

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 60 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg apalutamid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Let gullige til grågrønne, aflange, filmovertrukne tabletter (16,7 mm lange x 8,7 mm brede), der er præget med "AR 60" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Erleada er indiceret:

- hos voksne mænd til behandling af ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC), som har høj risiko for at udvikle metastatisk sygdom (se pkt. 5.1).
- hos voksne mænd til behandling af metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) (se pkt 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med apalutamid bør iværksættes og overvåges af speciallæger med erfaring i medicinsk behandling af prostatacancer.

Dosering

Den anbefalede dosis er 240 mg (fire 60 mg tabletter) som en enkelt oral daglig dosis.

Medicinsk kastration med gonadotropinfrigivende hormonanaloger (GnRHa) bør fortsættes under behandling af patienter, der ikke er kirurgisk kastreret.

Hvis en dosis glemmes, skal denne tages snarest muligt den samme dag, hvorefter der fortsættes med den normale plan den efterfølgende dag. Der må ikke tages ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosis.

Hvis patienten oplever toksicitet \geq grad 3 eller en uacceptabel bivirkning, bør doseringen afbrydes midlertidigt (frem for at seponere behandlingen permanent), indtil symptomerne bedres til \leq grad 1 eller den oprindelige grad, hvorefter den genoptages med samme dosis eller om nødvendigt en reduceret dosis (180 mg eller 120 mg). For de mest almindelige bivirkninger, se pkt. 4.8.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, da apalutamid ikke er blevet undersøgt i denne patientpopulation (se pkt. 5.2). Hvis der iværksættes behandling, skal patienterne monitoreres for de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8, og dosen skal reduceres i henhold til pkt. 4.2 Dosering og administration.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion ved *baseline* (hhv. Child-Pugh-klasse A og B).

Erleada frarådes til patienter med svært nedsat leverfunktion, da der ikke foreligger data for denne patientpopulation, og da apalutamid primært elimineres via leveren (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende apalutamid hos den pædiatriske population.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne skal synkes hele og kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kvinder, som er eller kan blive gravide (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Krampeanfald

Erleada frarådes til patienter med krampeanfald i anamnesen eller andre prædisponerende faktorer, herunder men ikke begrænset til, underliggende hjerneskade, nylig apopleksi (inden for det seneste år), primære hjernetumorer eller hjernemetastaser. Hvis der opstår et krampeanfald under behandlingen med Erleada, skal behandlingen seponeres permanent. Risikoen for krampeanfald kan være forøget hos patienter, der samtidig modtager behandling med lægemidler, der sænker krampetærsklen.

I to randomiserede studier (SPARTAN og TITAN) forekom der krampeanfald hos 0,6 % af de patienter, der fik apalutamid og hos 0,2 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Disse studier omfattede ikke patienter med krampeanfald i anamnesen eller med prædisponerende faktorer for krampeanfald.

Der er ingen klinisk erfaring med at genoptage behandlingen med Erleada hos patienter, der har oplevet et krampeanfald.

Fald og frakturer

Fald og frakturer forekom hos patienter, der fik apalutamid (se pkt. 4.8). Patienterne skal have vurderet deres risiko for frakturer og fald inden opstart af Erleada, og skal løbende monitoreres og behandles i henhold til gældende behandlingsretningslinjer, og det bør overvejes at anvende knoglespecifikke midler.

Iskæmisk hjertesygdom og iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser

Iskæmisk hjertesygdom og iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser, herunder hændelser, der førte til dødsfald, forekom hos patienter, der blev behandlet med apalutamid (se pkt. 4.8). Størstedelen af patienterne havde risikofaktorer for hjertesygdom/cerebrovaskulær iskæmisk sygdom. Patienten skal overvåges for tegn og symptomer på iskæmisk hjertesygdom og iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser. Behandlingen af risikofaktorer, såsom hypertension, diabetes eller dyslipidæmi skal optimeres i henhold til gældende standarder.

Samtidig brug af andre lægemidler

Apalutamid er en potent enzyminduktor og kan medføre manglende virkning af mange almindeligt anvendte lægemidler (se pkt. 4.5). Derfor bør der foretages en gennemgang af samtidig brug af andre lægemidler ved opstart af apalutamidbehandling. Samtidig brug af apalutamid og lægemidler, der er følsomme substrater for mange metaboliseringsenzymmer eller transportører (se pkt. 4.5), bør generelt undgås, hvis disse lægemidlers terapeutiske virkning er af stor betydning for patienten, og hvis der ikke let kan udføres dosisjusteringer baseret på monitorering af virkning eller plasmakoncentrationer.

Administration af apalutamid sammen med warfarin og coumarin-lignende antikoagulantia bør undgås. Hvis Erleada administreres samtidig med et antikoagulant, der metaboliseres via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenocoumarol), bør der udføres yderligere monitorering af international normaliseret ratio (INR) (se pkt. 4.5).

Nylig kardiovaskulær sygdom

Patienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom inden for de seneste 6 måneder, herunder svær/ustabil angina, myokardieinfarkt, symptomatisk kongestiv hjerterinsufficiens, arterielle eller venøse tromboemboliske hændelser (f.eks. lungeemboli, cerebrovaskulære hændelser, herunder transitorisk iskæmisk attack) eller klinisk signifikante ventrikulære arytmier, blev udelukket fra de kliniske studier. Derfor er sikkerheden af apalutamid ikke blevet klarlagt hos sådanne patienter. Hvis der ordineres Erleada, skal patienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom monitoreres for risikofaktorer såsom hyperkolesterolemie, hypertriglyceridæmi eller andre kardiometaboliske sygdomme (se pkt. 4.8). Om nødvendigt skal patienterne behandles for disse lidelser i henhold til gældende behandlingsretningslinjer efter opstart af Erleada.

Androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT-intervallet

Hos patienter med QT-forlængelse i anamnesen eller med risikofaktorer for QT-forlængelse og hos patienter, der samtidigt får lægemidler, som kan forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal lægen vurdere benefit/risk-forholdet, herunder risikoen for torsades de pointes, inden opstart af Erleada.

Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN)

Rapporter efter markedsføringen om SJS/TEN, som kan være livstruende eller letal, er blevet observeret i forbindelse med behandling med Erleada, og hyppigheden er "ikke kendt" (se pkt. 4.8).

Patienterne skal informeres om tegn og symptomer, der kan tyde på SJS/TEN. Hvis disse symptomer observeres, skal Erleada seponeres med det samme, og patienten skal straks søge læge.

Behandling med Erleada må ikke genoptages hos patienter, der har oplevet SJS/TEN på noget tidspunkt, mens de tog Erleada, og en alternativ behandling skal overvejes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Eliminationen af apalutamid og dannelsen af dets aktive metabolit, N-desmethylapalutamid, medieres af både CYP2C8 og CYP3A4 i lige stort omfang ved *steady state*. Der forventes ingen klinisk betydningsfulde forandringer i den samlede eksponering som følge af interaktion med hæmmere eller induktorer af CYP2C8 eller CYP3A4. Apalutamid er en enzym- og transportør-induktor og kan medføre øget elimination af mange almindeligt anvendte lægemidler.

Andre lægemidler, der kan påvirke apalutamideksponeringen

Lægemidler, der hæmmer CYP2C8

CYP2C8 bidrager til eliminationen af apalutamid og til dannelsen af dets aktive metabolit. I et lægemiddelinteraktionsstudie faldt C_{\max} af apalutamid med 21 %, mens AUC steg med 68 % efter samtidig administration af apalutamid 240 mg som enkelt dosis sammen med gemfibrozil (stærk CYP2C8-hæmmer). Hvad angår totalt aktivt apalutamid (summen af apalutamid plus den potensjusterede aktive metabolit), faldt C_{\max} med 21 %, mens AUC steg med 45 %. Initial dosisjustering er ikke nødvendig, når Erleada administreres sammen med en stærk CYP2C8-hæmmer (f.eks. gemfibrozil, clopidogrel), men det bør overvejes at reducere dosen af Erleada på baggrund af tolerabilitet (se pkt. 4.2). Lette eller moderate CYP2C8-hæmmere forventes ikke at påvirke eksponeringen for apalutamid.

Lægemidler, der hæmmer CYP3A4

CYP3A4 bidrager til eliminationen af apalutamid og til dannelsen af dets aktive metabolit. I et lægemiddelinteraktionsstudie faldt C_{\max} af apalutamid med 22 %, mens AUC var uforandret efter samtidig administration af Erleada som en enkelt dosis på 240 mg sammen med itraconazol (stærk CYP3A4-hæmmer). Hvad angår totalt aktivt apalutamid (summen af apalutamid plus den potensjusterede aktive metabolit), faldt C_{\max} med 22 %, mens AUC igen var uforandret. Initial dosisjustering er ikke nødvendig, når Erleada administreres sammen med en stærk CYP3A4-hæmmer (f.eks. ketoconazol, ritonavir, clarithromycin), men det bør overvejes at reducere dosen af Erleada på baggrund af tolerabilitet (se pkt. 4.2). Lette eller moderate CYP3A4-hæmmere forventes ikke at påvirke eksponeringen for apalutamid.

Lægemidler, der inducerer CYP3A4 eller CYP2C8

CYP3A4- og CYP2C8-induktors indvirkning på apalutamids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt *in vivo*. Baseret på resultaterne af lægemiddelinteraktionsstudier med stærke CYP3A4-hæmmere eller stærke CYP2C8-hæmmere forventes CYP3A4- eller CYP2C8-induktorer ikke at have klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af apalutamid og totalt aktivt apalutamid, og det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis ved samtidig administration af Erleada og CYP3A4- eller CYP2C8-induktorer.

Apalutamids potentielle indvirkning på eksponeringen for andre lægemidler

Apalutamid er en potent enzyminduktor og øger syntesen af mange enzymer og transportører; der forventes derfor interaktion med mange almindelige lægemidler, som er substrater for enzymer eller transportører. Reduktionen i plasmakoncentrationerne kan være betydelig og medføre manglende eller nedsat klinisk virkning. Der er også en risiko for øget dannelse af aktive metabolitter.

Lægemiddelmetaboliserende enzymer

In vitro-studier viste, at apalutamid og N-desmethylapalutamid er moderate til stærke CYP3A4- og CYP2B6-induktorer, moderate CYP2B6- og CYP2C8-hæmmere og svage CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hæmmere. Apalutamid og N-desmethylapalutamid påvirker ikke CYP1A2 og CYP2D6 ved terapeutisk relevante koncentrationer. Apalutamids virkning på CYP2B6-substrater er ikke blevet undersøgt *in vivo*, og nettoeffekten er ukendt på nuværende tidspunkt. Når substrater for CYP2B6 (f.eks. efavirenz) administreres sammen med Erleada, bør der gennemføres monitorering for bivirkninger og evaluering for manglende virkning af substratet, og det kan være nødvendigt at justere dosen af substratet for at opretholde optimale plasmakoncentrationer.

Hos mennesker er apalutamid en stærk CYP3A4- og CYP2C19-induktor og en svag CYP2C9-induktor. I et interaktionsstudie, hvor der blev anvendt flere forskellige lægemidler, resulterede samtidig administration af apalutamid og enkelte orale doser af følsomme CYP-substrater i en reduktion på 92 % i AUC af midazolam (CYP3A4-substrat), en reduktion på 85 % i AUC af omeprazol (CYP2C19-substrat) og en reduktion på 46 % i AUC af S-warfarin (CYP2C9-substrat). Apalutamid forårsagede ikke klinisk betydningsfulde forandringer i eksponeringen for CYP2C8-substratet. Samtidig brug af Erleada og lægemidler, som primært metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (f.eks. diazepam, omeprazol) eller CYP2C9

(f.eks. warfarin, phenytoin) kan resultere i lavere eksponering for disse lægemidler. Det anbefales at substituere disse lægemidler, hvor dette er muligt, eller at evaluere for manglende virkning, hvis lægemidlet fortsættes. Ved samtidig brug af warfarin skal INR monitoreres under behandlingen med Erleada.

Apalutamids CYP3A4-induktion tyder på, at UDP-glucuronosyltransferase (UGT) også kan være induceret via aktivering af den nukleare pregnane X receptor (PXR). Samtidig administration af Erleada og lægemidler, som er substrater for UGT (f.eks. levothyroxin, valproinsyre), kan resultere i lavere eksponering for disse lægemidler. Når substrater for UGT administreres sammen med Erleada, bør der gennemføres evaluering for manglende virkning af substratet, og det kan være nødvendigt at justere dosen af substratet for at opretholde optimale plasmakoncentrationer.

Lægemiddeltransportører

Det er påvist, at apalutamid er en svag induktor af P-glykoprotein (P-gp), brystcancerresistent protein (BCRP) og organisk anion-transportpolypeptid 1B1 (OATP1B1) klinisk. Et interaktionsstudie, hvor der blev anvendt flere forskellige lægemidler, viste, at samtidig administration af apalutamid og enkelte orale doser af følsomme transportørsubstrater resulterede i et fald på 30 % i AUC af fexofenadin (P-gp-substrat) og i et fald på 41 % i AUC af rosuvastatin (BCRP-/OATP1B1-substrat), men var uden indvirkning på C_{max} . Samtidig brug af Erleada og lægemidler, der er substrater for P-gp (f.eks. colchicin, dabigatranetexilat, digoxin), BCRP eller OATP1B1 (f.eks. lapatinib, methotrexat, rosuvastatin, repaglinid) kan resultere i lavere eksponering for disse lægemidler. Når substrater for P-gp, BCRP eller OATP1B1 administreres sammen med Erleada, bør der gennemføres evaluering for manglende virkning af substratet, og det kan være nødvendigt at justere dosen af substratet for at opretholde optimale plasmakoncentrationer.

Baseret på *in vitro*-data kan det ikke udelukkes, at apalutamid og dets N-desmethyl-metabolit forårsager hæmning af organisk kationtransportør 2 (OCT2), organisk aniontransportør 3 (OAT3) og MATE (*multidrug and toxin extrusion*). Der blev ikke set nogen hæmning af organisk aniontransportør 1 (OAT1) *in vitro*.

GnRH-analog

Hos forsøgspersoner med mHSPC, der fik leuprolidacetat (en GnRH-analog), havde samtidig administration af apalutamid ingen tydelig virkning på leuprolid-eksponeringen ved steady state.

Lægemidler, der forlænger QT-intervallet

Da androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT-intervallet, skal samtidig brug af Erleada og lægemidler, der forlænger QT-intervallet, eller lægemidler, der kan inducere torsades de pointes, såsom klasse IA-antiarytmika (f.eks. quinidin, disopyramid) eller klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsykotika (f.eks. haloperidol) osv. evalueres nøje (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception hos mænd og kvinder

Det er ukendt, om apalutamid eller dets metabolitter forekommer i sæd. Erleada kan være skadeligt for et foster. Patienter, der dyrker sex med fertile kvinder, skal anvende kondom sammen med en anden højeffektiv kontraceptionsmetode under behandlingen og i 3 måneder efter den sidste dosis af Erleada.

Graviditet

Erleada er kontraindiceret hos kvinder, der er eller kan blive gravide (se pkt. 4.3). Erleada kan, baseret på et reproduktionsstudie hos dyr og som følge af dets virkningsmekanisme, forårsage fosterskader og afbrydelse af graviditeten, hvis det administreres til en gravid kvinde. Der er ingen data fra anvendelse af Erleada til gravide kvinder.

Amning

Det er ukendt, om apalutamid/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Erleada må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Baseret på dyreforsøg kan Erleada reducere fertiliteten hos mænd med reproduktionspotentiale (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Erleada påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er imidlertid rapporteret om krampeanfald hos patienter, der tager Erleada. Patienter bør advares om denne risiko med hensyn til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er træthed (26 %), hududslæt (alle grader: 26 %; grad 3 eller 4: 6 %), hypertension (22 %), hedeture (18 %), artralgi (17 %), diarré (16 %), fald (13 %) og vægttab (13 %). Andre vigtige bivirkninger omfatter frakturer (11 %) og hypothyreoidisme (8 %).

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der er observeret i kliniske studier, er anført nedenfor efter hyppighed. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorsgrad.

Tabel 1: Bivirkninger påvist i kliniske studier

Systemorganklasse	Bivirkning og hyppighed^a
Det endokrine system	almindelig: hypothyreoidisme ^b
Metabolisme og ernæring	meget almindelig: nedsat appetit
	almindelig: hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi
Nervesystemet	almindelig: dysgeusi, iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser ^c
	ikke almindelig: krampeanfald ^d (se pkt. 4.4)
Hjerte	almindelig: iskæmisk hjertesygdom ^e
	ikke kendt: QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Vaskulære sygdomme	meget almindelig: hedeture, hypertension
Mave-tarm-kanalen	meget almindelig: diarré
Hud og subkutane væv	meget almindelig: hududslæt ^f
	almindelig: pruritus, alopeci
	ikke kendt: Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse ^{g, h}
Knogler, led, muskler og bindevæv	meget almindelig: fraktur ⁱ , artralgi
	almindelig: muskelspæsm
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	meget almindelig: træthed
Undersøgelser	meget almindelig: vægttab
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	meget almindelig: fald

-
- ^a De anførte bivirkningshyppigheder er baseret på den placebokontrollerede periode i de kliniske studier
- ^b Omfatter hypothyreoidisme, øget indhold af thyroideastimulerende hormon i blodet, reduceret thyroxin, autoimmun thyroiditis, reduceret frit thyroxin, reduceret triiodthyronin
- ^c Omfatter transitorisk iskæmisk attack, cerebrovaskulær hændelse, cerebrovaskulær forstyrrelse, iskæmisk apopleksi, carotisarteriosklerose, carotisstenose, hemiparese, lakunært infarkt, lakunær apopleksi, trombotisk hjerneinfarkt, vaskulær encefalopati, cerebellart infarkt, hjerneinfarkt og cerebral iskæmi
- ^d Omfatter tungebidning
- ^e Omfatter angina pectoris, ustabil angina pectoris, mykardieinfarkt, akut mykardieinfarkt, okklusion af koronararterie, stenose i koronararterie, akut koronarsyndrom, arteriosklerose i koronararterie, unormal kardiell stresstest, forhøjet troponin, mykardieiskæmi
- ^f Se ”Hududslæt” under ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”
- ^g Bivirkning set efter markedsføringen
- ^h Se pkt. 4.4
- ⁱ Omfatter fraktur af ribben, fraktur af lændehvirvel, spinal kompressionsfraktur, spinal fraktur, fraktur af fod, fraktur af hofte, fraktur af humerus, fraktur af brystvirvel, fraktur af øvre ekstremitet, fraktur af os sacrum, fraktur af hånd, fraktur af os pubis, fraktur af acetabulum, fraktur af ankel, kompressionsfraktur, fraktur af cartilago costalis, fraktur af ansigtsknogler, fraktur af nedre ekstremitet, osteoporotisk fraktur, fraktur af håndled, avulsionsfraktur, fraktur af fibula, fraktur af coccyx, fraktur af bækken, fraktur af radius, fraktur af sternum, belastningsfraktur, traumatisk fraktur, fraktur af halshvirvel, fraktur af collum femoris, fraktur af tibia. Se nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hududslæt

Hududslæt i forbindelse med apalutamid blev oftest beskrevet som makulært eller makulopapuløst. Hududslæt omfatter udslæt, makulopapuløst udslæt, generaliseret udslæt, urticaria, kløende udslæt, makulært udslæt, konjunktivitis, erythema multiforme, papuløst udslæt, hudeksfoliation, genitalt udslæt, erytematøst udslæt, stomatitis, lægemiddeludslæt, mundsår, pustuløst udslæt, blærer, papler, pemfigoid, huderosion, dermatitis og vesikulært udslæt. Der blev rapporteret om bivirkninger i form af hududslæt hos 26 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid. Hududslæt af grad 3 (defineret som dækkende > 30 % af legemsoverfladearealet [BSA]) blev indberettet hos 6 % af patienterne i behandling med apalutamid.

Mediantiden til indtræden af hududslæt var 83 dage. Hos 78 % af patienterne forsvandt udslættet med en mediantid til resolution på 78 dage. Anvendte lægemidler omfattede topikale kortikosteroider, orale antihistaminer, og 19 % af patienterne fik systemiske kortikosteroider. Blandt patienterne med hududslæt blev doseringen afbrudt hos 28 %, og dosis blev reduceret hos 14 % (se pkt. 4.2). Hududslættet vendte tilbage hos 59 % af de patienter, som fik afbrudt doseringen. Hududslæt førte til seponering af behandlingen med apalutamid hos 7 % af de patienter, der oplevede hududslæt.

Fald og frakturer

I studie ARN-509-003 blev der rapporteret om fraktur hos 11,7 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 6,5 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Halvdelen af patienterne var faldet op til 7 dage inden frakturhændelsen i begge behandlingsgrupper. Fald blev indberettet hos 15,6 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 9,0 % af de patienter, der blev behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Iskæmisk hjertesygdom og iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser

I et randomiseret studie (SPARTAN) med patienter med nmCRPC forekom iskæmisk hjertesygdom hos 4 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 3 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. I et randomiseret studie (TITAN) hos patienter med mHSPC forekom iskæmisk hjertesygdom hos 4 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 2 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Sammenlagt i SPARTAN- og TITAN-studierne var iskæmisk hjertesygdom årsag til dødsfald hos 6 (0,5 %) af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 2 (0,2 %) af de patienter, der blev behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

I SPARTAN-studiet, hvor medianeksponeringen var 32,9 måneder med apalutamid og 11,5 måneder med placebo, forekom iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser hos 4 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 1 % af de patienter, der blev behandlet med placebo (se ovenfor). I TITAN-studiet forekom iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser hos samme andel patienter i

apalutamidgruppen (1,5 %) og i placebogruppen (1,5 %). Sammenlagt i SPARTAN- og TITAN-studierne var iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser årsag til dødsfald hos 2 (0,2 %) af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og ikke hos nogen af de patienter, der blev behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Hypothyreoidisme

Hypothyreoidisme blev indberettet hos 8 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 2 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Dette var baseret på målinger af thyroideastimulerende hormon (TSH) hver 4. måned. Der var ingen hændelser af grad 3 eller 4. Hypothyreoidisme forekom hos 30 % af de patienter, der allerede fik thyreoidea-substitutionsbehandling i apalutamidgruppen, og hos 3 % af patienterne i placebogruppen. Hos de patienter, der ikke fik thyreoidea-substitutionsbehandling, forekom hypothyreoidisme hos 7 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 2 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Thyreoidea-substitutionsbehandling bør iværksættes eller dosisjusteres, hvor det er klinisk relevant (se pkt. 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der findes intet specifikt antidot mod overdosering af apalutamid. I tilfælde af en overdosis skal behandlingen med Erleada stoppes, og der skal iværksættes almene understøttende tiltag, indtil den kliniske toksicitet er reduceret eller forsvundet. Der er endnu ikke observeret tilfælde af overdosering med bivirkninger, men sådanne reaktioner forventes at ligne de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endokrin terapi, anti-androgener, ATC-kode: L02BB05

Virkningsmekanisme

Apalutamid er en oralt administreret, selektiv androgenreceptor-hæmmer (AR-hæmmer), som bindes direkte til det ligandbindende domæne på AR. Apalutamid forhindrer AR-nuklear translokation, hæmmer DNA-binding, hæmmer AR-medieret transskription og er uden androgenreceptoragonist-aktivitet. Apalutamidbehandling reducerer tumorcelleproliferation og øger apoptose og deraf følgende potent antitumoraktivitet. Hovedmetabolitten N-desmethylapalutamid kunne tilskrives en tredjedel af apalutamids *in vitro*-aktivitet.

Kardiel elektrofysiologi

Virningen af apalutamid 240 mg en gang dagligt på QTc-intervallet blev vurderet i et åbent, ukontrolleret, QT-dedikeret multicenterstudie med en enkelt arm hos 45 patienter med CRPC. Ved *steady state* var den maksimale middelændring i QTcF i forhold til *baseline* 12,4 msek. (2-sidet 90 % øvre CI: 16,0 msek.). En eksponerings-QT-analyse tydede på en koncentrationsafhængig stigning i QTcF med apalutamid og dets aktive metabolit.

Klinisk virkning og sikkerhed

Apalutamids virkning og sikkerhed er blevet fastslået i to randomiserede, placebo-kontrollerede fase 3-studier, studier ARN-509-003 (nmCRPC) og 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC)

TITAN var et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, multinationalt, klinisk multicenterstudie, hvor 1 052 patienter med mHSPC blev randomiseret (1:1) til at få enten apalutamid oralt i en dosis på 240 mg en gang dagligt (N = 525) eller placebo en gang dagligt (N = 527). Det var et krav, at alle patienterne skulle have mindst én knoglemetastase på en Technetium^{99m} knoglescanning. Patienterne blev ekskluderet, hvis metastaserne var begrænset til enten lymfeknuder eller indvolde (f.eks. lever eller lunge). Alle patienterne i TITAN-studiet fik samtidig GnRH-analog eller var tidligere bilateralt orkiektomieret. Cirka 11 % af patienterne havde tidligere fået behandling med docetaxel (maksimum på 6 cyklusser, sidste dosis ≤ 2 måneder før randomiseringen og havde fortsat respons før randomiseringen). Eksklusionskriterierne omfattede kendte hjernemetastaser, tidligere behandling med andre anden generations antiandrogener (f.eks. enzalutamid), CYP17-hæmmere (f.eks. abirateronacetat), immunterapi (f.eks. sipuleucel-T), radioaktive lægemidler eller andre behandlinger af prostatacancer; anamnese med krampeanfald eller sygdomme, der kunne medføre prædisponering for krampeanfald. Patienterne blev stratificeret efter følgende: Gleason-score på diagnosetidspunktet, tidligere anvendelse af docetaxel og geografisk lokalitet. Både patienter med høj- og lavvolumen mHSPC kunne deltage i studiet. Højvolumen sygdom blev defineret som enten viscerale metastaser og mindst 1 knoglelæsion eller mindst 4 knoglelæsioner med mindst 1 knoglelæsion uden for ryggraden eller pelvis. Lavvolumen sygdom blev defineret som tilstedeværelse af knoglelæsion(er), der ikke opfyldte definitionen for højvolumen.

Patientdemografien og sygdomsegenskaberne ved *baseline*, som er beskrevet nedenfor, blev vægtet mellem behandlingsgrupperne. Medianalderen var 68 år (interval 43-94) og 23 % af patienterne var 75 år eller ældre. Fordelingen mellem racer var 68 % kaukasiere, 22 % asiater og 2 % sorte. Treogtres procent (63 %) af patienterne havde højvolumen sygdom, og 37 % havde lavvolumen sygdom. Seksten procent (16 %) af patienterne var tidligere blevet opereret, havde fået strålebehandling af prostata eller begge dele. Størstedelen af patienterne havde en Gleason-score på 7 eller mere (92 %). Otteogtres procent (68 %) af patienterne havde tidligere fået behandling med første generations antiandrogener i de situationer, hvor sygdommen var uden metastaser. Selv om kriterierne for kastrationsresistens ikke blev bestemt ved *baseline*, udviste 94 % af patienterne et fald i prostataspecifikt antigen (PSA) fra påbegyndelsen af androgen deprivationsbehandling (ADT) til første dosis af apalutamid eller placebo. Alle patienter med undtagelse af én i placebogruppen havde en score på 0 eller 1 i *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) ved inkludering i studiet. Blandt de patienter, som seponerede studiebehandlingen (N = 271 for placebo og N = 170 for Erleada), var sygdomsprogression den mest almindelige grund til seponeringen i begge arme. En større del (73 %) af de patienter, der blev behandlet med placebo, fik efterfølgende cancerbehandling sammenlignet med de patienter, der blev behandlet med Erleada (54 %).

Studiets vigtigste resultatmål for virkning var samlet overlevelse (OS) og radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Resultaterne for virkningen i TITAN er sammenfattet nedenfor i tabel 2 og figur 1 og 2.

Tabel 2: Sammenfatning af resultater for virkning – *intent-to-treat*-population med mHSPC (TITAN)

Endepunkt	Erleada N = 525	Placebo N = 527
Primær samlet overlevelse^a		
Dødsfald (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Median, måneder (95 % CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^b	0,671 (0,507, 0,890)	
p-værdi ^c	0,0053	
Opdateret samlet overlevelse^d		
Dødsfald (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Median, måneder (95 % CI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)

<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
p-værdi ^{c,e}	< 0,0001	
Radiografisk progressionsfri overlevelse		
Sygdomsprogression eller dødsfald (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Median, måneder (95 % CI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^b	0,484 (0,391, 0,600)	
p-værdi ^c	< 0,0001	

^a Dette er baseret på den præspecificerede interimanalyse med en median opfølgningstid på 22 måneder.

^b *Hazard ratio* er fra stratificeret proportional *hazard*-model. *Hazard ratio* < 1 taler for aktiv behandling.

^c p-værdi er fra log-rank-testen, stratificeret efter Gleason-score på diagnosetidspunktet (≤ 7 vs. > 7), geografisk lokalitet (Nordamerika/Europa vs. andre lande) og tidligere anvendelse af docetaxel (ja vs. nej).

^d Median opfølgningstid på 44 måneder.

^e Denne p-værdi er nominal, i stedet for at blive anvendt til formel statistisk test.

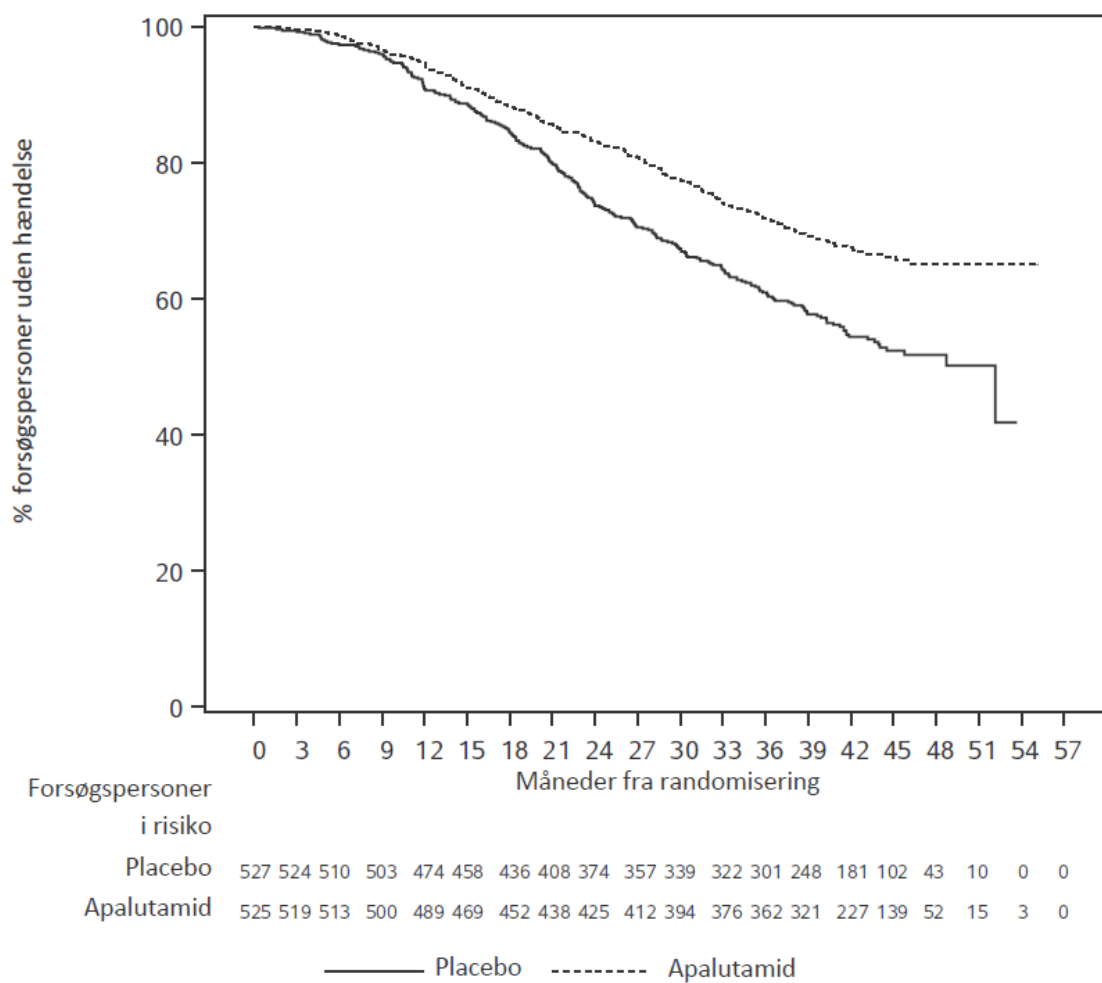
NE = kunne ikke estimeres.

Der blev påvist en statistisk signifikant forbedring i OS og rPFS hos de patienter, der var randomiseret til at få Erleada, sammenlignet med de patienter, der var randomiseret til at få placebo, i den primære analyse. En opdateret OS-analyse blev udført på tidspunktet for den endelige studieanalyse, hvor der blev observeret 405 dødsfald med en median opfølgning på 44 måneder. Resultater fra denne opdaterede analyse var i overensstemmelse med dem fra den præspecificerede interimanalyse. Forbedringen i OS blev påvist, også selvom 39 % af patienterne i placeboarmen krydsede over til at få Erleada, med en median behandlingstid på 15 måneder ved Erleada-overkrydsning.

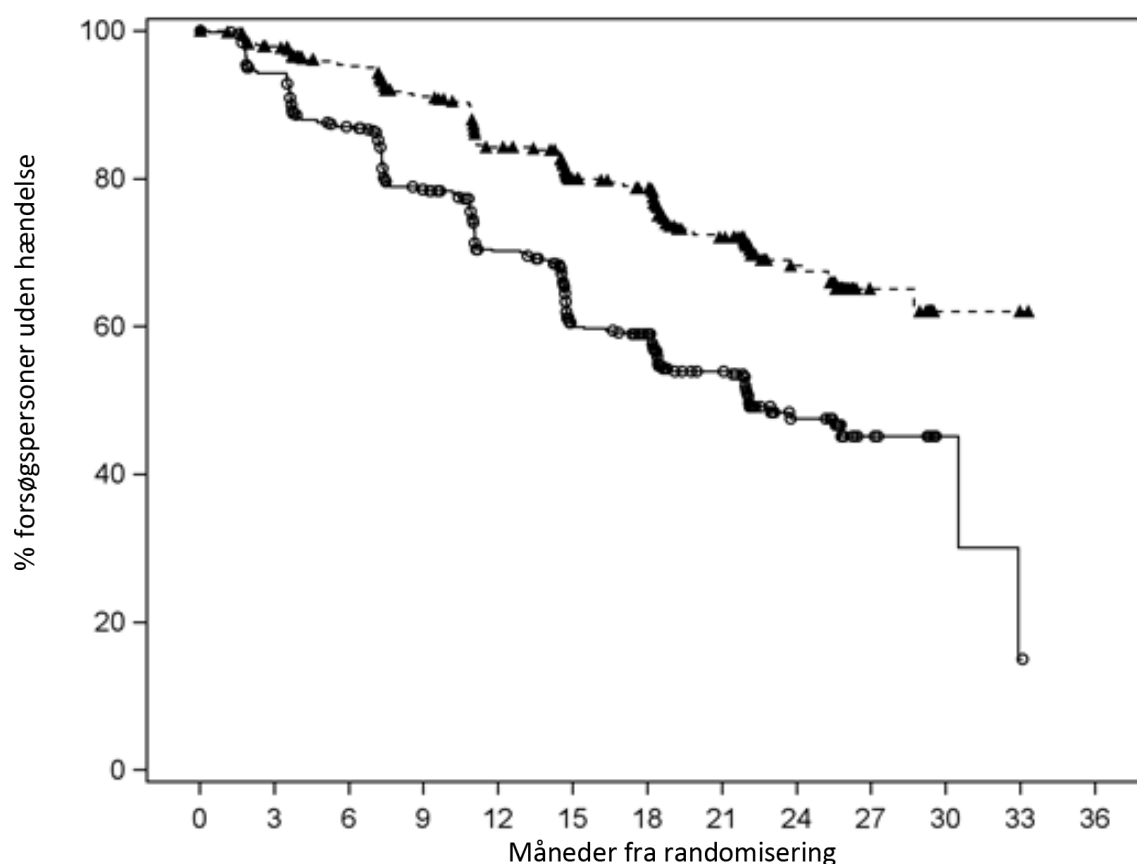
Der sås en konsistent forbedring i rPFS i begge patientundergrupper, som omfattede høj- og lavvolumen sygdom, metastasestadie ved diagnosticering (M0 eller M1), tidligere anvendelse af docetaxel (ja eller nej), alder (< 65 , ≥ 65 eller ≥ 75 år), PSA over median ved *baseline* (ja eller nej) og antal knoglelæsioner (≤ 10 eller > 10).

Der sås en konsistent forbedring i OS på tværs af patientundergrupperne, som omfattede høj- og lavvolumen sygdom, metastasestadie ved diagnosticering (M0 eller M1) og Gleason-score ved diagnosticering (≤ 7 vs. > 7).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve over opdateret samlet overlevelse (OS). *Intent to treat* mHSPC Population (TITAN)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve over radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). *Intent-to-treat*-population med mHSPC (TITAN)



Forsøgspersoner i risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	
Placebo	527	488	437	381	325	240	229	140	57	14	3	1	0
Apalutamid	525	498	469	434	389	326	315	194	89	21	2	1	0

—○— Placebo - -▲- - Apalutamid

Behandling med Erleada forsinkede statistisk signifikant initieringen af cytotoxisk kemoterapi (HR = 0,391, CI = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), hvilket resulterede i en risikoreduktion på 61 % for forsøgspersonerne i behandlingsgruppen sammenlignet med placebogruppen.

SPARTAN: Ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC)

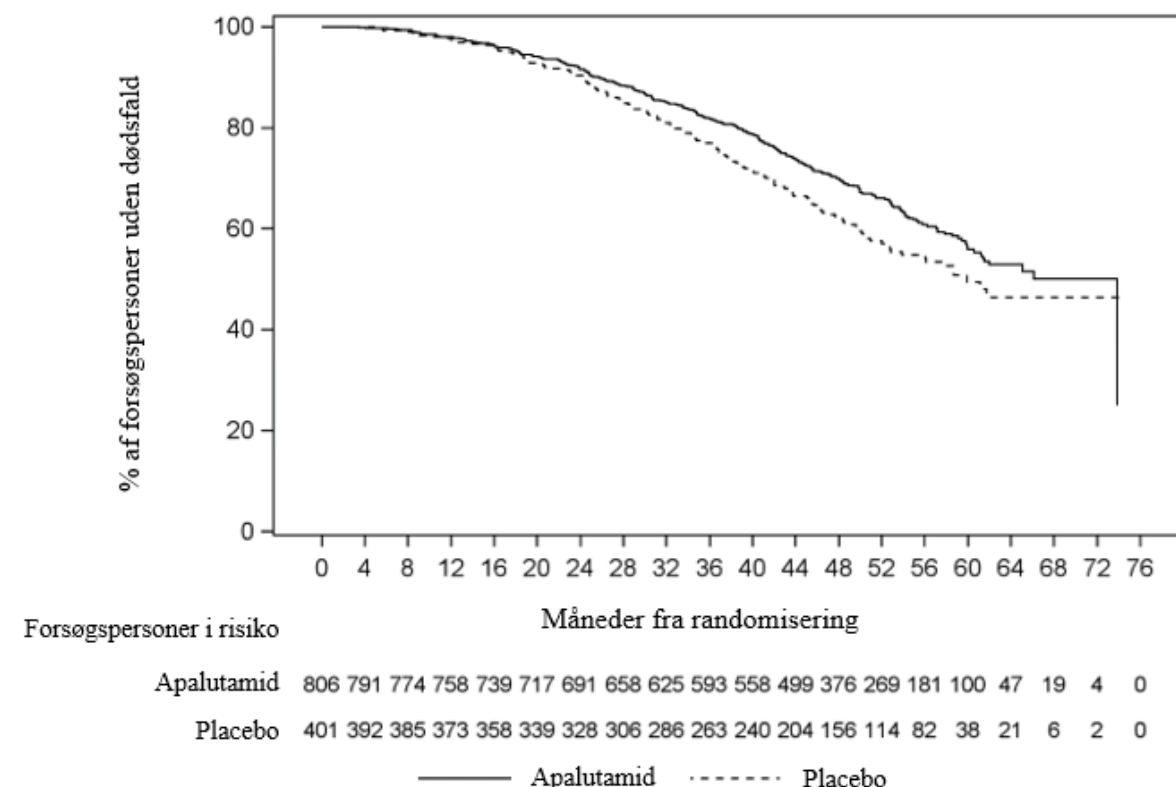
I alt 1 207 forsøgspersoner med NM-CRPC blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten oralt administreret apalutamid i en dosis på 240 mg én gang dagligt i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT) (medicinsk kastration eller forudgående kirurgisk kastration) eller placebo med ADT i et dobbeltblindet, klinisk multicenterstudie (studie ARN-509-003). De inkluderede forsøgspersoner havde en PSA-fordoblingstid (PSADT) ≤ 10 måneder og blev vurderet at have en høj risiko for forestående metastatisk sygdom og prostatacancer-specifik død. Alle forsøgspersoner, som ikke var kirurgisk kastreret, fik kontinuerlig ADT i hele studiet. PSA-resultaterne var blinde og blev ikke anvendt til behandlingsseponering. De randomiserede patienter i begge arme skulle fortsætte behandlingen indtil sygdomsprogression påvist ved en blindet, central billedgennemgang (BICR), iværksættelse af ny behandling, uacceptabel toksicitet eller seponering.

Følgende patientdemografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* var afbalancerede mellem behandlingsgrupperne. Medianalderen var 74 år (interval 48-97), og 26 % af forsøgspersonerne var 80 år eller ældre. Den racemæssige fordeling var 66 % kaukasiere, 5,6 % sorte, 12 % asiater og 0,2 % andet. Syvoghalvfjerds procent (77 %) af forsøgspersonerne i begge behandlingsarme havde gennemgået tidligere operation eller strålebehandling af prostata. Størstedelen af forsøgspersonerne

43 % sammenlignet med placebo (HR = 0,567; 95 % CI: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Mediantiden til symptomatisk progression blev ikke nået i nogen af behandlingsgrupperne.

Ved en median opfølgningstid på 52,0 måneder viste resultaterne, at behandling med Erleada i signifikant grad reducerede risikoen for dødsfald med 22 % sammenlignet med placebo (HR = 0,784; 95 % CI: 0,643; 0,956; 2-sidet $p = 0,0161$). Median OS var 73,9 måneder i Erleadagruppen og 59,9 måneder i placebogruppen. Den foruddefinerede alfagrænse ($p \leq 0,046$) blev krydset, og der blev opnået statistisk signifikans. Denne forbedring blev påvist, selvom 19 % af patienterne i placebogruppen fik Erleada som efterfølgende behandling.

Figur 4 Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse (OS) i studie ARN-509-003 ved den endelige analyse



Behandling med Erleada reducerede i signifikant grad risikoen for initiering af cytotoxisk kemoterapi med 37 % sammenlignet med placebo (HR = 0,629; 95 % CI: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$), hvorved der blev påvist statistisk signifikant forbedring med Erleada i forhold til placebo. Mediantiden til initiering af cytotoxisk kemoterapi blev ikke nået i nogen af behandlingsgrupperne.

Der var en længere PFS-2, defineret som tiden til dødsfald eller sygdomsprogression iht. PSA, radiografisk eller symptomatisk progression ved eller efter første efterfølgende behandling hos de patienter, der blev behandlet med Erleada, i forhold til dem, der blev behandlet med placebo. Resultaterne viste en reduktion på 44 % i risikoen for PFS-2 med Erleada i forhold til placebo (HR = 0,565; 95 % CI: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Tilføjjelsen af Erleada til ADT havde ikke nogen negative virkninger på den samlede helbredsrelaterede livskvalitet, og der blev set en lille, men ikke klinisk betydningsfuld forskel i ændringen i forhold til *baseline* til fordel for Erleada i FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*), hvad angik totalscoren og underskalaerne.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Erleada i alle undergrupper af den pædiatriske population med fremskreden prostatacancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter gentagen dosering én gang dagligt steg eksponeringen for apalutamid (C_{\max} og arealet under koncentrationskurven [AUC]) dosisproportionelt i dosisområdet 30 til 480 mg. Efter administration af 240 mg én gang dagligt blev *steady state* af apalutamid nået efter 4 uger, og den gennemsnitlige akkumulationsratio var cirka 5-foldig i forhold til en enkeltdosis. Ved *steady state* var de gennemsnitlige (CV %) C_{\max} - og AUC-værdier for apalutamid henholdsvis 6 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) og 100 $\mu\text{g.t/ml}$ (32 %). De daglige udsving i plasmakoncentrationen af apalutamid var lave med en gennemsnitlig top/dal-ratio på 1,63. Der blev set en stigning i tilsyneladende clearance (CL/F) ved gentagen dosering, sandsynligvis på grund af induktion af apalutamids egen metabolisme.

Ved *steady state* var de gennemsnitlige (CV %) C_{\max} - og AUC-værdier for den aktive hovedmetabolit, N-desmethylapalutamid, henholdsvis 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18 %) og 124 $\mu\text{g.t/ml}$ (19 %).

N-desmethylapalutamid er kendetegnet ved en flad koncentrations-/tidsprofil ved *steady state* med en gennemsnitlig top/dal-ratio på 1,27. Den gennemsnitlige (CV %) metabolit-/moderstof-AUC-ratio for N-desmethylapalutamid efter gentagen dosering var 1,3 (21 %). Baseret på systemisk eksponering, relativ potens og farmakokinetiske egenskaber bidrager N-desmethylapalutamid sandsynligvis til apalutamids kliniske virkning.

Absorption

Efter oral administration var mediantiden til opnåelse af den maksimale plasmakoncentration (t_{\max}) 2 timer (interval: 1 til 5 timer). Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er cirka 100 %, hvilket indikerer, at apalutamid absorberes fuldstændigt efter oral administration.

Administration af apalutamid til raske forsøgsdeltagere under faste og sammen med et måltid med et højt fedtindhold resulterede ikke i klinisk relevante forandringer i C_{\max} og AUC. Ved indtagelse sammen med mad var mediantiden til opnåelse af t_{\max} cirka 2 timer længere (se pkt. 4.2).

Apalutamid er ikke ioniserbart under relevante fysiologiske pH-forhold, og derfor forventes syrehæmmende midler (f.eks. protonpumpehæmmere, H_2 -receptorantagonister, antacida) ikke at påvirke opløseligheden og biotilgængeligheden af apalutamid.

In vitro er apalutamid og dets N-desmethyl-metabolit substrater for P-gp. Eftersom apalutamid absorberes fuldstændigt efter oral administration, begrænser P-gp ikke absorptionen af apalutamid, og derfor forventes P-gp-hæmning eller -induktion ikke at påvirke biotilgængeligheden af apalutamid.

Fordeling

Den gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady state* af apalutamid er cirka 276 l. Apalutamids fordelingsvolumen er større end det totale vandvolumen i kroppen, hvilket viser, at der er omfattende ekstravaskulær fordeling.

Apalutamid og N-desmethylapalutamid har en plasmaproteinbindingsgrad på henholdsvis 96 % og 95 % og bindes primært til serumalbumin uafhængigt af koncentrationen.

Biotransformation

Efter enkelt oral administration af ^{14}C -mærket apalutamid 240 mg udgjorde apalutamid, den aktive metabolit, N-desmethylapalutamid og en inaktiv carboxylsyremetabolit størstedelen af ^{14}C -radioaktiviteten i plasma med henholdsvis 45 %, 44 % og 3 % af det totale ^{14}C -AUC.

Apalutamid elimineres primært via metabolisme. Det metaboliseres primært til N-desmethylapalutamid via CYP2C8 og CYP3A4. Apalutamid og N-desmethylapalutamid metaboliseres desuden til den inaktive carboxylsyremetabolit via carboxylesterase. CYP2C8's og

CYP3A4's bidrag til metaboliseringen af apalutamid estimeres at være 58 % og 13 % efter enkelt-doser, men bidragets omfang forventes at ændres ved *steady state*, eftersom apalutamid inducerer CYP3A4 efter gentagne doser.

Elimination

Apalutamid elimineres primært via urinen, hovedsageligt i form af metabolitter. Efter en enkelt oral administration af radiomærket apalutamid blev 89 % af radioaktiviteten genfundet op til 70 dage efter indgivelsen: 65 % blev genfundet i urinen (1,2 % af dosen som uomdannet apalutamid og 2,7 % som N-desmethylapalutamid), og 24 % blev genfundet i fæces (1,5 % af dosen som uomdannet apalutamid og 2 % som N-desmethylapalutamid).

Apalutamids tilsyneladende orale clearance (CL/F) er 1,3 l/t efter enkelt-dosering og stiger til 2,0 l/t ved *steady state* efter dosering én gang dagligt. Apalutamids gennemsnitlige effektive halveringstid hos patienter er cirka 3 dage ved *steady state*.

In vitro-data viser, at apalutamid og dets N-desmethylmetabolit ikke er substrater for BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3.

Særlige populationer

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion, alder, race og andre ekstrinsiske faktorer på apalutamids farmakokinetik er opsummeret nedenfor.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier af nedsat nyrefunktion med apalutamid. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse af data fra kliniske studier med forsøgsdeltagere med kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) og raske forsøgsdeltagere blev der ikke set nogen signifikant forskel i den systemiske eksponering for apalutamid hos forsøgsdeltagere med præeksisterende mild til moderat nyreinsufficiens (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] fra 30 til 89 ml/min/1,73 m²; N = 585) i forhold til forsøgsdeltagere med normal nyrefunktion ved *baseline* (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; N = 372). Den potentielle indvirkning af svær nyreinsufficiens eller terminal nyresygdom (eGFR ≤ 29 ml/min/1,73 m²) er ikke blevet klarlagt på grund af utilstrækkelige data.

Nedsat leverfunktion

I et specifikt studie af nedsat leverfunktion blev den systemiske eksponering for apalutamid og N-desmethylapalutamid sammenlignet hos forsøgsdeltagere med let nedsat leverfunktion (N = 8, Child-Pugh-klasse A, gennemsnitsscore = 5,3) eller moderat nedsat leverfunktion (N = 8, Child-Pugh-klasse B, gennemsnitsscore = 7,6) ved *baseline* i forhold til raske kontrolpersoner med normal leverfunktion (N = 8). Efter en enkelt oral dosis apalutamid på 240 mg var den geometriske middelværdi (GMR) for apalutamids AUC og C_{max} hos forsøgsdeltagere med let nedsat leverfunktion henholdsvis 95 % og 102 %, og GMR for apalutamids AUC og C_{max} hos forsøgsdeltagere med moderat nedsat leverfunktion var henholdsvis 113 % og 104 % sammenlignet med raske kontrolpersoner. Der foreligger ingen kliniske og farmakokinetiske data for apalutamid hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C).

Etnicitet og race

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse var der ingen klinisk relevante forskelle i apalutamids farmakokinetik hos hvide (kaukasiere eller latinamerikanere; N = 761), sorte (af afrikansk afstamning eller afroamerikanere; N = 71), asiater (ikke-japanske; N = 58) og japanere (N = 58).

Alder

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at alder (interval: 18 til 94 år) ikke har nogen klinisk relevant indvirkning på apalutamids farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Apalutamid var negativ for genotoksicitet i en række standardtest *in vitro* og *in vivo*.

Apalutamid var ikke karcinogent i et 6-måneders studie i transgene (Tg.rasH2) hanmus ved doser op til 30 mg/kg dagligt, hvilket er 1,2 gange og 0,5 gange den kliniske eksponering (AUC) ved den anbefalede kliniske dosis på 240 mg dagligt for henholdsvis apalutamid og N-desmethylapalutamid.

I et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med Sprague-Dawley hanrotter blev apalutamid administreret med oral sonde ved doser på 5, 15 og 50 mg/kg/dag (henholdsvis 0,2, 0,7 og 2,5 gange AUC hos patienter [human eksponering ved den anbefalede dosis på 240 mg]). Der blev bemærket neoplastiske fund, herunder en øget forekomst af Leydig-celleadenom og -karcinom i testes ved doser, der var større end eller lig med 5 mg/kg/dag, brystkirteladenokarcinom og fibroadenom ved 15 mg/kg/dag eller 50 mg/kg/dag samt follikelcelleadenom i thyroidea ved 50 mg/kg/dag. Disse fund blev betragtet som specifikke for rotter og derfor af begrænset relevans for mennesker.

Behandling med apalutamid nedsætter sandsynligvis den mandlige fertilitet. Dette er baseret på resultaterne i studier af toksikologi efter gentagne doser, som var overensstemmende med apalutamids farmakologiske aktivitet. I studier af toksicitet efter gentagne doser hos hanrotter og hanhunde blev der set atrofi, aspermi/hypospermi, degeneration og/eller hyperplasi eller hypertrofi i reproduktionssystemet ved doser, der svarer til eksponeringer, der er omtrent de samme som eksponeringen hos mennesker, baseret på AUC.

I et fertilitetsstudie med hanrotter blev der set reduceret sædcellekonzentration og -motilitet, parring og fertilitetsrate (ved parring med ubehandlede hunner) og reduceret vægt af sekundære kønskirtler og epididymis efter 4 ugers administration af doser, der svarede til eksponeringer, der er omtrent de samme som eksponeringen hos mennesker, baseret på AUC. Virkningerne på hanrotter var reversible 8 uger efter den sidste administration af apalutamid.

I et præliminært studie af embryoføtal udviklingstoksicitet hos rotter forårsagede apalutamid udviklingstoksicitet ved administration af orale doser på 25, 50 eller 100 mg/kg/dag i hele organogeneseperioden (gestationsdag 6-20). Disse doser medførte systemiske eksponeringer på AUC-basis, der var henholdsvis ca. 2, 4 og 6 gange eksponeringen hos mennesker ved en dosis på 240 mg/dag. Fundene omfattede ikke-drægtige hundyr ved 100 mg/kg/dag og embryoføtal letalitet (resorptioner) ved doser \geq 50 mg/kg/dag, nedsat føtal anogenital afstand og deform hypofyse (mere afrundet form) ved \geq 25 mg/kg/dag. Skeletvariationer (ikke-ossificerede falanger, overtallige korte torakolumbale ribben og/eller tungebensanomalier) blev også bemærket ved doser \geq 25 mg/kg/dag, uden at det førte til en påvirkning af middelfostervægten.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkerne

Kolloid, vandfri silica

Croscarmellosenatrium

hypromelloseacetatsuccinat

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose

Mikrokrystallinsk cellulose (silicificeret)

Filmovertræk

Jernoxid, sort (E 172)

Jernoxid, gul (E 172)

Macrogol

Polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret)

Talcum

Titandioxid (E 171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid, uigennemsigtig beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret lukning af polypropylen (PP). Hver beholder indeholder 120 filmovertrukne tabletter og i alt 6 g silicagel-tørremiddel.

Blister af PVC-PCTFE-folie med tryk ud-folie forsejlet i et i etui.

- Hver 28-dages karton indeholder 112 filmovertrukne tabletter i 4 pap-etui'er med 28 filmovertrukne tabletter hver.
- Hver 30-dages karton indeholder 120 filmovertrukne tabletter i 5 pap-etui'er med 24 filmovertrukne tabletter hver.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. januar 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

02/2022

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.