

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erleada 60 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg apalutamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Svakt gulaktige til grågrønnaktige, avlange, filmdrasjerte tabletter (17 mm lange x 9 mm brede), preget med "AR 60" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Erleada er indisert:

- til voksne menn til behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakrefte (nmCRPC) som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom (se pkt. 5.1).
- til voksne menn til behandling av metastaserende, hormonsensitiv prostatakrefte (mHSPC) i kombinasjon med androgendeprivasjonsterapi (ADT) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med apalutamid skal innledes og overvåkes av legespesialist med erfaring innen medisinsk behandling av prostatakrefte.

Dosering

Den anbefalte dosen er 240 mg (fire 60 mg tabletter) som en oral daglig enkeltdose.

Medisinsk kastrasjon med gonadotropinfrisettende hormonanalog (GnRHa) skal fortsette under behandling hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

Dersom en dose ikke blir tatt, skal den tas så snart som mulig samme dag, og deretter fortsettes normal doseringsplan neste dag. Det skal ikke tas ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosen.

Dersom toksisitet \geq grad 3 eller en uakseptabel bivirkning oppstår hos en pasient, skal doseringen utsettes fremfor å seponere behandlingen permanent, inntil symptomene bedres til \leq grad 1 eller opprinnelig grad, og deretter gjenopptas med samme dose eller om nødvendig, en redusert dose (180 mg eller 120 mg). For de vanligste bivirkningene, se pkt. 4.8.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Forsiktighet er påkrevd hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon da apalutamid ikke har blitt undersøkt i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.2). Dersom behandling startes skal pasienter overvåkes for bivirkningene listet opp i pkt. 4.8, og dosen skal reduseres i henhold til pkt. 4.2 Doserings- og administrasjonsmåte.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh henholdsvis klasse A og B) ved baseline.

Erleada er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon da det ikke foreligger data for denne pasientpopulasjonen og apalutamid hovedsakelig elimineres via lever (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke apalutamid i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal svelges hele for å sikre at hele den tiltenkte dosen tas. Tablettene skal ikke knuses eller deles. Tablettene kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Krampeanfoll

Erleada er ikke anbefalt hos pasienter med krampeanfoll i anamnesen eller andre disponerende faktorer, inkludert, men ikke begrenset til, underliggende hjerneskade, nylig slag (siste år), primære hjernesvulster eller hjernemetastaser. Dersom krampeanfoll oppstår under behandling med Erleada skal behandlingen seponeres permanent. Risikoen for krampeanfoll kan være økt hos pasienter som samtidig får legemidler som senker krampeterskelen.

I to randomiserte studier (SPARTAN og TITAN) forekom krampeanfoll hos 0,6 % av pasientene som fikk apalutamid og hos 0,2 % av pasientene som fikk placebo. Disse studiene ekskluderte pasienter med en anamnese med krampeanfoll eller faktorer som disponerer for krampeanfoll.

Det er ingen klinisk erfaring med ny administrering av Erleada til pasienter som har fått et krampeanfoll.

Fall og frakturer

Fall og frakturer forekom hos pasienter som fikk apalutamid (se pkt. 4.8). Pasienter skal evalueres for fraktur- og fallrisiko før oppstart med Erleada, og videre overvåkes og behandles i henhold til etablerte behandlingsretningslinjer, og bruk av skjelettspesifikke legemidler skal vurderes.

Iskemisk hjertesykdom og iskemisk cerebrovaskulær sykdom

Iskemisk hjertesykdom og iskemisk cerebrovaskulær sykdom, inkludert hendelser som medførte dødsfall, forekom hos pasienter behandlet med apalutamid (se pkt. 4.8). De fleste pasientene hadde risikofaktorer for iskemisk hjerte-/cerebrovaskulær sykdom. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på iskemisk hjertesykdom og iskemisk cerebrovaskulær sykdom. Håndtering av risikofaktorer, slik som hypertensjon, diabetes og dyslipidemi, skal optimalisere i henhold til klinisk praksis.

Samtidig bruk av andre legemidler

Apalutamid er en potent enzyminduktor og kan medføre tap av effekt av mange vanlig brukte legemidler (se pkt. 4.5). En gjennomgang av samtidig brukte legemidler skal derfor foretas ved oppstart av apalutamidbehandling. Samtidig bruk av apalutamid og legemidler som er følsomme substrater for mange metaboliserende enzymer eller transportører (se pkt. 4.5) skal vanligvis unngås dersom deres terapeutiske effekt er av stor betydning for pasienten, og dersom dosejustering ikke lett kan foretas ut fra måling av effekt eller plasmakonsentrasjon.

Samtidig bruk av apalutamid og warfarin og kumarinliknende antikoagulanter skal unngås. Dersom Erleada brukes samtidig med en antikoagulant som metaboliseres av CYP2C9 (slik som warfarin eller acenokumarol), skal det foretas ekstra overvåkning av INR (International Normalised Ratio) (se pkt. 4.5).

Nylig kardiovaskulær sykdom

Pasienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom de siste 6 månedene, inkludert alvorlig/ustabil angina, hjerteinfarkt, symptomatisk kongestiv hjertesvikt, arteriell eller venøs tromboembolisme (f.eks. lungeembolisme, cerebrovaskulær hendelse, inkludert transitorisk iskemisk anfall) eller klinisk signifikant ventrikkelarytmi ble ekskludert fra de kliniske studiene. Sikkerheten til apalutamid har derfor ikke blitt fastslått hos disse pasientene. Dersom Erleada forskrives skal pasienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom overvåkes for risikofaktorer, slik som hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi og andre kardiometabolske sykdommer (se pkt. 4.8). Hvis aktuelt skal pasientene etter oppstart med Erleada behandles for disse tilstandene i henhold til etablerte behandlingsretningslinjer.

Androgendeprivasjonsterapi som kan forlenge QT-tiden

Hos pasienter med en anamnese med eller risikofaktorer for QT-forlengelse og hos pasienter som samtidig får legemidler som kan forlenge QT-tiden (se pkt. 4.5), skal leger vurdere nytte-rikisikoforholdet, inkludert potensialet for Torsade de pointes, før oppstart med Erleada.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Etter markedsføring har det vært rapportert om SCARs, inkludert legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN), som kan være livstruende eller dødelig, i forbindelse med behandling med Erleada (se pkt. 4.8).

Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på DRESS og SJS/TEN. Hvis disse symptomer observeres, skal Erleada seponeres umiddelbart. Pasienten skal umiddelbart kontakte helsepersonell.

Behandling med Erleada skal ikke gjenopptas hos pasienter som har fått DRESS eller SJS/TEN på noe som helst tidspunkt mens de tok Erleada, og alternativ behandling bør overveies.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 240 mg dose (4 tabletter), og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eliminasjon av apalutamid og dannelse av den aktive metabolitten, N-desmetylapalutamid, medieres av både CYP2C8 og CYP3A4 i tilsvarende grad ved steady-state. Det forventes ingen klinisk relevante endringer i samlet eksponering av disse som følge av legemiddelinteraksjon med hemmere eller induktorer av CYP2C8 eller CYP3A4. Apalutamid er en induktor av enzymer og transportører og kan medføre økt eliminering av mange vanlig brukte legemidler.

Potensial for at andre legemidler påvirker apalutamideksponering

Legemidler som hemmer CYP2C8

CYP2C8 bidrar ved eliminering av apalutamid og ved dannelse av den aktive metabolitten. I en legemiddelinteraksjonsstudie ble C_{max} for apalutamid redusert med 21 % mens AUC økte med 68 % etter samtidig bruk av apalutamid 240 mg enkeltdose og gemfibrozil (sterk CYP2C8-hemmer). For de aktive enhetene (summen av ubundet apalutamid og potensjustert aktiv metabolitt), ble C_{max} redusert med 21 % mens AUC økte med 45 %. Ingen innledende dosejustering er nødvendig når Erleada gis samtidig med en sterk hemmer av CYP2C8 (f.eks. gemfibrozil, klopidogrel), men en reduksjon av Erleadadosen basert på tolerabilitet bør vurderes (se pkt. 4.2). Svake eller moderate hemmere av CYP2C8 forventes ikke å påvirke apalutamideksponeringen.

Legemidler som hemmer CYP3A4

CYP3A4 bidrar ved eliminering av apalutamid og dannelse av den aktive metabolitten. I en legemiddelinteraksjonsstudie ble C_{max} for apalutamid redusert med 22 % mens AUC var uendret etter samtidig bruk av Erleada som en 240 mg enkeltdose og itraconazol (sterk CYP3A4-hemmer). For de aktive enhetene (summen av ubundet apalutamid og potensjustert aktiv metabolitt), ble C_{max} redusert med 22 % mens AUC var uendret. Ingen innledende dosejustering er nødvendig når Erleada gis samtidig med en sterk hemmer av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, ritonavir, klaritromycin), men en reduksjon av Erleadadosen basert på tolerabilitet bør vurderes (se pkt. 4.2). Svake eller moderate hemmere av CYP3A4 forventes ikke å påvirke apalutamideksponeringen.

Legemidler som induserer CYP3A4 eller CYP2C8

Effekten av CYP3A4- eller CYP2C8-induktorer på farmakokinetikken til apalutamid har ikke blitt evaluert *in vivo*. Basert på resultatene fra legemiddelinteraksjonsstudier med en sterk CYP3A4-hemmer eller sterk CYP2C8-hemmer, forventes det ikke at CYP3A4- eller CYP2C8-induktorer har klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til apalutamid og de aktive enhetene. Dosejustering er derfor ikke nødvendig når Erleada gis samtidig med induktorer av CYP3A4 eller CYP2C8.

Potensial for at apalutamid påvirker andre legemidlers eksponering

Apalutamid er en potent enzyminduktor og øker syntesen av mange enzymer og transportører, og derfor forventes interaksjon med mange vanlig brukte legemidler som er substrater for enzymer eller transportører. Reduksjonen i plasmakonsentrasjon kan være betydelig og medføre tapt eller redusert klinisk effekt. Det er også en risiko for økt dannelse av aktive metabolitter.

Legemiddelmetaboliserende enzymer

In vitro-studier viste at apalutamid og N-desmetylapalutamid er moderate til sterke CYP3A4- og CYP2B6-induktorer, moderate hemmere av CYP2B6 og CYP2C8 og svake hemmere av CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. Apalutamid og N-desmetylapalutamid påvirker ikke CYP1A2 og CYP2D6

ved terapeutisk relevante konsentrasjoner. Effekten av apalutamid på CYP2B6-substrater har ikke blitt evaluert *in vivo* og nettoeffekten er for tiden ikke kjent. Dersom substrater for CYP2B6 (f.eks. efavirenz) gis sammen med Erleada, skal bivirkninger overvåkes og tap av effekt av substratet evalueres. Dosejustering av substratet kan være nødvendig for å opprettholde optimal plasmakonsentrasjon.

Hos mennesker er apalutamid en sterk induktor av CYP3A4 og CYP2C19, og en svak induktor av CYP2C9. I en legemiddelinteraksjonsstudie hvor det ble brukt en cocktail-tilnærming, medførte samtidig bruk av apalutamid og orale enkeltdoser av sensitive CYP-substrater en 92 % reduksjon av AUC for midazolam (CYP3A4-substrat), 85 % reduksjon av AUC for omeprazol (CYP2C19-substrat) og 46 % reduksjon av AUC for S-warfarin (CYP2C9-substrat). Apalutamid medførte ikke klinisk relevante endringer i eksponeringen av CYP2C8-substratet. Samtidig bruk av Erleada og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (f.eks. diazepam, omeprazol) eller CYP2C9 (f.eks. warfarin, fenytoin) kan medføre lavere eksponering av disse legemidlene. Substitusjon av disse legemidlene anbefales hvis mulig, eller evaluering av tap av effekt dersom legemidlet fortsatt skal brukes. Ved samtidig bruk av warfarin skal INR overvåkes under Erleada-behandling.

Apalutamids induksjon av CYP3A4 indikerer at UDP-glukuronosyltransferase (UGT) også kan induseres ved aktivering av nukleær pregnan X-reseptor (PXR). Samtidig bruk av Erleada og legemidler som er substrater for UGT (f.eks. levotyrosin, valproinsyre) kan gi lavere eksponering av disse legemidlene. Dersom UGT-substrater brukes samtidig med Erleada, skal tap av effekt av substratet evalueres. Dosejustering av substratet kan være nødvendig for å opprettholde optimal plasmakonsentrasjon.

Legemiddeltransportører

Klinisk ble apalutamid vist å være en svak induktor av P-glykoprotein (P-gp), brystkrefresistensprotein (BCRP) og organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1). En legemiddelinteraksjonsstudie hvor det ble brukt en cocktail-tilnærming, viste at samtidig bruk av apalutamid og orale enkeltdoser av følsomme transportørsubstrater medførte en 30 % reduksjon av AUC for feksofenadin (P-gp-substrat) og 41 % reduksjon av AUC for rosuvastatin (BCRP/OATP1B1-substrat), men ikke påvirket C_{max} . Samtidig bruk av Erleada og legemidler som er substrater for P-gp (f.eks. kolkisin, dabigatraneteksilat, digoksin), BCRP eller OATP1B1 (f.eks. lapatinib, metotreksat, rosuvastatin, repaglinid) kan gi lavere eksponering av disse legemidlene. Dersom substrater for P-gp, BCRP eller OATP1B1 brukes samtidig med Erleada, skal tap av effekt av substratet evalueres. Dosejustering av substratet kan være nødvendig for å opprettholde optimal plasmakonsentrasjon.

Basert på *in vitro*-data kan hemming av organisk kationtransportør 2 (OCT2), organisk aniontransportør 3 (OAT3) og multidrug- og toksineksstrusjonsproteiner (MATEs) forårsaket av apalutamid og dets N-desmetylmetylmetabolitt ikke utelukkes. Ingen *in vitro*-hemming av organisk aniontransportør 1 (OAT1) ble observert.

GnRH-analog

Hos forsøkspersoner med mHSPC som får leuprolidacetat (en GnRH-analog), hadde samtidig bruk av apalutamid tilsynelatende ingen effekt på leuprolidacetateksponeringen ved steady-state.

Legemidler som forlenger QT-tiden

Da androgendeprivasjonsterapi kan forlenge QT-tiden, bør samtidig bruk av Erleada og legemidler som forlenger QT-tiden eller legemidler som kan indukere Torsade de pointes, slik som bl.a. antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin og antipsykotika (f.eks. haloperidol), evalueres nøye (se pkt. 4.4).

Pediatriisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Det er ukjent om apalutamid eller dets metabolitter foreligger i sæd. Erleada kan være skadelig for et foster under utvikling. Pasienter som har sex med kvinnelige partnere med reproduksjonspotensial skal bruke kondom i tillegg til annen svært sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter siste dose med Erleada.

Graviditet

Erleada er kontraindisert hos kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.3). Basert på en reproduksjonsstudie på dyr og virkningsmekanismen kan Erleada medføre fosterskader og abort dersom det gis til en gravid kvinne. Det er ingen data på bruk av Erleada hos gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om apalutamid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Erleada skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Basert på dyrestudier kan Erleada redusere fertilitet hos menn i fertil alder (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Erleada har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er imidlertid rapportert krampeanfoll hos pasienter som bruker Erleada. Pasienter skal informeres om denne risikoen med hensyn til kjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er fatigue (26 %), hudutslett (26 % enhver grad og 6 % grad 3 eller 4), hypertensjon (22 %), hetetokter (18 %), artralgi (17 %), diaré (16 %), fall (13 %) og vekttnap (13 %). Andre viktige bivirkninger omfatter frakturer (11 %) og hypotyreose (8 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert i kliniske studier er listet opp nedenfor etter frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger identifisert i kliniske studier

Organklasser	Bivirkning og frekvens^a
Endokrine sykdommer	vanlige: hypotyreose ^b
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	svært vanlige: redusert appetitt
	vanlige: hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi

Nevrologiske sykdommer	vanlige: dysgeusi, iskemisk cerebrovaskulær sykdom ^c
	mindre vanlige: krampeanfald ^d (se pkt. 4.4)
Hjertesykdommer	vanlige: iskemisk hjertesykdom ^e
	ikke kjent: QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Karsykdommer	svært vanlige: hetetokter, hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige: diaré
Hud- og underhudssykdommer	svært vanlige: hudutslett ^f
	vanlige: kløe, alopeci
	ikke kjent: legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ^{g, h} , Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN) ^{g, h}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	svært vanlige: fraktur ⁱ , artralgi
	vanlige: muskelspasmer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	svært vanlige: fatigue
Undersøkelser	svært vanlige: vekttap
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	svært vanlige: fall

^a Presenterte bivirkningsfrekvenser er basert på den placebokontrollerte perioden i de kliniske studiene

^b Inkluderer hypotyreose, økt thyreoideastimulerende hormon i blod, redusert tyroksin, autoimmun tyreoiditt, redusert fritt tyroksin, redusert trijodtyronin

^c Inkluderer transitorisk iskemisk anfall, cerebrovaskulær hendelse, cerebrovaskulær sykdom, iskemisk slag, karotidarteriosklerose, karotidarteriestenose, hemiparese, lakunært infarkt, lakunært slag, trombotisk cerebralt infarkt, vaskulær encefalopati, cerebellart infarkt, cerebralt infarkt og cerebral iskemi

^d Inkluderer tungebiting

^e Inkluderer angina pectoris, ustabil angina, hjerteinfarkt, akutt hjerteinfarkt, koronararterieokklusjon, koronararteriestenose, akutt koronarsyndrom, koronararteriesklerose, unormal hjertebelastningstest, økt troponin, myokardiskemi

^f Se "Hudutslett" under "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger"

^g Bivirkning etter markedsføring

^h Se pkt. 4.4

ⁱ Inkluderer ribbensfraktur, lumbalvirvelfraktur, spinalkompresjonsfraktur, spinalfraktur, fotfraktur, hoftefraktur, humerusfraktur, thoraxvirvelfraktur, armfraktur, sacrumfraktur, håndfraktur, pubisfraktur, acetabulumfraktur, ankelfraktur, kompresjonsfraktur, kostalbruskfraktur, ansiktsbenfraktur, benfraktur, osteoporotisk fraktur, håndleddsfraktur, avrivningsfraktur, fibulafraktur, halebensfraktur, pelvisfraktur, radiusfraktur, sternalfraktur, stressfraktur, traumatisk fraktur, halsvirvelfraktur, lårhalsfraktur, tibiafraktur. Se nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hudutslett

Hudutslett forbundet med apalutamid ble vanligst beskrevet som makulært eller makulopapulært. Hudutslett inkluderte utslett, makulopapulært utslett, generalisert utslett, urtikaria, kløende utslett, makulært utslett, konjunktivitt, erythema multiforme, papulært utslett, hudavskalling, genitalt utslett, erytematøst utslett, stomatitt, legemiddelutslett, munnsår, pustulært utslett, blemme, papel, pemfigoid, huderosjon, dermatitt og vesikulært utslett. Bivirkninger med hudutslett ble rapportert hos 26 % av pasienter behandlet med apalutamid. Hudutslett grad 3 (definert som å dekke > 30 % av kroppsoverflaten [BSA]) ble rapportert ved apalutamidbehandling hos 6 % av pasientene.

Median tid til hudutslett oppsto var 83 dager. Syttiåtte prosent av pasientene hadde opphør av utslett etter en median på 78 dager. Legemidler som ble brukt inkluderte topikale kortikosteroider, orale antihistaminer, og 19 % av pasientene fikk systemiske kortikosteroider. Blant pasienter med hudutslett forekom doseringsavbrudd hos 28 % og dosereduksjon forekom hos 14 % (se pkt. 4.2). Hudutslett kom tilbake hos 59 % av pasientene som hadde doseringsavbrudd. Hudutslett medførte seponering av apalutamidbehandling hos 7 % av pasientene som fikk hudutslett.

Fall og frakturer

I studie ARN-509-003 ble fraktur rapportert hos 11,7 % av pasientene behandlet med apalutamid og 6,5 % av pasientene behandlet med placebo. Halvparten av pasientene hadde et fall siste 7 dager før frakturhendelsen i begge behandlingsgrupper. Fall ble rapportert hos 15,6 % av pasientene behandlet med apalutamid og 9,0 % av pasientene behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Iskemisk hjertesykdom og iskemisk cerebrovaskulær sykdom

I en randomisert studie (SPARTAN) av pasienter med nmCRPC, forekom iskemisk hjertesykdom hos 4 % av pasientene behandlet med apalutamid og 3 % av pasientene behandlet med placebo. I en randomisert studie (TITAN) av pasienter med mHSPC, forekom iskemisk hjertesykdom hos 4 % av pasientene behandlet med apalutamid og 2 % av pasientene behandlet med placebo. Samlet i studiene SPARTAN og TITAN var det 6 pasienter (0,5 %) behandlet med apalutamid og 2 pasienter (0,2 %) behandlet med placebo som døde av en iskemisk hjertesykdom (se pkt. 4.4).

I SPARTAN-studien, med en median eksponering på 32,9 måneder for apalutamid og 11,5 måneder for placebo, forekom iskemisk cerebrovaskulær sykdom hos 4 % av pasientene behandlet med apalutamid og 1 % av pasientene behandlet med placebo (se ovenfor). I TITAN-studien forekom iskemisk cerebrovaskulær sykdom hos en tilsvarende andel av pasientene i gruppene med apalutamid (1,5 %) og placebo (1,5 %). Samlet i studiene SPARTAN og TITAN var det 2 pasienter (0,2 %) behandlet med apalutamid og ingen pasienter behandlet med placebo som døde av en iskemisk cerebrovaskulær sykdom (se pkt. 4.4).

Hypotyreose

Hypotyreose ble rapportert hos 8 % av pasientene behandlet med apalutamid og 2 % av pasientene behandlet med placebo, basert på måling av thyroideastimulerende hormon (TSH) hver 4. måned. Det var ingen bivirkninger av grad 3 eller 4. Hypotyreose forekom hos 30 % av pasientene som allerede fikk thyroidea-substitusjonsterapi i apalutamidgruppen og hos 3 % av pasientene i placebogruppen. Hos pasienter som ikke fikk thyroidea-substitusjonsterapi forekom hypotyreose hos 7 % av pasientene behandlet med apalutamid og hos 2 % av pasientene behandlet med placebo. Thyroidea-substitusjonsterapi skal innledes eller dosejusteres hvis klinisk indisert (se pkt. 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent spesifikk antidot ved apalutamidoverdosering. Ved en eventuell overdosering skal Erleada avbrytes og generelle støttende tiltak iverksettes til klinisk toksisitet er redusert eller opphørt. Bivirkninger ved en overdosering har ennå ikke blitt observert. Det forventes at slike reaksjoner vil tilsvare bivirkningene som er listet opp i pkt. 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, antiandrogener, ATC-kode: L02BB05

Virkningsmekanisme

Apalutamid er en oralt administrert, selektiv androgenreseptor (AR)-hemmer som bindes direkte til det ligandbindende domenet til AR. Apalutamid hindrer nukleær translokasjon av AR, hemmer DNA-binding, hemmer AR-mediert transkripsjon og mangler androgenreseptoragonistaktivitet. Apalutamidbehandling reduserer tumorcelleproliferasjon og øker apoptose, noe som medfører potent antitumoraktivitet. En hovedmetabolitt, N-desmetylapalutamid, viste en tredjedel av apalutamids *in vitro*-aktivitet.

Hjertets elektrofysiologi

Effekten av apalutamid 240 mg én gang daglig på QTc-tiden ble undersøkt i en åpen, ikke-kontrollert, multisenter, dedikert QT-studie med én behandlingsgruppe hos 45 pasienter med CRPC. Ved steady-state var maksimal gjennomsnittlig QTcF-endring fra baseline 12,4 msek (2-sidig 90 % øvre KI: 16,0 msek). En eksponerings-QT-analyse indikerte en konsentrasjonsavhengig økning i QTcF for apalutamid og den aktive metabolitten.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av apalutamid har blitt fastslått i to randomiserte, placebokontrollerte fase 3-studier, studie ARN-509-003 (nmCRPC) og 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Metastaserende, hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC)

TITAN var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multinasjonal, klinisk multisenterstudie hvor 1 052 pasienter med mHSPC ble randomisert (1:1) til å få apalutamid oralt i en dose på 240 mg én gang daglig (N = 525) eller placebo én gang daglig (N = 527). Alle pasienter måtte ha minst én skjelettmetastase påvist ved teknesium^{99m}-undersøkelse. Pasienter ble ekskludert dersom metastasestedet var begrenset til lymfeknuter eller visceralt (f.eks. lever eller lunge). Alle pasientene i TITAN-studien fikk samtidig en GnRH-analog eller hadde tidligere gjennomgått bilateral orkidektomi. Omtrent 11 % av pasientene hadde tidligere fått behandling med docetaxel (maksimalt 6 sykluser, siste dose ≤ 2 måneder før randomisering og opprettholdt respons før randomisering). Eksklusjonskriteriene omfattet kjente hjernemetastaser, tidligere behandling med andre nestegenerasjons antiandrogen (f.eks. enzalutamid), CYP17-hemmere (f.eks. abirateronacetat), immunterapi (f.eks. sipuleucel-T), radiofarmaka eller annen behandling mot prostatakreft eller anamnese med krampeanfallet eller tilstand som kan disponere for krampeanfallet. Pasientene ble stratifisert etter Gleason-skår ved diagnostisering, tidligere docetaxelbruk og region i verden. Pasienter med både stort og lite volum av mHSPC kunne inkluderes i studien. Sykdom med stort volum ble definert som enten viscerale metastaser og minst 1 skjelettlesjon eller minst 4 skjelettlesjoner med minst 1 skjelettlesjon utenfor ryggrad eller bekken. Sykdom med lite volum ble definert som forekomst av skjelettlesjon(er) som ikke oppfyller definisjonen stort volum.

Følgende pasientparametre for demografi og sykdom ved baseline var likt fordelt mellom behandlingsgruppene. Median alder var 68 år (spredning 43-94 år) og 23 % av pasientene var 75 år eller eldre. Etnisitetsfordelingen var 68 % kaukasiske, 22 % asiatiske og 2 % svarte. Sekstire prosent (63 %) av pasientene hadde sykdom med stort volum og 37 % hadde sykdom med lite volum. Seksten prosent (16 %) av pasientene hadde hatt tidligere prostatakirurgi, -stråling eller begge deler. De fleste pasientene hadde en Gleason-skår på 7 eller mer (92 %). Sekstiåtte prosent (68 %) av pasientene hadde tidligere fått behandling med et førstegenerasjons antiandrogen mot ikke-metastaserende sykdom. Selv om kriteriene for kastrasjonsresistens ikke ble fastslått ved baseline, viste 94 % av pasientene en reduksjon i prostataspesifikt antigen (PSA) fra oppstart av androgendeprivasjonsterapi (ADT) til første dose med apalutamid eller placebo. Alle pasientene unntatt én i placebogruppen, hadde en ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) funksjonsstatusskår på 0 eller 1 ved studiestart. Blant pasientene som seponerte studiebehandlingen (N = 271 for placebo og N = 170 for Erleada), var den vanligste årsaken til seponering i begge grupper sykdomsprogresjon. En større andel (73 %) av pasienter behandlet med placebo fikk påfølgende kreftbehandling, sammenlignet med pasienter behandlet med Erleada (54 %).

De viktigste effektmålene i studien var totaloverlevelse (OS) og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). Effektrésultater for TITAN er oppsummert i tabell 2 og figur 1 og 2.

Tabell 2: Sammenndrag av effektrésultater – "intent-to-treat" mHSPC-populasjon (TITAN)

Endepunkt	Erleada N = 525	Placebo N = 527
Primær totaloverlevelse^a		
Dødsfall (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Median, måneder (95 % KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Risikoforhold (Hazard ratio) (95 % KI) ^b	0,671 (0,507, 0,890)	
p-verdi ^c	0,0053	
Oppdatert totaloverlevelse^d		
Dødsfall (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Median, måneder (95 % KI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Risikoforhold (Hazard ratio) (95 % KI) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
p-verdi ^{c,e}	< 0,0001	
Radiografisk progresjonsfri overlevelse		
Sykdomsprogresjon eller dødsfall (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Median, måneder (95 % KI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
Risikoforhold (Hazard ratio) (95 % KI) ^b	0,484 (0,391, 0,600)	
p-verdi ^c	< 0,0001	

^a Dette er basert på den forhåndsspesifiserte interimanalysen med en median oppfølgingstid på 22 måneder.

^b Risikoforhold (Hazard ratio) er fra stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold < 1 er i favor av aktiv behandling.

^c p-verdi er fra log-ranktest stratifisert etter Gleason-skår ved diagnostisering (≤ 7 vs. > 7), region (NA/EU vs. andre land) og tidligere docetakselbruk (ja vs. nei).

^d Median oppfølgingstid på 44 måneder.

^e Denne p-verdien er nominell, fremfor å benyttes til formell statistisk testing.

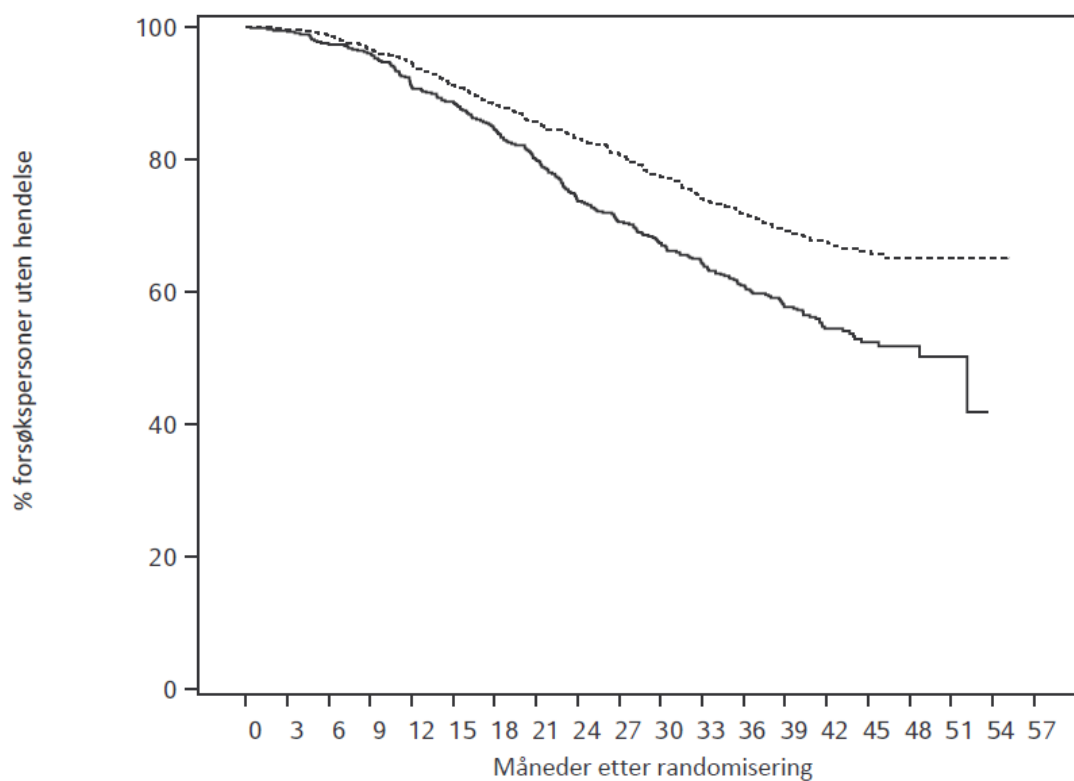
NE = Kan ikke anslås

En statistisk signifikant forbedring av OS og rPFS ble vist hos pasienter randomisert til å få Erleada sammenlignet med pasienter randomisert til å få placebo i den primære analysen. En oppdatert OS-analyse ble gjennomført ved tidspunktet for den endelige studieanalysen da 405 dødsfall var observert ved en median oppfølging på 44 måneder. Resultater fra denne oppdaterte analysen var i tråd med de fra den forhåndsspesifiserte interimanalysen. Forbedringen i OS ble vist selv om 39 % av pasientene i placebogruppen byttet til Erleada, med en median behandlingstid på 15 måneder ved bytte til Erleada.

Konsistent forbedring av rPFS ble observert i alle pasientundergrupper, inkludert sykdom med stort eller lite volum, metastasestadium ved diagnostisering (M0 eller M1), tidligere docetakselbruk (ja eller nei), alder (< 65 , ≥ 65 eller ≥ 75 år), baseline PSA over median (ja eller nei) og antall skjelettlésjoner (≤ 10 eller > 10).

Konsistent forbedring av OS ble observert i alle pasientundergrupper, inkludert sykdom med stort eller lite volum, metastasestadium ved diagnostisering (M0 eller M1) og Gleason-skår ved diagnostisering (≤ 7 vs. > 7).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for oppdatert totaloverlevelse (OS), "intent-to-treat" mHSPC-populasjon (TITAN)

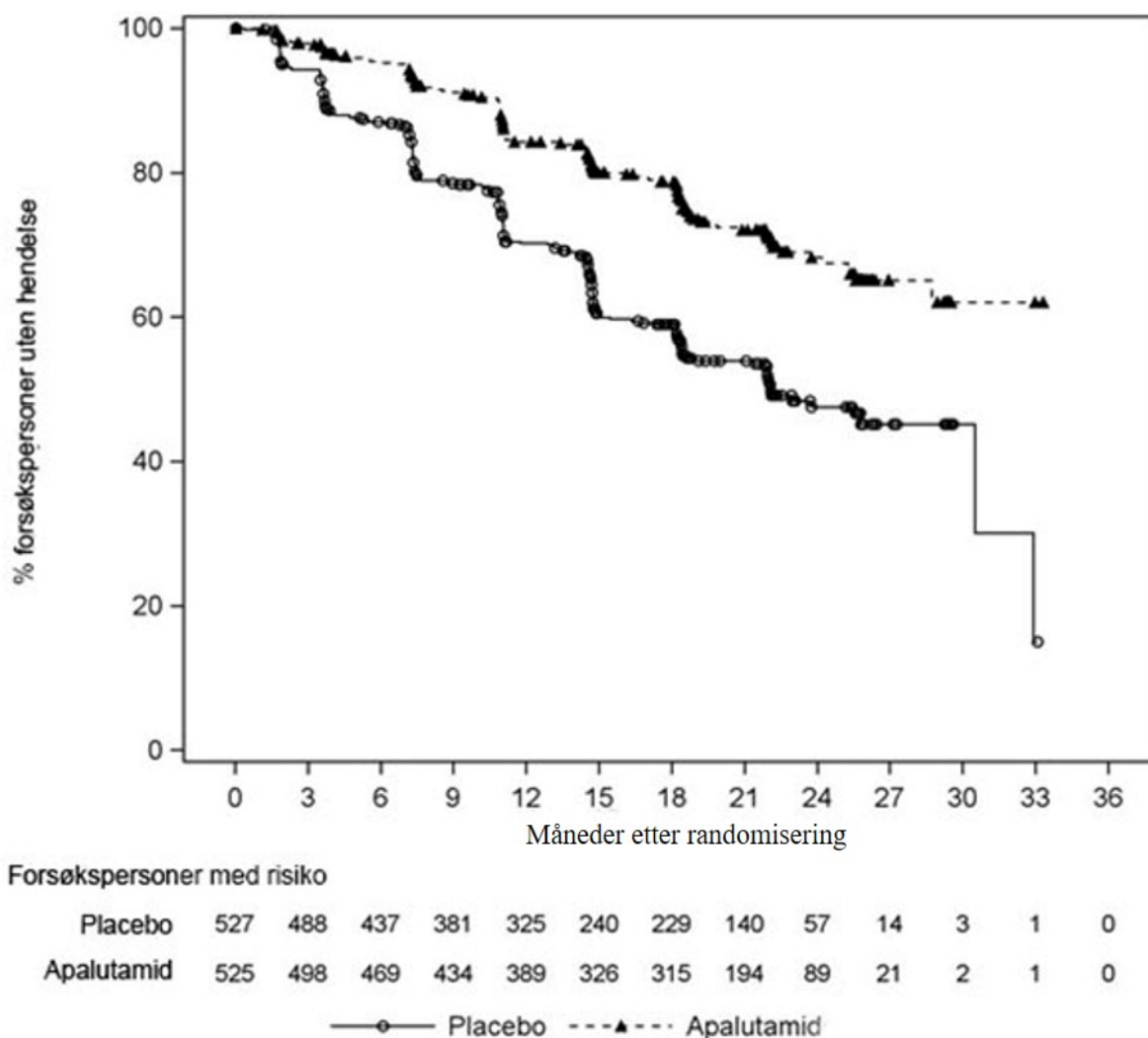


Forsøkspersoner med risiko

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-kurve for radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS), "intent-to-treat" mHSPC-populasjon (TITAN)



Behandling med Erleada forsinket oppstart av cytotoksisk kjemoterapi statistisk signifikant (HR = 0,391; 95 % KI = 0,274, 0,558; p < 0,0001), som resulterte i 61 % risikoreduksjon hos forsøkspersoner i behandlingsgruppen sammenlignet med placebogruppen.

SPARTAN: Ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC)

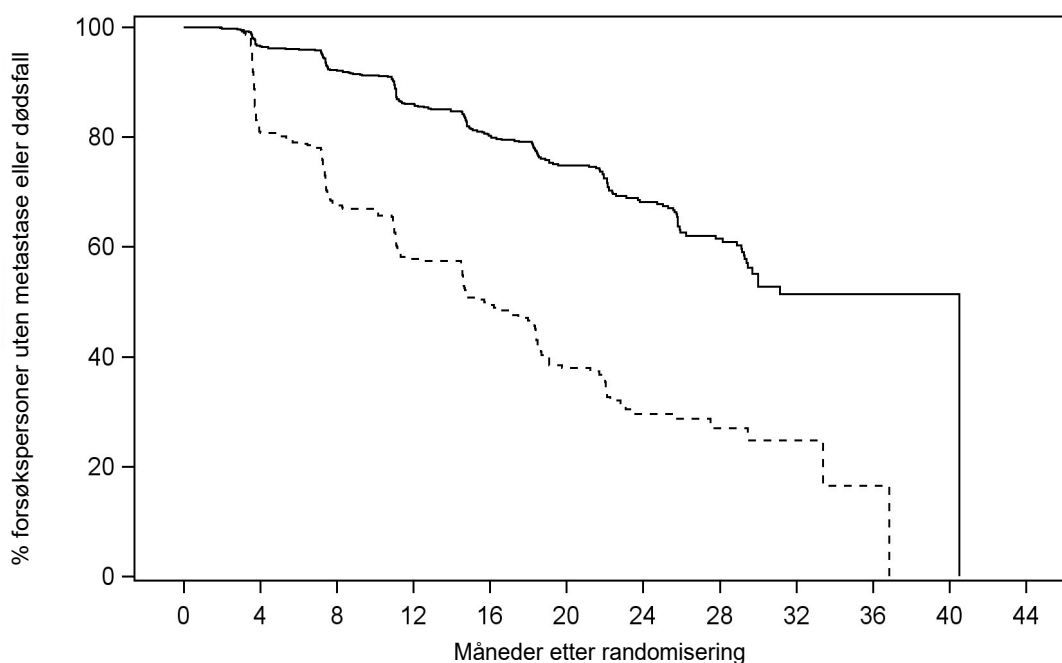
Totalt 1 207 forsøkspersoner med NM-CRPC ble randomisert 2:1 til å få apalutamid oralt i en dose på 240 mg én gang daglig i kombinasjon med androgendeprivasjonsterapi (ADT) (medisinsk kastrasjon eller tidligere kirurgisk kastrasjon) eller placebo med ADT i en multisenter, dobbeltblindet, klinisk studie (studie ARN-509-003). Forsøkspersoner som ble inkludert hadde en doblingstid for prostataspesifikt antigen (PSADT) ≤ 10 måneder, og ble ansett å ha høy risiko for nært forestående metastaserende sykdom og prostatakreftspesifikk død. Alle forsøkspersoner som ikke var kirurgisk kastrerte fikk ADT kontinuerlig gjennom studien. PSA-resultater var blindet og ble ikke brukt til seponering av behandling. Forsøkspersoner randomisert til begge grupper skulle fortsette med behandling frem til sykdomsprogresjon, definert ved blindet sentral billedvurdering (BICR), oppstart av ny behandling, uakseptabel toksisitet eller til de trakk seg fra studien.

Følgende pasientparametre for demografi og sykdom ved baseline var likt fordelt mellom behandlingsgruppene. Median alder var 74 år (spredning 48-97 år) og 26 % av forsøkspersonene var 80 år eller eldre. Etnisitetsfordelingen var 66 % kaukasiske, 5,6 % svarte, 12 % asiatiske og 0,2 % andre. Syttisju prosent (77 %) av forsøkspersonene i begge behandlingsgrupper hadde hatt tidligere prostatakirurgi eller -stråling. De fleste forsøkspersonene hadde en Gleason-skår på 7 eller mer

(81 %). Femten prosent (15 %) av forsøkspersonene hadde < 2 cm lymfeknuter i lysken ved studiestart. Syttitre prosent (73 %) av forsøkspersonene hadde tidligere fått behandling med et første generasjons antiandrogen; 69 % av forsøkspersonene fikk bicalutamid og 10 % av forsøkspersonene fikk flutamid. Alle inkluderte forsøkspersoner ble ved blindet sentral billedvurdering bekreftet å ikke ha metastaser, og hadde en ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) funksjonsstatusskår på 0 eller 1 ved studiestart.

Metastasefri overlevelse (MFS) var det primære endepunktet, definert som tid fra randomisering til første holdepunkt for BICR-verifiserte fjernmetastaser i skjelett eller bløtvev eller dødsfall uavhengig av årsak, det som oppsto først. Behandling med Erleada bedret MFS signifikant. Erleada reduserte den relative risikoen for fjernmetastaser eller dødsfall med 70 % sammenlignet med placebo (HR = 0,30; 95 % KI: 0,24, 0,36; $p < 0,0001$). Median MFS var 41 måneder for Erleada og 16 måneder for placebo (se figur 3). Konsistent forbedring i MFS med Erleada ble observert for alle forhåndsspesifiserte undergrupper, inkludert alder, etnisitet, region i verden, lymfeknutestatus, tidligere antall hormonbehandling, baseline PSA, PSA-dobblingtid, baseline ECOG-status og bruk av skjelettsparende legemidler.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for metastasefri overlevelse (MFS) i studie ARN-509-003



Forsøkspersoner med risiko

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

----- Placebo ———— Apalutamid

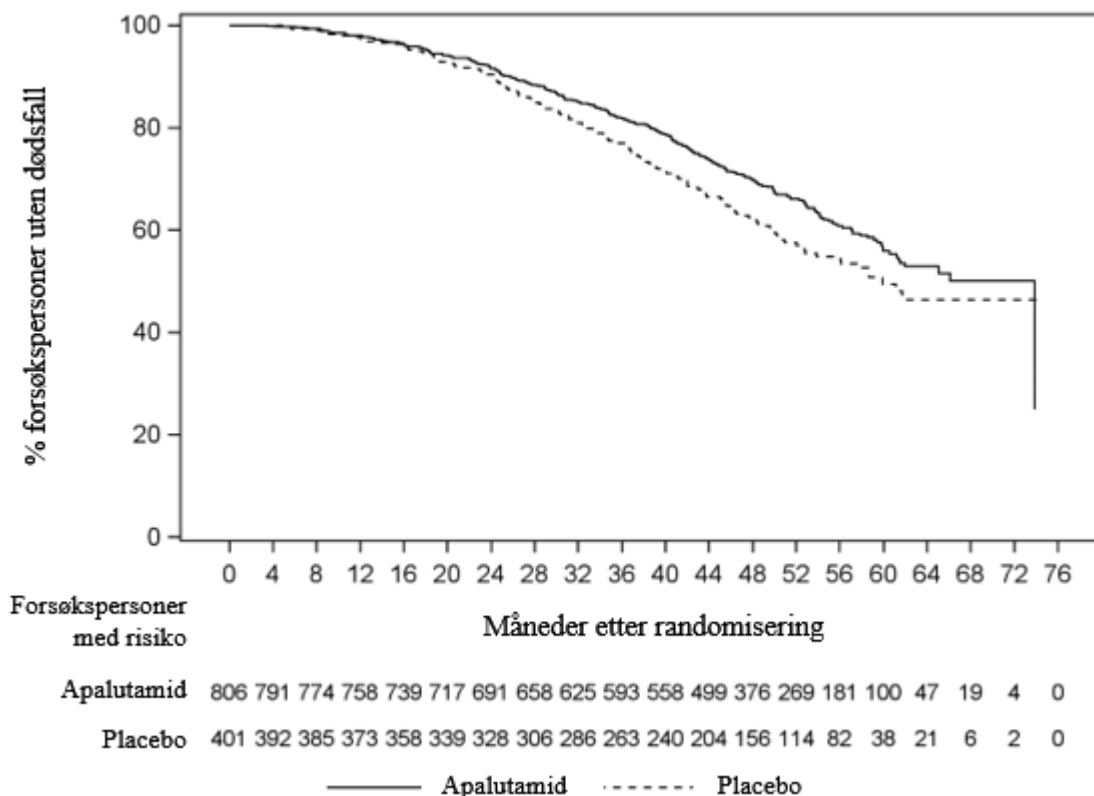
Alle data tatt i betraktning, viste forsøkspersoner behandlet med Erleada og ADT signifikant forbedring sammenlignet med de som ble behandlet med kun ADT for de sekundære endepunktene tid til metastase (HR = 0,28; 95 % KI: 0,23, 0,34; $p < 0,0001$), progresjonsfri overlevelse (PFS) (HR = 0,30; 95 % KI: 0,25, 0,36; $p < 0,0001$), tid til symptomatisk progresjon (HR = 0,57; 95 % KI: 0,44, 0,73; $p < 0,0001$), totaloverlevelse (OS) (HR = 0,78; 95 % KI: 0,64, 0,96; $p = 0,0161$) og tid til oppstart av cytotoxiske kjemoterapi (HR = 0,63; 95 % KI: 0,49, 0,81; $p = 0,0002$).

Tid til symptomatisk progresjon ble definert som tid fra randomisering til utvikling av en skjelettrelatert hendelse, smerter/symptomer som krevde oppstart av ny systemisk kreftbehandling eller lokoregional tumorprogresjon som krevde stråling/kirurgi. Selv om samlet antall hendelser var lite, var forskjellen mellom de to gruppene tilstrekkelig stor til å oppnå statistisk signifikans. Behandling med Erleada reduserte risikoen for symptomatisk progresjon med 43 % sammenlignet

med placebo (HR = 0,567; 95 % KI: 0,443, 0,725; p < 0,0001). Median tid til symptomatisk progresjon ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene.

Ved en median oppfølgingstid på 52,0 måneder viste resultatene at behandling med Erleada reduserte risikoen for dødsfall signifikant med 22 % sammenlignet med placebo (HR = 0,784; 95 % KI: 0,643, 0,956; 2-sidig p = 0,0161). Median OS var 73,9 måneder i Erleadagruppen og 59,9 måneder i placebogruppen. Den forhåndsspesifiserte alfagrensen (p ≤ 0,046) ble passert og statistisk signifikans ble oppnådd. Denne forbedringen ble vist selv om 19 % av pasientene i placebogruppen fikk Erleada som påfølgende behandling.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (OS) i studie ARN-509-003 ved endelig analyse



Behandling med Erleada reduserte risikoen for oppstart av cytotoxisk kjemoterapi signifikant med 37 % sammenlignet med placebo (HR = 0,629; 95 % KI: 0,489, 0,808; p = 0,0002), noe som viser statistisk signifikant forbedring for Erleada i forhold til placebo. Median tid til oppstart av cytotoxisk kjemoterapi ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene.

PFS-2, definert som tid til dødsfall eller sykdomprogresjon som PSA-, radiografisk eller symptomatisk progresjon under eller etter første påfølgende behandling) var lengre for forsøkspersoner behandlet med Erleada sammenlignet med de som fikk placebo. Resultatene viste 44 % reduksjon i risiko for PFS-2 med Erleada i forhold til placebo (HR = 0,565; 95 % KI: 0,471, 0,677; p < 0,0001).

Ingen skadelige effekter på samlet helse relatert livskvalitet ved tillegg av Erleada til ADT og en liten men ikke klinisk relevant forskjell i endring fra baseline i favør av Erleada ble observert i analysen av FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) totalskår og delskalaer.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Erleada i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved avansert prostatakraft. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter gjentatt dosering én gang daglig økte apalutamideksponeringen (C_{\max} og areal under konsentrasjonskurven [AUC]) doseproporsjonalt i doseområdet 30 til 480 mg. Ved administrasjon av 240 mg én gang daglig ble apalutamids steady-state nådd etter 4 uker, og gjennomsnittlig akkumuleringsratio var ca. 5 ganger sammenlignet med en enkeltdose. Ved steady-state var gjennomsnittlige (CV %) C_{\max} - og AUC-verdier for apalutamid henholdsvis 6 mikrog/ml (28 %) og 100 mikrog.time/ml (32 %). Daglige variasjoner i apalutamids plasmakonsentrasjon var små, med et gjennomsnittlig forhold mellom høyeste og laveste på 1,63. En økning i tilsynelatende clearance (CL/F) ble observert ved gjentatt dosering, sannsynligvis på grunn av induksjon av apalutamids egen metabolisme.

Ved steady-state var gjennomsnittlige (CV %) C_{\max} - og AUC-verdier for den aktive hovedmetabolitten N-desmetylapalutamid henholdsvis 5,9 mikrog/ml (18 %) og 124 mikrog.time/ml (19 %). N-desmetylapalutamid har en flat konsentrasjon-tidprofil ved steady-state med et gjennomsnittlig forhold mellom høyeste og laveste på 1,27. Gjennomsnittlig (CV %) AUC-forhold for metabolitt/modersubstans for N-desmetylapalutamid etter gjentatt dosering var ca. 1,3 (21 %). Basert på systemisk eksponering, relativ potens og farmakokinetiske egenskaper bidrar N-desmetylapalutamid sannsynligvis til apalutamids kliniske aktivitet.

Absorpsjon

Etter oral administrasjon var median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{\max}) 2 timer (spredning: 1 til 5 timer). Gjennomsnittlig absolutt oral biotilgjengelighet er ca. 100 %, noe som indikerer at apalutamid absorberes fullstendig etter oral administrasjon.

Administrasjon of apalutamid til friske forsøkspersoner under fastende betingelser og sammen med et fettriakt måltid medførte ingen klinisk relevante endringer i C_{\max} og AUC. Median tid til t_{\max} ble forsinket med ca. 2 timer sammen med mat (se pkt. 4.2).

Apalutamid er ikke ioniserbart ved relevant fysiologisk pH, og derfor forventes ikke syrereduserende midler (f.eks. protonpumpehemmere, H_2 -reseptorantagonister, antacida) å påvirke oppløseligheten og biotilgjengeligheten til apalutamid.

In vitro er apalutamid og N-desmetylmotabolitten substrater for P-gp. Da apalutamid absorberes fullstendig etter oral administrasjon, begrenser ikke P-gp absorpsjonen av apalutamid. Derfor forventes ikke hemming eller induksjon av P-gp å påvirke biotilgjengeligheten til apalutamid.

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady-state for apalutamid er ca. 276 liter. Apalutamids distribusjonsvolum er større enn det totale kroppsvæskevolumet, noe som indikerer omfattende ekstravaskulær distribusjon.

Apalutamid og N-desmetylapalutamid er henholdsvis 96 % og 95 % bundet til plasmaproteiner, og bindes hovedsakelig til serumalbumin uavhengig av konsentrasjon.

Biotransformasjon

Etter en oral enkeltdose av ^{14}C -merket apalutamid 240 mg utgjorde apalutamid, den aktive metabolitten N-desmetylapalutamid og en inaktiv karboksylsyremetabolitt mesteparten av ^{14}C -radioaktiviteten i plasma, med henholdsvis 45 %, 44 % og 3 % av totalt ^{14}C -AUC.

Metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for apalutamid. Det metaboliseres hovedsakelig av CYP2C8 og CYP3A4 til N-desmetylapalutamid. Apalutamid og N-desmetylapalutamid metaboliseres videre av karboksylesterase til den inaktive karboksylsyremetabolitten. Bidraget fra CYP2C8 og

CYP3A4 ved apalutamids metabolisme anslås til henholdsvis 58 % og 13 % etter en enkeltdose, men forventes å endres ved steady-state på grunn av apalutamids induksjon av CYP3A4 ved gjentatt dosering.

Eliminasjon

Apalutamid, hovedsakelig i form av metabolitter, elimineres primært via urin. Etter en oral enkeltdose av radiomerket apalutamid ble 89 % av radioaktiviteten gjenfunnet inntil 70 dager etter dosering: 65 % ble gjenfunnet i urin (1,2 % av dosen som uendret apalutamid og 2,7 % som N-desmetylapalutamid) og 24 % ble gjenfunnet i feces (1,5 % av dosen som uendret apalutamid og 2 % som N-desmetylapalutamid).

Tilsynelatende oral clearance (CL/F) for apalutamid er 1,3 l/time etter en enkeltdose og øker til 2,0 l/time ved steady-state etter dosering én gang daglig. Gjennomsnittlig effektiv halveringstid for apalutamid hos pasienter er ca. 3 dager ved steady-state.

In vitro-data indikerer at apalutamid og N-desmetylm metabolitten ikke er substrater for BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3.

Spesielle populasjoner

Effekten av nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon, alder, etnisitet og andre ytre faktorer på farmakokinetikken til apalutamid er oppsummert nedenfor.

Nedsatt nyrefunksjon

En dedikert studie av nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt utført for apalutamid. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse med data fra kliniske studier med forsøkspersoner med kastrasjonsresistent prostatakrefte (CRPC) og friske forsøkspersoner, ble det ikke observert signifikant forskjell i systemisk apalutamideksponering hos forsøkspersoner med underliggende lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] mellom 30 og 89 ml/minutt/1,73 m²; N = 585) sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (eGFR ≥ 90 ml/minutt/1,73 m²; N = 372) ved baseline. Mulig effekt av alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (eGFR ≤ 29 ml/minutt/1,73 m²) har på grunn av utilstrekkelige data ikke blitt fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

En dedikert studie av nedsatt leverfunksjon sammenlignet systemisk eksponering av apalutamid og N-desmetylapalutamid hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (N = 8, Child-Pugh klasse A, gjennomsnittlig skår = 5,3) eller moderat nedsatt leverfunksjon (N = 8, Child-Pugh klasse B, gjennomsnittlig skår = 7,6) og friske kontrollpersoner med normal leverfunksjon (N = 8) ved baseline. Etter en oral enkeltdose på 240 mg apalutamid var geometrisk gjennomsnittsratio (GMR) for AUC og C_{max} for apalutamid hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon henholdsvis 95 % og 102 %, og GMR for AUC og C_{max} for apalutamid hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon var henholdsvis 113 % og 104 %, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Kliniske og farmakokinetikkdata for apalutamid er ikke tilgjengelige for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Etnisitet og rase

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse var det ingen klinisk relevante forskjeller i apalutamids farmakokinetikk mellom hvite (kaukasiske eller personer med spansk eller latinamerikansk opphav; N = 761), svarte (av afrikansk opphav eller afroamerikanske; N = 71), asiatiske (ikke-japanere; N = 58) og japanere (N = 58).

Alder

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at alder (spredning: 18 til 94 år) ikke har noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til apalutamid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Apalutamid var negativt for gentoksisitet i et standard oppsett av *in vitro*- og *in vivo*-tester. Apalutamid var ikke karsinogent i en 6-månedersstudie med transgene (Tg.rasH2) hannmus ved doser opptil 30 mg/kg per døgn, som for apalutamid og N-desmetylapalutamid er henholdsvis 1,2 og 0,5 ganger klinisk eksponering (AUC) ved den anbefalte kliniske dosen på 240 mg/døgn.

I en 2-årig karsinogenitetsstudie med Sprague-Dawley hannrotter ble apalutamid gitt ved oral tilførsel i doser på 5, 15 og 50 mg/kg/døgn (henholdsvis 0,2, 0,7 og 2,5 ganger AUC hos pasienter (human eksponering ved anbefalt dose på 240 mg)). Neoplastiske funn ble registrert, inkludert økt insidens av Leydigcelleadenomer og -karsinomer i testikler ved doser på 5 mg/kg/døgn eller mer, adenokarsinomer og fibroadenomer i brystvev ved 15 mg/kg/døgn eller 50 mg/kg/døgn og follikkelcelleadenomer i thyreoidea ved 50 mg/kg/døgn. Disse funnene ble ansett som rottespesifikke og derfor av begrenset relevans for mennesker.

Det er sannsynlig at fertilitet hos menn reduseres ved behandling med apalutamid, basert på funn ved toksisitetstester ved gjentatt dosering som samsvarte med apalutamids farmakologiske aktivitet. Ved toksisitetstester ved gjentatt dosering hos hannrotter og -hunder ble det observert atrofi, aspermi/hypospermi, degenerering og/eller hyperplasi eller hypertrofi i reproduksjonssystemet ved doser tilsvarende eksponering omtrent lik eksponeringen hos mennesker basert på AUC.

I en fertilitetsstudie hos hannrotter ble det observert en reduksjon i spermkonsentrasjon og -motilitet, parings- og fertilitetsfrekvens (ved paring med ubehandlede hunner) sammen med redusert vekt av sekundære kjønnskjertler og epididymis etter 4 ukers dosering ved doser tilsvarende eksponering omtrent lik eksponeringen hos mennesker basert på AUC. Effekter på hannrotter var reversible 8 uker etter siste apalutamiddose.

I en preliminær studie av embryoføtal utviklingstoksisitet hos rotter forårsaket apalutamid utviklingstoksisitet når det ble gitt i orale doser på 25, 50 eller 100 mg/kg/døgn i hele organogeneseperioden (gestasjonsdag 6-20). Disse dosene ga systemiske eksponeringer på henholdsvis ca. 2, 4 og 6 ganger eksponeringen hos mennesker, basert på AUC, ved dosen 240 mg/døgn. Funnet omfattet ikke-drektige hunner ved 100 mg/kg/døgn og embryoføtal letalitet (resorpsjoner) ved doser ≥ 50 mg/kg/døgn og redusert føtal anogenital avstand og misformet hypofysekjertel (mer avrundet form) ved ≥ 25 mg/kg/døgn. Skjelettvariasjoner (ikke-ossifiserte finger-/tåbein, overtallige korte torakolumbale ribben og/eller forandringer i tungebeinet) ble også registrert ved doser ≥ 25 mg/kg/døgn, uten påvirkning av gjennomsnittlig fostervekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Silika, kolloidal vannfri
Krysskarmellosenatrium
Hyromelloseacetatsuksinat
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (silifisert)

Filmdrasjering

Jernoksid, svart (E 172)
Jernoksid, gult (E 172)
Makrogol
Polyvinylalkohol (delvis hydrolysert)
Talkum
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit ugjennomsiktig boks av polyetylen av høy densitet (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP). Hver boks inneholder 120 filmdrasjerte tabletter og totalt 6 g silikagel tørremiddel.

Folieblisterpakning av PVC-PCTFE med gjennomtrykksfolie av aluminium forseglet inni en barnesikret konvoluttpakning.

- Hver 28-dagerskartong inneholder 112 filmdrasjerte tabletter i 4 konvoluttpakninger av papp, hver med 28 filmdrasjerte tabletter.
- Hver 30-dagerskartong inneholder 120 filmdrasjerte tabletter i 5 konvoluttpakninger av papp, hver med 24 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. januar 2019

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

09/2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.