

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

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 17 mm i širine 9 mm), sa utisnutom oznakom „AR 60“ sa jedne strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Erleada je indikovao:

- za terapiju ne-metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju (engl. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*, 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 (engl. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, 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 pojedinačna dnevna doza primenjena oralno.

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

Ako se 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 neophodno prilagođavanje doze (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje 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 blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre na početku lečenja nije potrebno prilagođavanje 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 kako bi se osigurala primena celokupne propisane doze. Tablete ne treba drobiti ni deliti. Tablete se mogu uzimati sa hranom ili bez hrane.

Uzimanje leka Erleada sa negaziranim napitkom ili kašastom hranom

Za pacijente koji ne mogu da progutaju cele tablete, lek Erleada se može dispergovati u negaziranoj vodi a zatim pomešati sa negaziranim napitkom ili kašastom hranom – sokom od pomorandže, zelenim čajem, kašicom od jabuke, tečnim jogurtom ili dodatnom vodom, na sledeći način:

1. Staviti celu propisanu dozu leka Erleada u čašu. Nemojte drobiti ni lomiti tablete.
2. Dodati približno 20 ml (4 kafene kašike) negazirane vode, kako bi tablete bile potpuno potopljene u vodi.
3. Sačekati 2 minuta da se tablete potpuno raspadnu i disperguju, a zatim promešati smešu.
4. Dodati 30 ml (6 kafenih ili 2 supene kašike) negaziranog napitka ili kašaste hrane - soka od pomorandže, zelenog čaja, kašice od jabuke, tečnog jogurta ili dodatne vode i promešati.
5. Dobijenu smešu odmah progutati.
6. Isprati čašu sa dovoljno vode (sipajte dovoljno vode) da bi se osigurala primena cele doze i odmah je popiti.
7. Lek pomešan sa napitkom ili hranom se ne sme čuvati za kasniju primenu.

Primena putem nazogastrične sonde za hranjenje

Lek Erleada se može primeniti i putem nazogastrične sonde (NG sonde) za hranjenje, prečnika 8 Fr (engl. *French*, jedinica veličine/prečnika sonde) ili većeg, na sledeći način:

1. Staviti celu propisanu dozu leka Erleada u telo šprica (koristiti špric od najmanje 50 ml) i uvući 20 ml negazirane vode u špric.
2. Sačekati 10 minuta, a zatim snažno protresti da bi se sadržaj u potpunosti dispergovao.
3. Odmah primeniti putem nazogastrične sonde za hranjenje.

4. Ponovo napuniti špric negaziranom vodom i primeniti. Ponavljati postupak sve dok u špricu ili sondi za hranjenje više ne bude ostataka tablete.

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 koji u anamnezi imaju epileptične napade ili druge predisponirajuće faktore 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 dve randomizovane kliničke studije (SPARTAN i TITAN), pojava epileptičnih napada zabeležena je kod 0,6% pacijenata koji su primali apalutamid i kod 0,2% pacijenata lečenih placebom. U ovim studijama nisu bili uključeni pacijenti sa epileptičnim napadima ili faktorima koji predisponiraju pojavu epileptičnih napada u anamnezi.

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 lečiti u skladu sa utvrđenim terapijskim smernicama i uzeti u obzir primenu lekova namenjenih kostima.

Ishemijska bolest srca i ishemijski cerebrovaskularni poremećaji

Ishemijska bolest srca i ishemijski cerebrovaskularni poremećaji, uključujući događaje koji dovode do smrti, zabeleženi su kod pacijenata lečenih apalutamidom (videti odeljak 4.8). Većina pacijenata je imala faktore rizika za srčana oboljenja/cerebrovaskularnu ishemijsku bolest. Pacijente treba pratiti kako bi se uočili znaci i simptomi ishemijske bolesti srca i ishemijskih cerebrovaskularnih poremećaja. Lečenje 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 metaboličkih enzima ili transportera (videti odeljak 4.5) po pravilu treba izbegavati ako je njihovo terapijsko dejstvo od velikog značaja za pacijenta, i ako se prilagođavanje 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 metaboliše preko CYP2C9 (kao što su varfarin ili acenokumarol), potrebno je uvesti dodatno praćenje Internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalised Ratio*, INR) (videti odeljak 4.5).

Nedavna kardiovaskularna bolest

Pacijenti sa klinički relevantnom kardiovaskularnom bolešću u prethodnih 6 meseci, uključujući tešku/nestabilnu anginu, infarkt miokarda, simptomatsku kongestivnu srčanu insuficijenciju, arterijski ili venski tromboembolijski događaj (npr. plućna embolija, cerebrovaskularni događaj uključujući i tranzitorni ishemijski atak), ili klinički značajne ventrikularne aritmije bili su isključeni iz kliničkih studija. Prema tome, bezbednost apalutamida kod ovih pacijenata nije utvrđena. Ukoliko se lek Erleada propiše, pacijente sa klinički relevantnom kardiovaskularnom bolešću treba pratiti zbog faktora 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 faktorima rizika za produžetak QT intervala u anamnezi 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*.

Teške neželjene reakcije na koži (SCARs)

Prijave teških neželjenih reakcija na koži (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs) zabeleženih u postmarketinškom periodu, uključujući reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i *Stevens Johnson*-ov sindrom / toksičnu epidermalnu nekrolizu (SJS/TEN) koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom, bile su povezane s lečenjem lekom Erleada (videti odeljak 4.8).

Pacijente treba savetovati o znacima i simptomima koji ukazuju na DRESS ili SJS/TEN. Ako se ti simptomi uoče, potrebno je odmah obustaviti primenu leka Erleada, a pacijenti treba da potraže hitnu medicinsku pomoć.

Lek Erleada se ne sme ponovno uvoditi pacijentima kod koji se razvio DRESS ili SJS/TEN bilo kada tokom uzimanja leka Erleada, te je potrebno uzeti u obzir lečenje drugom terapijom.

Intersticijalna bolest pluća (ILD)

Kod pacijenata lečenih apalutamidom zabeleženi su slučajevi intersticijalne bolesti pluća (engl. *interstitial lung disease*, ILD), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. U slučaju akutnog početka i/ili neobjašnjivog pogoršanja pulmonarnih simptoma, terapiju apalutamidom treba obustaviti dok se ne sprovede dalje ispitivanje navedenih simptoma. Ako se dijagnostikuje ILD, treba prekinuti primenu apalutamida i započeti odgovarajuću terapiju prema potrebi (videti odeljak 4.8).

Pomoćne supstance

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

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 ima ulogu u eliminaciji apalutamida i formiranju njegovog aktivnog metabolita. U studiji lek-lek interakcija, vrednost $C_{\max}$ apalutamida se smanjila za 21% dok je vrednost AUC povećana za 68% posle istovremene primene pojedinačne doze apalutamida od 240 mg sa gemfibrozilom (snažni inhibitor CYP2C8). Za ove aktivne supstance (zbir apalutamida i aktivnog metabolita prilagođenog jačini), vrednost $C_{\max}$ se smanjila za 21% dok vrednost se AUC povećala za 45%. Nije potrebno inicijalno prilagođavanje doze kada se lek Erleada daje istovremeno sa snažnim inhibitorom CYP2C8 (npr., gemfibrozil, klopidozrel) međutim, treba uzeti u obzir eventualno smanjenje doze leka Erleada u zavisnosti od podnošljivosti (videti odeljak 4.2). Ne očekuje se da blagi ili umereni inhibitori CYP2C8 utiču na izloženost apalutamidu.

Lekovi koji inhibiraju CYP3A4

CYP3A4 ima ulogu u eliminaciji apalutamida i u stvaranju njegovog aktivnog metabolita. U studijama lek-lek interakcija, vrednost $C_{\max}$ apalutamida smanjena je za 22%, dok je vrednost AUC ostala približno ista nakon istovremene primene pojedinačne doze od 240 mg leka Erleada sa itraconazolom (snažni inhibitor CYP3A4). Za ove aktivne supstance (zbir apalutamida i aktivnog metabolita prilagođenog jačini), vrednost $C_{\max}$ se smanjila za 22% dok vrednost AUC ostaje nepromenjena. Nije potrebno inicijalno prilagođavanje doze kada se lek Erleada daje istovremeno sa snažnim inhibitorom CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir, klaritromicin), ali treba uzeti u obzir eventualno smanjenje doze leka Erleada u zavisnosti od podnošljivosti (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 studija lek-lek interakcija 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 metabolita, pa nije potrebno prilagođavanje doze kada se lek Erleada daje istovremeno sa induktorima CYP3A4 ili CYP2C8.

Potencijalno dejstvo apalutamida na izloženost drugim lekovima

Apalutamid je snažni induktor enzima i povećava 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 povećanog stvaranja metabolita.

Enzimi koji metabolišu 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 značajnim 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 biti potrebno prilagođavanje doze supstrata da bi se održale optimalne koncentracije u plazmi.

Kod ljudi, apalutamid je snažan induktor CYP3A4 i CYP2C19, i slab induktor CYP2C9. U studijama lek-lek interakcija primenom pristupa „koktela“, istovremena primena apalutamida sa pojedinačnim oralnim dozama osetljivih supstrata CYP dovođila je do smanjenja vrednosti AUC od 92% za midazolam (supstrat CYP3A4), smanjenja vrednosti AUC 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 metabolisu pomoću CYP3A4 (npr. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (npr. diazepam, omeprazol), ili CYP2C9 (npr. varfarin, fenitoin) može da dovede do manje 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, vrednost INR treba pratiti tokom terapije lekom Erleada.

Indukcija CYP3A4 apalutamidom ukazuje na to da i UDP-glukuronozil-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 smanjene izloženosti ovim lekovima. Kada se supstrati UGT daju istovremeno sa lekom Erleada, potrebno je obaviti procenu gubitka efikasnosti supstrata, pa je možda potrebno prilagođavanje 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 kancera dojke (BCRP), i polipeptida 1B1 koji je organski transporter anjona (OATP1B1). U studijama lek-lek interakcija primenom pristupa „koktela“, pokazano je da istovremena primena apalutamida sa pojedinačnim oralnim dozama osetljivih supstrata transportera dovodi do smanjenja vrednosti AUC 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 smanjene izloženosti 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 potrebno prilagođavanje 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 (engl. *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 leuprorelin acetat (GnRH analog), istovremena primena sa apalutamidom nije imala očigledan efekat na izloženost leuprorelinu u stanju ravnoteže.

Lekovi koji produžavaju QT interval

Budući da terapija deprivacijom androgena može da produži QT interval, potrebno je pažljivo 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. hinidin, dizopiramid) ili grupe III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici (npr. haloperidol), itd. (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija rađene 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 semenoj tečnosti. Lek Erleada može imati štetan uticaj na razvoj fetusa. 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 reproduktivnih studija sprovedenih na životinjama i na osnovu svog mehanizma dejstva, lek Erleada može imati štetan uticaj na fetus i dovesti do prekida trudnoće kada se primenjuje kod trudnica. Nema podataka o primeni leka Erleada kod trudnica.

Dojenje

Nije poznato da li se apalutamid/njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po odojče. Lek Erleada se ne sme primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Na osnovu studija sprovedenih na životinjama, lek Erleada može da smanji 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 povezanim sa upravljanjem vozilima i rukovanjem mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažeti prikaz profila bezbednosti

Najčešće neželjene reakcije su umor (26%), osip na koži (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%), smanjen apetit (11%) i hipotireoidizam (8%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim studijama i/ili nakon stavljanja leka u promet navedene su u nastavku prema 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 ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija i učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	često: neutropenija
	nepoznato: agranulocitoza
Endokrini poremećaji	često: hipotireoidizam ^a
Poremećaji metabolizma i ishrane	veoma često: smanjen apetit

	često: hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija
Poremećaji nervnog sistema	često: disgeuzija, ishemijski cerebrovaskularni poremećaji ^b
	povremeno: epileptični napadi ^c (videti odeljak 4.4), sindrom nemirnih nogu
Kardiološki poremećaji	često: ishemijska bolest srca ^d
	nepoznato: produženi QT interval (videti odeljke 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	veoma često: naleti crvenila, hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	nepoznato: intersticijalna bolest pluća ^e
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često: dijareja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	veoma često: osip na koži ^f
	često: pruritus, alopecija
	nepoznato: reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^e , <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza (SJS/TEN) ^e , lihenoidna erupcija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	veoma često: prelom ^g , artralgija
	često: mišićni spazam
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma često: umor
Ispitivanja	veoma često: smanjenje telesne mase
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	veoma često: padovi

^a Uključuje hipotireoidizam, povećanje vrednosti tireostimulišućeg hormona u krvi, smanjenje vrednosti tiroksina, autoimuni tireoiditis, smanjenje vrednosti slobodnog tiroksina, smanjenje vrednosti trijodtironina.

^b Uključuje tranzitorni ishemijski atak, cerebrovaskularni događaj, cerebrovaskularni poremećaj, ishemijski moždani udar, arteriosklerozu karotide, stenozu karotidne arterije, hemiparezu, lakunarni infarkt, lakunarni moždani udar, trombotički cerebralni infarkt, vaskularnu encefalopatiju, cerebelarni infarkt, cerebralni infarkt i cerebralnu ishemiju.

^c Uključuje ugrize jezika.

^d Uključuje anginu pectoris, nestabilnu anginu, infarkt miokarda, akutni infarkt miokarda, okluziju koronarne arterije, stenozu koronarne arterije, akutni koronarni sindrom, arteriosklerozu koronarne arterije, izmenjeni rezultat testa srčanog opterećenja, povećan troponin, ishemiju miokarda

^e Videti odeljak 4.4

^f Videti podnaslov "Osip na koži" u delu "Opis odabranih neželjenih reakcija"

^g Uključuje frakture rebra, lumbarnih pršljenova, spinalne kompresivne prelome, frakture kičme, frakture stopala, kuka, humerusa, frakture torakalnih pršljenova, prelome gornjih ekstremiteta, prelome sakruma, prelome šake, frakture pubisa, acetabuluma, skočnog zgloba, kompresivne prelome, frakture kostalne hrskavice, kostiju lica, donjih ekstremiteta, osteoporotične frakture, frakture zgloba ručja, avulzione prelome, frakture fibule, prelomi kokcigealne (repne) kosti, frakture karlice, radijusa, sternuma, stresne prelome, traumatske prelome, frakture cervikalnih pršljenova, frakture vrata butne kosti, prelom tibije. Videti u nastavku teksta.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Osip na koži

Osip na koži povezan sa primenom apalutamida najčešće se opisuje kao makularni ili makulopapularni. Pojam osip na koži uključuje osip, makulo-papularni osip, generalizovani osip, urtikariju, osip praćen svrabom, makularni osip, konjunktivitis, eritemu multiforme, papularnu osip, ekfolijaciju kože, genitalni osip, eritematozni osip, stomatitis, medikamentozne erupcije, ulceracije u ustima, pustularni osip, plikovi, papule, pemfigoid, erozije kože, dermatitis i vezikularni osip. Neželjene reakcije na koži zabeležene su kod 26% pacijenata lečenih apalutamidom. Osip na koži gradusa 3 (definiše se da pokriva > 30% površine tela [engl. *body surface area*, BSA]) zabeležene su kod 6% pacijenata lečenih apalutamidom.

Prosečan broj dana do početka pojave osipa na koži 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 antihistaminici i 19% pacijenata je primalo sistemske kortikosteroide. Od pacijenata kod kojih se pojavio osip na koži, kod 28% je obustavljena primena leka, a kod 14% je smanjena doza (videti odeljak 4.2). Osip na koži se ponovo pojavio kod 59% pacijenata kod kojih je obustavljena primena leka. Osip na koži je doveo do potpune obustave terapije apalutamidom kod 7% pacijenata kod kojih se pojavio osip na koži.

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 unutar 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 i ishemijski cerebrovaskularni poremećaji

U randomizovanoj studiji (SPARTAN) kod pacijenata sa nmCRPC, ishemijska bolest srca zabeležena je kod 4% pacijenata lečenih apalutamidom i kod 3% pacijenata koji su dobijali placebo. U randomizovanoj studiji (TITAN) kod pacijenata sa mHSPC, ishemijska bolest srca zabeležena je kod 4% pacijenata lečenih apalutamidom i kod 2% pacijenata koji su dobijali placebo. U SPARTAN i TITAN studiji od ishemijske bolesti srca preminulo je 6 pacijenata (0,5%) lečenih apalutamidom i 2 pacijenta (0,2%) koja su primala placebo (videti odeljak 4.4).

U studiji SPARTAN, uz medijanu izloženosti od 32,9 meseci za apalutamid i 11,5 meseci za placebo, ishemijski cerebrovaskularni poremećaji javili su se kod 4% pacijenata lečenih apalutamidom i 1% pacijenata koji su primali placebo (videti u prethodnom tekstu). U TITAN studiji ishemijski cerebrovaskularni poremećaji javili su se kod sličnog procenata pacijenata u grupi lečenoj apalutamidom (1,5%) i onoj koja je primala placebo (1,5%). U SPARTAN i TITAN studiji, od ishemijskih cerebrovaskularnih poremećaja preminula su 2 pacijenta (0,2%) lečena apalutamidom, a nije preminuo nijedan pacijent koji je primao placebo (videti odeljak 4.4).

Hipotireoidizam

Hipotireoidizam je prijavljen kod 8% pacijenata lečenih apalutamidom i 2% pacijenata koji su primali placebo na osnovu procene vrednosti tireostimulišućeg hormona (TSH) radene 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 štitastu žlezdu u grupi koja je primala apalutamid i kod 3% pacijenata koji su primali placebo. Među pacijentima koji nisu primali supstitucionu terapiju za štitastu žlezdu, hipotireoidizam je zabeležen kod 7% pacijenata lečenih apalutamidom i 2% pacijenata koji su primali placebo. Kada je to klinički indikovano, treba uvesti supstitucionu terapiju za štitastu žlezdu ili prilagoditi njenu dozu (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 navedene 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 za DNK, ometa transkripciju posredovanu 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.

Smanjenje vrednosti antigena specifičnog za prostatu (engl. *Prostate Specific Antigen*, PSA)

Apalutamid u dozi od 240 mg dnevno u kombinaciji sa androgen deprivacionom terapijom (engl. *Androgen Deprivation Therapy*, ADT) kod pacijenata sa metastatski hormon zavisnim karcinomom prostate (engl. *Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, mHSPC) (u TITAN studiji) smanjio je PSA do vrednosti koje se ne mogu detektovati (<0.2 ng/ml) u bilo kom trenutku kod 68% pacijenata u poređenju sa 32% pacijenata koji su uzimali samo ADT. Medijana vremena do dostizanja PSA koji se ne može detektovati kod pacijenata koji su primali apalutamid u kombinaciji sa ADT iznosila je 1,9 meseci. Apalutamid u kombinaciji sa ADT doveo je do $\geq 50\%$ smanjenja vrednosti PSA u bilo kom trenutku u odnosu na početnu vrednost kod 90% pacijenata u poređenju sa 55% pacijenata koji su uzimali samo ADT.

Apalutamid u dozi od 240 mg dnevno u kombinaciji sa ADT kod pacijenata sa ne-metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. *Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*, nmCRPC) (u SPARTAN studiji) smanjio je PSA do vrednosti koje se ne mogu detektovati

(<0.2 ng/ml) u bilo kom trenutku kod 38% pacijenata u poređenju sa 0% pacijenata koji su uzimali samo ADT. Medijana vremena do dostizanja PSA koji se ne može detektovati kod pacijenata koji su primali apalutamid u kombinaciji sa ADT iznosila je 2,8 meseci. Apalutamid u kombinaciji sa ADT doveo je do $\geq 50\%$ smanjenja vrednosti PSA u bilo kom trenutku u odnosu na početnu vrednost kod 90% pacijenata u poređenju sa 2,2% pacijenata koji su uzimali samo ADT.

Elektrofiziologija srca

Dejstvo apalutamida u dozi od 240 mg jednom dnevno na QTc interval procenjivano je u otvorenoj, nekontrolisanoj, multicentričnoj studiji, 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 randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana, multinacionalna, multicentrična klinička studija 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 studiji su dobijali istovremeno 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 antiandrogena (npr, enzalutamid), CYP17 inhibitora (npr, abirateron acetat), imunoterapiju (npr, sipuleucel-T), radiofarmaceutske agense ili ostale terapije karcinoma prostate; ili epileptične napade ili stanja koja mogu predisponirati epileptične napade u anamnezi. 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: pripadnici bele rase 68%, Azijati 22%, i pripadnici 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 antiandrogena 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 (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) na početku kliničkog ispitivanja. Među pacijentima koji su prekinuli terapiju u kliničkoj studiji (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 placeboom primio je naknadnu antikancersku terapiju u poređenju sa pacijentima koji su lečeni lekom Erleada (54%).

Glavni ishodi efikasnosti studije bili su sveukupno preživljavanje (OS) i preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS). Rezultati efikasnosti TITAN ispitivanja su sažeti u Tabeli 2 i Slikama 1 i 2.

Tabela 2: Sažetak rezultata efikasnosti – populacija pacijentata sa mHSPC-om predviđena za lečenje (TITAN)

Parametar praćenja	Lek Erleada N=525	Placebo N=527
Primarno sveukupno preživljavanje^a		
Smrt (%)	83 (16%)	117 (22%)
Medijana, meseci (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Odnos rizika (95% CI) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
p-vrednost ^c	0,0053	
Ažurirano sveukupno preživljavanje^d		
Smrt (%)	170 (32%)	235 (45%)
Medijana, meseci (95% CI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Odnos rizika (95% CI) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
p-vrednost ^{c,e}	<0,0001	
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)
Odnos rizika (95% CI) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
p-vrednost ^c	<0,0001	

^a Ovo je zasnovano na unapred specifikovanoj intermedijernoj analizi sa srednjim vremenom praćenja od 22 meseca.

^b Odnos rizika je iz stratifikovanog modela proporcionalnih rizika. Odnos rizika <1 je u korist aktivne terapije.

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

^d Srednje vreme praćenja od 44 meseca.

^e Ova p-vrednost je nominalna umesto da se koristi za formalno statističko testiranje.

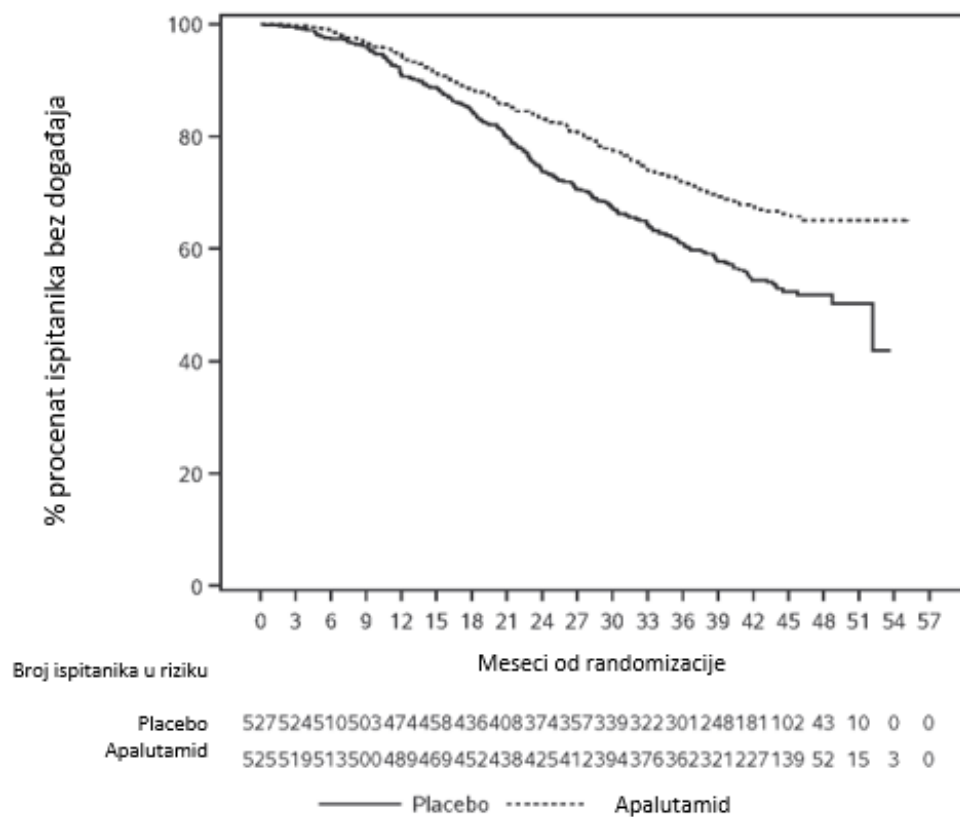
NE=ne može se proceniti.

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 u primarnoj analizi. Ažurirana analiza OS je sprovedena u vreme konačne analize kliničke studije kada je posmatrano 405 smrtnih slučajeva sa medijanom praćenja od 44 meseca. Rezultati ove ažurirane analize bili su u skladu sa onima iz unapred specifikovane intermedijerne analize. Poboljšanje OS je pokazano, iako je 39% pacijenata iz grupe koja je primala placebo prešlo da prima lek Erleada, sa medijanom vremena trajanja lečenja od 15 meseci po prelasku na lek Erleada.

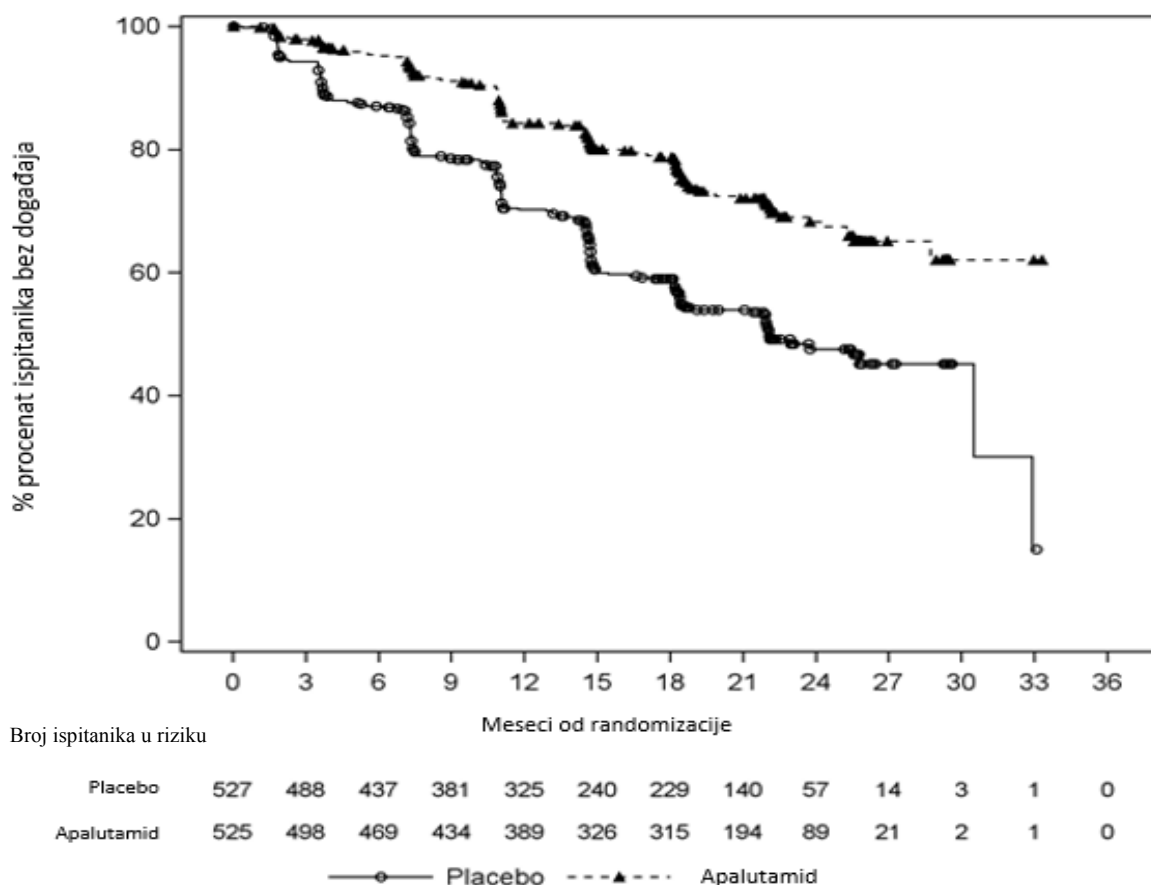
Konzistentno poboljšanje rPFS je zabeleženo u podgrupama pacijenata uključujući bolesti visokog ili niskog volumena, stadijuma metastaze pri postavljanju dijagnoze (M0 ili M1), prethodne upotrebe docetaksela (da ili ne), godina (< 65 , ≥ 65 , ili ≥ 75 godina), početna vrednost PSA iznad medijane (da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

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

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



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



Terapija lekom Erleada je statistički značajno odložila započinjanje citotoksične hemioterapije (HR = 0,391, CI = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), što je dovelo do smanjenja 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)

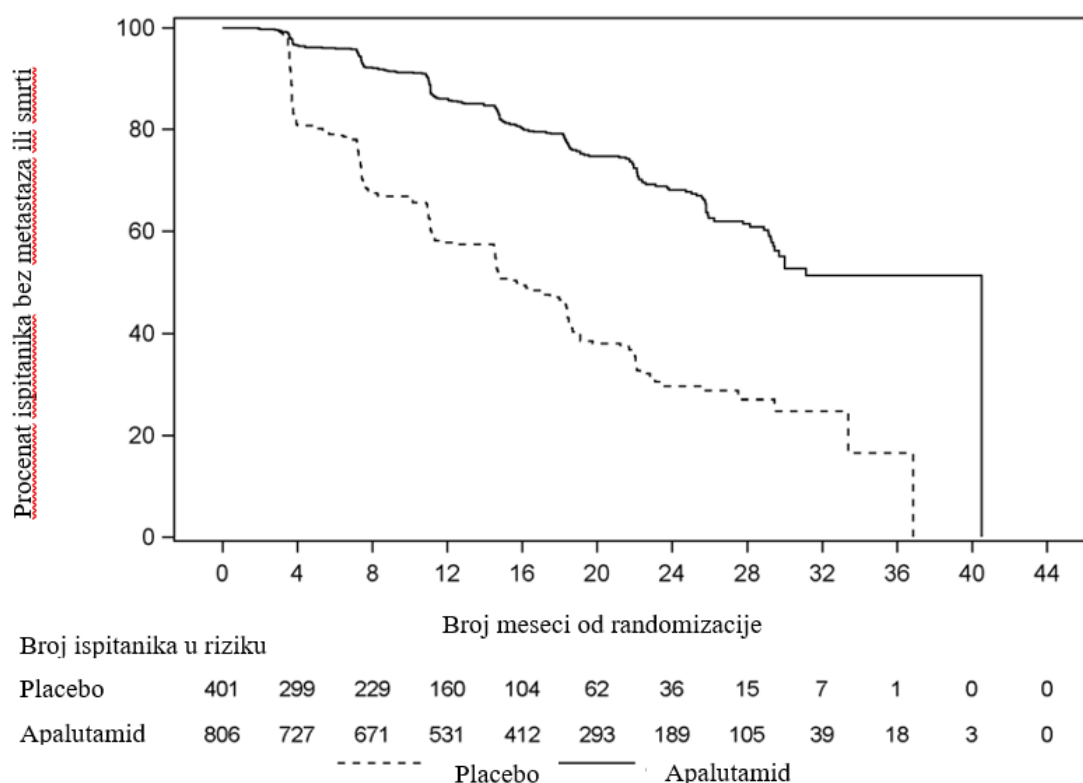
Ukupno 1207 ispitanika sa NM-CRPC randomizovano je u odnosu 2:1 da primaju ili apalutamid oralno u dozi od 240 mg jednom dnevno u kombinaciji sa androgen deprivacionom terapijom (ADT) (medikamentozna kastracija ili prethodna hirurška kastracija) ili placebo sa ADT u jednoj multicentričnoj, dvostruko slepoj kliničkoj studiji (ARN-509-003). Smatralo se da su uključeni ispitanici kod kojih je vreme dupliranja vrednosti antigena specifičnog za prostatu (PSA) (PSADT) bilo 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 kliničke studije. 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 koja je definisana centralnom radiološkom procenom (engl. *blinded central imaging review*, BICR) za koju 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: pripadnici bele rase 66%, crne rase 5,6%, Azijati 12%, i 0,2% ostalih. U obe terapijske grupe 77% ispitanika bilo je prethodno podvrgnuto hirurškoj ili zračnoj terapiji prostate. Većina ispitanika imala je Glissonov skor 7 ili veći (81%). Na početku studije 15% ispitanika imalo je pelvične limfne čvorove < 2 cm. Prethodnu terapiju prvom generacijom antiandrogena primalo je 73% ispitanika; 69% ispitanika primalo je

bikalutamid i 10% ispitanika je primalo flutamid. Kod svih ispitanika centralnom radiološkom procenom (BICR) je potvrđeno odsustvo metastaza, a na početku kliničke studije svi su imali performans status 0 ili 1 po kriterijumima Istočne saradničke grupe za onkologiju (ECOG PS).

Primarni parametar praćenja bio je preživljavanje bez metastaza (MFS), a definisan 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 placebo (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 3). 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 za očuvanje koštane strukture.

Slika 3: Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez metastaza (MFS) u studiji ARN-509-003



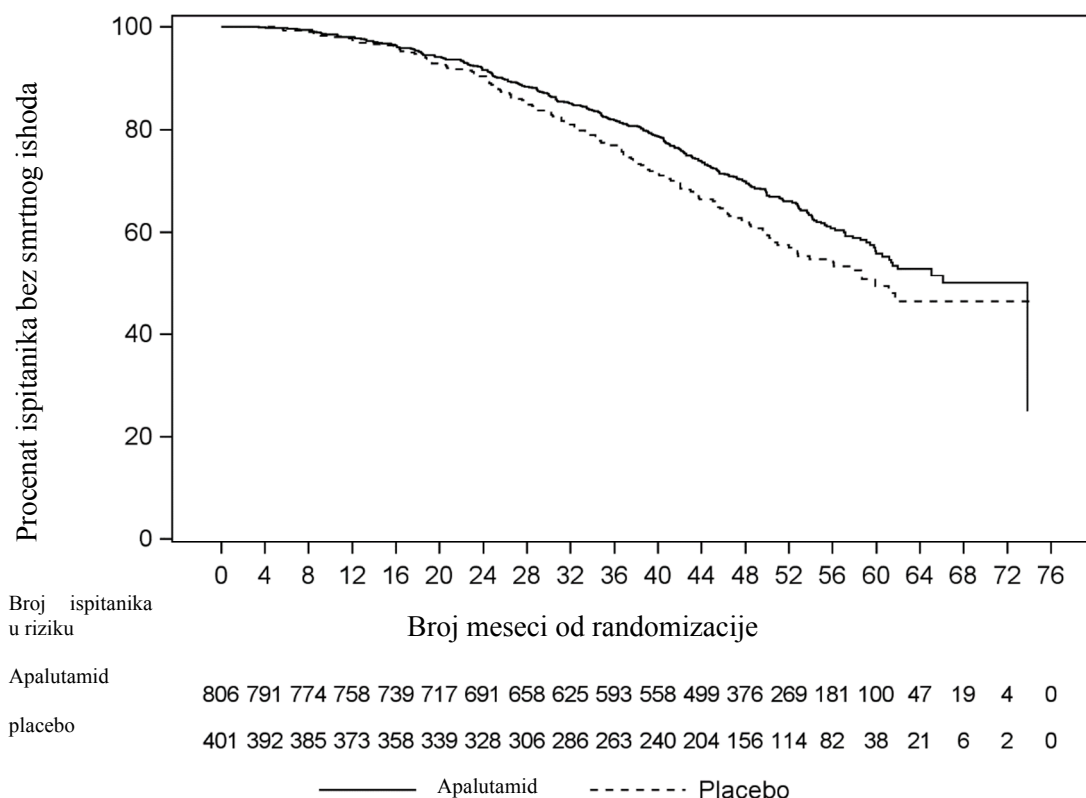
Uzimajući u obzir sve podatke, ispitanici lečeni lekom Erleada i ADT pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na one koji su primali samo ADT kada se radi o sledećim sekundarnim parametrima praćenja: vremenu do pojave metastaza (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), preživljavanju bez progresije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

Vreme do simptomatske progresije definiše se kao vreme od randomizacije do razvoja događaja povezanog sa koštanim sistemom, bola/simptoma koji iziskuju uvođenje nove sistemske antikancerske 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. Lečenje lekom Erleada smanjilo je rizik od

simptomatske progresije za 43% u odnosu na placebo (HR = 0,567; 95% CI: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Ni u jednoj terapijskoj grupi nije dostignuto srednje vreme do sistematske progresije.

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

Slika 4: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljenja (OS) u završnoj analizi u studiji ARN-509-003



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

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

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

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Erleada u svim podgrupama pedijatrijskih populacija kod uznapredovalog karcinoma prostate (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Posle ponavljano uzimanja leka jednom dnevno, izloženost apalutamidu ($C_{\max}$ i površina ispod krive koncentracije [AUC]) 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 AUC za apalutamid iznosile su 6 µg/ml (28%), odnosno 100 µg.h/ml (32%). Dnevne fluktuacije koncentracije apalutamida u plazmi bile su male, sa srednjim odnosom maksimalnih i minimalnih (pred narednu dozu) od 1,63. Povećanje prividnog klirensa (CL/F) zabeleženo je sa ponavljanim uzimanjem leka, verovatno zbog indukcije sopstvenog metabolizma apalutamida.

U stanju ravnoteže, srednje vrednosti (CV%) $C_{\max}$ i AUC 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 (stabilnim) profilom koncentracije u funkciji vremena u stanju ravnoteže sa srednjim odnosom maksimalnih i minimalnih (pred narednu dozu) od 1,27. Srednja vrednost (CV%) AUC 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 ciljne 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 natašte i uz obrok sa visokim sadržajem masti nije dovelo do bilo kakvih klinički relevantnih promena u vrednostima $C_{\max}$ i AUC. 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 (¹⁴C) apalutamida 240 mg, apalutamid, njegov aktivni metabolit, N-desmetil apalutamid, i neaktivni metabolit karboksilna kiselina činili su većinu ¹⁴C-radioaktivnosti u plazmi i predstavljali su 45%, 44%, odnosno 3%, ukupne ¹⁴C-AUC.

Metabolizam je glavni put eliminacije apalutamida. On se metaboliše primarno pomoću CYP2C8 i CYP3A4 do formiranja N-desmetil apalutamid. Apalutamid i N-desmetil apalutamid se dalje metabolišu 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 primene pojedinačne oralne doze radioaktivno obeleženog apalutamida, 89% radioaktivnosti izbacilo 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).

Pravidni klirens (CL/F) peroralno primenjenog apalutamida iznosi 1,3 l/h posle pojedinačne doze, a povećava se 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, poremećaja funkcije jetre, starosti, rase i drugih spoljašnjih faktora na farmakokinetiku apalutamida.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije sprovedena posebna klinička studija sa fokusom na oštećenje funkcije bubrega. Na osnovu analize populacione farmakokinetike korišćenjem podataka iz kliničkih ispitivanja kod ispitanika sa karcinomom prostate rezistentnog na kastraciju (CRPC) i zdravih ispitanika, 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 posebnoj studiji sa fokusom na oštećenju funkcije jetre upoređena je sistemska izloženost apalutamidu i N-desmetil apalutamidu kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre (N=8, *Child-Pugh* stadijum A, srednji skor = 5,3) ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (N=8, *Child-Pugh* stadijuma B, srednji skor = 7,6) u poređenju sa zdravim kontrolama sa normalnom funkcijom jetre (N=8). Po primeni pojedinačne oralne doze od 240 mg apalutamida, srednji geometrijski koeficijent (GMR) za AUC apalutamida kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije iznosio je 95% dok je za C_{max} bio 102%; GMR za AUC 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* stadijuma C).

Etnička pripadnost i rasa

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

Apalutamid nije bio karcinogen u 6-mesečnom ispitivanju kod mužjaka transgeničnih miševa (Tg.rasH2) pri dozama do 30 mg/kg na dan, što je 1,2 i 0,5 puta vrednosti kliničke izloženosti (AUC) za apalutamid odnosno N-dezmetil apalutamid pri klinički preporučenoj dozi od 240 mg/dan.

U 2 godišnjem ispitivanju karcinogenosti kod mužjaka *Sprague-Dawley* pacova, apalutamid je bio primenjen oralnom gavažom u dozama od 5, 15 i 50 mg/kg/dan (0,2; 0,7 odnosno 2,5 puta vrednosti kliničke izloženosti (AUC) kod pacijenata (izloženost kod ljudi u preporučenoj dozi od 240 mg)). Zabeleženi su neoplastični nalazi, uključujući povećanu incidencu adenoma i karcinoma *Leydig*-ovih ćelija testisa pri dozama većim ili jednakim 5 mg/kg/dan, adenokarcinoma i fibroadenoma dojke pri dozama od 15 mg/kg/dan ili 50 mg/kg/dan, i adenoma folikularnih ćelija štitaste žlezde pri dozi od 50 mg/kg/dan. Ovi nalazi se smatraju specifičnim za pacove i zbog toga imaju ograničen značaj za ljude.

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 AUC.

U ispitivanjima plodnosti na pacovima muškog pola posle 4 nedelje primene leka u dozama koje otprilike odgovaraju izloženosti ljudi na osnovu AUC 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.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Kroskarmeloza-natrijum;

Hipromelozaacetatsukcinat;

Magnezijum-stearat;

Celuloza, mikrokristalna;

Celuloza, mikrokristalna (silikonizovana).

Film (obloga) tablete

Gvožđe-oksid, crni (E172);

Gvožđe-oksid, žuti (E172);

Makrogol/polietilenglikol;

Polivinilalkohol (parcijalno hidrolizovan);

Talk;

Titan-dioksid (E171).

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

PVC-PCTFE blister sa aluminijumskom folijom koji sadrži 24 film tablete i koji se nalazi u kartonskom omotu u obliku novčanika sa zaštitom za decu.

Kartonska kutija sadrži 5 blistera u kartonskom omotu u obliku novčanika (ukupno 120 film tableta).

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 DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 003642753 2025

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

Datum prve dozvole: 23.12.2020.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.05.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2026.