



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ERLEADA

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 60 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 60 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate ovale, de culoare gălbuie până la gri verzuie, alungite (aproximativ 16,7 mm lungime x 8,7 mm lățime), marcate cu „AR 60“ pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Erleada este indicat:

- în tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*) la bărbați adulți, care prezintă un risc crescut de a dezvolta boală metastatică (vezi pct. 5.1).
- în tratamentul cancerului de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mHSPC, *metastatic hormone sensitive prostate cancer*) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, *androgen deprivation therapy*) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu apalutamidă trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în tratamentul medical al cancerului de prostată.

Doze

Doza recomandată este de 240 mg (patru comprimate de 60 mg) sub forma unei doze unice pe zi, administrată pe cale orală.

În cazul pacienților la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, pe parcursul tratamentului trebuie continuată castrarea medicală cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRHa).

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare. Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Dacă un pacient prezintă o reacție adversă însoțită de toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă și nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 1 sau până la gradul inițial, apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau, dacă este justificat, cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg). Pentru cele mai frecvente reacții adverse, vezi pct. 4.8.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populație de pacienți (vezi pct. 5.2). Dacă se inițiază tratamentul, pacienții trebuie monitorizați din perspectiva reacțiilor adverse enumerate la pct. 4.8, iar doza va fi scăzută conform pct. 4.2 Doze și mod de administrare.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh).

Erleada nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți, iar apalutamida este eliminată în principal pe cale hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Femei care sunt gravide sau care pot să rămână gravide (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Convulsii

Erleada nu este recomandat la pacienți cu antecedente de convulsii sau alți factori predispozanți pentru convulsii, incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent (în ultimul an), tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale. Dacă pacienții dezvoltă convulsii în timpul tratamentului cu Erleada, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN și TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. Aceste studii au exclus pacienții cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru convulsii.

Nu există experiență clinică legată de re-administrarea Erleada la pacienții care au prezentat convulsii.

Căderi și fracturi osoase

La pacienții tratați cu apalutamidă au apărut căderi și fracturi osoase (vezi pct. 4.8). Înainte de inițierea tratamentului cu Erleada, pacienții trebuie evaluați pentru depistarea riscului de fracturi și cădere și trebuie monitorizați în continuare pentru fracturi și abordați terapeutic conform ghidurilor de tratament consacrate, avându-se în vedere utilizarea agenților terapeutici care acționează la nivel osos.

Boală cardiacă ischemică și tulburări ischemice cerebrovasculare

Boala cardiacă ischemică și tulburările ischemice cerebrovasculare, inclusiv evenimentele care au condus la deces, au apărut în rândul pacienților tratați cu apalutamidă (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților prezentau factori de risc cardiac/boală ischemică cerebrovasculară. Este necesară monitorizarea pacienților pentru depistarea semnelor și a simptomelor de boală cardiacă ischemică și tulburări ischemice cerebrovasculare. controlul factorilor de risc cum sunt hipertensiunea arterială, diabetul zaharat sau dislipidemia trebuie optimizat în conformitate cu ghidurile terapeutice în vigoare.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Apalutamida este un inductor enzimatic puternic și poate determina pierderea eficacității mai multor medicamente utilizate frecvent (vezi pct. 4.5). Astfel, lista medicamentelor administrate concomitent trebuie revizuită înainte de inițierea tratamentului cu apalutamidă. Administrarea concomitentă de apalutamidă și medicamente care sunt substraturi sensibile pentru numeroase enzime metabolice sau transportori (vezi pct. 4.5) trebuie, în general, evitată dacă efectul lor terapeutic este de mare importanță pentru pacient și dacă ajustările dozei nu se pot realiza cu ușurință în funcție de monitorizarea eficacității sau a concentrațiilor plasmaticice.

Administrarea concomitentă de apalutamidă cu warfarină și anticoagulate de tip cumarinic trebuie evitată. Dacă Erleada este administrat concomitent cu un anticoagulant metabolizat de CYP2C9 (precum warfarină sau acenocumarol), trebuie efectuată monitorizarea suplimentară a valorilor INR (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.5).

Afecțiune cardiovasculară recentă

Pacienții cu afecțiune cardiovasculară clinic semnificativă în ultimele 6 luni, inclusiv cu angină pectorală severă/instabilă, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă simptomatică, evenimente tromboembolice arteriale sau venoase (de exemplu, embolism pulmonar, accident vascular cerebral, inclusiv

accidente vasculare cerebrale ischemice tranzitorii) sau aritmii ventriculare clinic semnificative au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, siguranța apalutamidei la acești pacienți nu a fost stabilită. Dacă se prescrie Erleada, pacienții cu boală cardiovasculară clinic semnificativă trebuie monitorizați din perspectiva factorilor de risc, precum hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie sau alte tulburări cardiometabolice (vezi pct. 4.8). Dacă este cazul, pacienții trebuie tratați după inițierea tratamentului cu Erleada în conformitate cu ghidurile de tratament consacrate.

Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT

La pacienții cu antecedente de interval QT prelungit sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de apariție a torsadei vârfulilor înainte de inițierea tratamentului cu Erleada.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Eliminarea apalutamidei și formarea metabolitului său activ, N-desmetil apalutamidă, sunt mediate în măsură similară atât de CYP2C8 cât și de CYP3A4, la starea de echilibru farmacocinetic. Nu sunt anticipate modificări clinic semnificative ale expunerii lor globale ca urmare a interacțiunii medicamentoase cu inhibitorii sau inductorii CYP2C8 sau ai CYP3A4. Apalutamida este un inductor al enzimelor și al transportorilor și poate duce la o creștere a eliminării multor medicamente utilizate în mod frecvent.

Potențialul altor medicamente de a influența valorile expunerii la apalutamidă

Medicamente care inhibă CYP2C8

CYP2C8 are un rol în eliminarea apalutamidei și în formarea metabolitului său activ. În cadrul unui studiu pentru evaluarea interacțiunilor medicamentoase, $C_{\max}$ a apalutamidei a scăzut cu 21%, în timp ce aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a crescut cu 68% după administrarea concomitentă de apalutamidă 240 mg în doză unică și gemfibrozil (inhibitor puternic al CYP2C8). Pentru fracțiunile active (suma dintre apalutamidă și metabolitul său activ ajustat în funcție de potență) $C_{\max}$ a scăzut cu 21%, în timp ce ASC a crescut cu 45%. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale atunci când Erleada este administrat concomitent cu un inhibitor puternic al CYP2C8 (de exemplu gemfibrozil, clopidogrel), cu toate acestea trebuie avută

în vedere scăderea dozei de Erleada în funcție de tolerabilitate (vezi pct. 4.2). Nu se anticipează ca inhibitorii ușori sau moderați ai CYP2C8 să influențeze expunerea la apalutamidă.

Medicamente care inhibă CYP3A4

CYP3A4 are un rol în eliminarea apalutamidei și în formarea metabolitului său activ. În cadrul unui studiu pentru evaluarea interacțiunilor medicamentoase, $C_{\max}$ a apalutamidei a scăzut cu 22%, în timp ce ASC a avut o valoare similară după administrarea concomitentă de Erleada sub forma unei doze unice de 240 mg și itraconazol (inhibitor puternic de CYP3A4). Pentru fracțiunile active (suma dintre apalutamidă și metabolitul său activ ajustat în funcție de potență), $C_{\max}$ a scăzut cu 22%, în timp ce ASC a fost încă o dată similară. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale atunci când Erleada este administrat concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, ritonavir, claritromicină), cu toate acestea trebuie avută în vedere scăderea dozei de Erleada în funcție de tolerabilitate (vezi pct. 4.2). Nu se anticipează ca inhibitorii ușori sau moderați ai CYP3A4 să influențeze expunerea la apalutamidă.

Medicamente care induc CYP3A4 sau CYP2C8

Efectele inductorilor CYP3A4 sau ai CYP2C8 asupra farmacocineticii apalutamidei nu au fost evaluate *in vivo*. Pe baza rezultatelor studiilor privind interacțiunea medicamentoasă cu un inhibitor puternic al CYP3A4 sau un inhibitor puternic al CYP2C8, nu se anticipează ca inductorii CYP3A4 sau ai CYP2C8 să exercite efecte clinic relevante asupra farmacocineticii apalutamidei și asupra fracțiunilor active, prin urmare nu este necesară ajustarea dozei atunci când Erleada este administrat concomitent cu inductori ai CYP3A4 sau CYP2C8.

Potențialul apalutamidei de a influența valorile expunerii la alte medicamente

Apalutamida este un inductor enzimatic potent și amplifică sinteza unui număr mare de enzime și transportori; astfel, se anticipează interacțiunea cu numeroase medicamente utilizate frecvent, care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori. Scăderea concentrațiilor plasmatice poate fi semnificativă și poate duce la pierderea sau scăderea efectului clinic. De asemenea, există un risc de creștere a formării metabolitelor activi.

Enzime care metabolizează medicamente

Studiile *in vitro* au demonstrat că apalutamida și N-desmetil apalutamida sunt inhibitori moderați până la puternici ai CYP3A4 și CYP2B6, sunt inhibitori

moderați ai CYP2B6 și ai CYP2C8 și inhibitori slabi ai CYP2C9, ai CYP2C19 și, respectiv, ai CYP3A4. Apalutamida și N-desmetil apalutamida nu influențează CYP1A2 și CYP2D6 în concentrații relevante terapeutic. Efectul apalutamidei asupra substraturilor CYP2B6 nu a fost evaluat *in vivo*, iar efectul net nu este cunoscut în prezent. În cazul administrării concomitente a unor substraturi ale CYP2B6 (de exemplu efavirenz) cu Erleada, trebuie monitorizate reacțiile adverse, trebuie efectuată evaluarea din punct de vedere al pierderii eficacității substratului și este posibil să fie necesară ajustarea dozei de substrat pentru a menține concentrațiile plasmatice optime.

La om, apalutamida este un inductor puternic al CYP3A4 și CYP2C19 și un inductor slab al CYP2C9. În cadrul unui studiu care a analizat interacțiunile medicamentoase folosind o abordare heterogenă, administrarea de apalutamidă concomitent cu doze unice, pe cale orală, ale unor medicamente care acționează ca substraturi sensibile ale CYP a avut ca rezultat o scădere cu 92% a ASC pentru midazolam (substrat CYP3A4), o scădere cu 85% a ASC pentru omeprazol (substrat CYP2C9) și o scădere cu 46% a ASC pentru warfarina S (substrat CYP2C19). Apalutamida nu a determinat modificări semnificative clinic ale expunerii la substratul CYP2C8. Utilizarea concomitentă a Erleada cu medicamente care sunt metabolizate în principal de CYP3A4 (de exemplu darunavir, felodipină, midazolam, simvastatină), CYP2C19 (de exemplu diazepam, omeprazol) sau CYP2C9 (de exemplu warfarină, fenitoină) este în măsură să determine scăderea expunerii la aceste medicamente. În cazul în care este posibil, se recomandă substituirea acestor medicamente sau trebuie efectuată evaluarea cu scopul de a depista pierderea eficacității în cazul continuării tratamentului cu acestea. Dacă se administrează concomitent cu warfarina, în timpul tratamentului cu Erleada trebuie monitorizate valorile INR.

Inducerea CYP3A4 de către apalutamidă sugerează că UDP-glucuronoziltransferaza (UGT) poate fi indusă și prin activarea receptorului nuclear *pregnane X* (PXR). Administrarea Erleada concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale UGT (de exemplu, levotiroxină, acid valproic) poate duce la scăderea expunerii la aceste medicamente. În cazul în care substraturi ale UGT sunt administrate concomitent cu Erleada, trebuie evaluată pierderea eficacității substratului și este posibil să fie necesară ajustarea dozei de substrat pentru a menține concentrațiile plasmatice optime.

Transportori de medicamente

Apalutamida s-a dovedit a fi un slab inductor al glicoproteinei-P (P-gp), al proteinei asociate cu rezistența la tratamentul pentru cancer mamar (BCRP)

și al polipeptidei 1B1 transportoare de anioni organici (OATP1B1) în condițiile utilizării clinice. În cadrul unui studiu care a analizat interacțiunile medicamentoase folosind o abordare heterogenă, s-a dovedit că administrarea de apalutamidă concomitent cu doze unice, pe cale orală, ale unor medicamente care acționează ca substraturi transportoare sensibile a avut ca rezultat o scădere cu 30% a ASC pentru fexofenadină (substrat P-gp) și o scădere cu 41% a ASC pentru rosuvastatină (substrat BCRP/OATP1B1), dar nu a avut niciun impact asupra C_{max} . Administrarea Erleada concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale P-gp (de exemplu colchicină, etexilat de dabigatran, digoxină), BCRP sau OATP1B1 (de exemplu lapatinib, metotrexat, rosuvastatină, repaglinidă) poate duce la scăderea expunerii la aceste medicamente. În cazul în care se administrează medicamente care acționează ca substraturi ale P-gp, BCRP sau OATP1B1 concomitent cu Erleada, trebuie evaluată pierderea eficacității substratului și este posibil să fie necesară ajustarea dozei de substrat pentru a menține concentrațiile plasmatice optime.

Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu poate fi exclusă inhibarea transportorului organic de cationi 2 (OCT2), a transportorului organic de anioni 3 (OAT3) și al proteinei de extruziune multi-medicamente și toxine (MATE) de către apalutamidă și metabolitul său, N-desmetil. Nu s-a observat inhibarea transportorului organic de anioni 1 (OAT1) *in vitro*.

Analog GnRH

La subiecții cu mHSPC cărora li s-a administrat acetat de leuprolidă (un analog al GnHR, hormonul eliberator de gonadotropină), administrarea concomitentă cu apalutamidă nu a avut niciun efect evident asupra expunerii leuprolidei în starea de echilibru.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Deoarece terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT, trebuie evaluată cu atenție utilizarea concomitentă a Erleada cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor, cum sunt medicamentele antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice (de exemplu haloperidol), etc. (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile medicamentoase au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Nu se cunoaște dacă apalutamida sau metaboliții săi sunt prezenți în spermă. Erleada poate provoca efecte nocive asupra fătului în curs de dezvoltare. Pacienții care întrețin relații sexuale cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de Erleada.

Sarcina

Erleada este contraindicat la gravide sau la femeile care pot rămâne gravide (vezi pct. 4.3). Pe baza mecanismului său de acțiune, Erleada poate avea efecte nocive asupra fătului dacă este administrat în timpul sarcinii. Nu sunt disponibile date privind utilizarea Erleada la gravide. Nu au fost efectuate studii cu Erleada privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă apalutamida/metaboliții se excretă în laptele matern uman. Nu poate fi exclus un risc pentru sugari. Erleada nu trebuie utilizat în timpul perioadei de alăptare.

Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că Erleada poate scădea fertilitatea la masculii cu potențial de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Erleada nu are efecte sau are efecte neglijabile asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate convulsii la pacienții care iau Erleada. Pacienții trebuie informați despre acest risc în legătură cu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt fatigabilitate (26%), erupție cutanată tranzitorie (26% de orice grad și 6% de Grad 3 sau 4), hipertensiune arterială (22%), bufeuri (18%), artralgie (17%), diaree (16%), căderi (13%) și scădere ponderală (13%). Alte reacții adverse importante includ fracturi (11%) și hipotiroidism (8%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse observate în studiile clinice

Aparate, sisteme, organe	Reacție adversă și frecvență^a
Tulburări endocrine	frecvente: hipotiroidism ^b
Tulburări metabolice și de nutriție	foarte frecvente: scădere a poftei de mâncare frecvente: hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: disgeuzie, tulburări ischemice cerebrovasculare ^c mai puțin frecvente: convulsii ^d (vezi pct. 4.4)
Tulburări cardiace	frecvente: boală cardiacă ischemică ^e cu frecvență necunoscută: interval QT prelungit (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).
Tulburări vasculare	foarte frecvente: bufeuri, hipertensiune arterială
Tulburări gastrointestinale	foarte frecvente: diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	foarte frecvente: erupție cutanată tranzitorie ^f frecvente: prurit, alopecie cu frecvență necunoscută: necroză epidermică toxică ^g
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	foarte frecvente: fracturi ^h , artralgie frecvente: spasme musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	foarte frecvente: fatigabilitate
Investigații diagnostice	foarte frecvente: scădere ponderală
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	foarte frecvente: căderi

^a Frecvența de apariție a reacțiilor adverse prezentate se bazează pe perioada controlată cu placebo din cadrul studiilor clinice

^b Include hipotiroidism, creștere a hormonului tireostimulant în sânge, scădere a tiroxinei, tiroidită autoimună, tiroxină liberă scăzută, triiodotironină scăzută

^c Include atac ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral, afecțiune cerebrovasculară, atac ischemic, arterioscleroză carotidiană, stenoza arterei carotide, hemipareză, infarct lacunar, infarct cerebral trombotic, encefalopatie vasculară, infarct cerebral și ischemie cerebrală

^d Include mușcarea limbii

^e Include angină pectorală, angină pectorală instabilă, infarct miocardic, infarct miocardic acut, ocluzie de arteră coronariană, stenoză de arteră coronariană, sindrom coronarian acut, arterioscleroza arterei

coronariene, valori anormale la testele de stres cardiac, valoare crescută a concentrației plasmatice de troponină, ischemie miocardică

f A se vedea „Erupții cutanate tranzitorii” de la punctul „Descrierea anumitor reacții adverse”

g Reacție adversă după punerea pe piață

h Include fractură costală, fractură vertebrală lombară, fractură cauzată de compresia medulară, fractură de coloană vertebrală, fractură la nivelul labei piciorului, fractură coxofemurală, fractură de humerus, fractură vertebrală toracică, fractură la nivelul membrelor superioare, fractură de os sacral, fractură la nivelul mâinii, fractură de os pubian, fractură acetabulară, fractură de gleznă, fractură prin compresie, fractură la nivelul cartilajului costal, fractură la nivelul oaselor faciale, fractură la nivelul membrelor inferioare, fractură osteoporotică, fractură la nivelul articulației pumnului, fractură prin avulsie, fractură de peroneu, fractură de coccis, fractură de pelvis, fractură de radius, fractură de stern, fractură la efort, fractură post-traumatică, fractură vertebrală cervicală, fractură de col femural, fractură de tibie. Vezi mai jos.

Descrierea anumitor reacții adverse

Erupție cutanată tranzitorie

Erupțiile cutanate asociate cu apalutamida au fost cel mai frecvent descrise ca erupții maculare sau maculo-papulare. Erupțiile cutanate au inclus erupție cutanată tranzitorie, erupție maculopapulară, erupție generalizată, urticarie, erupție însoțită de prurit, erupție maculară, conjunctivită, eritem polimorf, erupție papulară, exfoliere cutanată, erupție cutanată în zona genitală, erupție eritematoasă, stomatită, erupție indusă de medicament, ulceratii la nivelul cavității bucale, erupție pustuloasă, pustule, papule, pemfigoid, eroziune cutanată, dermatită și erupție veziculară. Reacțiile adverse de erupție cutanată au fost raportate la 26% dintre pacienții tratați cu apalutamidă. Erupții cutanate de Grad 3 (definite ca interesând > 30% din aria suprafeței corporale [ASC]) au fost raportate în tratamentul cu apalutamidă la 6% dintre pacienți.

Valoarea mediană a intervalului exprimat în zile până la debutul erupției cutanate tranzitorii a fost de 83 de zile. La 78% dintre pacienți, erupția s-a remis, valoarea mediană a intervalului până la remiterea erupției fiind de 78 de zile. Medicamentele utilizate au inclus corticosteroizi topici, antihistaminice orale, iar 19% dintre pacienți au fost tratați cu corticosteroizi sistemici. Dintre pacienții cu erupție cutanată, 28% au întrerupt tratamentul, iar 14% au redus doza (vezi pct. 4.2). Erupția cutanată a revenit la 59% dintre pacienții a coră doză a fost întreruptă. Erupțiile cutanate au determinat întreruperea tratamentului cu apalutamidă la 7% dintre pacienții la care a apărut această reacție adversă.

Căderi și fracturi

În studiul ARN-509-003, fractura a fost raportată la 11,7% dintre pacienții tratați cu apalutamidă și la 6,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Jumătate dintre pacienți au suferit o cădere cu maximum 7 zile înainte de un eveniment de fractură în ambele grupe de tratament. Au fost raportate căderi

pentru 15,6% dintre pacienții tratați cu apalutamidă, față de 9,0% dintre pacienții tratați la care s-a administrat (vezi pct. 4.4).

Boală cardiacă ischemică și tulburări ischemice cerebrovasculare

În cadrul unui studiu randomizat (SPARTAN) efectuat la pacienți cu nmCRPC, boala cardiacă ischemică a apărut la 4% dintre pacienții tratați cu apalutamidă și la 3% dintre pacienții tratați cu placebo. În cadrul unui studiu randomizat (TITAN) efectuat la pacienți cu mHSPC, boala cardiacă ischemică a apărut la 4% dintre pacienții tratați cu apalutamidă și la 2% dintre pacienții tratați cu placebo. În ambele studii, SPARTAN și TITAN, 6 pacienți (0,5%) tratați cu apalutamidă și 2 pacienți (0,2%) tratați cu placebo au murit din cauza unei boli cardiace ischemice (vezi pct. 4.4).

În studiul SPARTAN, cu o expunere mediană de 32,9 luni pentru apalutamidă și 11,5 luni pentru placebo, tulburările ischemice cerebrovasculare au apărut la 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 1% dintre pacienții tratați cu placebo (vezi mai sus). În studiul TITAN, tulburările ischemice cerebrovasculare au apărut la un procent similar de pacienți din grupurile pe apalutamidă (1,5%) și placebo (1,5%). În ambele studii, SPARTAN și TITAN, 2 pacienți (0,2%) cărora li s-a administrat apalutamidă au decedat din cauza unei tulburări ischemice cerebrovasculare, în timp ce niciun pacient tratat cu placebo nu a decedat din cauza unei tulburări ischemice cerebrovasculare (vezi pct. 4.4).

Hipotiroidism

Hipotiroidismul a fost raportat la 8% dintre pacienții tratați cu apalutamidă și la 2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, pe baza evaluărilor valorilor hormonului tireostimulant (TSH) la interval de 4 luni. Nu au existat evenimente adverse de grad 3 sau 4. Hipotiroidismul a apărut la 30% dintre pacienții cărora li se administrase deja tratament de substituție a funcției tiroidiene în brațul de tratament cu apalutamidă și la 3% dintre pacienții incluși în brațul cu la administrare de placebo. În ceea ce privește pacienții cărora nu li s-a administrat tratament de substituție a funcției tiroidiene, hipotiroidismul a apărut la 7% dintre pacienții tratați cu apalutamidă și la 2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Atunci când este indicat din punct de vedere clinic, trebuie inițiat tratamentul de substituție a funcției tiroidiene sau trebuie ajustată doza (vezi pct. 4.5).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/

risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat mai jos.

România

Agenția Națională a Medicamentului și a

Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru supradozajul cu apalutamidă. În caz de supradozaj, administrarea Erleada trebuie oprită și se vor institui măsuri generale de susținere până la diminuarea sau rezolvarea toxicității clinice. Până în prezent nu au fost observate reacții adverse în caz de supradozaj, dar se anticipează că acestea ar fi similare celor enumerate la pct. 4.8.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie endocrină, antiandrogeni, cod ATC: L02BB05

Mecanism de acțiune

Apalutamida este un inhibitor selectiv al receptorilor androgenici (RA), administrat pe cale orală, care se atașează direct la domeniul RA de fixare a ligandului. Apalutamida previne translocția nucleară a receptorilor androgenici, inhibă fixarea la ADN, împiedică transcripția mediată de RA și nu prezintă activitate agonistă pe receptorii androgenici. Tratamentul cu apalutamidă determină scăderea proliferării celulelor tumorale și amplifică apoptoza, ducând la o activitate antitumorală intensă. O treime din activitatea *in vitro* a apalutamidei a fost exercitată de un metabolit major al acesteia, N-desmetil apalutamida.

Electrofiziologia cardiacă

Efectul dozei de apalutamidă 240 mg administrată o dată pe zi asupra intervalului QTc a fost evaluat în cadrul unui studiu multicentric, în regim deschis, necontrolat, cu un singur braț de tratament, consacrat intervalului QT la 45 de pacienți cu CRPC. La starea de echilibru farmacocinetic, valoarea medie a modificării maxime a QTcF față de momentul inițial a fost de 12,4 ms (Î superior bidirecțional 90%: 16,0 ms). O analiză a intervalului QT din perspectiva expunerii a arătat o creștere a QTcF în funcție de concentrațiile plasmatiche ale apalutamidei și metabolitului său activ.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța apalutamidei au fost stabilite în cadrul a două studii de fază 3, controlate cu placebo, Studiul ARN-509-003 (nmCRPC) și Studiul 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală (mHSPC)

TITAN a fost un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multinațional, multicentric, în cadrul căruia au fost randomizați 1052 de pacienți cu mHSPC (1:1) pentru a li se administra fie apalutamidă orală în doză de 240 mg o dată pe zi (N = 525) fie placebo o dată pe zi (N = 527). Toți pacienții aveau cel puțin o metastază osoasă la scanarea specifică cu Technetium ^{99m}. Pacienții au fost excluși dacă locul metastazelor a fost limitat la ganglioni limfatici sau viscere (de exemplu, ficat sau plămân). Toți pacienții din studiul TITAN au fost tratați concomitent cu un analog GnRH sau fuseseră supuși anterior unei orhiectomii bilaterale. În jur de 11% dintre pacienți fuseseră tratați anterior cu docetaxel (maximum 6 cicluri, ultima doză cu ≤2 luni înainte de randomizare și au menținut răspunsul înainte de randomizare). Criteriile de excludere au inclus metastaze cerebrale cunoscute, tratament anterior cu antiandrogeni de următoarea generație (de exemplu, enzalutamidă), inhibitori de CYP17 (de exemplu, acetat de abirateronă), imunoterapie (de exemplu, sipuleucel-T), agenți radiofarmaceutici sau alte tratamente pentru cancerul de prostată sau antecedente de convulsii sau afecțiuni care pot predispute la convulsii. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul Gleason la momentul diagnosticării, utilizarea anterioară de docetaxel și regiunea geografică. Au fost eligibili pentru acest studiu pacienții care aveau atât un volum înalt cât și unul redus de mHSPC. Boala de intensitate ridicată a fost definită având fie metastaze viscerale și cel puțin 1 leziune osoasă fie cel puțin 4 leziuni osoase, cu cel puțin 1 leziune osoasă în afara coloanei vertebrale sau a pelvisului. Boala de intensitate redusă a fost definită având prezența unei leziuni osoase care nu respectă definiția bolii de intensitate ridicată.

Următoarele caracteristici demografice ale pacienților și caracteristici ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între brațele de tratament. Valoarea mediană a vârstei a fost de 68 de ani (interval 43-94), iar 23% dintre subiecți aveau vârsta de 75 de ani sau peste. Distribuția rasială a fost 68% caucazieni, 22% asiatici și 2% subiecți de rasă neagră. Șaizeci și trei la sută (63%) dintre pacienți aveau boală de intensitate ridicată, iar 37% boală de intensitate scăzută. Șaisprezece la sută (16%) dintre pacienți fuseseră supuși anterior unei intervenții chirurgicale, radioterapiei la nivelul prostatei sau ambelor. Majoritatea subiecților aveau un scor Gleason de 7 sau peste (92%). Șaizeci și opt la sută (68%) dintre subiecți fuseseră tratați anterior cu un antiandrogenic de generația întâi în condițiile unei boli nemetastatice. Deși criteriile de rezistență la castrare nu au fost determinate la momentul inițial, 94% dintre pacienți au demonstrat o scădere a antigenului specific de prostată (PSA) de la inițierea terapiei de deprivare androgenică (ADT) până la prima doză de apalutamidă sau placebo. Cu excepția unui pacient din grupul de tratament cu placebo, toți pacienții au avut un status de performanță ECOG (statusul de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie) de 0 sau 1 la înrolarea în studiu. Pentru pacienții care au întrerupt tratamentul de studiu (N = 271 pentru placebo și N = 170 pentru Erleada), cel mai frecvent motiv de întrerupere în ambele brațe a fost progresia bolii. Procentul de pacienți tratați cu placebo li s-a administrat terapie anticancer ulterioară a fost mai mare (73%) comparativ cu pacienții tratați cu Erleada (54%).

Parametrii de măsurare majori ai rezultatelor legate de eficacitatea studiului au fost supraviețuirea globală (SG) și supraviețuirea fără progresia bolii evidențiată radiografic (SFPr). Rezultatele legate de eficacitatea studiului TITAN sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2 și Figurile 1 și 2.

Tabelul 2: Rezumatul rezultatelor legate de eficacitate – Populația de pacienți cu mHSPC în intenție de tratament (TITAN)

Criteriu final de evaluare	Erleada N=525	Placebo N=527
Supraviețuirea globală		
Decese (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, luni (Î 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Indice de risc (Î 95%) ^a	0,671 (0,507, 0,890)	
Valoarea p ^b	0,0053	
Supraviețuirea fără progresia bolii evidențiată radiografic		
Progresia bolii sau deces (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, luni (Î 95%)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)

Indice de risc ($\hat{I}\hat{I}$ 95%) ^a	0,484 (0,391, 0,600)	
Valoarea p ^b	<,0001	

^a Indicele de risc provine din modelul de riscuri proporționale stratificate. Indicele de risc <1 favorizează tratamentul activ.

^b Valoarea p provine din testul log-rank stratificat pe baza scorului Gleason la momentul diagnosticului (≤ 7 față de >7), a regiunii de proveniență (America de Nord/UE comparativ cu alte țări) și a utilizării anterioare de docetaxel (Da față de Nu).

NE = Nu se poate estima

A fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și a SFPr la pacienții randomizați pentru a li se administra Erleada comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra placebo. O îmbunătățire constantă a SFPr a fost observată la nivelul subgrupurilor de pacienți, inclusiv în ceea ce privește boala de intensitate ridicată sau scăzută, utilizarea anterioară de docetaxel (da sau nu), vârstă (< 65 , ≥ 65 sau ≥ 75 de ani), valoarea PSA peste mediană la momentul inițial (da sau nu) și numărul de leziuni osoase (≤ 10 sau >10).

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (SG); populația de pacienți cu mHSPC în intenție de tratament (TITAN)

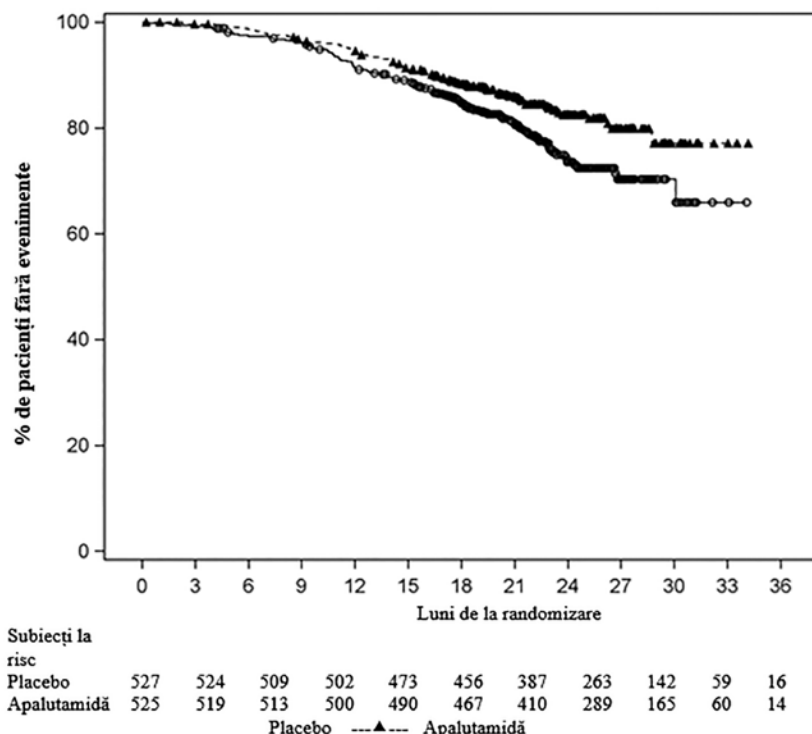
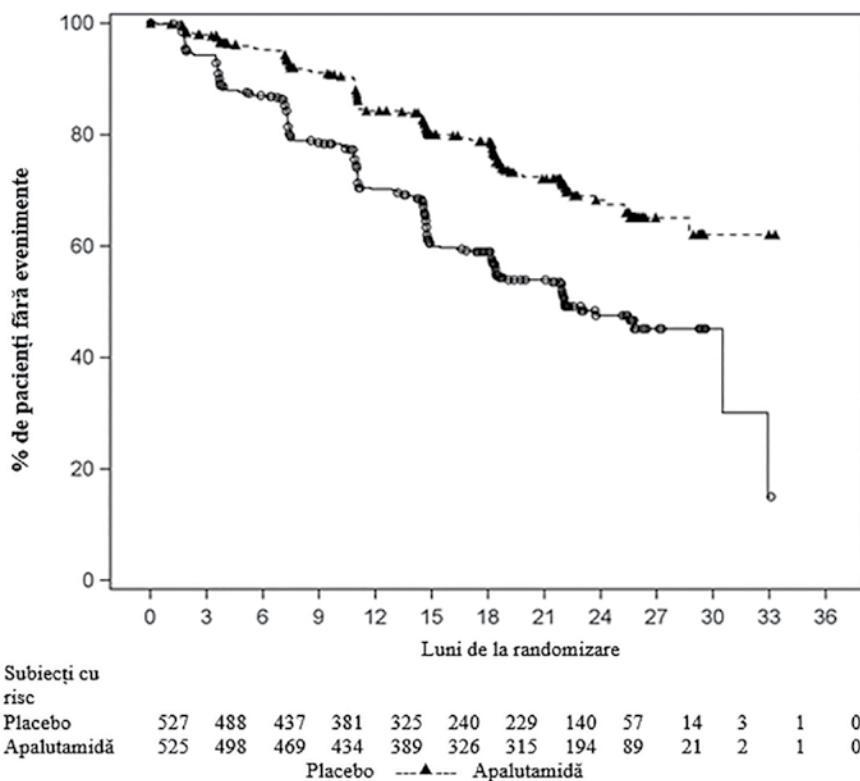


Figura 2: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii evidențiate radiografic (SFPr); populația de pacienți cu mHSPC în intenție de tratament (TITAN)



Tratamentul cu Erleada a întârziat semnificativ din punct de vedere statistic inițierea chimioterapiei citotoxice (indicele de risc = 0,391, Î = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), conducând la o reducere cu 61% a riscului pentru subiecții din brațul de tratament comparativ cu brațul placebo.

SPARTAN: cancerul de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC)

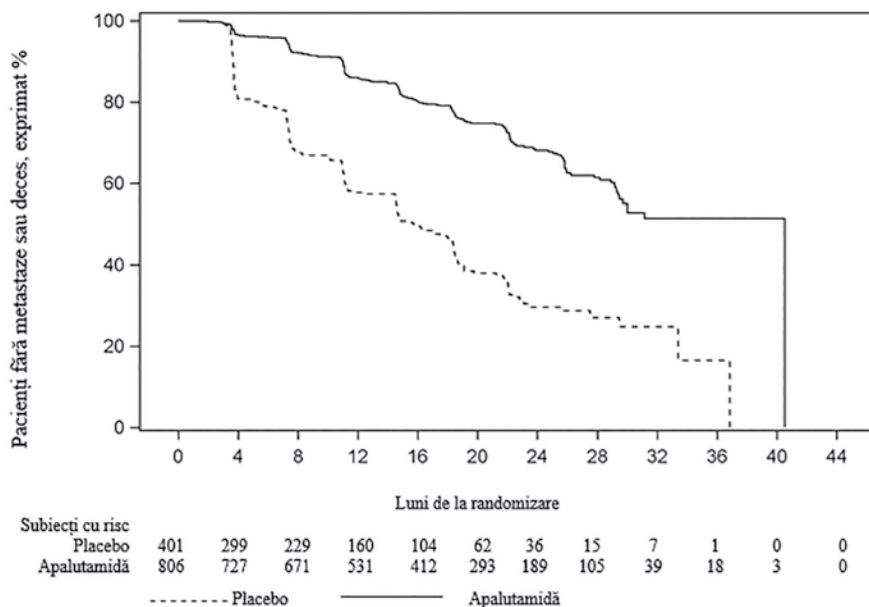
În cadrul unui studiu clinic multicentric, în regim dublu-orb (Studiul ARN-509-003), un număr total de 1207 de pacienți cu NM-CRPC au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie apalutamidă pe cale orală în doză de 240 mg o dată pe zi în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT) (castrare medicală sau castrare chirurgicală anterioară), fie placebo cu ADT. Subiecții înrolați aveau un timp de dublare a antigenului

specific prostatei (PSADT) ≤ 10 luni, fiind considerați ca având risc mare de boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată. Toți subiecții care nu au fost castrați chirurgical au utilizat ADT fără întrerupere pe întreaga durată a studiului. Rezultatele PSA au fost mascate și nu au fost utilizate pentru întreruperea tratamentului. Subiecții randomizați în oricare dintre brațele de tratament urmau să continue tratamentul până la progresia bolii, stabilită pe baza unui examen imagistic în regim orb efectuat la nivelul laboratorului central (BICR), inițierea unui tratament nou, toxicitate inacceptabilă sau retragere din tratament.

Următoarele caracteristici demografice ale pacienților și caracteristici ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între brațele de tratament. Valoarea mediană a vârstei a fost de 74 de ani (interval 48-97), iar 26% dintre subiecți aveau vârsta de 80 de ani sau peste. Distribuția rasială a fost 66% caucazieni, 5,6% subiecți de rasă neagră, 12% asiatici și 0,2% altele. 77% dintre pacienții din ambele grupe de tratament fuseseră supuși anterior unei intervenții chirurgicale sau radioterapiei la nivelul prostatei. Majoritatea subiecților aveau un scor Gleason de 7 sau peste (81%). 15% dintre subiecți aveau ganglioni limfatici pelvieni cu dimensiuni <2 cm la înrolarea în studiu. 73% dintre subiecți fuseseră tratați anterior cu un antiandrogenic de generația întâi; 69% dintre subiecți au fost tratați cu bicalutamidă și 10% cu flutamidă. Toți pacienții înrolați au fost confirmați cu boală non-metastatică stabilită pe baza unui examen imagistic în regim orb efectuat la nivelul unui laborator central (BICR) și au avut un status de performanță ECOG (statusul de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie) de 0 sau 1 la înrolarea în studiu.

Supraviețuirea în absența metastazelor (MFS) a fost criteriul final principal de evaluare, definit ca intervalul de timp de la randomizare până la momentul primei dovezi de metastază de țesut moale sau osoasă la distanță, confirmată prin BICR sau până la decesul din orice cauză, oricare dintre aceste evenimente survine mai întâi. Tratamentul cu Erleada a îmbunătățit semnificativ MFS. Erleada a scăzut riscul relativ de metastază la distanță sau deces cu 70%, comparativ cu placebo (indice de risc = 0,30; ÎI 95%: 0,24, 0,36; $p < 0,0001$). Valoarea mediană a MFS pentru Erleada a fost de 41 de luni, iar pentru placebo a fost de 16 luni (vezi figura 3). A fost observată o îmbunătățire constantă a MFS la tratamentul cu Erleada, în cazul tuturor subgrupurilor pre-specificate, inclusiv din perspectiva vârstei, rasei, regiunii geografice, statusului ganglionar, numărului de tratamente hormonale anterioare, valorilor inițiale ale PSA, timpului de dublare a PSA, statusului ECOG inițial și utilizării tratamentelor cu efect osteoprotector.

Figura 3: Curba Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența metastazelor (MFS) în Studiul ARN-509-003



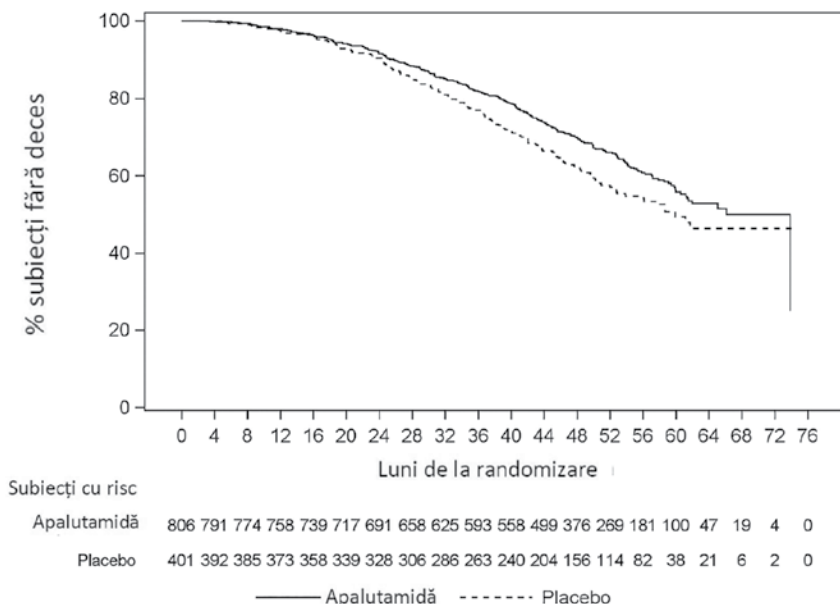
Luând în calcul toate datele, subiecții tratați cu Erleada și ADT au demonstrat o îmbunătățire semnificativă față de cei tratați numai cu ADT pentru următoarele criterii finale secundare de evaluare a intervalului de timp până la metastază (indice de risc = 0,28; ÎÎ 95%: 0,23, 0,34; $p < 0,0001$), a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) (indice de risc = 0,30; ÎÎ 95%: 0,25, 0,36; $p < 0,0001$); a intervalului de timp până la progresia simptomatică (indice de risc = 0,57; ÎÎ 95%: 0,44, 0,73; $p < 0,0001$); a tendinței de supraviețuire globală (SG) (indice de risc = 0,78; ÎÎ 95%: 0,64 0,96; $p = 0,0161$) și a intervalului până la începerea chimioterapiei citotoxice (indice de risc = 0,63; ÎÎ 95%: 0,49, 0,81; $p = 0,0002$).

Intervalul de timp până la progresia simptomatică a fost definit ca intervalul de timp de la randomizare până la dezvoltarea unui eveniment legat de schelet, a durerii/simptomelor care necesită inițierea unei terapii sistemice noi împotriva cancerului sau a progresiei loco-regionale a tumorii, care necesită radioterapie/intervenție chirurgicală. Deși numărul total de evenimente a fost mic, diferența dintre cele două brațe de tratament a fost suficient de amplă încât să atingă pragul de semnificație statistică. Tratamentul cu Erleada a scăzut cu 43% riscul de progresie simptomatică în comparație cu placebo (indice de risc = 0,567; ÎÎ

95%: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). Valoarea mediană a intervalului de timp până la progresia simptomatică nu a fost atinsă în niciunul dintre grupele de tratament.

Cu un interval median de urmărire de 52,0 luni, rezultatele au indicat că tratamentul cu Erleada a scăzut în mod semnificativ riscul de deces cu 22% comparativ cu placebo (indice de risc = 0,784; Î 95%: 0,643, 0,956; p bidirecțional = 0,0161). Rata de SG mediană a fost de 73,9 luni pentru brațul Erleada și 59,9 luni pentru brațul placebo. Limita alfa prespecificată ($p \leq 0,046$) a fost depășită și a fost atinsă semnificația statistică. Această îmbunătățire a fost demonstrată chiar dacă 19% dintre pacienții din brațul placebo au primit Erleada ca terapie ulterioară.

Figura 4: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală (SG) în Studiul ARN-509-003 la analiza finală



Tratamentul cu Erleada a scăzut în mod semnificativ riscul de începere a chimioterapiei citotoxice, cu 37%, comparativ cu placebo (indice de risc = 0,629; Î 95%: 0,489, 0,808; $p = 0,0002$), demonstrând o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic pentru Erleada versus placebo. Intervalul median până la începerea chimioterapiei citotoxice nu a fost atins pentru niciunul dintre brațele de tratament.

SFP-2, definită ca intervalul de timp până la deces sau progresia bolii prin progresie a PSA, radiografică sau a simptomelor în timpul sau după prima terapie ulterioară a fost mai îndelungată pentru subiecții tratați cu Erleada, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Rezultatele au demonstrat o reducere cu 44% a riscului de PFS-2 cu Erleada versus placebo (indice de risc = 0,565, ÎI 95%: 0,471, 0,677; $p < 0,0001$).

Nu au fost observate efecte negative asupra calității vieții corelată cu starea de sănătate odată cu adăugarea Erleada la ADT și a fost observată o diferență mică, dar care nu a fost semnificativă din punct de vedere clinic în ceea ce privește modificarea față de momentul inițial în favoarea Erleada din perspectiva modificării față de analiza inițială a Evaluării Funcționale a Terapiei Cancerului de Prostată (FACT-P) pentru scorul total și subscale.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Erleada la toate subgrupele populaționale de copii și adolescenți referitoare la cancerul de prostată în stare avansată. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma administrării repetate a dozelor o dată pe zi, expunerea la apalutamidă ($C_{\max}$ și aria de sub curba concentrației plasmatice [ASC]) a crescut proporțional cu doza la nivelul întregului interval de doze, cuprins între 30 și 480 mg. În urma administrării dozei de 240 mg o dată pe zi, starea de echilibru farmacocinetic a apalutamidei a fost atinsă după 4 săptămâni, iar coeficientul mediu de acumulare a fost de aproximativ 5 ori mai mare, comparativ cu o doză unică. La starea de echilibru farmacocinetic, valorile medii (CV%) pentru $C_{\max}$ și ASC ale apalutamidei au fost 6 $\mu\text{g/ml}$ (28%) și, respectiv, 100 $\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$ (32%). Fluctuațiile zilnice ale concentrațiilor plasmatice de apalutamidă au fost reduse, cu un raport mediu de 1,63 între valoarea maximă și valoarea minimă. O creștere a clearance-ului aparent (Cl/F) a fost observată în cazul administrării repetate a dozelor, probabil pe fondul inducerii propriei metabolizări a apalutamidei.

La starea de echilibru farmacocinetic, valorile medii (CV%) ale $C_{\max}$ și ASC pentru metabolitul activ major, N-desmetil apalutamidă, au fost 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18%) și, respectiv, 124 $\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$ (19%). N-desmetil apalutamida se caracterizează printr-un profil uniform concentrație-timp la starea de echilibru farmacocinetic, cu un raport mediu între valoarea maximă și valoarea minimă

de 1,27. Raportul mediu (CV%) ASC metabolit/medicament precursor pentru N-desmetil apalutamidă după administrarea de doze repetate a fost în jur de 1,3 (21%). Pe baza expunerii sistemice, a potenței relative și a proprietăților farmacocinetice, N-desmetil apalutamida a contribuit probabil la activitatea clinică a apalutamidei.

Absorbție

După administrarea orală, valoarea mediană a intervalului de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) a fost de 2 ore (interval: între 1 și 5 ore). Biodisponibilitatea orală absolută medie este de aproximativ 100%, indicând faptul că apalutamida este complet absorbită după administrarea pe cale orală.

Administrarea apalutamidei la subiecți sănătoși în condiții de repaus alimentar și în cazul unui prânz hiperlipidic nu a determinat nicio modificare relevantă din punct de vedere clinic a C_{max} și a ASC. Valoarea mediană a intervalului de timp până la atingerea t_{max} a fost prelungită cu circa 2 ore în cazul alimentelor (vezi pct. 4.2).

Apalutamida nu este ionizabilă în condiții relevante de pH fiziologic, prin urmare nu se anticipează că medicamentele antiacide (de exemplu inhibitorii pompei de protoni, antagoniștii receptorului H_2 , antiacidele) influențează solubilitatea și biodisponibilitatea apalutamidei.

In vitro, apalutamida și metabolitul său, N-desmetil, sunt substraturi pentru P-gp. Deoarece apalutamida este complet absorbită după administrarea orală, P-gp nu îi limitează absorbția și, prin urmare, nu se anticipează că inhibarea sau inducerea P-gp influențează biodisponibilitatea apalutamidei.

Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție a apalutamidei la starea de echilibru farmacocinetic este de circa 276 l. Volumul de distribuție a apalutamidei este mai mare decât volumul apei totale din organism, ceea ce indică o distribuție extravasculară extinsă.

Apalutamida și N-desmetil apalutamida se fixează în proporție de 96% și, respectiv, 95% de proteinele plasmatice și se atașează, în principal, de albumina serică, fără a depinde de concentrație.

Metabolizare

După administrarea orală de doze unice de ^{14}C -apalutamidă 240 mg marcată radioactiv, apalutamida, metabolitul său activ N-desmetil apalutamidă și un metabolit inactiv al acidului carboxilic au acoperit cea mai mare parte din radioactivitatea ^{14}C din plasmă, reprezentând 45%, 44% și, respectiv, 3% din totalul ^{14}C -ASC.

Metabolizarea este principala cale de eliminare a apalutamidei. Aceasta este metabolizată în principal de CYP2C8 și CYP3A4, formând N-desmetil apalutamida. Apalutamida și N-desmetil apalutamida sunt mai departe metabolizate pentru a forma metabolitul inactiv acid carboxilic prin carboxilesterază. Contribuția CYP2C8 și a CYP3A4 la metabolizarea apalutamidei este estimată la 58% și 13% după administrarea unei doze unice, însă se anticipează că nivelul contribuției se modifică la starea de echilibru farmacocinetic din cauza inducerii CYP3A4 de către apalutamidă după administrarea repetată a dozei.

Eliminare

Apalutamida se elimină în principal prin urină, în special sub formă de metaboliți. După administrarea orală a unei doze unice de apalutamidă marcată radioactiv, 89% din radioactivitate a fost restabilită până în ziua 70 după administrarea dozei: 65% s-a regăsit în urină (1,2% din doză sub formă de apalutamidă nemodificată și 2,7% sub formă de N-desmetil apalutamidă) iar 24% s-a regăsit în materiile fecale (1,5% din doză sub formă de apalutamidă nemodificată și 2% sub formă de N-desmetil apalutamidă).

Clearance-ul oral aparent (Cl/F) al apalutamidei este de 1,3 l/oră după dozele unice și crește la 2,0 l/oră la starea de echilibru farmacocinetic după administrarea dozei unice zilnic. Timpul de înjumătățire mediu efectiv pentru apalutamidă la pacienți este de circa 3 zile la starea de echilibru farmacocinetic.

Datele obținute *in vitro* arată că apalutamida și metabolitul său, N-desmetil, nu sunt substraturi pentru BCRP, OATP1B1 sau OATP1B3.

Grupe speciale de pacienți

Efectele produse de insuficiența renală, insuficiența hepatică, vârsta, rasa sau alți factori extrinseci asupra farmacocineticii apalutamidei sunt prezentați pe scurt mai jos.

Insuficiență renală

În cazul apalutamidei nu a fost efectuat un studiu consacrat insuficienței renale. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale utilizând date din studiile clinice realizate la subiecți cu cancer de prostată rezistent la castrare (CRPC) și subiecți sănătoși, nu s-a observat nicio diferență semnificativă din perspectiva expunerii sistemice la apalutamidă la subiecții cu insuficiență renală preexistentă ușoară până la moderată (rata filtrării glomerulare estimate [RFG_e] între 30 și 89 ml/min/1,73 m²; N=585) comparativ cu subiecții cu o funcție renală normală la momentul inițial (RFG_e ≥ 90 ml/min/1,73 m²; N=372). Efectul potențial al insuficienței renale severe sau al bolii renale în stadiu terminal (RFG_e ≤ 29 ml/min/1,73 m²) nu a fost stabilit din cauza datelor insuficiente.

Insuficiență hepatică

Un studiu consacrat insuficienței hepatice a comparat expunerea sistemică la apalutamidă și N-desmetil apalutamidă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară la momentul inițial (N=8, Child-Pugh Clasa A, scor mediu = 5,3) sau cu insuficiență hepatică moderată (N=8, Child-Pugh Clasa B, scor mediu = 7,6) *versus* subiecții sănătoși din lotul martor, cu funcție hepatică normală (N=8). După administrarea orală a unei doze unice de apalutamidă 240 mg, raportul mediei geometrice (RMG) pentru ASC și C_{max} pentru apalutamidă la pacienții cu insuficiență ușoară a fost de 95% și, respectiv, 102%, iar RMG pentru ASC și C_{max} pentru apalutamidă la pacienții cu insuficiență moderată a fost de 113% și, respectiv, 104% comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control. Nu sunt disponibile date clinice și farmacocinetice pentru apalutamidă pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh Clasa C).

Etnia și rasa

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu au existat diferențe clinic relevante între farmacocinetica apalutamidei la populația albă (caucaziană sau hispanică sau latino-americană; N=761), de rasă neagră (de origine africană sau afro-americană; N=71), asiatică (în afară de japonezi; N=58) și japoneză (N=58).

Vârstă

Analizele farmacocinetice populaționale au arătat că vârsta (interval între 18 și 94 de ani) nu are nicio influență clinic relevantă asupra farmacocineticii apalutamidei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o baterie standard de teste *in vitro* și *in vivo* s-a stabilit că apalutamida nu prezintă genotoxicitate.

Într-un studiu de 6 luni la șoareci masculi transgenici (Tg.rasH2), nu a fost demonstrată carcinogeneza prin administrarea apalutamidei în doze de până la 30 mg/kg pe zi, adică de 1,2 și 0,5 ori pentru apalutamidă și respectiv N-desmetil apalutamidă, expunerea clinică (ASC) la doza clinică recomandată de 240 mg/zi.

Concluziile studiilor privind toxicologia dozelor administrate repetat, care au corespuns cu activitatea farmacologică a apalutamidei au arătat că fertilitatea masculină este probabil influențată de tratamentul cu apalutamidă. În studiile privind toxicitatea în cazul dozelor administrate repetat la șobolani și câini masculi, au fost observate atrofie, aspermie/hipospermie, involuție și/sau hiperplazie sau hipertrofie la nivelul aparatului reproducător, la doze care sunt concordante cu expunerile aproximativ egale cu expunerea la om din perspectiva ASC.

În cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolanii masculi, s-au observat scăderea concentrației spermei și a motilității, a ratelor de copulație și fertilitate (la împerecherea cu femele netratate), precum și scăderea greutateii glandelor sexuale secundare și a epididimului după 4 săptămâni de administrare de doze concordante cu expunerile aproximativ egale cu expunerea la om din perspectiva ASC. Efectele asupra șobolanilor masculi au fost reversibile după 8 săptămâni de la ultima administrare a apalutamidei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Croscarmeloză sodică

Acetat succinat de hipromeloză

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Celuloză microcristalină (silicifiată)

Film

Oxid negru de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Macrogol

Alcool polivinilic (parțial hidrolizat)

Talc

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare în ceea ce privește temperatura.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb, opac, din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere din polipropilenă (PP) securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 120 de comprimate filmate și în total 6 g de desicant silicagel.

Blistere cu folie din PVC-PCTFE cu folie din aluminiu perforabilă sigilată într-un ambalaj de tip portofel.

- Fiecare ambalaj cu tratament pentru 28 de zile conține 112 comprimate filmate, în 4 ambalaje de tip portofel, a câte 28 de comprimate filmate fiecare.
- Fiecare ambalaj cu tratament pentru 30 de zile conține 120 comprimate filmate, în 5 ambalaje de tip portofel, a câte 24 de comprimate filmate fiecare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru păstrare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

06/2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală: PRF.
Acest material este dedicat exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății.

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Strada Tipografilor nr.11-15
Clădirea S-Park, Corp B3, Etaj 3, Camera 1, Corp B4, Etaj 3 și Corp LB, Etaj 3
Sector 1, 013714 București, România
Tel. 021 207 18 00, Fax 021 207 18 04
www.janssen.com/romania

janssen  Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 