

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Erleada 60 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg apalutamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Svagt gulaktiga till grågröna, avlånga, filmdragerade tabletter (17 mm långa x 9 mm breda) präglade med "AR 60" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Erleada är avsett för:

- behandling av vuxna män med icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom (se avsnitt 5.1).
- behandling av vuxna män med metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med apalutamid bör initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av medicinsk behandling av prostatacancer.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 240 mg (fyra 60 mg tabletter) dagligen som en oral engångsdos.

Medicinsk kastration med en gonadotropinfrisättande hormonanalog (GnRHa) ska bibehållas under behandling hos patienter som inte är kirurgiskt kastrerade.

Om en dos missas ska den tas så snart som möjligt samma dag med återgång till det ordinarie schemat följande dag. Extra tabletter ska inte tas för att kompensera för den missade dosen.

Om en \geq grad 3-toxicitet eller en icke tolerabel biverkan upplevs av patienten ska uppehåll i behandlingen göras snarare än att avbrytas permanent till dess att symtomen förbättras till \leq grad 1 eller ursprunglig grad. Behandlingen ska därefter återupptas med samma dos eller, om det är motiverat, en lägre dos (180 mg eller 120 mg). De vanligaste biverkningarna (se avsnitt 4.8).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Försiktighet ska iaktas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eftersom apalutamid inte har studerats i denna patientpopulation (se avsnitt 5.2). Om behandling inleds ska patienterna övervakas för de biverkningar som anges i avsnitt 4.8 och dosen minskas i enlighet med avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion vid baseline (Child-Pugh klass A respektive B).

Erleada rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion eftersom det inte finns några data från denna patientpopulation och apalutamid huvudsakligen elimineras via levern (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av apalutamid för en pediatrisk population.

Administreringsätt

Oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela för att säkerställa att hela den avsedda dosen tas. Tabletterna ska inte krossas eller delas. Tabletterna kan tas med eller utan mat.

Intag av Erleada med icke kolsyrad dryck eller mjuk mat

För patienter som inte kan svälja tabletterna hela kan Erleada lösas upp i icke kolsyrat vatten och därefter blandas med en av följande icke kolsyrade drycker eller mjuk mat: apelsinjuice, grönt te, äppelmos, drickyoghurt eller mer vatten enligt följande:

1. Placera hela den föreskrivna dosen Erleada i en kopp. Krossa eller dela inte tabletterna.
2. Tillsätt cirka 20 ml (4 teskedar) icke kolsyrat vatten för att säkerställa att hela tabletterna ligger i vatten.
3. Vänta 2 minuter tills tabletterna är sönderdelade och utspridda, rör därefter om blandningen.
4. Tillsätt 30 ml (6 teskedar eller 2 matskedar) av en av följande icke kolsyrade drycker eller mjuk mat: apelsinjuice, grönt te, äppelmos, drickyoghurt eller mer vatten och rör om blandningen.
5. Svälj blandningen omedelbart.
6. Skölj koppen med tillräckligt med vatten för att säkerställa att hela dosen har tagits och drick omedelbart.
7. Spara inte läkemedels-/matblandningen för senare användning.

Administrering via nasogastrisk sond

Erleada kan också administreras via en nasogastrisk sond (NG-sond) i storleken 8 French eller större enligt följande:

1. Placera hela den föreskrivna dosen Erleada i en sprutcyllinder (använd minst en 50 ml-spruta) och dra upp 20 ml icke kolsyrat vatten i sprutan.
2. Vänta 10 minuter och skaka därefter kraftigt för att lösa upp innehållet helt.
3. Administrera omedelbart via NG-sonden.
4. Fyll sprutan på nytt med icke kolsyrat vatten och administrera. Upprepa tills det inte finns några tablettrester kvar i sprutan eller sonden.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Krampanfall

Erleada rekommenderas inte för patienter med en anamnes av krampanfall eller andra predisponerande faktorer, inklusive, men inte begränsat till underliggande hjärnskada, nyligen genomgången stroke (inom ett år), primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser. Om ett krampanfall utvecklas under behandling med Erleada ska behandlingen avbrytas permanent. Risken för krampanfall kan vara ökad hos patienter som samtidigt får läkemedel som sänker tröskeln för krampanfall.

I två randomiserade studier (SPARTAN och TITAN) förekom krampanfall hos 0,6 % av patienterna som fick apalutamid och hos 0,2 % av patienterna som behandlades med placebo. Dessa studier exkluderade patienter med en anamnes av krampanfall eller andra predisponerande faktorer för krampanfall.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av återinsättande av Erleada till patienter som fått ett krampanfall.

Fall och frakturer

Fall och frakturer förekom hos patienter som fick apalutamid (se avsnitt 4.8). Patienter ska utvärderas avseende risken för fraktur och fallbenägenhet innan behandling med Erleada initieras, och ska fortsätta att övervakas och hanteras i enlighet med fastställda behandlingsriktlinjer. Användning av skelettstärkande preparat ska övervägas.

Ischemisk hjärtsjukdom och ischemiska cerebrovaskulära sjukdomar

Ischemisk hjärtsjukdom och ischemiska cerebrovaskulära sjukdomar, inklusive händelser som leder till död, förekom hos patienter som behandlades med apalutamid (se avsnitt 4.8). Majoriteten av patienterna hade riskfaktorer för hjärtsjukdom/cerebrovaskulär ischemisk sjukdom. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på ischemisk hjärtsjukdom och ischemiska cerebrovaskulära sjukdomar. Hanteringen av riskfaktorer, såsom högt blodtryck, diabetes och dyslipidemi ska optimeras enligt standardbehandling.

Samtidig användning med andra läkemedel

Apalutamid är en potent enzyminducerare och kan orsaka minskad effekt av många vanligt förekommande läkemedel (se avsnitt 4.5). En genomgång av läkemedel som ges samtidigt bör därför göras när behandling med apalutamid påbörjas. Samtidig användning av apalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer (se avsnitt 4.5) bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten, och om dosjusteringar inte lätt kan utföras baserat på monitorering av effekt eller plasmakoncentrationer.

Samtidig administrering av apalutamid med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. Om Erleada administreras samtidigt med ett antikoagulantium som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare INR-monitorering (*International Normalised Ratio*) utföras (se avsnitt 4.5).

Nyligen genomgången hjärt-kärlsjukdom

Patienter som genomgått kliniskt signifikant hjärt-kärlsjukdom de senaste 6 månaderna, däribland allvarlig/instabil angina, hjärtinfarkt, symtomatisk kongestiv hjärtsvikt, arteriella eller venösa

tromboemboliska händelser (t.ex. lungemboli, cerebrovaskulär händelse inklusive övergående ischemiska anfall) eller kliniskt signifikanta kammararytmier, exkluderades från de kliniska studierna. Därför har säkerheten för apalutamid inte fastställts hos dessa patienter. Om Erleada förskrivs ska patienter med kliniskt signifikant hjärt-kärlsjukdom övervakas för riskfaktorer såsom hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi eller andra kardiometabola sjukdomar (se avsnitt 4.8). Patienter ska behandlas, om lämpligt, efter att Erleada satts in för dessa tillstånd i enlighet med fastställda behandlingsriktlinjer.

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet

För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5) bör läkare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes innan behandling med Erleada påbörjas.

Allvarliga hudbiverkningar

Efter godkännandet har rapporter om allvarliga hudbiverkningar, inklusive läkemedelsrelaterad reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN), som kan vara livshotande eller dödligt, observerats i samband med behandling med Erleada (se avsnitt 4.8).

Patienter ska informeras om tecken och symtom som tyder på DRESS eller SJS/TEN. Om dessa symtom observeras ska behandlingen med Erleada omedelbart avbrytas och patienter ska omedelbart kontakta sjukvårdspersonal.

Erleada får inte återinsättas till patienter som har fått DRESS eller SJS/TEN vid något tillfälle då de har tagit Erleada, och en alternativ behandling ska övervägas.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)

Fall av ILD hos patienter som behandlats med apalutamid har observerats, inklusive fall med dödlig utgång. Vid akut uppkomst och/eller oförklarlig försämring av lungsymptom ska behandlingen med apalutamid avbrytas i avvaktan på ytterligare utredning av dessa symtom. Om ILD diagnostiseras ska behandlingen med apalutamid avbrytas och lämplig behandling sättas in vid behov (se avsnitt 4.8).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 240 mg dos (4 tabletter), d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Elimineringen av apalutamid och bildandet av dess aktiva metabolit, N-desmetylapalutamid, medieras av både CYP2C8 och CYP3A4 i likartad omfattning vid steady-state. Inga kliniskt relevanta förändringar i deras totala exponering förväntas som ett resultat av läkemedelsinteraktion med hämmare eller inducerare av CYP2C8 eller CYP3A4. Apalutamid är en inducerare av enzymer och transportörer och kan leda till en ökad eliminering av många vanligt använda läkemedel.

Andra läkemedels potential att påverka apalutamidexponering

Läkemedel som hämmar CYP2C8

CYP2C8 bidrar i elimineringen av apalutamid och i bildandet av dess aktiva metabolit. I en läkemedelsinteraktionsstudie minskade C_{max} för apalutamid med 21 % medan AUC ökade med 68 % efter samtidig administrering av 240 mg apalutamid som engångsdos med gemfibrozil (stark CYP2C8-hämmare). För de aktiva komponenterna (summan av apalutamid och den potensjusterade aktiva

metaboliten) minskade C_{\max} med 21 % medan AUC ökade med 45 %. Ingen initial dosjustering är nödvändig när Erleada administreras samtidigt med en stark hämmare av CYP2C8 (t.ex. gemfibrozil, klopidogrel), men en minskning av Erleada-dosen ska övervägas baserat på tolerabilitet (se avsnitt 4.2). Svaga eller måttliga hämmare av CYP2C8 förväntas inte påverka exponeringen av apalutamid.

Läkemedel som hämmar CYP3A4

CYP3A4 bidrar i elimineringen av apalutamid och i bildandet av dess aktiva metabolit. I en läkemedelsinteraktionsstudie minskade C_{\max} för apalutamid med 22 % medan AUC var oförändrad efter samtidig administrering av 240 mg Erleada som engångsdos med itraconazol (stark CYP3A4-hämmare). För de aktiva komponenterna (summan av apalutamid och den potensjusterade aktiva metaboliten) minskade C_{\max} med 22 % medan AUC återigen var oförändrad. Ingen initial dosjustering är nödvändig när Erleada administreras samtidigt med en stark hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, ritonavir, klaritromycin), men en minskning av Erleada-dosen ska dock övervägas baserat på tolerabilitet (se avsnitt 4.2). Svaga eller måttliga hämmare av CYP3A4 förväntas inte påverka exponeringen av apalutamid.

Läkemedel som inducerar CYP3A4 eller CYP2C8

Effekterna av CYP3A4- och CYP2C8-inducerare på apalutamids farmakokinetik har inte utvärderats *in vivo*. Baserat på resultaten från läkemedelsinteraktionsstudien med stark CYP3A4-hämmare eller stark CYP2C8-hämmare förväntas inte CYP3A4- eller CYP2C8-inducerare ha några kliniskt relevanta effekter på apalutamids farmakokinetik och de aktiva komponenterna och därför är ingen dosjustering nödvändig när Erleada administreras samtidigt med inducerare av CYP3A4 eller CYP2C8.

Apalutamids potential att påverka exponeringen av andra läkemedel

Apalutamid är en potent enzyminducerare och ökar syntesen av många enzymer och transportörer. Interaktion med många vanliga läkemedel som utgör substrat för enzymer eller transportörer kan därför förväntas. Minskade plasmakoncentrationer kan vara betydande och leda till utebliven eller minskad klinisk effekt. Det finns också en risk för ökad bildning av aktiva metaboliter.

Läkemedelsmetaboliserande enzymer

In vitro-studier visade att apalutamid och N-desmetylapalutamid är måttliga till starka CYP3A4- och CYP2B6-inducerare, är måttliga CYP2B6- och CYP2C8-hämmare samt svaga CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare. Apalutamid och N-desmetylapalutamid påverkar inte CYP1A2 och CYP2D6 vid terapeutiskt relevanta koncentrationer. Effekten av apalutamid på CYP2B6-substrat har inte utvärderats *in vivo* och nettoeffekten är för närvarande okänd. När substrat för CYP2B6 (t.ex. efavirenz) administreras med Erleada ska biverkningar övervakas och substratets effektminskning utvärderas. Dosjustering av substratet kan vara nödvändig för att upprätthålla optimala plasmakoncentrationer.

Hos människor är apalutamid en stark CYP3A4- och CYP2C19-inducerare, och en svag CYP2C9-inducerare. I en läkemedelsinteraktionsstudie där man använde sig av ett cocktail-tillvägagångssätt ledde samtidig administrering av apalutamid med orala engångsdoser av känsliga CYP-substrat till 92 % minskning av AUC för midazolam (CYP3A4-substrat), 85 % minskning av AUC för omeprazol (CYP2C19-substrat) och 46 % minskning av AUC för S-warfarin (CYP2C9-substrat). Apalutamid orsakade inte några kliniskt relevanta förändringar i exponeringen för CYP2C8-substrat. Samtidig användning av Erleada med läkemedel som primärt metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (t.ex. diazepam, omeprazol) eller CYP2C9 (t.ex. warfarin, fenytoin) kan leda till lägre exponering av dessa läkemedel. Dessa läkemedel bör om möjligt bytas ut alternativt utvärderas vad gäller effektminskning om läkemedlet fortsätter att användas. Om Erleada ges med warfarin ska INR övervakas under behandlingen.

Apalutamids induktion av CYP3A4 tyder på att UDP-glukuronosyltransferas (UGT) också kan induceras via aktivering av den nukleära pregnane X receptorn (PXR). Samtidig administrering av Erleada med läkemedel som är substrat för UGT (t.ex. levotyroxin, valproinsyra) kan leda till lägre exponering av dessa läkemedel. När substrat för UGT administreras samtidigt med Erleada ska substratets effektminskning utvärderas. Dosjustering av substratet kan vara nödvändig för att upprätthålla optimala plasmakoncentrationer.

Läkemedelstransportörer

Kliniskt har apalutamid visats vara en svag inducerare av P-glykoprotein (P-gp), bröstcancerresistent protein (BCRP) och den organiska anjontransporterande polypeptiden 1B1 (OATP1B1). I en läkemedelsinteraktionsstudie där man använde sig av ett cocktail-tillvägagångssätt ledde samtidig administrering av apalutamid med orala engångsdoser av känsliga transportörssubstrat till 30 % minskning av AUC för fexofenadin (P-gp-substrat) och 41 % minskning av AUC för rosuvastatin (BCRP/OATP1B1-substrat) men hade ingen påverkan på C_{max} . Samtidig användning av Erleada med läkemedel som är substrat för P-gp (t.ex. kolkicin, dabigatranetexilat, digoxin), BCRP eller OATP1B1 (t.ex. lapatinib, metotrexat, rosuvastatin, repaglinid) kan leda till lägre exponering av dessa läkemedel. När substrat för P-gp, BCRP eller OATP1B1 administreras samtidigt med Erleada ska substratets effektminskning utvärderas. Dosjustering av substratet kan vara nödvändig för att upprätthålla optimala plasmakoncentrationer.

Baserat på *in vitro*-data kan hämning av organisk katjontransportör 2 (OCT2), organisk anjontransportör 3 (OAT3) och MATE (*multidrug and toxin extrusion*) orsakad av apalutamid och dess N-desmetyl-metabolit inte uteslutas. Ingen hämning av organisk anjontransportör 1 (OAT1) observerades *in vitro*.

GnRH-analog

Hos mHSPC-patienter som får leuprorelinacetat (en GnRH-analog) hade samtidig administrering av apalutamid ingen märkbar effekt på steady state-exponeringen för leuprorelin.

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Erleada med läkemedel som förlänger QT-intervallet eller med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes såsom klass IA-antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika (t.ex. haloperidol) osv. (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor

Det är inte känt om apalutamid eller dess metaboliter förekommer i sädesvätska. Erleada kan vara skadligt för ett foster som utvecklas. Patienter som har sex med en kvinnlig fertil partner ska använda kondom och ytterligare ett högeffektivt preventivmedel under behandlingen och i 3 månader efter den sista dosen av Erleada.

Graviditet

Erleada är kontraindicerat hos kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.3). Baserat på en reproduktionsstudie på djur och på Erleadas verkningsmekanism kan det orsaka fosterskador och

missfall om det administreras till en gravid kvinna. Det finns inga tillgängliga data från användning av Erleada hos gravida kvinnor.

Amning

Det är okänt om apalutamid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Det går inte att utesluta en risk för barn som ammas. Erleada ska inte användas under amning.

Fertilitet

Baserat på djurstudier kan Erleada minska fertiliteten hos fertila män (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Erleada har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Krampanfall har dock rapporterats hos patienter som tar Erleada. Patienter ska informeras om denna risk med hänsyn till att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är trötthet (26 %), hudutslag (26 % av någon grad och 6 % av grad 3 eller 4), högt blodtryck (22 %), värmevallning (18 %), artralgi (17 %), diarré (16 %), fall (13 %) och viktminskning (13 %). Andra viktiga biverkningar innefattar frakturer (11 %), nedsatt aptit (11 %) och hypotyreos (8 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar observerade i kliniska studier och/eller efter godkännandet listas nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar

Klassificering av organsystem	Biverkning och frekvens
Endokrina systemet	vanliga: hypotyreos ^a
Metabolism och nutrition	mycket vanliga: nedsatt aptit vanliga: hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga: smakrubbning, ischemiska cerebrovaskulära sjukdomar ^b mindre vanliga: krampanfall ^c (se avsnitt 4.4), restless legs syndrom
Hjärtat	vanliga: ischemisk hjärtsjukdom ^d ingen känd frekvens: QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärl	mycket vanliga: värmevallning, högt blodtryck
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	ingen känd frekvens: interstitiell lungsjukdom ^e
Magtarmkanalen	mycket vanliga: diarré
Hud och subkutan vävnad	mycket vanliga: hudutslag ^f vanliga: pruritus, alopeci

	ingen känd frekvens: läkemedelsrelaterad reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ^e , Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN) ^e , likenoïda utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mycket vanliga: fraktur ^g , artralgi vanliga: muskelspasm
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mycket vanliga: trötthet
Undersökningar och provtagningar	mycket vanliga: viktminskning
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	mycket vanliga: fall

^a Inkluderar hypotyreoos, förhöjt tyreoidastimulerande hormon i blodet, sänkt tyroxin, autoimmun tyreoidit, sänkt fritt tyroxin, sänkt trijodtyronin

^b Inkluderar övergående ischemiskt anfall, cerebrovaskulär händelse, cerebrovaskulär sjukdom, ischemisk stroke, karotisateroskleros, karotisstenos, hemipares, lakunär infarkt, lakunär stroke, trombotisk cerebral infarkt, vaskulär encefalopati, cerebellär infarkt, cerebral infarkt och cerebral ischemi

^c Inkluderar att patienten biter sig i tungan

^d Inkluderar kärklamp, instabil angina, hjärtinfarkt, akut hjärtinfarkt, ocklusion av kransartär, stenosis i kransartär, akut koronarsyndrom, arterioskleros i kransartär, avvikande arbetsprov, förhöjt troponin samt myokardischemi

^e Se avsnitt 4.4

^f Se "Hudutslag" under "Beskrivning av utvalda biverkningar"

^g Inkluderar revbensfraktur, fraktur på ländkota, kompressionsfraktur av ryggraden, ryggradsfraktur, fotfraktur, höftfraktur, humerusfraktur, fraktur på bröstkota, fraktur på övre extremitet, korsbensfraktur, handfraktur, pubisfraktur, acetabularfraktur, fotledsfraktur, kompressionsfraktur, fraktur på revbensbrosk, fraktur på ansiktsben, fraktur på nedre extremitet, osteoporosfraktur, handledsfraktur, avslitningsfraktur, fibulafraktur, fraktur på svanskota, bäckenfraktur, radiusfraktur, bröstbensfraktur, stressfraktur, traumafraktur, fraktur på halskota, fraktur på lårbenshals, tibiafraktur. Se nedan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hudutslag

Hudutslag förknippade med apalutamid beskrevs mestadels som makulära eller makulopapulära. Hudutslag inkluderade utslag, makulopapulösa utslag, generaliserat utslag, urtikaria, kliande utslag, makulära utslag, konjunktivit, erythema multiforme, papulösa utslag, fjällande hud, utslag på könsorgan, erytematösa utslag, stomatit, läkemedelsutlöst eruption, munsår, pustulära utslag, blåsor, papler, pemfigoid, hudsår, hudinflammation och vesikulära utslag. Biverkningar i form av hudutslag rapporterades hos 26 % av patienterna som behandlats med apalutamid. Hudutslag av grad 3 (täcker enligt definition > 30 % av kroppsytan) rapporterades vid behandling med apalutamid hos 6 % av patienterna.

Medianen för antalet dagar till debut av hudutslag var 83 dagar. Hos 78 % av patienterna läkte utslagen med en median på 78 dagar till läkning. Använda läkemedel inkluderade topikala kortikosteroider, orala antihistaminer, och 19 % av patienterna fick systemiska kortikosteroider. Hos patienter med hudutslag förekom doseringsavbrott hos 28 %, och dosminskning förekom hos 14 % (se avsnitt 4.2). Hudutslag återkom hos 59 % av patienterna som hade doseringsavbrott. Hudutslag ledde till att behandlingen med apalutamid sattes ut hos 7 % av de patienter som fick hudutslag.

Fall och frakturer

I studien ARN-509-003 rapporterades frakturer hos 11,7 % av patienterna som behandlades med apalutamid och hos 6,5 % av patienterna som behandlades med placebo. Hälften av patienterna var med om ett fall inom 7 dagar före frakturhändelsen i båda behandlingsgrupperna. Fall rapporterades hos 15,6 % av patienterna som behandlades med apalutamid jämfört med 9,0 % av patienterna som behandlades med placebo (se avsnitt 4.4).

Ischemisk hjärtsjukdom och ischemiska cerebrovaskulära sjukdomar

I en randomiserad studie (SPARTAN) av patienter med nmCRPC förekom ischemisk hjärtsjukdom hos 4 % av patienterna som behandlades med apalutamid och hos 3 % av patienterna som behandlades med placebo. I en randomiserad studie (TITAN) av patienter med mHSPC förekom ischemisk hjärtsjukdom hos 4 % av patienterna som behandlades med apalutamid och hos 2 % av patienterna som behandlades med placebo. I SPARTAN- och TITAN-studierna avled 6 patienter (0,5 %) som behandlades med apalutamid och 2 patienter (0,2 %) som behandlades med placebo av ischemisk hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

I SPARTAN-studien, med en medianexponering på 32,9 månader för apalutamid och 11,5 månader för placebo, förekom ischemiska cerebrovaskulära sjukdomar hos 4 % av patienterna som behandlades med apalutamid och 1 % av patienterna som behandlades med placebo (se ovan). I TITAN-studien förekom ischemiska cerebrovaskulära sjukdomar hos ungefär samma andel patienter i apalutamidgruppen (1,5 %) och i placebogruppen (1,5 %). I SPARTAN- och TITAN-studierna avled 2 patienter (0,2 %) som behandlades med apalutamid och inga patienter som behandlades med placebo av en ischemisk cerebrovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.4).

Hypotyreos

Hypotyreos rapporterades hos 8 % av patienterna som behandlades med apalutamid och 2 % av patienterna som behandlades med placebo baserat på utvärderingar av tyreoidestimulerande hormon (TSH) var fjärde månad. Inga biverkningar av grad 3 eller 4 förekom. Hypotyreos förekom hos 30 % av patienterna som redan fick ersättningsterapi med tyreoiderapi med tyreoiderapi i apalutamid-gruppen och hos 3 % av patienterna i placebogruppen. Hos patienter som inte fick ersättningsterapi med tyreoiderapi förekom hypotyreos hos 7 % av patienterna som behandlades med apalutamid och hos 2 % av patienterna som behandlades med placebo. Om det är kliniskt indicerat ska ersättningsterapi med tyreoiderapi sättas in eller dosjusteras (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd specifik antidot vid överdosering med apalutamid. I händelse av en överdos ska behandlingen med Erleada stoppas och allmänna understödande åtgärder vidtas tills den kliniska toxiciteten har försvagats eller upphört. Biverkningar i händelse av överdos har ännu inte observerats. Sådana reaktioner förväntas likna biverkningarna som finns listade i avsnitt 4.8.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrinterapi, antiandrogener, ATC-kod: L02BB05

Verkningsmekanism

Apalutamid är en oralt administrerad, selektiv androgenreceptorhämmare (AR) som binder direkt till androgenreceptorernas ligandbindande domän. Apalutamid förhindrar androgenreceptorernas translokering till kärnan, hämmar DNA-bindning, hämmar androgenreceptor-medierad transkription och saknar agonistisk aktivitet på androgenreceptorerna. Behandling med apalutamid minskar tumörcellernas proliferation och ökar apoptos som leder till potent antitumöraktivitet. En huvudmetabolit, N-desmetylapalutamid, uppvisade en tredjedel av apalutamids aktivitet *in vitro*.

Minskning av prostataspecifikt antigen (PSA)

Apalutamid 240 mg dagligen i kombination med ADT hos patienter med mHSPC (i TITAN-studien) minskade mängden PSA till en odetekterbar nivå ($< 0,2$ ng/ml) vid valfri tidpunkt hos 68 % av patienterna, jämfört med hos 32 % av patienterna som endast stod på ADT. Mediantiden till odetekterbar PSA-nivå för patienter som fick apalutamid i kombination med ADT var 1,9 månader. Apalutamid i kombination med ADT ledde till en minskning av PSA på ≥ 50 % från baslinjen vid valfri tidpunkt hos 90 % av patienterna, jämfört med hos 55 % av patienterna som endast stod på ADT.

Apalutamid 240 mg dagligen i kombination med ADT hos patienter med nmCRPC (i SPARTAN-studien) minskade mängden PSA till en odetekterbar nivå ($< 0,2$ ng/ml) vid valfri tidpunkt hos 38 % av patienterna, jämfört med hos inga patienter (0 %) som endast stod på ADT. Mediantiden till odetekterbar PSA-nivå för patienter som fick apalutamid i kombination med ADT var 2,8 månader. Apalutamid i kombination med ADT ledde till en minskning av PSA på ≥ 50 % från baslinjen vid valfri tidpunkt hos 90 % av patienterna, jämfört med hos 2,2 % av patienterna som endast stod på ADT.

Hjärtelektrofysiologi

Effekten av apalutamid 240 mg en gång per dag på QTc-intervallet utvärderades i en öppen, okontrollerad, multicenter, enarmad dedikerad QT-studie av 45 patienter med CRPC. Vid steady-state var den maximala genomsnittliga QTcF-förändringen från baseline 12,4 ms (2-sidigt 90 % övre KI: 16,0 ms). En exponeringsanalys för QT tydde på en koncentrationsberoende ökning av QTcF för apalutamid och dess aktiva metabolit.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten hos apalutamid har fastställts i två randomiserade, placebokontrollerade fas III-studier: ARN-509-003 (nmCRPC) och 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC)

TITAN var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multinationell, klinisk multicenterstudie, i vilken 1 052 patienter med mHSPC randomiserades (1:1) till att få antingen apalutamid oralt med en dos på 240 mg en gång dagligen (N = 525) eller placebo en gång dagligen (N = 527). Alla patienter behövde ha minst en skelettmetastas vid teknitium ^{99m} skelettscintigrafi. Patienter exkluderades om stället för metastaserna var begränsade till antingen lymfkörtlarna eller inälvorna (t.ex. lever eller lunga). Samtliga patienter i TITAN-studien fick samtidigt GnRH-analog eller hade tidigare genomgått bilateral orkiektomi. Ungefär 11 % av patienterna hade tidigare fått behandling med docetaxel (maximalt 6 cykler med sista dosen ≤ 2 månader före randomisering samt bibehållet svar före randomisering). Exklusionskriterierna innefattade kända hjärntumörer, tidigare behandling med andra nästa generationens antiandrogener (t.ex. enzalutamid), CYP17-hämmare (t.ex. abirateronacetat), immunterapi (t.ex. sipuleucel-T), radiofarmaka eller andra behandlingar för prostatacancer, samt krampanfall i anamnesen eller tillstånd som kan predisponera för krampanfall. Patienterna stratifierades enligt Gleason score vid diagnos, tidigare användning av docetaxel samt region i världen. Både mHSPC-patienter med high volume och low volume disease var kvalificerade för studien. High volume disease definierades som antingen metastaser i inälvorna och minst 1 skelettmetastas eller minst 4 skelettmetastaser, med minst 1 skelettmetastas utanför ryggraden eller

bäckenet. Low volume disease definierades som närvaro av skelettmetastas(-er) som inte uppfyllde definitionen för high volume.

Följande patientdemografi och sjukdomsegenskaper vid baseline var balanserade mellan behandlingsgrupperna. Medianåldern var 68 (43–94) år och 23 % av patienterna var 75 år eller äldre. Den etniska fördelningen var 68 % kaukasier, 22 % asiater och 2 % svarta. Sextiotre procent (63 %) av patienterna hade high volume disease och 37 % hade low volume disease. Sexton procent (16 %) av patienterna hade tidigare genomgått antingen operation, strålbehandling av prostatan eller både och. Majoriteten av patienterna hade en Gleason score på 7 eller högre (92 %). Sextioåtta procent (68 %) av patienterna hade tidigare fått behandling med en första generationens antiandrogen i metastasfritt tillstånd. Även om kriterierna för kastrationsresistens inte bestämdes vid baseline visade 94 % av patienterna en minskning i prostataspecifikt antigen (PSA) från insättandet av androgen deprivationsterapi (ADT) till första dosen apalutamid eller placebo. Alla patienter utom en i placebogruppen hade en ECOG PS-score (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) på 0 eller 1 vid studiens början. Bland patienterna som avbröt studiebehandlingen (N = 271 för placebo och N = 170 för Erleada) var sjukdomsprogression den vanligaste orsaken till avbrottet i båda grupperna. En större andel (73 %) av patienterna som behandlades med placebo fick efterföljande cancerbehandling jämfört med patienterna som behandlades med Erleada (54 %).

Studiens huvudsakliga effektmått var total överlevnad (OS) och radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS). Effekresultaten i TITAN-studien sammanfattas i tabell 2 och figur 1 och 2.

Tabell 2: Sammanfattning av effekresultat – intent-to-treat-population med mHSPC (TITAN)

Effektmått	Erleada N = 525	Placebo N = 527
Primär total överlevnad^a		
Dödsfall (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Median, månader (95 % KI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Risikkvot (95 % KI) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
p-värde ^c	0,0053	
Uppdaterad total överlevnad^d		
Dödsfall (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Median, månader (95 % KI)	NE (NE; NE)	52 (42; NE)
Risikkvot (95 % KI) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
p-värde ^{c,e}	< 0,0001	
Radiografisk progressionsfri överlevnad		
Sjukdomsprogression eller död (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Median, månader (95 % KI)	NE (NE; NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Risikkvot (95 % KI) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
p-värde ^c	< 0,0001	

^a Detta är baserat på den fördefinierade interimanalysen med en medianuppföljningstid på 22 månader.

^b Risikkvoten är från stratifierad proportionell riskmodell. Risikkvot < 1 visar fördel för aktiv behandling.

^c p-värdet är från log rank-testet som stratifierats med Gleason score vid diagnos (≤ 7 resp. > 7), region (NA/EU resp. andra länder) samt tidigare användning av docetaxel (ja resp. nej).

^d Medianuppföljningstid på 44 månader.

^e Detta p-värde är nominellt och inte avsett för formell statistisk testning.

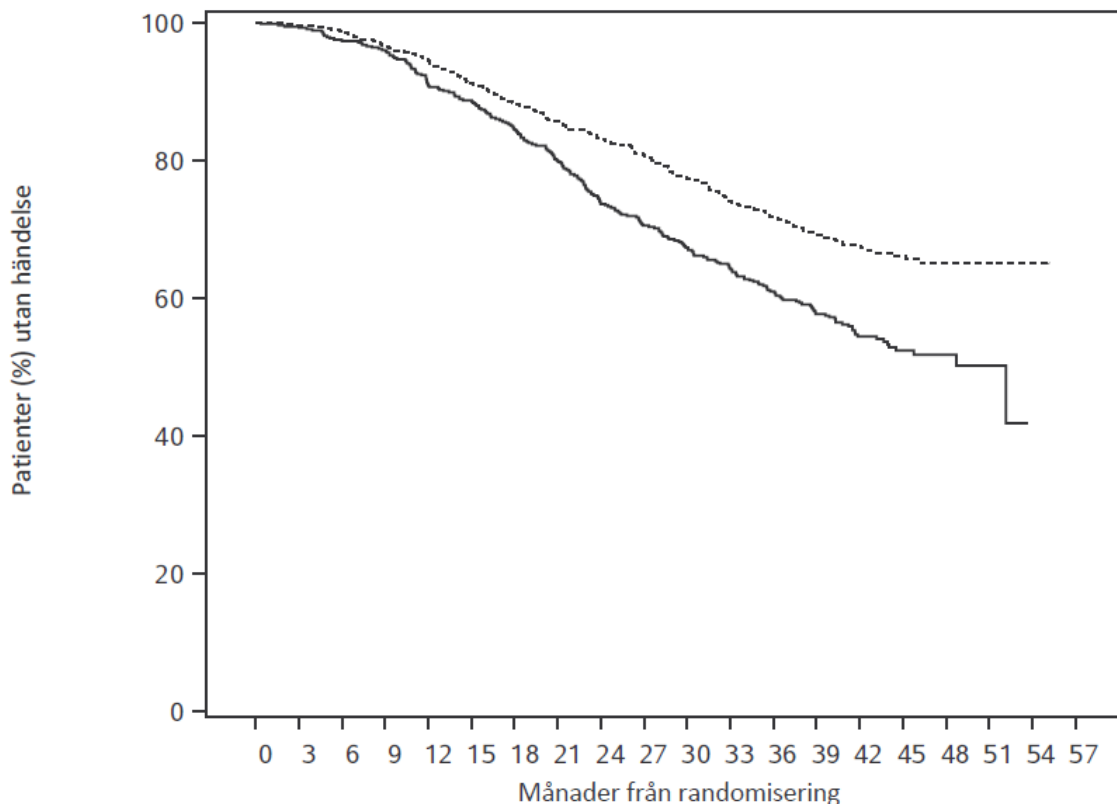
NE = kan ej bedömas (Not Estimable)

En statistiskt signifikant förbättring i OS och rPFS demonstrerades hos patienterna som randomiserats till att få Erleada jämfört med patienterna som randomiserats till att få placebo i den primära analysen. En uppdaterad OS-analys utfördes vid tidpunkten för den slutliga studieanalysen då 405 dödsfall observerades med en medianuppföljningstid på 44 månader. Resultat från denna uppdaterade analys var förenliga med de från den fördefinierade interimanalysen. Förbättringen av OS påvisades trots att 39 % av patienterna i placebogruppen bytte till Erleada, med en medianbehandlingstid på 15 månader vid byte till Erleada.

Konsekvent förbättring av rPFS sågs hos samtliga patientundergrupper, inklusive de med high respektive low volume disease, metastasstadium vid diagnos (M0 eller M1), tidigare användning av docetaxel (ja och nej), ålder (< 65, ≥ 65 och ≥ 75 år), baseline-PSA över medianen (ja och nej) samt antal benlesioner (≤ 10 och > 10).

Konsekvent förbättring av OS sågs i samtliga patientundergrupper, inklusive de med high respektive low volume disease, metastasstadium vid diagnos (M0 eller M1) och Gleason score vid diagnos (≤ 7 jämfört med > 7).

Figur 1: Kaplan-Meier-diagram över uppdaterad total överlevnad (OS) hos intent-to-treat-population med mHSPC (TITAN)

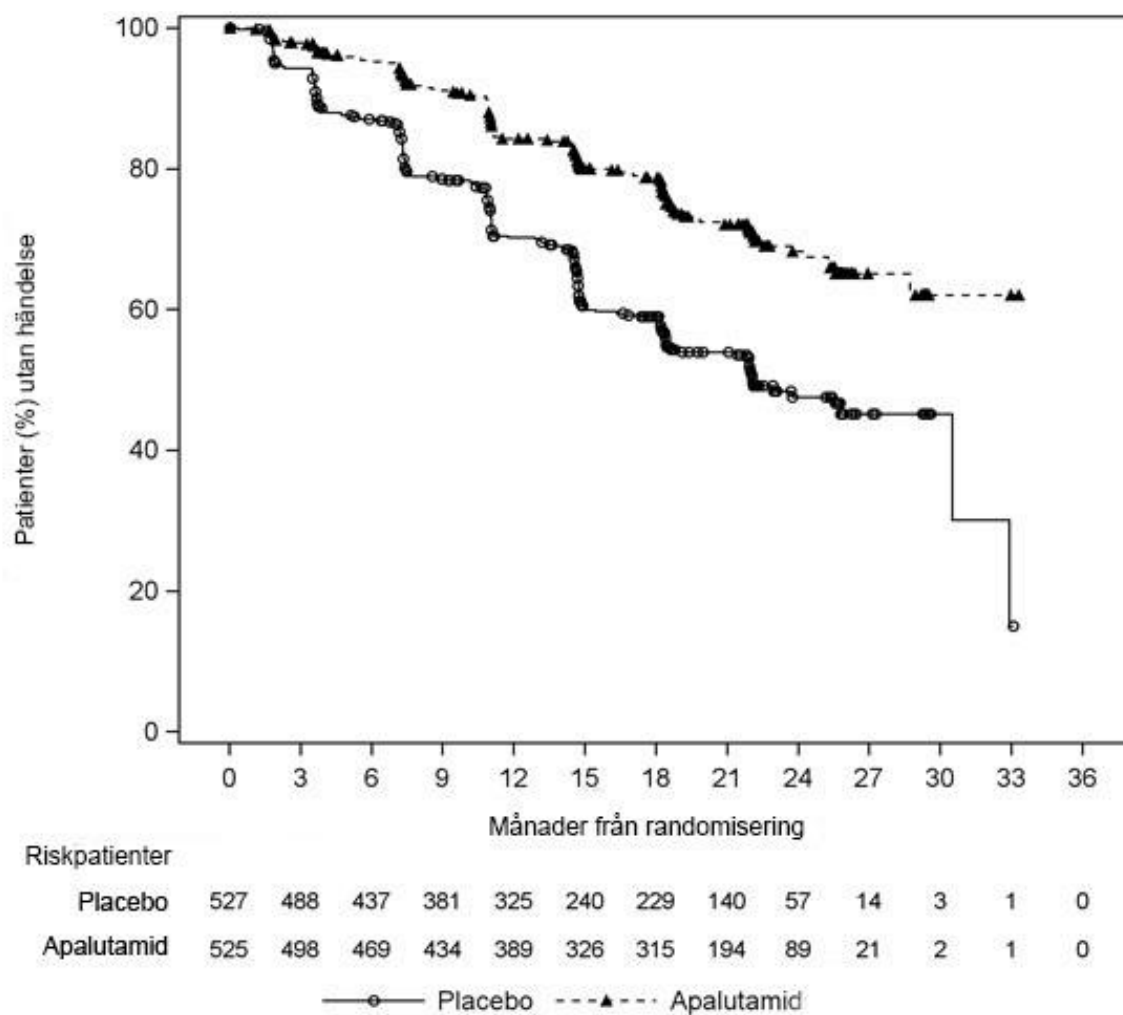


Riskpatienter

Placebo	527	524	510	503	474	458	436	408	374	357	339	322	301	248	181	102	43	10	0	0
Apalutamid	525	519	513	500	489	469	452	438	425	412	394	376	362	321	227	139	52	15	3	0

———— Placebo - - - - - Apalutamid

Figur 2: Kaplan-Meier-diagram över radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS) hos intent-to-treat-population med mHSPC (TITAN)



Behandling med Erleada fördröjde statistiskt signifikant start av cytostatikabehandling (HR = 0,391; KI = 0,274; 0,558; $p < 0,0001$), vilket ledde till en riskreduktion med 61 % för individerna i behandlingsgruppen jämfört med i placebogruppen.

SPARTAN: icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC)

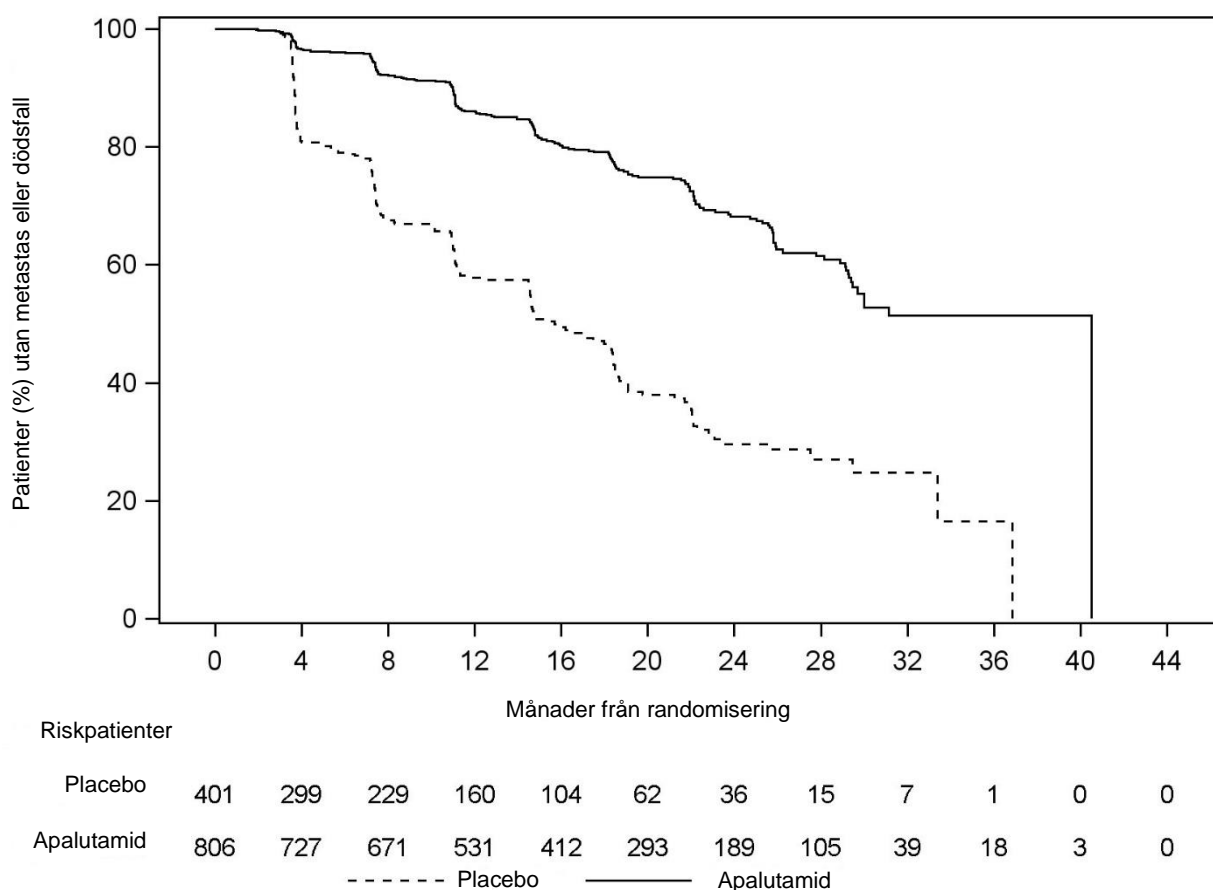
Totalt 1 207 patienter med nmCRPC randomiserades 2:1 till att få antingen apalutamid oralt i en dos på 240 mg en gång per dag i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) (medicinsk kastration eller tidigare kirurgisk kastrering) eller placebo med ADT i en dubbelblind, klinisk multicenterstudie (studie ARN-509-003). Patienter som inkluderades hade en dubbleringstid för prostataspecifikt antigen (PSA) (PSADT) ≤ 10 månader och de bedömdes löpa hög risk för nära förestående metastaserad sjukdom och prostatacancerspecifik död. Alla patienter som inte var kirurgiskt kastrerade fick ADT fortlöpande under hela studien. PSA-resultaten blindades och användes inte för utsättning av behandlingen. Patienter som randomiserades till endera gruppen fick fortsätta behandlingen fram till sjukdomsprogression definierat som blindad oberoende central granskning (BICR), påbörjad ny behandling, oacceptabel toxicitet eller tillbakadraget samtycke.

Följande patientdemografiska uppgifter och sjukdomsegenskaper vid baseline var balanserade mellan behandlingsgrupperna. Medianåldern var 74 år (intervall 48–97) och 26 % av patienterna var 80 år eller äldre. Den etniska fördelningen var 66 % kaukasier, 5,6 % svarta, 12 % asiater och 0,2 % övriga. Sjuttiosju procent (77 %) av patienterna i båda behandlingsgrupperna hade tidigare genomgått operation eller strålbehandling av prostatan. En majoritet av patienterna hade en Gleasonsumma på 7 eller högre (81 %). Femton procent (15 %) av patienterna hade lymfknutor < 2 cm i bäckenet vid

studiens början. Sjuttiotre procent (73 %) av patienterna hade fått tidigare behandling med en första generationens antiandrogen, 69 % av patienterna hade fått bicalutamid och 10 % av patienterna hade fått flutamid. Alla deltagande patienter bekräftades vara icke metastaserade genom blindad oberoende central granskning och hade en ECOG PS-poäng (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) på 0 eller 1 vid studiens början.

Metastasfri överlevnad (MFS) var primär endpoint, definierad som tid från randomisering till första bevis på BICR-bekräftade fjärrmetastaser i skelett eller mjukvävnad eller dödsfall oavsett orsak, vilket som inträffade först. Behandling med Erleada förbättrade MFS signifikant. Erleada minskade den relativa risken för fjärrmetastaser eller dödsfall med 70 % jämfört med placebo (riskkvot = 0,30; 95 % KI: 0,24, 0,36; $p < 0,0001$). Medianen för MFS var 41 månader för Erleada och 16 månader för placebo (se figur 3). Konsekvent förbättring av MFS med Erleada observerades för alla fördefinierade undergrupper, inklusive ålder, etnicitet, region i världen, lymfkörtelstatus, tidigare antal hormonterapi, baseline PSA, PSA-dubblingstid, baseline ECOG-status och användning av skelettbesparande medel.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurva för metastasfri överlevnad (MFS) i studie ARN-509-003



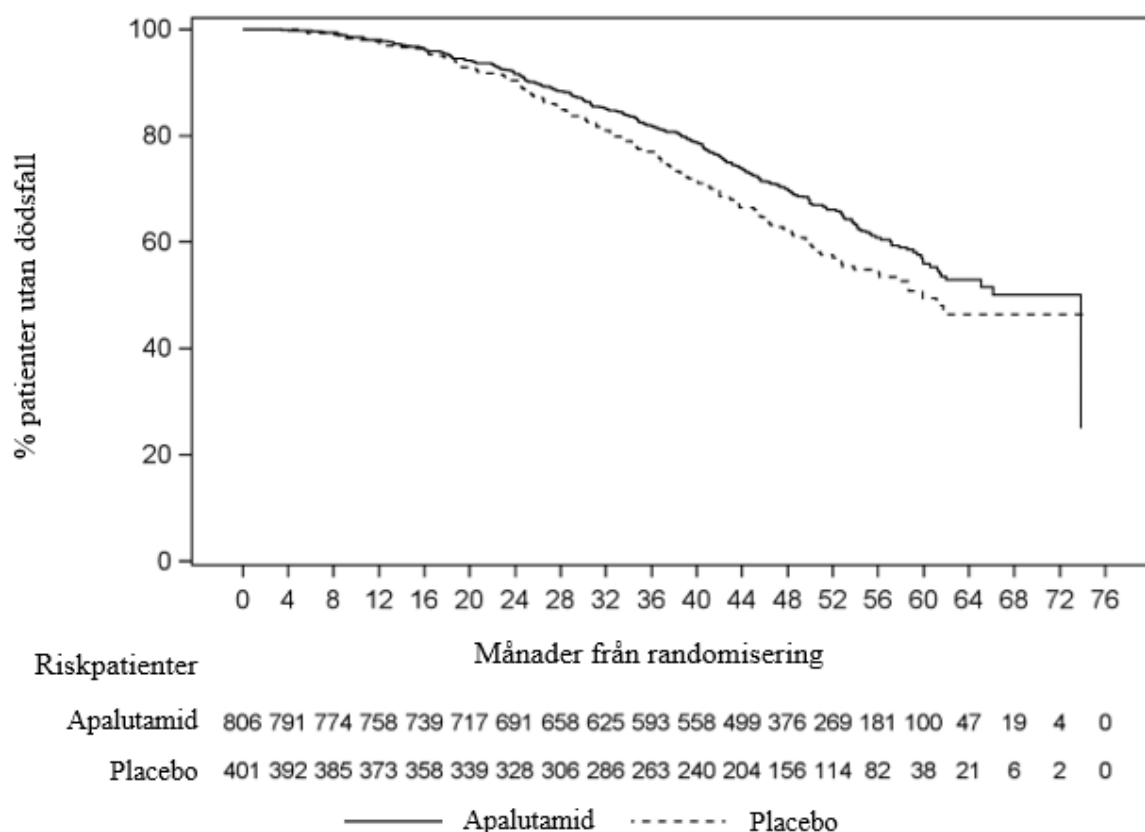
När alla data beaktas visade patienter som behandlades med Erleada och ADT en signifikant förbättring jämfört med dem som behandlades med endast ADT för följande sekundära endpoints; tid till metastas (riskkvot = 0,28; 95 % KI: 0,23, 0,34; $p < 0,0001$), progressionsfri överlevnad (PFS) (riskkvot = 0,30; 95 % KI: 0,25, 0,36; $p < 0,0001$); tid till symtomatisk progression (riskkvot = 0,57; 95 % KI: 0,44, 0,73; $p < 0,0001$); total överlevnad (OS) (riskkvot = 0,78; 95 % KI: 0,64, 0,96; $p = 0,0161$) samt tid till start av cytostatikabehandling (riskkvot = 0,63; 95 % KI: 0,49, 0,81; $p = 0,0002$).

Tid till symtomatisk progression definierades som tiden från randomisering till utveckling av en skelettrelaterad händelse, smärta/symtom som kräver insättning av en ny systemisk cancerbehandling eller lokoregional tumörprogression som kräver strålbehandling/kirurgi. Trots att det totala antalet

händelser var litet, var skillnaden mellan de två grupperna tillräckligt stor för att nå statistisk signifikans. Behandling med Erleada minskade risken för symtomatisk progression med 43 % jämfört med placebo (riskkvot = 0,567; 95 % KI: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). Mediantid till symtomatisk progression uppnåddes inte av någon av behandlingsgrupperna.

Med en medianuppföljningstid på 52,0 månader visade resultaten att behandling med Erleada signifikant minskade risken för dödsfall med 22 % jämfört med placebo (riskkvot = 0,784; 95 % KI: 0,643, 0,956; 2-sidigt $p = 0,0161$). Medianvärdet för OS var 73,9 månader för Erleada-gruppen och 59,9 månader för placebogruppen. Gränsen för den förspecificerade signifikansnivån ($p \leq 0,046$) underskreds och statistisk signifikans uppnåddes. Denna förbättring visades trots att 19 % av patienterna i placebogruppen fick Erleada som efterföljande behandling.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad (OS) i studie ARN-509-003 vid slutlig analys



Behandling med Erleada minskade signifikant risken för att starta cytostatikabehandling med 37 % jämfört med placebo (riskkvot = 0,629; 95 % KI: 0,489, 0,808; $p = 0,0002$), vilket visar en statistiskt signifikant förbättring för Erleada jämfört med placebo. Mediantiden till start av cytostatikabehandling uppnåddes inte för någon av behandlingsgrupperna.

PFS-2, definierat som tid till dödsfall eller sjukdomsprogression genom PSA-, radiografisk eller symtomatisk progression under eller efter första efterföljande behandling var längre för patienter som behandlades med Erleada jämfört med dem som behandlades med placebo. Resultaten visade en 44 % minskad risk för PFS-2 med Erleada jämfört med placebo (riskkvot = 0,565, 95 % KI: 0,471, 0,677; $p < 0,0001$).

Inga skadliga effekter på den övergripande hälsorelaterade livskvaliteten med tillägg av Erleada till ADT och en liten men inte kliniskt betydelsefull skillnad i förändring från baseline till fördel för Erleada observerades i analysen av totalpoäng och delskalor för FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*).

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Erleada för alla grupper av den pediatriiska populationen för avancerad prostatacancer (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter upprepad dosering en gång per dag ökade apalutamidexponeringen (C_{\max} och arean under koncentrationskurvan [AUC]) på ett dosproportionerligt sätt över dosintervallet 30 till 480 mg. Efter administrering av 240 mg en gång per dag uppnåddes steady-state för apalutamid efter 4 veckor och den genomsnittliga ackumuleringskvoten var ungefär 5 gånger jämfört med en engångsdos. De genomsnittliga värdena (CV %) C_{\max} och AUC för apalutamid vid steady-state var 6 µg/ml (28 %) respektive 100 µg.h/ml (32 %). Dagliga fluktuationer i plasmakoncentrationen av apalutamid var låga med en genomsnittlig topp-till-botten-kvot på 1,63. En ökning av skenbar clearance (CL/F) observerades vid upprepad dosering, sannolikt på grund av induktion av apalutamids egen metabolism.

De genomsnittliga värdena (CV %) C_{\max} och AUC för den aktiva huvudmetaboliten, N-desmetylapalutamid vid steady-state var 5,9 µg/ml (18 %) respektive 124 µg.h/ml (19 %). N-desmetylapalutamid kännetecknas av en flack koncentration-tidsprofil vid steady-state med en genomsnittlig topp-till-botten-kvot på 1,27. Genomsnittlig (CV %) AUC för metabolit/modersubstans för N-desmetylapalutamid efter upprepad dosadministrering var cirka 1,3 (21 %). Baserat på systemexponering, relativ potens och farmakokinetiska egenskaper är det sannolikt att N-desmetylapalutamid bidrog till apalutamids kliniska aktivitet.

Absorption

Efter oral administrering var mediantiden för att uppnå maximal koncentration i plasma (t_{\max}) 2 timmar (intervall: 1 till 5 timmar). Den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten är ungefär 100 %, vilket indikerar att apalutamid absorberas fullständigt efter oral administrering.

Administrering av apalutamid till friska individer som fastade respektive intog en måltid med högt fetthinnehåll resulterade inte i några kliniskt relevanta förändringar av C_{\max} och AUC. Mediantid till att uppnå t_{\max} fördröjdes cirka 2 timmar med mat (se avsnitt 4.2).

Apalutamid är inte joniserbart under relevanta fysiologiska pH-förhållanden, och syrasänkande medel (t.ex. protonpumpshämmare, H_2 -receptorantagonist, antacida) förväntas därför inte påverka apalutamids löslighet eller biotillgänglighet.

In vitro är apalutamid och dess N-desmetylm metabolit substrat för P-gp. Eftersom apalutamid absorberas fullständigt efter oral administrering begränsar inte P-gp absorptionen av apalutamid, och apalutamids biotillgänglighet förväntas därför inte påverkas av att P-gp hämmas eller induceras.

Distribution

Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen för apalutamid vid steady-state är ungefär 276 liter. Distributionsvolymen hos apalutamid är större än kroppens totala vattenvolym vilket indikerar en omfattande extravaskulär distribution.

Apalutamid och N-desmetylapalutamid är till 96 % respektive 95 % bundet till plasmaproteiner och binder i huvudsak till serumalbumin oberoende av koncentration.

Metabolism

Efter oral engångsadministrering med 240 mg ^{14}C -märkt apalutamid stod apalutamid, den aktiva metaboliten N-desmetylapalutamid och en inaktiv karboxylsyrametabolit för huvuddelen av ^{14}C -radioaktiviteten i plasma, och utgjorde 45 %, 44 % respektive 3 % av total ^{14}C -AUC.

Apalutamid elimineras i huvudsak genom metabolisering. Det metaboliseras primärt via CYP2C8 och CYP3A4 och bildar N-desmetylapalutamid. Apalutamid och N-desmetylapalutamid metaboliseras ytterligare och bildar den inaktiva karboxylsyrametaboliten genom karboxylesteras. Medverkan av CYP2C8 och CYP3A4 i metaboliseringen av apalutamid uppskattas efter en engångsdos vara 58 % respektive 13 %, men nivån för medverkan förväntas förändras vid steady-state på grund av apalutamids inducering av CYP3A4 efter upprepad dos.

Eliminering

Apalutamid elimineras primärt via urinen, i huvudsak som metaboliter. Efter en oral engångsadministrering med radioaktivt märkt apalutamid återfanns 89 % av radioaktiviteten upp till 70 dagar efter dosering: 65 % återfanns i urinen (1,2 % av dosen som oförändrad apalutamid och 2,7 % som N-desmetylapalutamid) och 24 % återfanns i feces (1,5 % av dosen som oförändrad apalutamid och 2 % som N-desmetylapalutamid).

Skenbar oral clearance (CL/F) för apalutamid är 1,3 l/h efter engångsdosering och ökar till 2,0 l/h vid steady-state efter dosering en gång per dag. Den genomsnittliga effektiva halveringstiden för apalutamid hos patienter är ungefär 3 dagar vid steady-state.

In vitro-data indikerar att apalutamid och dess N-desmetylm metabolit inte är substrat för BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3.

Särskilda populationer

Effekterna av nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion, ålder, etnicitet och andra yttre faktorer på farmakokinetiken för apalutamid sammanfattas nedan.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dedikerad studie har genomförts med apalutamid vid nedsatt njurfunktion. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av data från kliniska studier med patienter med kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) och friska individer observerades ingen signifikant skillnad i systemexponering för apalutamid hos individer med tidigare konstaterad lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] mellan 30 och 89 ml/min/1,73 m²; N = 585) jämfört med individer med normal njurfunktion vid baseline (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²; N = 372). Den potentiella effekten av kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom (eGFR \leq 29 ml/min/1,73 m²) har inte fastställs på grund av otillräckliga data.

Nedsatt leverfunktion

En dedikerad studie av nedsatt leverfunktion jämförde systemexponeringen av apalutamid och N-desmetylapalutamid hos individer med lätt nedsatt leverfunktion vid baseline (N = 8, Child-Pugh klass A, medelpoäng = 5,3) eller måttligt nedsatt leverfunktion vid baseline (N = 8, Child-Pugh klass B, medelpoäng = 7,6) med friska kontrollindivider med normal leverfunktion vid baseline (N = 8). Efter en oral engångsdos med 240 mg apalutamid var den geometriska medelkvoten (GMR) för AUC och C_{max} för apalutamid hos individer med lätt nedsatt funktion 95 % respektive 102 %, och GMR för AUC och C_{max} för apalutamid hos individer med måttligt nedsatt funktion var 113 % respektive 104 % jämfört med friska kontrollindivider. Kliniska och farmakokinetiska data för apalutamid finns inte tillgängliga för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Etnicitet och etnisk härkomst

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys fanns det inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för apalutamid mellan vita (kaukasier eller personer av spansk eller latinamerikansk härkomst; N = 761), svarta (personer av afrikansk härkomst eller afroamerikaner; N = 71), asiater (inte japaner; N = 58) och japaner (N = 58).

Ålder

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att ålder (intervall: 18 till 94 år) inte har någon kliniskt relevant påverkan på apalutamids farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Apalutamid var negativt avseende en standarduppsättning av genotoxicitetstester *in vitro* och *in vivo*. Apalutamid var inte karcinogent i en 6 månader lång studie hos transgena (Tg.rasH2) hanmöss vid doser upp till 30 mg/kg per dag, vilket för apalutamid och N-desmetylapalutamid är 1,2 respektive 0,5 gånger den kliniska exponeringen (AUC) vid den rekommenderade kliniska dosen på 240 mg/dag.

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie på Sprague-Dawley hanrättor administrerades apalutamid via oral sonmatning i doser om 5, 15 och 50 mg/kg/dag (0,2, 0,7 respektive 2,5 gånger AUC hos patienter (human exponering vid den rekommenderade dosen 240 mg)). Neoplastiska fynd observerades inklusive en ökad incidens av Leydigcelladenom och karcinom i testikel vid doser högre än eller lika med 5 mg/kg/dag, adenokarcinom och fibroadenom i bröstvävnad vid 15 mg/kg/dag eller 50 mg/kg/dag, och follikelcelladenom i tyroidea vid 50 mg/kg/dag. Dessa fynd ansågs råttspecifika och är därför av begränsad relevans för människa.

Det är sannolikt att den manliga fertiliteten försämras med apalutamid baserat på fynd i toxikologiska studier med upprepad dosering, vilket stämde överens med apalutamids farmakologiska aktivitet. I toxicitetsstudier med upprepad dosering på hanrättor och hanhundar observerades atrofi, aspermi/hypospermi, degeneration och/eller hyperplasi eller hypertrofi i fortplantningssystemet vid doser som motsvarade exponeringar på ungefär samma nivå som exponering hos människa baserat på AUC.

I en fertilitetsstudie på hanrättor observerades en minskning av spermiekoncentration och spermierörlighet, parning och fertilitetstal (vid parning med obehandlade honrättor) tillsammans med minskad vikt hos sekundära könskörtlar och epididymis efter 4 veckors dosering i doser som motsvarade exponeringar på ungefär samma nivå som exponering hos människa baserat på AUC. Effekterna på hanrättor var reversibla 8 veckor efter den sista administreringen av apalutamid.

I en preliminär toxicitetsstudie på embryofetal utveckling på råttor orsakade apalutamid toxiska effekter på utvecklingen när det administrerades som orala doser på 25, 50 eller 100 mg/kg/dag under perioden för organogenes (gestationsdag 6-20). Dessa doser resulterade i en systemexponering baserat på AUC på cirka 2, 4 respektive 6 gånger exponeringen i människa vid dosen 240 mg/dag. Fynden omfattade icke-dräktiga hondjur vid 100 mg/kg/dag och embryofetal dödlighet (resorption) vid doser ≥ 50 mg/kg/dag, minskat anogenitalt avstånd hos foster och en missbildad hypofys (mer rundad form) vid ≥ 25 mg/kg/dag. Skelettvariationer (icke förbenade falanger, övertaliga korta revben och/eller onormalt tungben) sågs också vid doser ≥ 25 mg/kg/dag, utan att resultera i effekter på medelvärdet för fostervikt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kollodial vattenfri kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Hypromellosacetatsuccinat
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Mikrokristallin cellulosa (med kiseldioxid)

Filmdragering

Järnoxid svart (E 172)
Järnoxid gul (E 172)
Makrogol
Polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad)
Talk
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit ogenomskinlig burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med en barnskyddande förslutning av polypropylen (PP). Varje burk innehåller 120 filmdragerade tabletter och totalt 6 g kiselgel som torkmedel.

Blisterförpackning av PVC/PCTFE-folie försluten med en tryckfolie av aluminium på insidan av en barnskyddande vikförpackning.

- Varje 28-dagarskartong innehåller 112 filmdragerade tabletter i 4 vikförpackningar med 28 filmdragerade tabletter i varje.
- Varje 30-dagarskartong innehåller 120 filmdragerade tabletter i 5 vikförpackningar med 24 filmdragerade tabletter i varje.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 januari 2019

Datum för den senaste förnyelsen: 22 september 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.