

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Erleada[®], 60 mg, film tablete

INN: apalutamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 60 mg apalutamida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta (tableta).

Bledo žućkasto-zelene do sivkasto-zelene duguljaste film tablete (dužine 16,7 mm i širine 8,7 mm), sa utisnutom oznakom "AR 60" sa jedne strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Erleada je indikovano:

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

4.2. Doziranje i način primene

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

Doziranje

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

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

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

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

Posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

Za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega nije neophodna nikakva korekcija doze.

Oprez je potreban kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega budući da apalutamid nije ispitivan u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 5.2). Ako je terapija započeta, pacijente treba pratiti da se uoči eventualna pojava neželjenih reakcija navedenih u odeljku 4.8 i dozu onda smanjiti u skladu sa uputstvima navedenim u odeljku 4.2 Doziranje i način primene.

Oštećenje funkcije jetre

Za pacijente sa sasvim blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nije neophodna nikakva korekcija doze (Child-Pugh klase A i B).

Lek Erleada se ne preporučuje pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre jer nema podataka za ovu populaciju pacijenata, a apalutamid se eliminiše prvenstveno preko jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema nikakvih relevantnih razloga za primenu apalutamida u pedijatrijskoj populaciji.

Način primene

Oralna upotreba.

Tablete treba progutati cele, a mogu se uzimati sa hranom ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Trudnice, ili žene koje bi mogle biti trudne (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Epileptični napad

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

U dva randomizovana klinička ispitivanja (SPARTAN i TITAN), pojava epileptičnih napada zabeležena je kod 0,4% pacijenata koji su primali apalutamid i kod 0,2% pacijenata lečenih placebom. U ovim ispitivanjima nisu bili uključeni pacijenti sa istorijom epileptičnih napada ili faktora koji predisponiraju pojavu epileptičnih napada.

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

Padovi i prelomi

Kod pacijenata koji su primali apalutamid dolazilo je do padova i preloma (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pregledati da se utvrdi prisustvo preloma i rizik od padova pre nego što se uvede lek Erleada, a

ovo praćenje treba nastaviti i zbrinjavati u skladu sa utvrđenim terapijskim smernicama i uzeti u obzir primenu lekova namenjenih kostima.

Ishemijska bolest srca

Ishemijska bolest srca, uključujući događaje koji dovode do smrti, zabeležena je kod pacijenata lečenih apalutamidom (videti odeljak 4.8). Većina pacijenata je imala faktore rizika za srčana oboljenja. Pacijente treba pratiti kako bi se uočili znaci i simptomi ishemijske bolesti srca dok zbrinjavanje kardiovaskularnih faktora rizika, kao što su hipertenzija, dijabetes ili dislipidemija, treba optimizovati na osnovu standardne prakse lečenja.

Istovremena upotreba drugih lekova

Apalutamid je snažni induktor enzima i može da dovede do gubitka efikasnosti mnogih lekova koji se često koriste (videti odeljak 4.5). Prema tome, kada se započinje terapija apalutamidom treba pažljivo pregledati sve lekove koje pacijent istovremeno koristi. Istovremenu upotrebu apalutamida sa lekovima koji su osetljivi supstrati mnogih metabolizujućih enzima ili transportera (videti odeljak 4.5) po pravilu treba izbegavati ako je njihovo terapijsko dejstvo od velikog značaja za pacijenta, i ako se podešavanje doze ne može lako obaviti na osnovu praćenja efikasnosti ili koncentracija u plazmi.

Treba izbegavati i istovremenu primenu apalutamida sa varfarinom ili antikoagulansima kumarinskog tipa. Ako se lek Erleada primenjuje istovremeno sa nekim antikoagulansom koji se metabolizuje preko CYP2C9 (kao što su varfarin ili acenokumarol), potrebno je uvesti dodatno praćenje Internacionalnog normalizovnog odnosa (INR) (videti odeljak 4.5).

Nedavna kardiovaskularna bolest

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

Terapija za deprivaciju androgena može da produži QT interval

Kod pacijenata sa istorijom faktora rizika za produžetak QT intervala i kod pacijenata koji primaju istovremeno lekove koji mogu da produže QT interval (videti odeljak 4.5), pre nego što uvedu lek Erleada, lekari treba da procene odnos koristi i rizika uključujući i potencijal za Torsade de pointes.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Eliminacija apalutamida i formiranje njegovog aktivnog metabolita, N-desmetil apalutamida, odvija se posredstvom CYP2C8 i CYP3A4 u istoj meri, u stanju ravnoteže. Ne očekuju se nikakve klinički značajne promene u njihovoj sveukupnoj izloženosti kao rezultat interakcije leka sa inhibitorima ili induktorima CYP2C8 ili CYP3A4. Apalutamid je induktor enzima i transportera, i može da dovede do povećane eliminacije mnogih lekova koji se inače često koriste.

Potencijal drugih lekova da utiču na izloženost apalutamidu

Lekovi koji inhibiraju CYP2C8

CYP2C8 igra ulogu u eliminaciji apalutamida i formiranju njegovog aktivnog metabolita. U ispitivanju interakcija između lekova, vrednost C_{max} apalutamida opala je za 21% dok je vrednost PIK povećana

za 68% posle istovremene primene jedne doze apalutamida 240 mg sa gemfibrozilom (snažni inhibitor CYP2C8). Za ove aktivne kombinacije (zbir apalutamida plus aktivni metabolit podešen za jačinu), C_{max} opada za 21% dok vrednost PIK raste za 45%. Nije potrebno nikakvo inicijalno podešavanje doze kada se lek Erleada daje istovremeno sa snažnim inhibitorom CYP2C8 (npr., gemfibrozil, klopidogrel) međutim, treba razmisliti o eventualnom smanjenju doze leka Erleada kada se radi o podnošenju (videti odeljak 4.2). Ne očekuje se da blagi ili umereni inhibitori CYP2C8 utiču na izloženost apalutamidu.

Lekovi koji inhibiraju CYP3A4

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

Lekovi koji indukuju CYP3A4 ili CYP2C8

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

Potencijal apalutamida da utiče na izloženost drugim lekovima

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

Enzimi koji metabolizuju lekove

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

Kod ljudi, apalutamid je snažan induktor CYP3A4 i CYP2C19, i slab induktor CYP2C9. U ispitivanjima lek-lek interakcija primenom pristupa „koktela“, istovremena primena apalutamida sa pojedinačnim oralnim dozama osetljivih supstrata CYP dovela je do smanjenja vrednosti PIK od 92% za midazolam (supstrat CYP3A4), smanjenja vrednosti PIK od 85% za omeprazol (supstrat CYP2C19), i 46% za S-varfarin (supstrat CYP2C9). Apalutamid nije izazvao klinički relevantne promene u izloženosti supstratu CYP2C8. Istovremena primena leka Erleada sa lekovima koji se primarno metabolizuju pomoću CYP3A4 (npr., darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (npr., dijazepam, omeprazol), ili CYP2C9 (npr., varfarin, fenitoin) može da dovede do niže izloženosti ovim lekovima. Kad god je moguće, predlaže se zamena za ove lekove, ili treba obaviti procenu gubitka efikasnosti ako se nastavi sa istim lekovima. Ako se daje uz varfarin, INR treba pratiti tokom terapije lekom Erleada.

Indukcija CYP3A4 apalutamidom ukazuje na to da i UDP-glukuronosil transferaza (UGT) može da se indukuje aktivacijom receptora X za pregnan u jedru (PXR). Istovremena primena leka Erleada sa

lekovima koji su supstrati UGT (npr., levotiroksin, valproinska kiselina) može da dovede do niže izloženosti ovim lekovima. Kada se supstrati UGT daju istovremeno sa lekom Erleada, potrebno je obaviti procenu gubitka efikasnosti supstrata, pa je možda potrebna korekcija doze supstrata da se održe optimalne koncentracije u plazmi.

Transporteri lekova

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

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

GnRH Analog

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

Lekovi koji produžavaju QT interval

Budući da terapija deprivacijom androgena može da produži QT interval, potrebno je aktivno procenjivati istovremenu upotrebu leka Erleade sa lekovima za koje se zna da mogu da produže QT interval ili lekovima koji su u stanju da izazovu *torsade de pointes* kao što su antiaritmici grupe IA (npr., kinidin, disopiramid) ili grupe III (npr., amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici (npr. haloperidol), itd. (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija rađena su samo na odraslima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Nije poznato da li su apalutamid ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Lek Erleada može da škodi fetusu u razvoju. Potrebno je da pacijenti koji imaju polne odnose sa ženama u reproduktivnom periodu koriste kondom uz još jednu visoko efikasnu metodu kontracepcije tokom terapije i još 3 meseca nakon što prime poslednju dozu leka Erleada.

Trudnoća

Lek Erleada je kontraindikovana kod trudnica ili žena koje bi mogle biti trudne (videti odeljak 4.3). Na osnovu svog mehanizma dejstva, lek Erleada može da naškodi fetusu tokom trudnoće. Nema podataka o primeni leka Erleada kod trudnica. Reproductivna ispitivanja na životinjama nisu rađena sa lekom Erleada.

Dojenje

Nije poznato da li se apalutamid/njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po odojce. Lek Erleada je kontraindikovan tokom dojenja.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Erleada nema nikakav ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, kod nekih pacijenata koji su uzimali lek Erleada zabeležena je pojava konvulzija. Pacijente treba upozoriti na ovaj rizik kada se radi o upravljanju vozilima i mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažeti prikaz profila bezbednosti

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima navedene su dole po kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definišu se na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana od težih ka lakšim.

Tabela 1: Neželjene reakcije identifikovane u kliničkim ispitivanjima

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija i učestalost
Endokrini poremećaji	često: hipotireoidizam*
Poremećaji metabolizma i ishrane	često: hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija
Poremećaji nervnog sistema	često: disgezija povremeno: napadi [#] (videti odeljak 4.4)
Kardiološki poremećaji	često: ishemijska bolest srca [§] nepoznate učestalosti: produženi QT interval (videti odeljke 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	veoma često: naleti crvenila, hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često: diareja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	veoma često: kožni osip**
	često: pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	veoma često: prelom ⁺ , artralgiya
	često: mišićni spazam
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma često: zamor
Ispitivanja	veoma često: smanjenje telesne mase
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	veoma često: padovi

*Uključuje hipotireoidizam, skok nivoa hormona za stimulaciju tiroidee u krvi, smanjenje tiroksina, autoimuni tiroiditis, smanjenje slobodnog tiroksina, smanjenje tri-jodotironina

#Uključuje ugrize jezika

**Videti pod "Kožni osip" pod "Opis odabranih neželjenih reakcija"

+Uključuje frakture rebara, lumbarnih pršljenova, spinalne kompresivne prelome, frakture kičme, frakture stopala, kuka, humerusa, frakture torakalnih pršljenova, prelome gornjih ekstremiteta, frakture pubisa, acetabuluma, skočnog zgloba, kompresivne prelome, frakture kostalne hrskavice, kostiju lica, donjih ekstremiteta, osteoporotične frakture, frakture zglobova, avulzione prelome, frakture fibule, prelomi kockice (repne) kosti, frakture karlice, radijusa, sternuma, stresne prelome (zbog premora), traumatske prelome, frakture cervikalnih pršljenova, frakture vrata butne kosti, prelom tibije. Videti u nastavku teksta.

§ Uključuje anginu pektoris, nestabilnu anginu, infarkt miokarda, akutni infarkt miokarda, okluziju koronarne arterije, stenozu koronarne arterije, akutni koronarni sindrom, ateroskleroza koronarne arterije, abnormalni rezultat testa srčanog opterećenja, povećan troponin, ishemijska miokarda

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kožni osip

Kožni osip koji se dovodi u vezu sa apalutamidom najčešće se opisuje kao makularni ili makulopapularni. Pojam kožni osip uključuje osip, makulopapularni osip, generalizovani osip, urtikariju, pruritični osip, makularni osip, konjunktivitis, eritemu multiforme, papularnu osip, ekfolijaciju kože, genitalni osip, eritematozni osip, stomatitis, medikamentozni egzantemi (erupcije), ulceracije u ustima, pustularni osip, plikovi, papule, pemfigoid, erozije kože, deramtitis i vezikularni osip. Neželjene reakcije na koži zabeležene su kod 26% pacijenata lečenih apalutamidom. Kožni osip gradusa 3 (definiše se da pokriva > 30% površine tela [BSA]) zabeležene su kod 6% pacijenata lečenih apalutamidom.

Prosečan broj dana do početka pojave kožnog osipa bio je 83 dana. Osip se povukao kod 78% pacijenata, a medijana vremena do povlačenja iznosila je 78 dana. Lekovi koji su korišćeni za ove namene bili su topikalni kortikosteroidi, oralni anti-histaminici i 19% pacijenata je primalo sistemske kortikosteroide. Od pacijenata kod kojih se pojavio kožni osip, kod 28% je obustavljeno davanje leka, a kod 14% je smanjena doza (videti odeljak 4.2). Kožni osip se ponovo pojavio kod 59% pacijenata koji kod kojih je obustavljeno davanje leka. Kožni osip je doveo do potpune obustave terapije apalutamidom kod 7% pacijenata kod kojih se pojavio kožni osip.

Padovi i prelomi

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

Ishemijska bolest srca

U randomizovanom ispitivanju (SPARTAN) kod pacijenata sa nmCRPC, ishemijska bolest srca zabeležena je kod 4% pacijenata lečenih apalutamidom i kod 3% pacijenata lečenih placebo. U randomizovanom ispitivanju (TITAN) kod pacijenata sa mHSPC, ishemijska bolest srca zabeležena je kod 4% pacijenata lečenih apalutamidom i kod 2% pacijenata lečenih placebo. U toku SPARTAN i TITAN ispitivanja, 6 pacijenata (0,5%) lečenih apalutamidom i 2 pacijenta (0,2%) lečena placebo umrla su od ishemijske bolesti srca (videti odeljak 4.4).

Hipotireoidizam

Hipotireoidizam je prijavljen kod 8% pacijenata lečenih apalutamidom i 2% pacijenata koji su primali placebo na osnovu procena nivoa hormona za stimulaciju tiroidee (TSH) rađenih na svaka 4 meseca. Nije bilo neželjenih događaja gradusa 3 ili 4. Hipotireoidizam je zabeležen kod 30% pacijenata koji su već primali supstitucionu terapiju za tiroideu u grupi koja je primala apalutamid i kod 3% pacijenata

koji su primali placebo. Među pacijentima koji nisu primali supstitucionu terapiju za tiroideu, hipotiroidizam je zabeležen kod 7% pacijenata lečenih apalutamidom i 2% pacijenata koji su primali placebo. Kada je to klinički indikovano, treba uvesti supstitucionu terapiju za tiroideu ili njenu dozu podesiti (videti odeljak 4.5).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Endokrinološka terapija; antiandrogeni

ATC šifra: L02BB05

Mehanizam dejstva

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

Elektrofiziologija srca

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

Klinička efikasnost i bezbednost

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

TITAN: Metastatski hormon-zavisni karcinom prostate (mHSPC)

TITAN je bilo randomizovano, duplo slepo, placebo kontrolisano, multinacionalno, multicentrično kliničko ispitivanje u kome je 1052 pacijenta sa mHSPC bilo randomizovano (1:1) tako da primaju ili apalutamid oralno u dozi od 240 mg jednom dnevno (N = 525) ili placebo jednom dnevno (N = 527). Zahtevano je bilo da svi pacijenti imaju najmanje jednu metastazu na kostima na Technetium 99m skeneru kostiju. Pacijenti su isključivani ukoliko je mesto metastaze bilo ograničeno na ili limfne čvorove ili unutrašnje organe (npr. jetru ili pluća). Svi pacijenti u TITAN ispitivanju su dobijali konkomitantni GnRH analog ili su imali prethodno bilateralnu orhiektomiju. Približno 11% pacijenata bilo je prethodno lečeno docetakselom (maksimum od 6 ciklusa, poslednja doza ≤ 2 meseca pre randomizacije i održavali su odgovor pre randomizacije). Kriterijumi za isključenje su uključivali poznate metastaze na mozgu; prethodnu terapiju sa drugom sledećom generacijom anti-androgena (npr, enzalutamid), CYP17 inhibitora (npr, abirateron acetat), imunoterapiju (npr, sipuleucel-T), radiofarmaceutske agense ili ostale terapije carcinoma prostate; ili istoriju napada ili stanja koja mogu predisponirati napade. Pacijenti su stratifikovani na osnovu Glisonovog skora prilikom dijagnostikovanja, prethodne upotrebe docetaksela i regiona u svetu. Za ispitivanje su bili podobni i pacijenti sa visokim i sa niskim volumenom mHSPC. Bolest visokog volumena je bila definisana kao ili metastaze unutrašnjih organa i najmanje jedna lezija na kostima ili najmanje četiri lezije na kostima, sa najmanje jednom lezijom izvan kičmenog stuba ili karlice. Bolest niskog volumena je bila definisana kao prisustvo lezije(a) koje ne ispunjavaju definiciju bolesti visokog volumena.

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

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

Tabela 2: Sažetak Rezultata Efikasnosti – Populacija pacijenata sa mHSPC-om predviđena za lečenje (TITAN)

Krajnji cilj	Erleada N=525	Placebo N=527
Sveukupno preživljavanje		
Smrt (%)	83 (16%)	117 (22%)
Medijana, meseci (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (95% CI) ^a	0.671 (0.507, 0.890)	
p-vrednost ^b	0.0053	
Preživljavanje bez radiografske progresije		
Progresija bolesti ili smrt (%)	134 (26%)	231 (44%)
Medijana, meseci (95% CI)	NE (NE, NE)	22.08 (18.46, 32.92)
Hazard ratio (95% CI) ^a	0.484 (0.391, 0.600)	
p-vrednost ^b	<.0001	

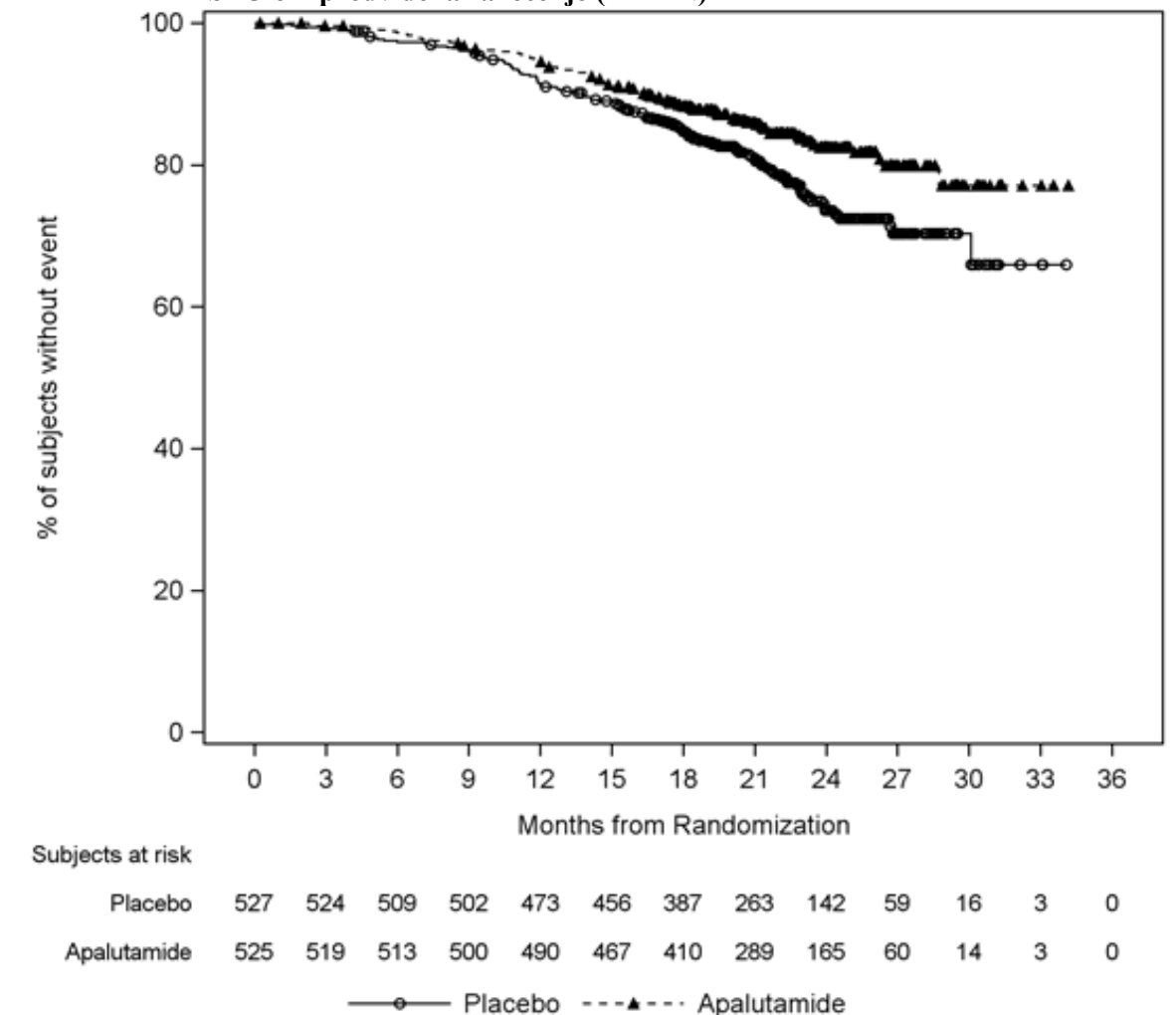
^a Hazard ratio je iz stratifikovanog modela proporcionalnih hazarda. Hazard ratio <1 je u korist aktivne terapije

^b p-vrednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog po Glisonovom skor prilikom dijagnostike (≤ 7 vs. >7), Region (NA/EU u odnosu na Ostale zemlje) i Prethodne upotrebe docetaksela (Da u odnosu na Ne).

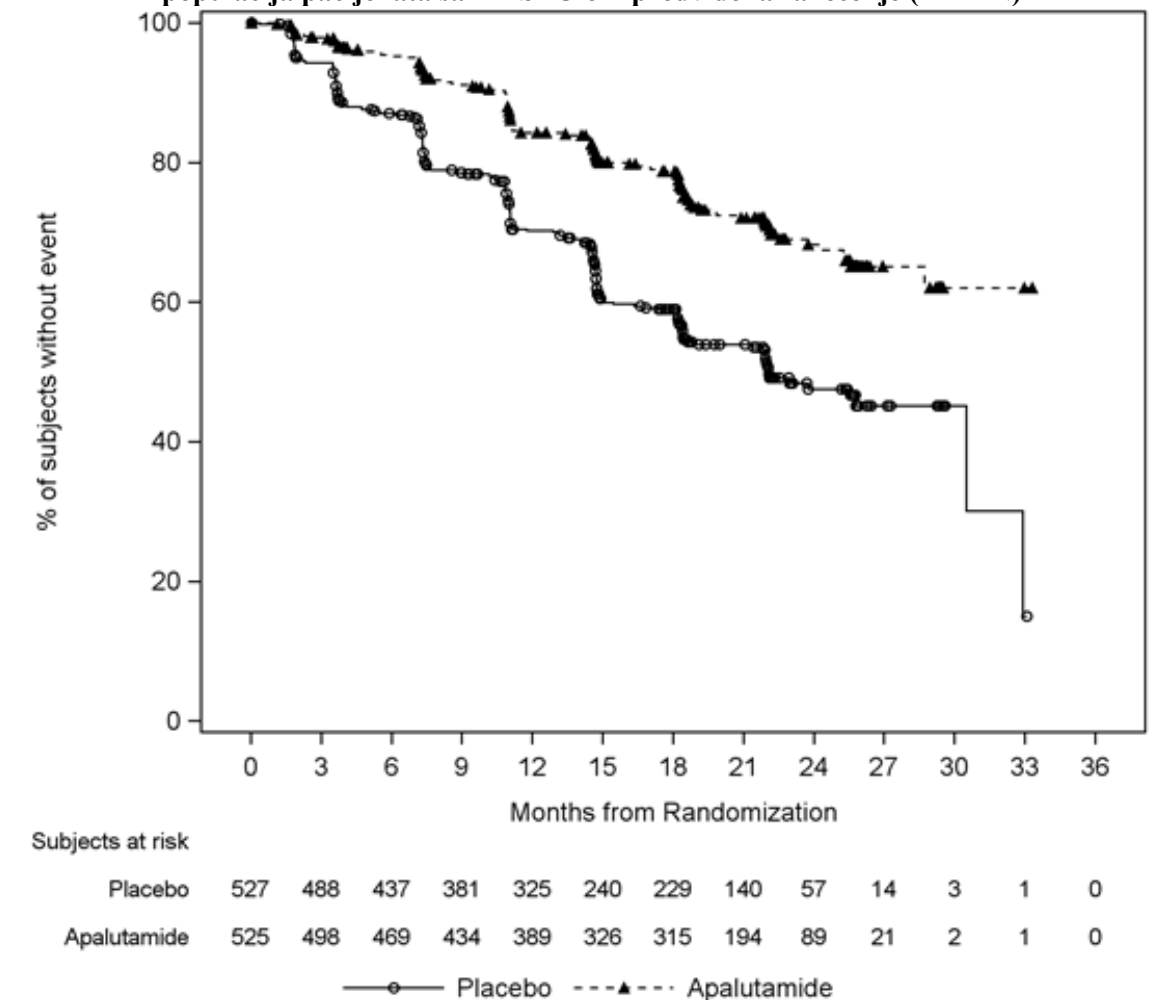
NE= ne može se proceniti

Statistički značajno poboljšanje u OS i rPFS je pokazano kod pacijenata randomizovanih tako da primaju lek Erleada u poređenju sa pacijentima randomizovanim da primaju placebo. Konzistentno poboljšanje rPFS je zabeleženo u podgrupama pacijenata uključujući bolesti visokog ili niskog volumena, prethodne upotrebe docetaksela (da ili ne), godina (< 65, ≥65, ili ≥75 godina), početna vrednost PSA iznad medijane (da ili ne), i broja lezija na kostima (≤10 ili >10).

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



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



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

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

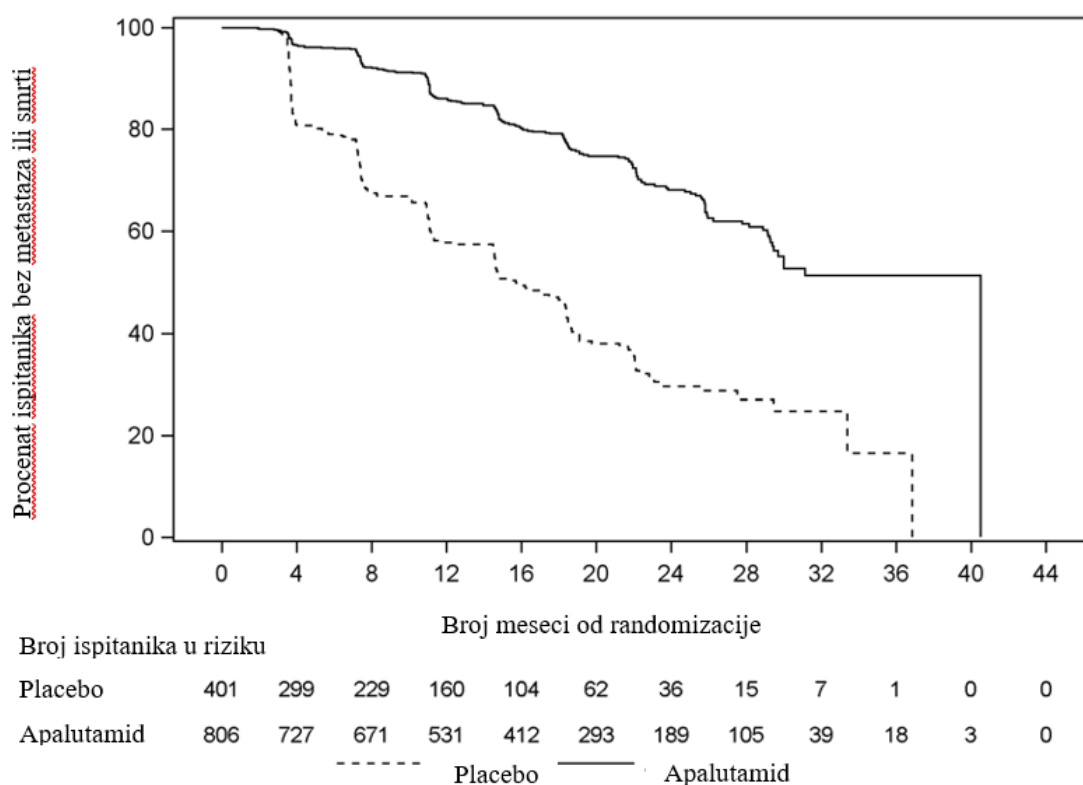
Ukupno 1207 ispitanika sa NM-CRPC randomizovano je u odnosu 2:1 da primaju ili apalutamid oralno u dozi od 240 mg jednom dnevno u kombinaciji sa terapijom za deprivaciju androgena (ADT) (medikamentozna kastracija ili prethodna hirurška kastracija) ili placebo sa ADT u jednom multicentričnom, dvostruko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

Terapijske grupe pacijenata bile su usklađene po demografskim karakteristikama i karakteristikama bolesti na početku ispitivanja. Prosečna starost iznosila je 74 godine (raspon 48-97), a 26% ispitanika imalo je 80 ili više godina. Rasna distribucija je bila sledeća: Ljudi bele rase 66%, crne rase 5,6%, azijske 12%, i 0,2% ostalih. U obe terapijske grupe 77% bilo je prethodno podvrgnuto hirurškoj ili zračnoj terapiji prostate. Većina ispitanika imala je Glisonov skor 7 ili veći (81%). Na ulasku u kliničko ispitivanje 15% ispitanika imalo je pelvične limfne čvorove < 2 cm. Prethodnu terapiju prvom

generacijom anti-androgena primalo je 73% ispitanika; 69% ispitanika primalo je bikalutamid i 10% ispitanika je primalo flutamid. Kod svih ispitanika centralni radiolog (BICR) je potvrdio odsustvo metastaza, a na ulasku u kliničko ispitivanje svi su imali performans status 0 ili 1 po kriterijumima Istočne saradničke grupe za onkologiju (ECOG PS).

Primarni cilj bilo je preživljavanje bez metastaza (MFS), a definisano je kao vreme od randomizacije do pojave prvih dokaza (BICR) o pojavi udaljenih metastaza kostiju ili mekog tkiva, ili smrti nezavisno od uzroka, šta god da se desi prvo. Terapija lekom Erleada značajno je produžila MFS. Lek Erleada je smanjio relativni rizik od udaljenih metastaza ili smrti za 70% u poređenju sa placeboom (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Medijana MFS za lek Erleada iznosila je 41 mesec, a 16 meseci za placebo (videti Sliku 1. Dosledno poboljšanje MFS sa lekom Erleada zabeleženo je u svim prethodno utvrđenim podgrupama uključujući godine starosti, rasu, region sveta, status limfnih čvorova, prethodni broj hormonskih terapija, početnu vrednost PSA, vreme dupliranja PSA, početni status ECOG i upotrebu lekova koji štede koštane strukture.

Slika 1: Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez metastaza (MFS) u ispitivanju ARN-509-003



Ispitanici lečeni lekom Erleada i ADT pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na one koji su primali samo ADT kada se radi o sledećim sekundarnim ciljevima: vremenu do pojave metastaza (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), preživljavanju bez progresije bolesti (PFS) (HR = 0,30; 95% CI: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$); vremenu do simptomatske progresije (HR = 0,45; 95% CI: 0,32; 0,63; $p < 0,0001$); i trendu sveukupnog preživljavanja (OS) (HR = 0,70; 95% CI: 0,47; 1,04; $p = 0,0742$).

Vreme do simptomatske progresije definiše se kao vreme od randomizacije do razvoja događaja povezanog sa koštanim sistemom, bola/simptoma koji iziskuju uvođenje nove sistemske anti-kancerske terapije, ili loko-regionalne progresije tumora koja iziskuje zračenje/hiruršku intervenciju. Iako je sveukupni broj događaja bio mali, razlika između dve grupe je bila dovoljno velika da dostigne nivo statističke značajnosti. U grupi koja je primala apalutamid 64 (7.9%) ispitanika je razvilo simptomatsku progresiju, u poređenju sa 63 (16%) u grupi koja je primala placebo, odnosno koeficijent hazard ratio je bio 0,447 (95% CI: 0,315; 0,634), čime je dostignuta granica efikasnosti O'Brien Fleming-ovog tipa

za značajnost na nivou $p < 0,00008$. Ni u jednoj terapijskoj grupi nije dostignuto srednje vreme do sistematske progresije.

U grupi koja je primala apalutamid, umrlo je 62 (7.7%) ispitanika u poređenju sa 42 (10.5%) umrla ispitanika u grupi koja je primala placebo. Medijana preživljavanja za grupu koja je primala apalutamid nije dostignuta, u poređenju sa 39,03 meseci uz 95% CI (39,03, NE) za grupu koja je primala placebo. Statistička značajnost nije dostignuta za sveukupno preživljavanje na prethodno utvrđenoj preliminarnoj analizi.

Preživljavanje posle progresije (PFS-2, definiše se kao vreme do prve progresije posle prve naredne terapije ili smrti) bilo je duže za ispitanike koji su primali lek Erleada u poređenju sa onima koji su primali placebo (HR = 0,489; 95%CI: 0,361;0,662; $p < 0,0001$).

Nisu zabeležene statistički značajne razlike u promenama od početnih vrednosti Funkcionalne procene terapije prostate (FACT-P) za ukupni skor ili ma koju od pod-skala između ispitanika kojima je lek Erleada dodat na ADT u poređenju sa onima koji su uz ADT primali placebo.

Pedijatrijska populacija

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

5.2. Farmakokinetički podaci

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

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

Resorpcija

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

Davanje apalutamida zdravim ispitanicima našte i uz obrok sa visokim sadržajem masti nije dovodilo do bilo kakvih klinički relevantnih promena u vrednostima C_{max} i PIK. Medijana vremena do postizanja t_{max} bila je duža za oko 2 sata kada je lek uziman sa hranom (videti odeljak 4.2).

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

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

Distribucija

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

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

Biotransformacija

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

Metabolizam je glavni put eliminacije apalutamida. On se metabolizuje primarno pomoću CYP2C8 i CYP3A4 da formira N-desmetil apalutamid. Apalutamid i N-desmetil apalutamid se dalje metabolizuju do neaktivnog metabolita karboksilne kiseline pomoću karboksilesteraze. Procenjuje se da je posle jedne oralne doze apalutamida doprinos CYP2C8 i CYP3A4 u metabolizmu apalutamida bude 58%, odnosno 13%, ali se očekuje i da se ovaj nivo doprinosa promeni u stanju ravnoteže zbog indukcije CYP3A4 apalutamidom posle ponavljanih doza.

Eliminacija

Apalutamid, uglavnom u obliku metabolita, eliminiše se primarno urinom. Posle jedne oralne primene radioaktivno obeleženog apalutamida, 89% radioaktivnosti izbacuje se 70 dana posle uzimanja doze: 65% se izbacuje urinom (1,2% doze kao neizmenjeni apalutamid i 2,7% kao N-desmetil apalutamid), a 24% se izbacuje fecesom (1,5% doze kao neizmenjeni apalutamid i 2% kao N-desmetil apalutamid).

Prividni klirens (CL/F) peroralno primenjenog apalutamida iznosi 1,3 L/h posle jedne doze, a raste do 2,0 L/h u stanju ravnoteže posle uzimanja leka jednom dnevno. Srednje efektivno poluvreme eliminacije apalutamida kod pacijenata iznosi oko 3 dana u stanju ravnoteže.

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

Posebne populacije

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

Oštećenje funkcije bubrega

Nije sprovedeno posebno kliničko ispitivanje fokusirano na oštećenje funkcije bubrega. Na osnovu analize populacione farmakokinetike korišćenjem podataka iz kliničkih ispitivanja kod ispitanika sa kancerom prostate rezistentnim na kastraciju (CRPC) i zdravim ispitanicima, nije zabeležena značajna razlika u sistemske izloženosti apalutamidu između ispitanika koji su već imali blago do umereno oštećenje funkcije bubrega (procenjena brzina glomerulske filtracije [eGFR] između 30 i 89 mL/min/1,73 m² N=585) i onih koji su na početku imali normalnu funkciju bubrega (eGFR > 90 mL/min/1,73 m² N=372). Potencijalno dejstvo težeg ili terminalnog oštećenja funkcije bubrega (eGFR < 29 mL/min/1,73 m²) nije utvrđeno zbog nedovoljnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

U posebnom ispitivanju fokusiranom na oštećenju funkcije jetre upoređena je sistemska izloženost apalutamidu i N-desmetil apalutamidu kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre (N=8, Child-Pugh klasa A, srednji skor = 5,3) ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (N=8, Child-Pugh klasa B, srednji skor = 7,6) u poređenju sa zdravim kontrolama sa normalnom funkcijom jetre (N=8). Po primeni jedne oralne doze od 240 mg apalutamida, srednji geometrijski koeficijent (GMR) za PIK apalutamida kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije iznosio je 95% dok je za C_{max} bio 102%; GMR za PIK i

C_{max} apalutamida kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije iznosio je 113%, odnosno 104%, u poređenju sa zdravim ispitanicima koji su služili kao kontrola. Klinički i farmakokinetički podaci za apalutamid nisu dostupni za ispitanike sa težim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C).

Etnička pripadnost i rasa

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

Starost

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U standardnoj grupi *in vitro* i *in vivo* testova pokazano je da apalutamid nije genotoksičan. Nisu sprovedena dugotrajna klinička ispitivanja na životinjama u cilju procene karcinogenog potencijala apalutamida.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Tabletno jezgro:

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Kroskarmeloza-natrijum
Hipromelozaacetatsukcinat
Magnezijum-stearat
Celuloza, mikrokristalna
Celuloza, mikrokristalna (silikonizovana)

Film (obloga) tablete:

Gvožđe-oksidi, crni
Gvožđe-oksidi, žuti
Makrogol/polietilenglikol
Polivinilalkohol (parcijalno hidrolizovan)
Talk
Titan-dioksid

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Pakovanje za 30 dana terapije:

Unutrašnje pakovanje leka je PVC-PCTFE blister sa aluminijumskom folijom koji sadrži 24 film tablete.

Blister se nalazi u kartonskom omotu u obliku novčanika.

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

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD

Omladinskih brigada 88B, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-04003-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 23.12.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2023.