6,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι μισοί ασθενείς είχαν πτώση μέσα σε διάστημα 7 ημερών πριν από το κάταγμα και στις δύο ομάδες θεραπείας. Πτώσεις αναφέρθηκαν στο 15,6% των ασθενών που έλαβαν apalutamide, έναντι 9,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. (βλ. παράγραφο 4.4).

Ισχαιμική καρδιοπάθεια

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη (SPARTAN) σε ασθενείς με nmCRPC, ισχαιμική καρδιοπάθεια εμφανίστηκε στο 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με apalutamide και στο 3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη (TITAN) σε ασθενείς με mHSPC, ισχαιμική καρδιοπάθεια εμφανίστηκε στο 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με apalutamide και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συνολικά, στις μελέτες SPARTAN και TITAN, 6 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν apalutamide και 2 ασθενείς (0,2%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο απεβίωσαν λόγω ισχαιμικής καρδιοπάθειας (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποθυρεοειδισμός

Υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε στο 8% των ασθενών που έλαβαν apalutamide και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με βάση τις αξιολογήσεις της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) ανά 4 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4. Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 30% των ασθενών που λάμβαναν ήδη θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς στο σκέλος του apalutamide και στο 3% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Στους ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς, υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 7% των ασθενών που έλαβαν apalutamide και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Όταν ενδείκνυται κλινικά, πρέπει να ξεκινά θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς ή να προσαρμόζεται η δόση της (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με apalutamide. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με Erleada θα πρέπει να διακόπτεται και θα πρέπει να λαμβάνονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα έως ότου περιοριστεί ή αποδράσει η κλινική τοξικότητα. Προς το παρόν δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένεται να είναι παρόμοιες με εκείνες που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ενδοκρινική θεραπεία, αντι-ανδρογόνα, κωδικός ATC: L02BB05

Μηχανισμός δράσης

Το apalutamide είναι ένας από στόματος χορηγούμενος, εκλεκτικός αναστολέας του υποδοχέα των ανδρογόνων (AR) που συνδέεται απευθείας στην περιοχή δέσμευσης συνδέτη του AR. Το apalutamide αποτρέπει την πυρηνική μετατόπιση του AR, αναστέλλει τη σύνδεση με το DNA, εμποδίζει τη μεσολαβούμενη από τον AR μεταγραφή και δεν έχει δράση αγωνιστή του υποδοχέα των ανδρογόνων. Η θεραπεία με apalutamide μειώνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και αυξάνει την απόπτωση, οδηγώντας σε ισχυρή αντινεοπλασματική δράση. Ένας σημαντικός μεταβολίτης, το N-desmethyl apalutamide, επέδειξε το ένα τρίτο της δράσης του apalutamide *in vitro*.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του apalutamide 240 mg άπαξ ημερησίως στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μία ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενη, πολυκεντρική, ενός σκέλους ειδική για το QT μελέτη σε 45 ασθενείς με CRPC. Στην σταθερή κατάσταση, η μέγιστη μέση αλλαγή από την αρχική κατάσταση του QTcF ήταν 12,4 ms (αμφίπλευρο 90% ανώτερο CI: 16,0 ms). Μία ανάλυση έκθεσης-QT υπέδειξε μία εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αύξηση στο QTcF για το apalutamide και τον ενεργό μεταβολίτη του.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του apalutamide τεκμηριώθηκαν σε δύο Φάσης 3 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, τη Μελέτη ARN-509-003 (nmCRPC) και τη Μελέτη 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Μεταστατικός ορμονοεναίσθητος καρκίνος του προστάτη (mHSPC)

Η TITAN ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυεθνική, πολυκεντρική κλινική δοκιμή στην οποία 1.052 ασθενείς με mHSPC τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε λήψη είτε από στόματος χορηγούμενου apalutamide στη δόση των 240 mg άπαξ ημερησίως (N = 525) ή εικονικού φαρμάκου άπαξ ημερησίως (N = 527). Όλοι οι ασθενείς απαιτούνταν να έχουν τουλάχιστον μία οστική μετάσταση στο σπινθηρογράφημα οστών με Τεχνητίο^{99m}. Οι ασθενείς αποκλείονταν αν η θέση των μεταστάσεων περιοριζόταν είτε στους λεμφαδένες ή τα σπλάχνα (π.χ. ήπαρ ή πνεύμονας). Όλοι οι ασθενείς στη μελέτη TITAN έλαβαν παράλληλα θεραπεία με ανάλογο της GnRH ή είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή. Περίπου 11% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με δοσεταξέλη (το μέγιστο 6 κύκλοι, τελευταία δόση ≤2 μήνες πριν από την τυχαιοποίηση και διατήρηση της ανταπόκρισης πριν από την τυχαιοποίηση). Στα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνονταν γνωστές εγκεφαλικές μεταστάσεις, προηγούμενη θεραπεία με άλλα αντι-ανδρογόνα επόμενης γενιάς (π.χ., ενζαλουταμίδη), αναστολείς του CYP17 (π.χ., οξική αμπιρατερόνη), ανοσοθεραπεία (π.χ., sipuleucel-T), ραδιοφαρμακευτικούς παράγοντες ή άλλες θεραπείες για τον καρκίνο του προστάτη, ή ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή πάθηση που μπορεί να δημιουργήσει προδιάθεση για επιληπτική κρίση. Η διαστρωμάτωση των ασθενών έγινε με βάση τη βαθμολογία Gleason κατά τη διάγνωση, την προηγούμενη χρήση δοσεταξέλης και την γεωγραφική περιοχή. Κατάλληλοι για συμμετοχή στη μελέτη ήταν οι ασθενείς με mHSPC τόσο υψηλού όσο και χαμηλού φορτίου νόσου. Η υψηλού φορτίου νόσος ορίστηκε ως είτε σπλαχνικές μεταστάσεις και τουλάχιστον 1 οστική βλάβη ή τουλάχιστον 4 οστικές βλάβες, με τουλάχιστον 1 οστική βλάβη εκτός της σπονδυλικής στήλης ή της πυέλου. Η χαμηλού φορτίου νόσος ορίστηκε ως η παρουσία οστικής βλάβης(-ών) που δεν πληροί(-ούν) τον ορισμό της νόσου υψηλού φορτίου.

Τα ακόλουθα δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 68 έτη (εύρος 43-94) και το 23% των ασθενών ήταν 75 ετών και άνω. Η φυλετική κατανομή ήταν 68% Καυκάσιοι, 22% Ασιάτες και 2% Μαύροι. Το 63% των ασθενών είχαν νόσο υψηλού όγκου και το 37% είχαν νόσο χαμηλού όγκου. Το 16% των ασθενών είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία του προστάτη ή και στα δύο. Οι πλειοψηφία των ασθενών είχαν βαθμολογία Gleason

7 ή υψηλότερη (92%). Το 68% των ασθενών είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με ένα αντι-ανδρογόνο πρώτης γενιάς για μη μεταστατική νόσο. Παρόλο που τα κριτήρια για την ανθεκτικότητα στον ευνουχισμό δεν καθορίστηκαν κατά την έναρξη, το 94% των ασθενών παρουσίασαν μείωση στο ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) από την έναρξη της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων (ADT) έως την πρώτη δόση του apalutamide ή του εικονικού φαρμάκου. Όλοι οι ασθενείς, εκτός από έναν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, είχαν βαθμολογία Λειτουργικής Κατάστασης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 ή 1 κατά την είσοδο στη μελέτη. Στους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία της μελέτης (N = 271 για το εικονικό φάρμακο και N = 170 για το Erleada), η πιο συχνή αιτία της διακοπής και στα δύο σκέλη ήταν η εξέλιξη της νόσου. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό (73%) ασθενών υπό εικονικό φάρμακο έλαβαν επακόλουθη αντινεοπλασματική θεραπεία σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Erleada (54%).

Τα κύρια μέτρα έκβασης της αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς ακτινογραφική εξέλιξη (rPFS). Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από την μελέτη TITAN συνοψίζονται στον Πίνακα 2 και στις Εικόνες 1 και 2.

Πίνακας 2: Σύνοψη των Αποτελεσμάτων για την Αποτελεσματικότητα – Πληθυσμός mHSPC με πρόθεση θεραπείας (TITAN)

Καταληκτικό σημείο	Erleada N=525	Εικονικό φάρμακο N=527
Συνολική Επιβίωση		
Θάνατοι (%)	83 (16%)	117 (22%)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^α	0,671 (0,507, 0,890)	
Τιμή p ^β	0,0053	
Επιβίωση χωρίς ακτινογραφική εξέλιξη		
Εξέλιξη της νόσου ή θάνατος (%)	134 (26%)	231 (44%)
Διάμεση, μήνες (95% CI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^α	0,484 (0,391, 0,600)	
Τιμή p ^β	<0,0001	

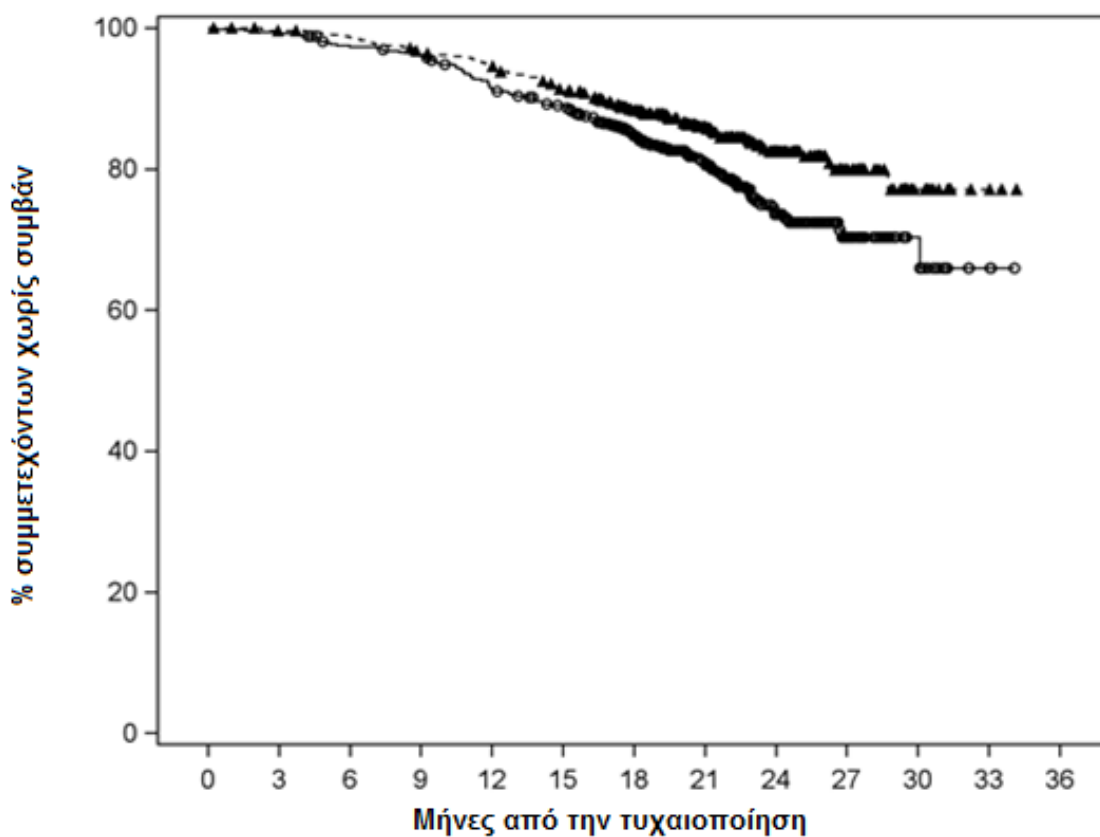
^α Η αναλογία κινδύνου προέρχεται από διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων. Η αναλογία κινδύνου <1 ευνοεί τη δραστική θεραπεία.

^β Η τιμή p προέρχεται από τον έλεγχο log-rank με διαστρωμάτωση με βάση τη βαθμολογία Gleason κατά τη διάγνωση (≤7 έναντι >7), την γεωγραφική περιοχή (BA/EE έναντι άλλων χωρών) και την προηγούμενη χρήση δοσεταξέλης (Ναι έναντι Όχι).

NE=μη εκτιμήσιμη

Καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS και της rPFS στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Erleada σε σύγκριση με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη εικονικού φαρμάκου. Παρατηρήθηκε σταθερή βελτίωση της rPFS σε όλες τις υποομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων με βάση τη νόσο υψηλής ή χαμηλής κατανομής, την προηγούμενη χρήση δοσεταξέλης (ναι ή όχι), την ηλικία (< 65, ≥65 ή ≥75 ετών), το αρχικό PSA άνω του διάμεσου επιπέδου (ναι ή όχι) και τον αριθμό των οστικών βλαβών (≤10 ή >10).

Εικόνα 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης (OS). Πληθυσμός mHSPC με πρόθεση θεραπείας (TITAN)



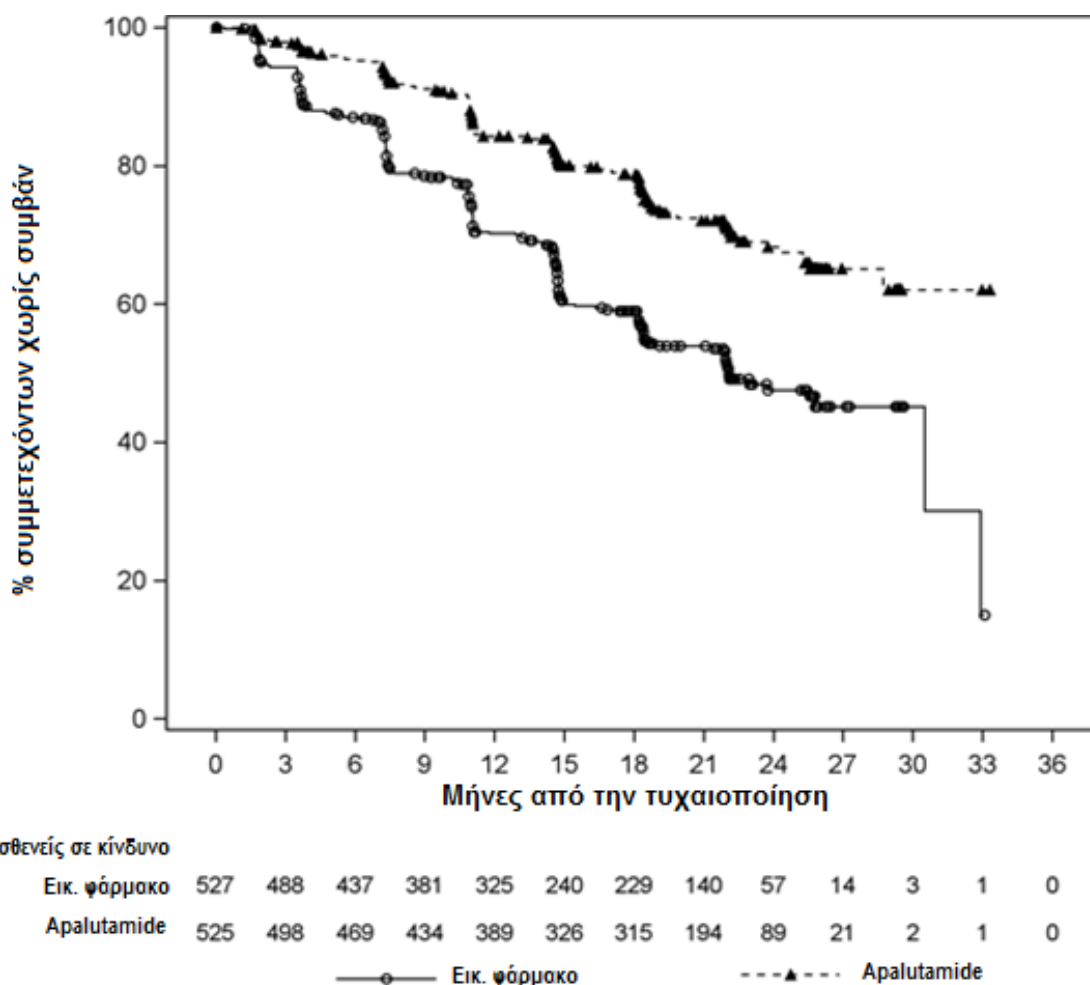
Ασθενείς σε κίνδυνο

Εικ. φάρμακο	527	524	509	502	473	456	387	263	142	59	16	3	0
Apalutamide	525	519	513	500	490	467	410	289	165	60	14	3	0

—○— Εικ. φάρμακο

---▲--- Apalutamide

Εικόνα 2: Διάγραμμα Kaplan-Meier της Επιβίωσης Χωρίς Ακτινογραφική Εξέλιξη της Νόσου (rPFS). Πληθυσμός mHSPC με πρόθεση θεραπείας (TITAN)



Η θεραπεία με Erileadα οδήγησε σε στατιστικά σημαντική καθυστέρηση της έναρξης κυτταροτοξικής θεραπείας (HR = 0,391, CI = 0,274, 0,558, $p < 0,0001$), έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 61% του κινδύνου για τους συμμετέχοντες στο σκέλος θεραπείας έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου.

SPARTAN: Μη μεταστατικός, ανθεκτικός στον ενουχιισμό καρκίνος τους προστάτη (nmCRPC)

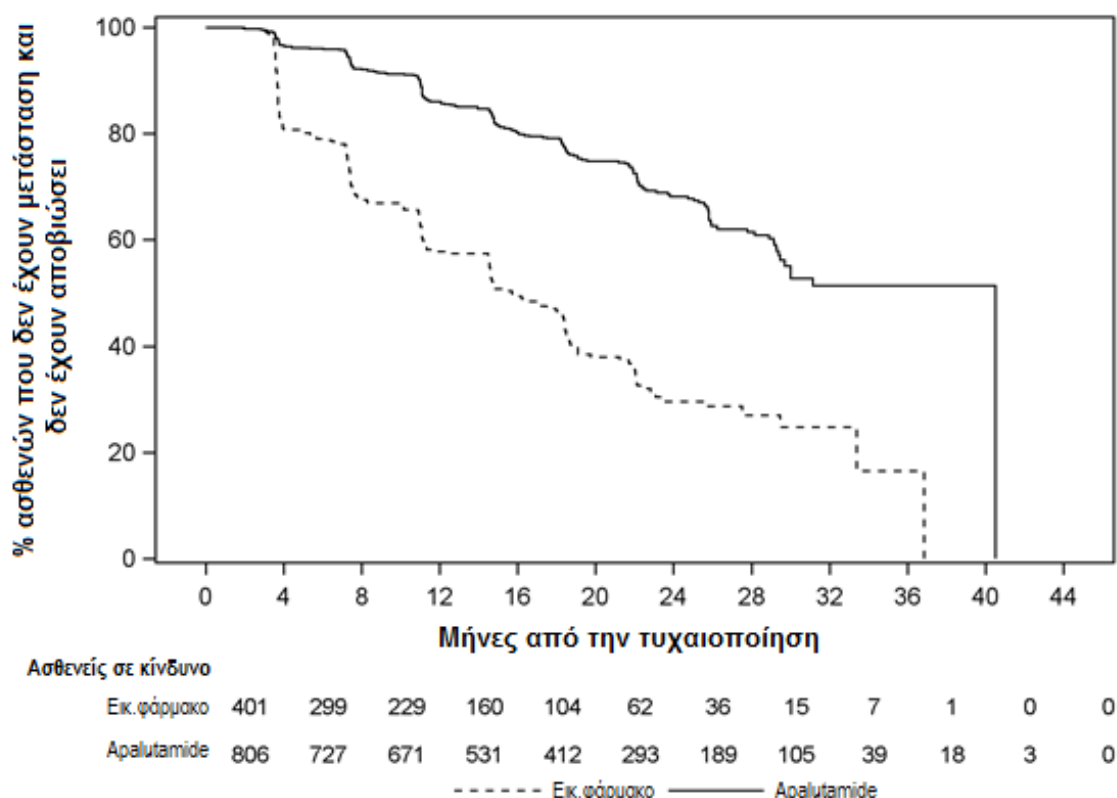
Συνολικά 1.207 ασθενείς με NM-CRPC τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 προκειμένου να λάβουν είτε apalutamide από στόματος σε δόση 240 mg άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με θεραπεία αποκλεισμού ανδρογόνων (ADT) (φαρμακευτικός ενουχισμός ή προηγούμενος χειρουργικός ενουχισμός), είτε εικονικού φαρμάκου μαζί με ADT σε μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή κλινική μελέτη (ARN-509-003). Οι συμμετέχοντες που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν Χρόνο Διπλασιασμού του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) (PSADT) ≤ 10 μήνες και θεωρούνταν υψηλού κινδύνου για επικείμενη μεταστατική νόσο και θάνατο από τον καρκίνο του προστάτη. Όλοι οι συμμετέχοντες που δεν είχαν υποβληθεί σε χειρουργικό ενουχισμό έλαβαν ADT συνεχώς καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Τα αποτελέσματα για το PSA ήταν τυφλοποιημένα και δεν χρησιμοποιήθηκαν για τη διακοπή της θεραπείας. Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε καθένα από τα σκέλη της μελέτης μπορούσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, επιβεβαιωμένη με τυφλοποιημένη κεντρική απεικονιστική αξιολόγηση (BICR), την έναρξη νέας θεραπείας, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή την απόσυρση από τη μελέτη.

Τα ακόλουθα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 74 έτη (εύρος 48-97) και το 26% των ασθενών ήταν 80 ετών και άνω. Η φυλετική κατανομή ήταν 66% Καυκάσιοι, 5,6% Μαύροι, 12% Ασιάτες και 0,2% άλλης φυλής. Το εβδομήντα επτά τοις εκατό (77%) των

συμμετεχόντων στα δύο σκέλη θεραπείας είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία στον προστάτη στο παρελθόν. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν βαθμολογία Gleason 7 ή μεγαλύτερη (81%). Το δεκαπέντε τοις εκατό (15%) των συμμετεχόντων είχαν πυελικούς λεμφαδένες < 2 cm κατά την ένταξη στη μελέτη. Το εβδομήντα τρία τοις εκατό (73%) των συμμετεχόντων είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με ένα αντι-ανδρογόνο πρώτης γενιάς, το 69% των συμμετεχόντων έλαβαν bicalutamide και το 10% των συμμετεχόντων flutamide. Όλοι οι συμμετέχοντες που εντάχθηκαν στη μελέτη επιβεβαιώθηκε ότι δεν είχαν μεταστατική νόσο με τυφλοποιημένη κεντρική απεικονιστική αξιολόγηση και είχαν βαθμολογία Λειτουργικής Κατάστασης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0 ή 1 κατά την ένταξη στη μελέτη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς μετάσταση (MFS), που ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως τη στιγμή των πρώτων ενδείξεων επιβεβαιωμένης μέσω BICR απομακρυσμένης μετάστασης σε οστά ή σε μαλακά μόρια ή έως το θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας, αναλόγως με το τι συνέβη πρώτο. Η θεραπεία με Erleada βελτίωσε σημαντικά την MFS. Το Erleada μείωσε το σχετικό κίνδυνο απομακρυσμένης μετάστασης ή θανάτου κατά 70%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (HR = 0,30; 95% CI: 0,24, 0,36; $p < 0,0001$). Η διάμεση MFS για το Erleada ήταν 41 μήνες και για το εικονικό φάρμακο ήταν 16 μήνες (βλ. Εικόνα 3). Παρατηρήθηκε συνεπής βελτίωση στην MFS με το Erleada σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της φυλής, της περιοχής του κόσμου, της κατάστασης των λεμφαδένων, του αριθμού των προηγούμενων ορμονικών θεραπειών, της τιμής του PSA κατά την έναρξη, τον χρόνο διπλασιασμού του PSA, την κατάσταση κατά ECOG κατά την έναρξη και την χρήση παραγόντων στόχευσης των οστών.

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς μετάσταση (MFS) στη Μελέτη ARN-509-003



Οι συμμετέχοντες που έλαβαν Erleada και ADT παρουσίασαν σημαντική βελτίωση συγκριτικά με τους συμμετέχοντες που έλαβαν ADT μόνο αναφορικά με τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία του χρόνου έως τη μετάσταση (HR = 0,28; 95% CI: 0,23, 0,34; $p < 0,0001$), της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) (HR = 0,30, 95% CI: 0,25, 0,36, $p < 0,0001$), του χρόνου έως τη συμπτωματική εξέλιξη της νόσου (HR = 0,45, 95% CI: 0,32, 0,63, $p < 0,0001$) και της τάσης ως προς τη συνολική επιβίωση (OS) (HR = 0,70, 95% CI: 0,47 1,04, $p = 0,0742$).

Ο χρόνος έως τη συμπτωματική εξέλιξη της νόσου ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την εμφάνιση συμβάντος σχετιζόμενου με τον σκελετό, πόνο / συμπτώματα που απαιτούν την έναρξη νέας συστηματικής αντικαρκινικής θεραπείας ή τοπικοπεριοχική εξέλιξη του όγκου που απαιτεί ακτινοβολία / χειρουργική επέμβαση. Παρόλο που ο συνολικός αριθμός συμβάντων ήταν μικρός, η διαφορά μεταξύ των δύο σκελών ήταν επαρκώς μεγάλη ώστε να επιτευχθεί στατιστική σημαντικότητα. Στο σκέλος του apalutamide 64 (7,9%) συμμετέχοντες παρουσίασαν συμπτωματική εξέλιξη της νόσου συγκριτικά με 63 (16%) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, με αναλογία κινδύνου 0,447 (95% CI: 0,315, 0,634), το οποίο πληρούσε το προκαθορισμένο, τύπου O'Brien Fleming όριο αποτελεσματικότητας για την σημαντικότητα, $p < 0,00008$. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρόοδο των συμπτωμάτων δεν επετεύχθη σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

Στο σκέλος του apalutamide, 62 (7,7%) συμμετέχοντες απεβίωσαν συγκριτικά με 42 (10,5%) συμμετέχοντες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση επιβίωση για το σκέλος του apalutamide δεν επετεύχθη, συγκριτικά με 39,03 μήνες με ένα 95% CI (39,03, NE) για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Η επιβίωση μετά την εξέλιξη της νόσου (PFS-2, ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα έως την εξέλιξη της νόσου μετά την πρώτη επόμενη θεραπεία ή τον θάνατο) ήταν μεγαλύτερη για τους συμμετέχοντες που έλαβαν Ertleada, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,489, 95%CI: 0,361, 0,662, $p < 0,0001$).

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές κατά την ανάλυση της μεταβολής της συνολικής βαθμολογίας ή των βαθμολογιών σε επιμέρους κλίμακες της Λειτουργικής Αξιολόγησης της Αντινεοπλασματικής Θεραπείας για τον Προστάτη (FACT-P) από την έναρξη της μελέτης μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν Ertleada σε συνδυασμό με ADT έναντι του εικονικού φαρμάκου με ADT.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ertleada σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του προστάτη προχωρημένου σταδίου. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων άπαξ ημερησίως, η έκθεση στο apalutamide (C_{max} και περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης [AUC]) αυξήθηκε με τρόπο ανάλογο της δόσης στο δοσολογικό εύρος 30-480 mg. Μετά από χορήγηση 240 mg άπαξ ημερησίως, σταθεροποιημένη κατάσταση για το apalutamide επιτεύχθηκε έπειτα από 4 εβδομάδες και η μέση αναλογία συσσώρευσης ήταν σχεδόν 5-πλάσια σε σχέση με την εφάπαξ δόση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι μέσες τιμές (CV%) των C_{max} και AUC για το apalutamide ήταν 6 $\mu\text{g/ml}$ (28%) και 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (32%), αντίστοιχα. Οι ημερήσιες διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων του apalutamide στο πλάσμα ήταν χαμηλές, με μέσο λόγο μέγιστων προς ελάχιστων τιμών 1,63. Παρατηρήθηκε αύξηση της φαινομενικής κάθαρσης (CL/F) με τις επαναλαμβανόμενες δόσεις, πιθανώς λόγω επαγωγής του μεταβολισμού του ίδιου του apalutamide.

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι μέσες τιμές (CV%) των C_{max} και AUC για τον κύριο δραστικό μεταβολίτη, το N-desmethyl apalutamide, ήταν 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18%) και 124 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (19%), αντίστοιχα. Το N-desmethyl apalutamide χαρακτηρίζεται από επίπεδο προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου σε σταθεροποιημένη κατάσταση, με μέσο λόγο μέγιστων προς ελάχιστων τιμών 1,27. Ο μέσος λόγος (CV%) της AUC του μεταβολίτη προς την AUC του αρχικού φαρμάκου για το N-desmethyl apalutamide μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν περίπου 1,3 (21%). Με βάση τη συστηματική έκθεση, τη σχετική δραστηριότητα και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, το N-desmethyl apalutamide συνέβαλε πιθανώς στην κλινική δράση του apalutamide.

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση από στόματος, ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (t_{max}) ήταν 2 ώρες (εύρος: 1 έως 5 ώρες). Η μέση απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 100%, κάτι που σημαίνει ότι το apalutamide απορροφάται πλήρως μετά τη χορήγηση από στόματος.

Η χορήγηση apalutamide σε υγιή άτομα σε κατάσταση νηστείας και με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντικές μεταβολές της C_{max} και της AUC. Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη του t_{max} παρατάθηκε περίπου κατά 2 ώρες με την τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Το apalutamide δεν υφίσταται ιονισμό υπό σχετικές συνθήκες φυσιολογικού pH, συνεπώς, οι παράγοντες μείωσης των οξέων (π.χ., αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστές των υποδοχέων H_2 , αντιόξινα) δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη διαλυτότητα και τη βιοδιαθεσιμότητα του apalutamide.

In vitro, το apalutamide και ο μεταβολίτης του N-desmethyl είναι υποστρώματα της P-gp. Καθώς το apalutamide απορροφάται πλήρως μετά τη χορήγηση από στόματος, η P-gp δεν περιορίζει την απορρόφηση του apalutamide και, ως εκ τούτου, η αναστολή ή η επαγωγή της P-gp δεν αναμένεται να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα του apalutamide.

Κατανομή

Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής του apalutamide σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου 276 l. Ο όγκος κατανομής του apalutamide είναι μεγαλύτερος από τον συνολικό όγκο ύδατος του οργανισμού, γεγονός ενδεικτικό της εκτεταμένης εξωαγγειακής κατανομής.

Το apalutamide και το N-desmethyl apalutamide συνδέονται κατά 96% και 95% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αντίστοιχα, και κυρίως με τη λευκωματίνη ορού, ανεξαρτήτως της συγκέντρωσης.

Βιομετασχηματισμός

Μετά τη χορήγηση από στόματος εφάπαξ δόσης apalutamide 240 mg σημασμένης με ^{14}C , το apalutamide, ο δραστικός μεταβολίτης N-desmethyl apalutamide και ένας μη δραστικός μεταβολίτης καρβοξυλικού οξέος ευθύνονταν για τη μεγαλύτερη ποσότητα ραδιενέργειας ^{14}C στο πλάσμα, αντιπροσωπεύοντας το 45%, το 44% και το 3%, αντίστοιχα, της συνολικής ^{14}C -AUC.

Ο μεταβολισμός είναι η κύρια οδός αποβολής του apalutamide. Μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 και το CYP3A4 προς σχηματισμό N-desmethyl apalutamide. Το apalutamide και το N-desmethyl apalutamide μεταβολίζονται περαιτέρω προς σχηματισμό του μη δραστικού μεταβολίτη καρβοξυλικού οξέος από την καρβοξυλεστεράση. Η συνεισφορά του CYP2C8 και του CYP3A4 στο μεταβολισμό του apalutamide εκτιμάται ότι είναι 58% και 13% μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης, αλλά το επίπεδο της συνεισφοράς αναμένεται να μεταβληθεί στη σταθεροποιημένη κατάσταση λόγω επαγωγής του CYP3A4 από το apalutamide μετά από επαναλαμβανόμενη δόση.

Αποβολή

Το apalutamide, κυρίως στη μορφή των μεταβολιτών, αποβάλλεται κυρίως μέσω των ούρων. Μετά τη χορήγηση από στόματος εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένου apalutamide, το 89% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε σε 70 ημέρες μετά τη δόση: το 65% ανακτήθηκε στα ούρα (1,2% της δόσης ως αμετάβλητο apalutamide και 2,7% ως N-desmethyl apalutamide) και το 24% ανακτήθηκε στα κόπρανα (1,5% της δόσης ως αμετάβλητο apalutamide και 2% ως N-desmethyl apalutamide).

Η φαινομενική από στόματος κάθαρση (CL/F) του apalutamide είναι 1,3 l/h μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης και αυξάνεται σε 2,0 l/h σε σταθεροποιημένη κατάσταση κατόπιν χορήγησης άπαξ ημερησίως. Η μέση αποτελεσματική ημίσεια ζωή του apalutamide σε ασθενείς είναι περίπου 3 ημέρες σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι το apalutamide και ο N-desmethyl μεταβολίτης του δεν είναι υποστρώματα των BCRP, OATP1B1 ή OATP1B3.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παρακάτω συνοψίζονται οι επιδράσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας, της ηπατικής δυσλειτουργίας, της ηλικίας, της φυλής και άλλων εξωγενών παραγόντων στη φαρμακοκινητική του apalutamide.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη για τη νεφρική δυσλειτουργία με το apalutamide. Με βάση μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού χρησιμοποιώντας δεδομένα από κλινικές μελέτες σε άτομα με ανθεκτικό στον ενουχισμό καρκίνο του προστάτη (CRPC) και σε υγιή άτομα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη συστηματική έκθεση στο apalutamide στα άτομα με προϋπάρχουσα ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] 30-89 ml/min/1,73 m², N=585) σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m², N=372). Η πιθανή επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ή της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (eGFR \leq 29 ml/min/1,73 m²) δεν έχει τεκμηριωθεί λόγω ανεπαρκών στοιχείων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια ειδική μελέτη της ηπατικής δυσλειτουργίας συγκρίθηκε η συστηματική έκθεση στο apalutamide και το N-desmethyl apalutamide σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία κατά την έναρξη (N=8, Κατηγορία A κατά Child-Pugh, μέση βαθμολογία = 5,3) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία κατά την έναρξη (N=8, Κατηγορία B κατά Child-Pugh, μέση βαθμολογία = 7,6) έναντι υγιών μαρτύρων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (N=8). Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης apalutamide 240 mg από στόματος, η γεωμετρική μέση αναλογία (GMR) για την AUC και τη C_{max} του apalutamide σε άτομα με ήπια δυσλειτουργία ήταν 95% και 102%, αντίστοιχα και η GMR για την AUC και τη C_{max} του apalutamide σε άτομα με μέτρια δυσλειτουργία ήταν 113% και 104%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα και δεδομένα φαρμακοκινητικής για το apalutamide για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Εθνότητα και φυλή

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του apalutamide μεταξύ Λευκών (Καυκάσιοι ή Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι, N=761), Μαύρων (αφρικανικής καταγωγής ή Αφροαμερικανοί, N=71), Ασιατών (μη Ιάπωνες, N=58) και Ιαπώνων (N=58).

Ηλικία

Αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι η ηλικία (εύρος: 18 έως 94 έτη) δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του apalutamide.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα αποτελέσματα για τη γονιδοτοξικότητα του apalutamide ήταν αρνητικά σε μια τυπική σειρά *in vitro* και *in vivo* ελέγχων. Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του δυναμικού καρκινογένεσης του apalutamide.

Η γονιμότητα των αρσενικών είναι πιθανό να μειωθεί με τη θεραπεία με apalutamide βάσει ευρημάτων τοξικολογικών μελετών με επαναλαμβανόμενες δόσεις, τα οποία είναι σε συμφωνία με τη φαρμακολογική δράση του apalutamide. Σε μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις που διεξήχθησαν σε αρσενικούς αρουραίους και σκύλους, παρατηρήθηκαν ατροφία, ασπερμία/υποσπερμία, εκφύλιση και/ή υπερπλασία ή υπερτροφία στο αναπαραγωγικό σύστημα σε δόσεις που αντιστοιχούν σε εκθέσεις περίπου ισοδύναμες με την έκθεση στον άνθρωπο βάσει της AUC.

Σε μια μελέτη της γονιμότητας σε αρσενικούς αρουραίους, παρατηρήθηκε μείωση της συγκέντρωσης και της κινητικότητας του σπέρματος, των ποσοστών συνουσίας και γονιμότητας (κατά το ζευγάρι με θηλυκά που δεν είχαν λάβει θεραπεία) μαζί με ελαττωμένο βάρος των δευτερευόντων σεξουαλικών αδένων και της επιδιδυμίδας έπειτα από 4 εβδομάδες χορήγησης σε δόσεις που αντιστοιχούν σε

εκθέσεις περίπου ισοδύναμες με την έκθεση στον άνθρωπο βάσει της AUC. Οι επιδράσεις στους αρσενικούς αρουραίους ήταν αναστρέψιμες μετά από διάστημα 8 εβδομάδων από την τελευταία χορήγηση apalutamide.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Οξική ηλεκτρική υπρομελλόζη
Μαγνήσιο στεατικό
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (πυριτιοποιημένη)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Πολυβινυλαλκοόλη (μερικώς υδρολυμένη)
Τάλκης
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή, αδιαφανής φιάλη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο(HDPE) με πόμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP). Κάθε φιάλη περιέχει 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και συνολικά 6 g αφυγραντικού πήγματος οξειδίου του πυριτίου.

Κυψέλη αλουμινίου PVC-PCTFE με μεμβράνη αλουμινίου δια μέσου της οποίας αποσπώνται τα δισκία με πίεση, σφραγισμένη σε αναδιπλούμενη θήκη.

- Κάθε κουτί για θεραπεία 28 ημερών περιέχει 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 4 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες, καθεμία από τις οποίες περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
- Κάθε κουτί για θεραπεία 30 ημερών περιέχει 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 5 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες, καθεμία από τις οποίες περιέχει 24 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1342/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Ιανουαρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12 Νοεμβρίου 2020

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ / ΤΙΜΕΣ

Περιεκτικότητα	Συσκευασία	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
F.C.TAB 60MG/TAB	BTx112 δισκία σε blisters PVC/PCTFE/alu	2.792,56 €	3.358,10 €