

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Erleada 60 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg apalutamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Enigszins gelig tot grijsig groene, langwerpige, filmomhulde tabletten (16,7 mm lang x 8,7 mm breed), waarop aan één kant “AR 60” is aangebracht.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Erleada is geïndiceerd bij volwassen mannen voor de behandeling van niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (NM-CRPC) met een hoog risico op het ontwikkelen van gemetastaseerde ziekte (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met apalutamide moet worden gestart en gemonitord door gespecialiseerde artsen die ervaring hebben met de medische behandeling van prostaatkanker.

Dosering

De aanbevolen dosis is 240 mg (vier tabletten van 60 mg) als een eenmalige dagelijkse orale dosis.

Bij patiënten die niet chirurgisch zijn gecastreerd, moet chemische castratie met een *gonadotropin-releasing hormone*-analoog (GnRH_a) tijdens de behandeling worden voortgezet.

Indien een dosis werd vergeten, moet deze zo snel mogelijk op dezelfde dag worden ingenomen, waarbij het normale schema de volgende dag wordt hervat. Er mogen geen extra tabletten worden ingenomen om de vergeten dosis in te halen.

Als door de patiënt een toxiciteit van \geq graad 3 of een onverdraagbaar ongewenst effect wordt ervaren, dient de toediening te worden onderbroken - in plaats van de behandeling permanent te stoppen - tot de symptomen verbeteren tot \leq graad 1 of de oorspronkelijke graad. Vervolgens dient de behandeling

dan met dezelfde dosis of een verlaagde dosis (180 mg of 120 mg) te worden hervat, indien gerechtvaardigd. Zie rubriek 4.8 voor de meest voorkomende bijwerkingen.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, omdat apalutamide niet bij deze patiëntenpopulatie is onderzocht (zie rubriek 5.2). Als de behandeling wordt geïnitieerd, dienen patiënten regelmatig te worden gecontroleerd op de bijwerkingen die vermeld staan in rubriek 4.8 en dient de dosis te worden verlaagd conform rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh-klasse A en B) op *baseline*.

Erleada wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien er geen gegevens bij deze patiëntenpopulatie zijn en apalutamide voornamelijk via de lever wordt geëlimineerd (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van apalutamide bij pediatrische patiënten voor de behandeling van niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Epileptisch insult

Erleada wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische insulten of andere predisponerende factoren waaronder - maar niet uitsluitend - onderliggende hersenschade, recente beroerte (binnen één jaar), primaire hersentumoren of hersenmetastases. Als tijdens behandeling met Erleada een insult optreedt, dient de behandeling permanent gestopt te worden. Het risico op een epileptisch insult kan verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de insuldrempel verlagen.

Epileptische insulten kwamen in klinische studies voor bij 0,2% van de patiënten die Erleada kregen. In deze studies werden patiënten met een voorgeschiedenis van een epileptisch insult of predisponerende factoren voor insult uitgesloten.

Er is geen klinische ervaring met het opnieuw toedienen van Erleada aan patiënten bij wie zich een epileptisch insult heeft voorgedaan.

Vallen en botbreuken

Er traden vallen en botbreuken op bij patiënten die Erleada ontvingen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen op botbreuken en valrisico te worden geëvalueerd voordat met Erleada wordt begonnen en regelmatige controle en behandeling van patiënten met een risico op botbreuken dient te worden voortgezet volgens de vastgestelde behandelrichtlijnen en gebruik van botbeschermende middelen dient te worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Apalutamide is een krachtige enzyminductor en kan leiden tot verminderde werkzaamheid van veel algemeen gebruikte geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Daarom moet bij het instellen van een behandeling met apalutamide worden nagegaan welke geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt. Gelijktijdig gebruik van apalutamide met geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn voor veel metaboliseringsenzymen of transporteiwitten (zie rubriek 4.5) dient over het algemeen vermeden te worden als het therapeutisch effect ervan van groot belang voor de patiënt is, en als dosisaanpassingen niet gemakkelijk uitgevoerd kunnen worden op basis van regelmatige controle van werkzaamheid of plasmaconcentraties.

Gelijktijdige toediening met warfarine en coumarinederivaten dient vermeden te worden. Als Erleada gelijktijdig wordt toegediend met een antistollingsmiddel dat door CYP2C9 gemetaboliseerd wordt (zoals warfarine of acenocoumarol), dient aanvullend regelmatige controle van de *International Normalised Ratio* (INR) uitgevoerd te worden (zie rubriek 4.5).

Recente cardiovasculaire ziekte

Patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte in de afgelopen 6 maanden, waaronder ernstige/instabiele angina pectoris, myocardinfarct, symptomatisch congestief hartfalen, arteriële of veneuze trombo-embolische voorvallen (bijv. longembolie, cerebrovasculair accident, waaronder transiënte ischemische aanvallen), of klinisch significante ventrikularitmieën, werden van de klinische studies uitgesloten. Hierdoor is de veiligheid van apalutamide bij deze patiënten niet vastgesteld. Als Erleada wordt voorgeschreven, dienen patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte regelmatig te worden gecontroleerd op risicofactoren als hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie of andere cardiometabole aandoeningen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden behandeld voor deze aandoeningen, indien van toepassing, na het beginnen met Erleada volgens de vastgestelde behandelrichtlijnen.

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het QT-interval zouden kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), dienen artsen alvorens te beginnen met Erleada de verhouding tussen voordelen en risico's te beoordelen, met inbegrip van de mogelijkheid van torsade de pointes.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De eliminatie van apalutamide en de vorming van de actieve metaboliet ervan, N-desmethylapalutamide, worden in de *steady state* in vergelijkbare mate gemedieerd door zowel CYP2C8 als CYP3A4. Er worden geen klinisch betekenisvolle veranderingen verwacht in de algehele blootstelling als gevolg van geneesmiddelinteracties met remmers of inductoren van CYP2C8 of CYP3A4. Apalutamide is een inductor van enzymen en transporteiwitten en kan leiden tot een toename van de eliminatie van veel algemeen gebruikte geneesmiddelen.

Vermogen van andere geneesmiddelen om de blootstelling aan apalutamide te beïnvloeden

Geneesmiddelen die CYP2C8 remmen

CYP2C8 speelt een rol bij de eliminatie van apalutamide en bij de vorming van de actieve metaboliet ervan. In een geneesmiddelinteractiestudie nam de C_{max} van apalutamide met 21% af, terwijl de AUC met 68% toenam, na gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis van 240 mg apalutamide met gemfibrozil (sterke CYP2C8-remmer). Voor de actieve delen (som van apalutamide plus de voor potentie gecorrigeerde actieve metaboliet) nam de C_{max} met 21% af, terwijl de AUC met 45% toenam.

Er is geen initiële dosisaanpassing nodig wanneer Erleada gelijktijdig wordt toegediend met een sterke remmer van CYP2C8 (bijv. gemfibrozil, clopidogrel). Dosisverlaging van Erleada op basis van verdraagbaarheid dient echter te worden overwogen (zie rubriek 4.2). Zwakke of matige remmers van CYP2C8 hebben naar verwachting geen invloed op de blootstelling aan apalutamide.

Geneesmiddelen die CYP3A4 remmen

CYP3A4 speelt een rol bij de eliminatie van apalutamide en bij de vorming van de actieve metaboliet ervan. In een geneesmiddelinteractiestudie nam de C_{max} van apalutamide met 22% af, terwijl de AUC vergelijkbaar was na gelijktijdige toediening van Erleada als een eenmalige dosis van 240 mg met itraconazol (sterke CYP3A4-remmer). Voor de actieve delen (som van apalutamide plus de voor potentie gecorrigeerde actieve metaboliet) nam de C_{max} met 22% af, terwijl de AUC opnieuw vergelijkbaar was. Er is geen initiële dosisaanpassing nodig wanneer Erleada gelijktijdig wordt toegediend met een sterke remmer van CYP3A4 (bijv. ketoconazol, ritonavir, claritromycine). Dosisverlaging van Erleada dient echter te worden overwogen op basis van verdraagbaarheid (zie rubriek 4.2). Zwakke of matige remmers van CYP3A4 hebben naar verwachting geen invloed op de blootstelling aan apalutamide.

Geneesmiddelen die CYP3A4 of CYP2C8 induceren

De effecten van CYP3A4- of CYP2C8-inductoren op de farmacokinetiek van apalutamide zijn niet *in vivo* geëvalueerd. Op basis van de resultaten van de geneesmiddelinteractiestudie met een sterke CYP3A4-remmer of een sterke CYP2C8-remmer zullen inductoren van CYP3A4 of CYP2C8 naar verwachting geen klinisch relevante effecten hebben op de farmacokinetiek van apalutamide en de actieve delen. Daarom is er geen aanpassing van de dosis nodig als Erleada gelijktijdig wordt toegediend met inductoren van CYP3A4 of CYP2C8.

Vermogen van apalutamide om de blootstelling aan andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Apalutamide is een krachtige enzyminductor en verhoogt de synthese van veel enzymen en transporteiwitten. Daarom wordt interactie verwacht met veel algemeen gebruikte geneesmiddelen die substraten zijn voor enzymen of transporteiwitten. De verlaging in plasmaconcentraties kan aanzienlijk zijn en leiden tot verlies of vermindering van klinisch effect. Er is ook een risico van verhoogde vorming van actieve metabolieten.

Enzymen die geneesmiddelen metaboliseren

In-vitro-onderzoeken toonden aan dat apalutamide en N-desmethylapalutamide matige tot sterke CYP3A4- en CYP2B6-inductoren zijn, evenals matige remmers van CYP2B6 en CYP2C8, en zwakke remmers van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4. Apalutamide en N-desmethylapalutamide hebben bij therapeutisch relevante concentraties geen invloed op CYP1A2 en CYP2D6. Het effect van apalutamide op CYP2B6-substraten is niet *in vivo* geëvalueerd en het netto effect is op dit moment niet bekend. Als substraten van CYP2B6 (bijv. efavirenz) met Erleada worden toegediend, dient regelmatig gecontroleerd te worden op bijwerkingen en dient verlies van werkzaamheid van het substraat te worden geëvalueerd. Dosisaanpassing van het substraat kan nodig zijn om optimale plasmaspiegels te behouden.

Bij de mens is Erleada een sterke inductor van CYP3A4 en CYP2C19 en een zwakke inductor van CYP2C9. In een geneesmiddelinteractieonderzoek met gebruikmaking van een cocktailbenadering leidde gelijktijdige toediening van Erleada met eenmalige orale doses van gevoelige CYP-substraten tot een afname in de AUC van 92% voor midazolam (CYP3A4-substraat), een afname in de AUC van 85% voor omeprazol (CYP2C19-substraat) en een afname in de AUC van 46% voor S-warfarine (CYP2C9-substraat). Erleada veroorzaakte geen klinisch betekenisvolle veranderingen in de blootstelling aan het CYP2C8-substraat. Gelijktijdig gebruik van Erleada met geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (bijv. darunavir, felodipine, midazolam, simvastatine), CYP2C19 (bijv. diazepam, omeprazol) of CYP2C9 (bijv. warfarine, fenytoïne) kan leiden tot lagere blootstelling aan deze geneesmiddelen. Substitutie van deze geneesmiddelen, waar mogelijk, wordt aanbevolen of verlies aan werkzaamheid dient te worden geëvalueerd als het gebruik van het geneesmiddel wordt voortgezet. Bij gebruik samen met warfarine dient de INR tijdens behandeling met Erleada regelmatig gecontroleerd te worden.

Inductie van CYP3A4 door apalutamide duidt erop dat UDP-glucuronosyltransferase (UGT) ook geïnduceerd kan worden via activering van de nucleaire pregnaan-X-receptor (PXR). Gelijktijdige toediening van Erleada met geneesmiddelen die substraten zijn voor UGT (bijv. levothyroxine, valproïnezuur), kan leiden tot lagere blootstelling aan deze geneesmiddelen. Als substraten voor UGT tegelijk met Erleada worden toegediend, dient verlies van werkzaamheid van het substraat te worden geëvalueerd. Dosisaanpassing van het substraat kan nodig zijn om optimale plasmaspiegels te behouden.

Geneesmiddeltransporteiwitten

Apalutamide bleek in de kliniek een zwakke inductor van P-glycoproteïne (P-gp), borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) en organisch-aniontransportpolypeptide 1B1 (OATP1B1) te zijn. Een geneesmiddelinteractieonderzoek met gebruikmaking van een cocktailbenadering toonde aan dat gelijktijdige toediening van Erleada met eenmalige orale doses van gevoelige transporteiwitsubstraten leidde tot een afname in de AUC van 30% voor fexofenadine (P-gp-substraat) en een afname in de AUC van 41% voor rosuvastatine (BCRP/OATP1B1-substraat), maar geen invloed had op de C_{max} . Gelijktijdig gebruik van Erleada met geneesmiddelen die substraten zijn voor P-gp (bijv. colchicine, dabigatranetexilaat, digoxine), BCRP of OATP1B1 (bijv. lapatinib, methotrexaat, rosuvastatine, repaglinide) kan leiden tot lagere blootstelling aan deze geneesmiddelen. Als substraten voor P-gp, BCRP of OATP1B1 tegelijk met Erleada worden toegediend, dient verlies van werkzaamheid van het substraat te worden geëvalueerd. Dosisaanpassing kan nodig zijn om een optimale plasmaspiegel te behouden.

Op basis van *in-vitro*-gegevens kan remming van organisch-kationtransporteiwit 2 (OCT2), organisch-aniontransporteiwit 3 (OAT3) en *multidrug and toxin extrusions* (MATE's) door apalutamide en de N-desmethylmetabooliet niet worden uitgesloten. Er werd *in vitro* geen remming van organisch-aniontransporteiwit 1 (OAT1) waargenomen.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Aangezien androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, dient het gelijktijdige gebruik van Erleada met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen induceren, zoals antiaritmica van klasse IA (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadon, moxifloxacine, antipsychotica (bijv. haloperidol) enz., zorgvuldig geëvalueerd te worden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Het is niet bekend of apalutamide, dan wel metabolieten ervan, in sperma aanwezig zijn. Erleada kan schadelijk zijn voor een zich ontwikkelende foetus. Bij patiënten die geslachtsgemeenschap hebben met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, dient tijdens de behandeling met Erleada en gedurende 3 maanden na de laatste dosis Erleada een condoom te worden gebruikt samen met een ander zeer doeltreffend anticonceptiemiddel.

Zwangerschap

Erleada is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.3). Op grond van het werkingsmechanisme kan Erleada bij toediening tijdens de zwangerschap schade aan de foetus veroorzaken. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Erleada bij zwangere vrouwen. Er zijn geen reproductieonderzoeken bij dieren uitgevoerd met Erleada.

Borstvoeding

Het is niet bekend of apalutamide/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Erleada mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Op basis van dieronderzoek blijkt dat Erleada de vruchtbaarheid kan verminderen bij vruchtbare mannen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Erleada heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn echter insulden gemeld bij patiënten die Erleada gebruikten. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over dit risico met betrekking tot het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid (30%), huiduitslag (24% alle graden samen en 5% graad 3 of 4), gewichtsafname (16%), artralgie (16%) en val (16%). Andere belangrijke bijwerkingen zijn onder meer fracturen (12%) en hypothyroïdie (8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, zijn hieronder vermeld naar frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die in klinische studies zijn vastgesteld

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking en frequentie
Endocriene aandoeningen	vaak: hypothyroïdie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vaak: hypercholesterolemie vaak: hypertriglyceridemie
Zenuwstelselaandoeningen	soms: insult (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen	niet bekend: QT-verlenging (zie de rubriek 4.4 en 4.5)
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer vaak: huiduitslag** vaak: pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	zeer vaak: breuk ⁺ zeer vaak: artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak: vermoeidheid
Onderzoeken	zeer vaak: gewicht verlaagd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	zeer vaak: val

* Omvat hypothyroïdie, thyroïdstimulerend hormoon in bloed verhoogd, thyroxine verlaagd, auto-immuunthyroïditis, vrij thyroxine verlaagd, tri-jodothyronine verlaagd

** Zie 'Huiduitslag' onder 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen'.

⁺ Omvat ribfractuur, lendenwervelbreuk, ruggenmergcompressiebreuk, wervelkolomfractuur, voetbreuk, heupbreuk, opperarmbeenbreuk, borstwervelbreuk, bovenste ledemaatbreuk, gebroken heiligbeen, handbreuk, os pubis fractuur, heupkrombreuk, enkelbreuk, compressiebreuk, ribkraakbeenfractuur, aangezichtsbotbreuk, onderste ledemaatbreuk, osteoporotische fractuur, polsbreuk, avulsiefractuur, kuitbeenbreuk, gebroken staartbeen, gebroken bekken, spaakbeenbreuk, borstbeenbreuk, stressfractuur, traumatische breuk, halswervelbreuk, femurhalsfractuur, scheenbeenbreuk. Zie hieronder.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Huiduitslag

Met Erleada geassocieerde huiduitslag werd het vaakst beschreven als maculair of maculopapulair. Huiduitslag omvatte rash, rash maculo-papulair, rash gegeneraliseerd, urticaria, rash pruritus, rash vlekkelig, conjunctivitis, erythema multiforme, rash papulair, huidexfoliatie, genitale rash, rash erythemateus, stomatitis, geneesmiddelen-eruptie, mondulceratie, pustuleuze rash, blaas, papel, pemfigoïd, huiderosie en rash vesiculair. Bijwerkingen met huiduitslag werden gemeld bij 24% van de met Erleada behandelde patiënten. Huiduitslag van graad 3 (gedefinieerd als > 30% van het lichaamsoppervlak [BSA] bedekkend) werd bij behandeling met Erleada gemeld bij 5,2% van de patiënten.

Het mediane aantal dagen tot de eerste manifestatie van huiduitslag was 82 dagen, met een spreiding van 1 tot 994 dagen. Bij 81% van de patiënten verdween de rash na een mediane periode van 60 dagen. Gebruikte geneesmiddelen waren onder meer topische corticosteroïden, systemische corticosteroïden en orale antihistaminica. Bij patiënten met huiduitslag vond dosisonderbreking plaats bij 28% en dosisverlaging bij 12% (zie rubriek 4.2). Huiduitslag trad opnieuw op bij ongeveer de helft van de patiënten die opnieuw werden blootgesteld. Huiduitslag leidde tot stopzetting van de behandeling met Erleada bij 9% van de patiënten met huiduitslag.

Vallen en breuken

In studie ARN-509-003 werden breuken gemeld bij 11,7% van de met Erleada behandelde patiënten en bij 6,5% van de met placebo behandelde patiënten. In beide behandelingsgroepen had zich bij de helft van de patiënten een val voorgedaan binnen 7 dagen vóór de breuk. Vallen werden gemeld bij 15,6% van de met Erleada behandelde patiënten tegenover 9,0% van de met placebo behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

Hypothyroidie

Hypothyroidie werd gemeld bij 8,1% van de met Erleada behandelde patiënten en bij 2,0% van de patiënten behandeld met placebo, gebaseerd op bepalingen van thyroïdstimulerend hormoon (TSH) om de 4 maanden. Er waren geen bijwerkingen van graad 3 of 4. Hypothyroidie trad op bij 28% van de patiënten die reeds schildklierhormoonvervangings therapie kregen in de Erleada-groep en bij 5,9% van die patiënten in de placebogroep. Bij patiënten die geen schildklierhormoonvervangings therapie kregen, trad hypothyroidie op bij 5,7% van de met Erleada behandelde patiënten en bij 0,8% van de met placebo behandelde patiënten. Wanneer klinisch aangewezen, dient schildklierhormoonvervangings therapie ingesteld te worden of moet de dosis worden aangepast (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagg.be)

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum bekend voor een overdosering van apalutamide. In geval van een overdosering dient de toediening van Erleada te worden gestopt en dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden uitgevoerd totdat de klinische toxiciteit is afgenomen of verdwenen. Bijwerkingen in het geval van overdosering zijn nog niet waargenomen, maar naar verwachting zullen dergelijke reacties lijken op de in rubriek 4.8 vermelde bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Endocriene therapie, antiandrogenen, ATC-code: L02BB05

Werkingsmechanisme

Apalutamide is een oraal toegediende, selectieve remmer van de androgeenreceptor (AR) die direct aan het ligandbindende domein van de AR bindt. Apalutamide voorkomt nucleaire translocatie van de AR, remt DNA-binding, verhindert de door de AR gemedieerde transcriptie en heeft geen agonistische werking op de androgeenreceptor. Behandeling met apalutamide verlaagt de tumorcelproliferatie en verhoogt de apoptose, wat leidt tot krachtige antitumoractiviteit. Een belangrijke metaboliet, N-desmethylapalutamide, vertoonde een derde van de activiteit *in vitro* van apalutamide.

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van 240 mg apalutamide eenmaal daags op het QTc-interval werd beoordeeld in een open-label, ongecontroleerde, multicentrische, eenarmige, op QT gerichte studie bij 45 patiënten met CRPC. In de *steady state* was de maximale gemiddelde verandering in QTcF t.o.v. *baseline* 12,4 ms (tweezijdige 90% bovenste BI: 16,0 ms). Een analyse van de relatie tussen blootstelling en QT wees op een concentratieafhankelijke toename van de QTcF voor apalutamide en de actieve metaboliet ervan.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

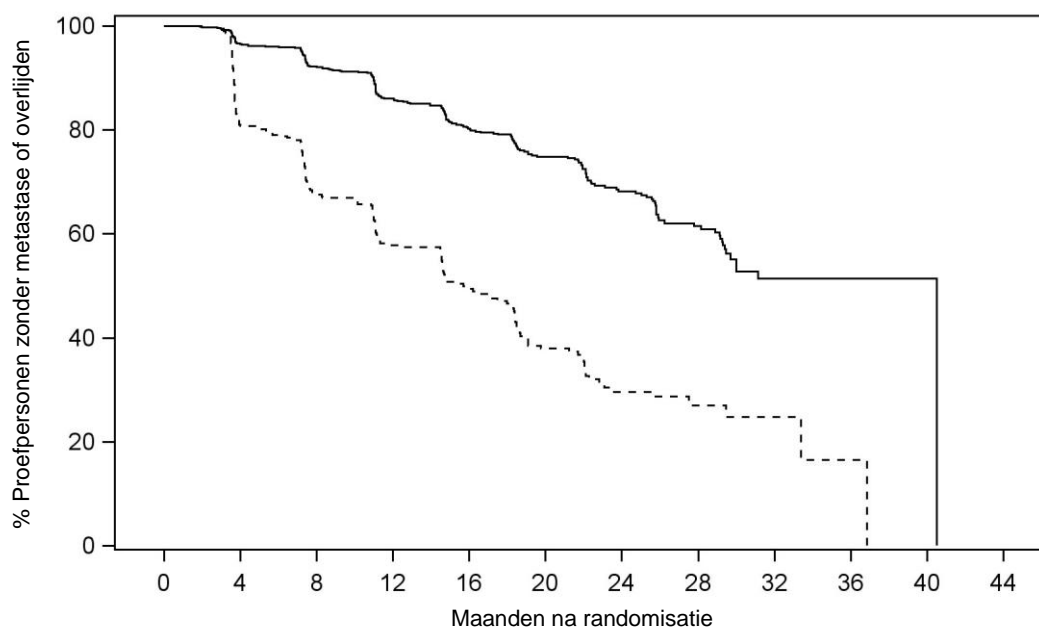
In een multicentrische, dubbelblinde klinische studie (onderzoek ARN-509 003) werden in totaal 1207 proefpersonen met NM CRPC 2:1 gerandomiseerd naar orale behandeling met apalutamide in een dosis van 240 mg eenmaal daags in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) (chemische castratie of eerdere chirurgische castratie) of placebo met ADT. Geïnccludeerde proefpersonen hadden een verdubbelingstijd van prostaatspecifiek antigeen (PSADT) van ≤ 10 maanden, wat werd beschouwd als een hoog risico op dreigende gemetastaseerde ziekte en prostaatkankerspecifiek overlijden. Alle proefpersonen die niet chirurgisch gecastreerd waren, kregen gedurende het onderzoek continu ADT. De PSA-resultaten werden geblindeerd en werden niet gebruikt voor stopzetting van de behandeling. Beide groepen gerandomiseerde proefpersonen dienden de behandeling voort te zetten tot ziekteprogressie, bepaald door geblindeerde centrale beoordeling van beeldvormend onderzoek (*blinded central imaging review*, BICR), instelling van een nieuwe behandeling, onaanvaardbare toxiciteit of terugtrekking.

De volgende demografische gegevens van patiënten en ziektekenmerken op *baseline* waren tussen de behandelingsgroepen in evenwicht. De mediane leeftijd was 74 jaar (spreiding 48-97) en 26% van de proefpersonen was 80 jaar of ouder. De raciale verdeling was 66% blank, 5,6% zwart, 12% Aziatisch en 0,2% overig. 77% van de proefpersonen in beide behandelingsgroepen had eerdere chirurgie of radiotherapie van de prostaat ondergaan. De meeste proefpersonen hadden een Gleason-score van 7 of hoger (81%). 15% van de proefpersonen had bekkenlymfeklieren van < 2 cm tijdens inclusie. 73% van de proefpersonen kreeg eerder een behandeling met een antiandrogeen van de eerste generatie; 69% van de proefpersonen kreeg bicalutamide en 10% van de proefpersonen kreeg flutamide. Van alle geïnccludeerde proefpersonen werd door middel van geblindeerde centrale beoordeling van beeldvormend onderzoek bevestigd dat ze niet-gemetastaseerde ziekte hadden en dat ze bij opname in het onderzoek een *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) *performance status score* van 0 of 1 hadden.

Metastasevrije overleving (*metastasis-free survival*: MFS) was het primaire eindpunt, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de tijd van het eerste bewijs door middel van BICR bevestigde metastasen op afstand in bot of weke delen of overlijden ongeacht de oorzaak, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed. Behandeling met Erleada verbeterde de MFS significant. Erleada verlaagde het relatieve risico van metastasen op afstand of overlijden met 70% in vergelijking met placebo (HR = 0,30; 95%-BI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). De mediane MFS was 41 maanden voor Erleada en 16 maanden voor placebo (zie figuur 1). Er werd een consistente verbetering in de MFS waargenomen

met Erleada in alle van tevoren gespecificeerde subgroepen betreffende leeftijd, ras, werelddeel, nodale status, eerder aantal hormonale behandelingen, PSA op *baseline*, PSA-verdubbelingstijd, ECOG-status op *baseline* en gebruik van botbeschermende middelen.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor metastasevrije overleving (MFS) in onderzoek ARN-509-003



Proefpersonen die risico lopen

Placebo	401	299	229	160	104	62	36	15	7	1	0	0
Apalutamide	806	727	671	531	412	293	189	105	39	18	3	0
			-----	Placebo	-----	Apalutamide						

De met Erleada en ADT behandelde proefpersonen vertoonden een significante verbetering ten opzichte van degenen die alleen met ADT werden behandeld voor de volgende secundaire eindpunten: tijd tot metastasering (HR = 0,28; 95-BI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), progressievrije overleving (*progression-free survival*: PFS) (HR = 0,30; 95%-BI: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$); tijd tot symptomatische progressie (HR = 0,45; 95%-BI: 0,32; 0,63; $p < 0,0001$); en er was een tendens tot verbetering van de totale overleving (*overall survival*: OS) (HR = 0,70; 95%-BI: 0,47; 1,04; $p = 0,0742$).

Tijd tot symptomatische progressie was gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de ontwikkeling van een botgerelateerd *event*, pijn of symptomen waarvoor instelling van een nieuwe systemische antitumortherapie nodig was, of locoregionale progressie van de tumor waarvoor radiatie of chirurgie nodig was. Hoewel het totale aantal *events* klein was, was het verschil tussen de twee armen groot genoeg om statistische significantie te bereiken. In de apalutamidearm ontwikkelden 64 proefpersonen (7,9%) symptomatische progressie, tegenover 63 (16%) in de placeboarm, met een *hazard ratio* van 0,447 (95%-BI: 0,315; 0,634), hetgeen voldeed aan de van tevoren bepaalde grens voor significantie voor O'Brien Fleming type werkzaamheid, $p < 0,00008$. De mediane tijd tot symptomatische progressie werd in geen van de behandelgroepen bereikt.

In de apalutamidearm overleden 62 (7,7%) proefpersonen, tegenover 42 (10,5%) proefpersonen in de placeboarm. De mediane overleving in de apalutamidearm werd niet bereikt, tegenover 39,03 maanden met een 95% BI van (39,03, NE) in de placeboarm. Statistische significantie in de algehele overleving werd niet bereikt bij de van tevoren gespecificeerde interimanalyse.

Overleving na eerste progressie (PFS-2, gedefinieerd als de tijd tot ziekteprogressie na de eerstvolgende therapie of tot overlijden) was langer voor proefpersonen die met Erleada werden behandeld in vergelijking met degenen die placebo kregen (HR = 0,489; 95%-BI: 0,361; 0,662; $p < 0,0001$).

Er werden tussen proefpersonen die Erleada naast ADT kregen en placebo met ADT geen statistisch significante verschillen waargenomen in de verandering ten opzichte van de *baseline*-analyse van de *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P) voor de totale score of een van de subschalen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Erleada in alle subgroepen van pediatrische patiënten met gevorderde prostaatkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na herhaalde eenmaaldaagse dosering nam de blootstelling aan apalutamide (C_{\max} en oppervlak onder de concentratiecurve [*area under the concentration curve*: AUC]) op dosisevenredige wijze toe binnen het dosisbereik van 30 tot 480 mg. Na toediening van 240 mg eenmaal daags werd na 4 weken een *steady state* van apalutamide bereikt en was de gemiddelde accumulatieverhouding ongeveer 5-voudig ten opzichte van een eenmalige dosis. In de *steady state* waren de gemiddelde (CV%) waarden van C_{\max} en AUC voor apalutamide respectievelijk 6 $\mu\text{g/ml}$ (28%) en 100 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ (32%). Dagelijkse schommelingen in plasmaconcentraties van apalutamide waren laag, met een gemiddelde piek-dalverhouding van 1,63. Bij herhaalde dosering werd een toename van de schijnbare klaring (CL/F) waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van inductie van het eigen metabolisme van apalutamide.

In de *steady state* waren de gemiddelde (CV%) waarden van C_{\max} en AUC voor de belangrijkste actieve metaboliet, N-desmethylapalutamide, respectievelijk 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18%) en 124 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ (19%). N-desmethylapalutamide wordt gekenmerkt door een vlak concentratie-tijdprofiel in de *steady state*, met een gemiddelde piek-dalverhouding van 1,27. De gemiddelde (CV%) verhouding tussen de AUC's van de metaboliet en het oorspronkelijke geneesmiddel voor N-desmethylapalutamide was na herhaalde dosering ongeveer 1,3 (21%). Op basis van systemische blootstelling, relatieve potentie en farmacokinetische eigenschappen droeg N-desmethylapalutamide waarschijnlijk bij aan de klinische activiteit van apalutamide.

Absorptie

Na orale toediening was de mediane tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie (t_{\max}) 2 uur (spreiding: 1 tot 5 uur). De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 100%, wat aangeeft dat apalutamide na orale toediening volledig wordt geabsorbeerd.

Toediening van apalutamide aan gezonde proefpersonen in nuchtere toestand en met een vetrijke maaltijd leidde niet tot klinisch relevante veranderingen in de C_{\max} en AUC. De mediane tijd tot het bereiken van t_{\max} werd met voedsel ongeveer 2 uur vertraagd (zie rubriek 4.2).

Apalutamide is onder relevante fysiologische pH-omstandigheden niet ioniseerbaar en daarom hebben zuurverlagende middelen (bijv. protonpompremmers, H_2 -receptorantagonisten, antacida) naar verwachting geen invloed op de oplosbaarheid en biologische beschikbaarheid van apalutamide.

In vitro zijn apalutamide en de N-desmethylmetaboliet ervan substraten voor P-gp. Omdat apalutamide na orale toediening volledig wordt geabsorbeerd, beperkt P-gp de absorptie van apalutamide niet en heeft de remming of inductie van P-gp naar verwachting derhalve geen invloed op de biologische beschikbaarheid van apalutamide.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare distributievolume van apalutamide in de *steady state* is ongeveer 276 l. Het distributievolume van apalutamide is groter dan het totale volume aan lichaamswater, wat duidt op uitgebreide extravasculaire distributie.

Apalutamide en N-desmethylapalutamide worden voor respectievelijk 96% en 95% gebonden aan plasma-eiwitten en binden voornamelijk aan serumalbumine, zonder concentratieafhankelijkheid.

Biotransformatie

Na eenmalige orale toediening van 240 mg ¹⁴C-gelabeld apalutamide waren apalutamide, de actieve metaboliet N-desmethylapalutamide en een inactieve carbonzuurmetaboliet verantwoordelijk voor het merendeel van de ¹⁴C-radioactiviteit in plasma, waarbij ze respectievelijk 45%, 44% en 3% van de totale ¹⁴C-AUC uitmaakten.

Metabolisering is de voornaamste eliminatieroute van apalutamide. Het wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2C8 en CYP3A4, waarbij N-desmethylapalutamide wordt gevormd. Apalutamide en N-desmethylapalutamide worden verder door carboxylesterase gemetaboliseerd tot de inactieve carbonzuurmetaboliet. De bijdrage van CYP2C8 en CYP3A4 aan het metabolisme van apalutamide wordt geschat op respectievelijk 58% en 13% na een eenmalige dosis, maar de bijdrage zal naar verwachting veranderen in de *steady state* als gevolg van inductie van CYP3A4 door apalutamide na herhaalde dosering.

Eliminatie

Apalutamide, voornamelijk in de vorm van metabolieten, wordt hoofdzakelijk via de urine geëlimineerd. Na een eenmalige orale toediening van radioactief gelabeld apalutamide werd 89% van de radioactiviteit teruggevonden tot 70 dagen na toediening: 65% werd aangetroffen in de urine (1,2% van de dosis als onveranderd apalutamide en 2,7% als N-desmethylapalutamide) en 24% werd aangetroffen in de ontlasting (1,5% van de dosis als onveranderd apalutamide en 2% als N-desmethylapalutamide).

De CL/F van apalutamide is 1,3 l/u na eenmalige dosering en neemt na eenmaaldaagse dosering toe tot 2,0 l/u in de *steady state*. De gemiddelde effectieve halfwaardetijd van apalutamide bij patiënten is in de *steady state* ongeveer 3 dagen.

In-vitro-gegevens geven aan dat apalutamide en de N-desmethylmetaboliet geen substraten zijn voor BCRP, OATP1B1 of OATP1B3.

Speciale populaties

De effecten van nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie, leeftijd, ras en andere extrinsieke factoren op de farmacokinetiek van apalutamide worden hieronder samengevat.

Nierinsufficiëntie

Er is geen specifiek onderzoek naar apalutamide bij nierinsufficiëntie uitgevoerd. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse met gebruikmaking van gegevens uit klinische studies bij proefpersonen met castratieresistente prostaatkanker (CRPC) en gezonde proefpersonen werd geen significant verschil in systemische blootstelling waargenomen bij proefpersonen met reeds bestaande lichte tot matige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [*estimated glomerular filtration rate*: eGFR] tussen 30 en 89 ml/min/1,73 m²; N = 585) in vergelijking met proefpersonen met normale nierfunctie op *baseline* (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; N = 372). Het potentiële effect van ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte (eGFR ≤ 29 ml/min/1,73 m²) is niet vastgesteld vanwege onvoldoende gegevens.

Leverinsufficiëntie

In een specifiek onderzoek naar leverinsufficiëntie werd de systemische blootstelling aan apalutamide en N-desmethylapalutamide vergeleken tussen proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie op *baseline* (N = 8, Child-Pugh-klasse A, gemiddelde score = 5,3) of matige leverinsufficiëntie (N = 8, Child-Pugh-klasse B, gemiddelde score = 7,6) en gezonde controles met een normale leverfunctie (N = 8). Na een eenmalige orale dosis van 240 mg apalutamide was de verhouding tussen de geometrische gemiddelden (*geometric mean ratio*: GMR) in vergelijking met gezonde controleproefpersonen 95% voor de AUC en 102% voor de C_{max} van apalutamide bij proefpersonen met een lichte insufficiëntie, en was de GMR 113% voor de AUC en 104% voor de C_{max} van apalutamide bij proefpersonen met een matige insufficiëntie. Er zijn geen klinische en farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C).

Etniciteit en ras

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse waren er geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van apalutamide tussen blanke (van Kaukasische of Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst; N = 761), zwarte (van Afrikaanse of Afro-Amerikaanse afkomst; N = 71), Aziatische (niet-Japans; N = 58) en Japanse (N = 58) personen.

Leeftijd

Farmacokinetische populatieanalyses lieten zien dat leeftijd (spreiding: 18 tot 94 jaar) geen klinisch betekenisvolle invloed op de farmacokinetiek van apalutamide heeft.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Apalutamide was negatief voor genotoxiciteit in een standaardset van *in-vitro*- en *in-vivo*-testen. Er zijn geen langdurige dierstudies uitgevoerd om het carcinogene vermogen van apalutamide na te gaan.

De vruchtbaarheid bij mannen wordt waarschijnlijk verminderd door behandeling met apalutamide, op basis van bevindingen van toxicologische studies met herhaalde toediening die overeenkwamen met de farmacologische activiteit van apalutamide. In toxicologische studies met herhaalde toediening bij mannelijke ratten en honden werden atrofie, aspermie/hypospermie, degeneratie en/of hyperplasie of hypertrofie in het voortplantingsstelsel waargenomen bij doses die overeenkomen met blootstellingen die ongeveer gelijk zijn aan blootstelling bij de mens op basis van de AUC.

In een vruchtbaarheidsstudie bij mannelijke ratten werden een afname waargenomen in spermaconcentratie en -motiliteit, copulatie- en fertiliteitscijfers (na paring met onbehandelde vrouwtjes) samen met verlaagde gewichten van de secundaire geslachtsklieren en de epididymis na 4 weken van toediening in doses overeenkomend met blootstellingen die ongeveer gelijk zijn aan blootstelling bij de mens op basis van de AUC. De effecten op mannelijke ratten waren 8 weken na de laatste toediening van apalutamide omkeerbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Colloïdaal watervrij silica
Croscarmellose-natrium
Hydroxypropylmethylcellulose-acetaatsuccinaat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Microkristallijne cellulose (gesilicifieerd)

Filmomhulling

IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide geel (E172)
Macrogol
Polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd)
Talk
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte, ondoorzichtige hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) fles met een kindveilige polypropyleen (PP) sluiting. Elke fles bevat 120 filmomhulde tabletten en in totaal 6 g silicagel droogmiddel.

Blisterverpakking van PVC-PCTFE-folie met een aluminium doordrukfolie verzegeld in een wallet.

- Elke doos voor 28 dagen bevat 112 filmomhulde tabletten in 4 kartonnen wallets met elk 28 filmomhulde tabletten.
- Elke doos voor 30 dagen bevat 120 filmomhulde tabletten in 5 kartonnen wallets met elk 24 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.