

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Erleada 60 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di apalutamide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse rivestite con film di forma oblunga e di colore da leggermente giallastro a verde grigiastro (lunghe 17 mm e larghe 9 mm), con l'incisione "AR 60" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Erleada è indicato:

- negli uomini adulti per il trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico (nmCRPC) che sono ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica (vedere paragrafo 5.1).
- negli uomini adulti per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC) in associazione con terapia di deprivazione androgenica (ADT) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con apalutamide deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti con esperienza nel trattamento medico del carcinoma prostatico.

Posologia

La dose raccomandata è 240 mg (quattro compresse da 60 mg) come singola dose orale giornaliera.

Nei pazienti non sottoposti a castrazione chirurgica, è necessario continuare la castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRHa) durante il trattamento.

Se una dose viene dimenticata, questa deve essere assunta quanto prima lo stesso giorno, ripristinando il normale regime posologico il giorno successivo. Non devono essere assunte compresse in più per recuperare la dose dimenticata.

Se il paziente manifesta una tossicità di grado ≥ 3 o una reazione avversa intollerabile, la somministrazione deve essere sospesa, invece di interrompere definitivamente il trattamento, fino a quando i sintomi non migliorano tornando a un grado ≤ 1 o al grado originario, quindi il trattamento deve essere ripreso alla stessa dose o a una dose ridotta (180 mg o 120 mg), se giustificato. Per le reazioni avverse più comuni (vedere paragrafo 4.8).

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose.

È necessario prestare cautela nei pazienti con compromissione renale severa in quanto apalutamide non è stato studiato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2). Se il trattamento è iniziato, i pazienti devono essere monitorati per le reazioni avverse elencate al paragrafo 4.8 e la dose deve essere ridotta come descritto nel paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata al basale (classe Child-Pugh A e B, rispettivamente) non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Erleada non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa in quanto non vi sono dati in questa popolazione di pazienti e apalutamide è principalmente eliminata per via epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di apalutamide nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere per garantire che l'intera dose sia assunta. Le compresse non devono essere frantumate o divise. Le compresse possono essere assunte durante o lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Donne in età fertile o in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Convulsioni

Erleada non è raccomandato nei pazienti con anamnesi di crisi convulsive o altri fattori predisponenti, inclusi, ma non limitati a lesione traumatica cerebrale sottostante, ictus recente (entro un anno), tumori cerebrali primari o metastasi cerebrali. Se si manifesta una crisi convulsiva durante il trattamento con Erleada, il trattamento deve essere interrotto definitivamente. Il rischio di crisi convulsive può aumentare nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che riducono la soglia convulsiva.

In due studi randomizzati (SPARTAN e TITAN), lo 0,6% dei pazienti trattati con apalutamide e lo 0,2% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato crisi convulsive. Questi studi hanno escluso pazienti con anamnesi di crisi convulsive o fattori che predispongono allo sviluppo di crisi convulsive.

Non vi è alcuna esperienza clinica nella risomministrazione di Erleada a pazienti che hanno manifestato una crisi convulsiva.

Cadute e fratture

Si sono verificate cadute e fratture in pazienti che hanno ricevuto apalutamide (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere valutati per il rischio di frattura e cadute prima di iniziare la terapia con Erleada e devono continuare a essere monitorati e gestiti secondo le linee guida di trattamento stabilite e deve essere considerato l'uso di agenti mirati alle ossa.

Cardiopatía ischemica e patologie cerebrovascolari ischemiche

Nei pazienti trattati con apalutamide si sono verificate cardiopatía ischemica e patologie cerebrovascolari ischemiche, inclusi eventi con decorso fatale (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei pazienti presentava fattori di rischio cardiaco o di patologie cerebrovascolari ischemiche. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di cardiopatía ischemica e patologie cerebrovascolari ischemiche. La gestione dei fattori di rischio quali ipertensione, diabete o dislipidemia deve essere ottimizzata secondo lo standard di cura.

Uso concomitante con altri medicinali

Apalutamide è un potente induttore enzimatico e può determinare la perdita di efficacia di molti medicinali di uso comune (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nel momento in cui viene avviato il trattamento con apalutamide, è necessario eseguire un controllo dei medicinali concomitanti. L'uso concomitante di apalutamide con medicinali che sono substrati sensibili di molti enzimi metabolizzanti o trasportatori (vedere paragrafo 4.5) deve essere generalmente evitato qualora il loro effetto terapeutico sia di fondamentale importanza per il paziente e nel caso in cui non sia possibile apportare facilmente aggiustamenti della dose in base al monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche.

La somministrazione concomitante di apalutamide con warfarin e anticoagulanti cumarino-simili deve essere evitata. Qualora Erleada venga somministrato in concomitanza con un anticoagulante metabolizzato da CYP2C9 (come warfarin o acenocumarolo), è necessario eseguire un ulteriore monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (*International Normalised Ratio – INR*) (vedere paragrafo 4.5).

Malattia cardiovascolare recente

I pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente significativa negli ultimi 6 mesi, tra cui angina severa/instabile, infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, eventi tromboembolici arteriosi o venosi (es. embolia polmonare, evento cerebrovascolare inclusi attacchi ischemici transitori) o aritmie ventricolari clinicamente significative sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, la sicurezza di apalutamide in questi pazienti non è stata stabilita. Se viene prescritto Erleada, i pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente significativa devono essere monitorati per fattori di rischio come ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia o altre malattie cardio-metaboliche (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere trattati, se appropriato, dopo l'inizio della terapia con Erleada per queste condizioni secondo le linee guida di trattamento stabilite.

La terapia di deprivazione androgenica potrebbe prolungare l'intervallo QT

Nei pazienti con anamnesi positiva o fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che potrebbero prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), i medici devono valutare il rapporto beneficio/rischio, inclusa la possibilità di torsioni di punta, prima di iniziare il trattamento con Erleada.

Reazioni Avverse Cutanee Severe (*Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs*)

In associazione al trattamento con Erleada sono stati osservati casi post-commercializzazione di SCARs, tra cui reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e sindrome di

Stevens-Johnson /necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN), che possono essere potenzialmente pericolosi per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi potenziali di DRESS o SJS/TEN. Se questi sintomi si presentano, Erleada deve essere immediatamente interrotto e i pazienti devono consultare immediatamente il medico.

Il trattamento con Erleada non deve essere ripreso in pazienti che hanno manifestato DRESS o SJS/TEN durante qualsiasi momento della somministrazione di Erleada e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Malattia polmonare interstiziale (ILD)

In pazienti trattati con apalutamide sono stati osservati casi, anche fatali, di ILD. In caso di insorgenza acuta e/o di inspiegabile peggioramento dei sintomi polmonari, il trattamento con apalutamide deve essere interrotto in attesa di ulteriori approfondimenti su questi sintomi. Se viene diagnosticata una ILD, apalutamide deve essere interrotta e deve essere iniziato un trattamento appropriato, secondo necessità (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per una dose da 240 mg (4 compresse), cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'eliminazione di apalutamide e la formazione del suo metabolita attivo, N-desmetil apalutamide, sono mediate sia dal CYP2C8 sia dal CYP3A4 in misura paragonabile allo stato stazionario. Non si prevede alcuna variazione clinicamente significativa nella loro esposizione complessiva a seguito di interazioni farmacologiche con inibitori o induttori del CYP2C8 o CYP3A4. Apalutamide è un induttore di enzimi e trasportatori e può portare ad un aumento dell'eliminazione di molti medicinali di uso comune.

Potenziale influenza di altri medicinali sull'esposizione di apalutamide

Medicinali che inibiscono CYP2C8

CYP2C8 è coinvolto nell'eliminazione di apalutamide e nella formazione del suo metabolita attivo. In uno studio sulle interazioni, la concentrazione massima (C_{max}) di apalutamide è diminuita del 21%, mentre l'area sotto la curva (AUC) è aumentata del 68% in seguito alla co-somministrazione di una dose singola di apalutamide da 240 mg con gemfibrozil (inibitore forte di CYP2C8). Per i metaboliti attivi (somma di apalutamide più metabolita attivo aggiustato per la potenza), la C_{max} è diminuita del 21%, mentre l'AUC è aumentata del 45%. Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale quando Erleada viene co-somministrato con un inibitore forte del CYP2C8 (es. gemfibrozil, clopidogrel); tuttavia, deve essere considerata una riduzione della dose di Erleada in base alla tollerabilità (vedere paragrafo 4.2). Non è atteso un effetto degli inibitori deboli o moderati del CYP2C8 sull'esposizione di apalutamide.

Medicinali che inibiscono CYP3A4

CYP3A4 è coinvolto nell'eliminazione di apalutamide e nella formazione del suo metabolita attivo. In uno studio sulle interazioni, la C_{max} di apalutamide è diminuita del 22%, mentre l'AUC è rimasta simile in seguito alla co-somministrazione di una dose singola di Erleada da 240 mg con itraconazolo (inibitore forte del CYP3A4). Per i metaboliti attivi (somma di apalutamide più metabolita attivo aggiustato per la potenza), la C_{max} è diminuita del 22%, mentre l'AUC è rimasta simile. Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale quando Erleada viene co-somministrato con un

inibitore forte del CYP3A4 (es. ketoconazolo, ritonavir, claritromicina); tuttavia, deve essere considerata una riduzione della dose di Erleada in base alla tollerabilità (vedere paragrafo 4.2). Non è atteso un effetto degli inibitori deboli o moderati del CYP3A4 sull'esposizione di apalutamide.

Medicinali che inducono CYP3A4 o CYP2C8

Gli effetti degli induttori del CYP3A4 o CYP2C8 sulla farmacocinetica di apalutamide non sono stati valutati *in vivo*. Sulla base dei risultati di uno studio di interazione con un inibitore forte del CYP3A4 o un inibitore forte del CYP2C8, non è atteso un effetto clinicamente rilevante degli induttori del CYP3A4 o CYP2C8 sulla farmacocinetica di apalutamide e sui metaboliti attivi, perciò non è necessario alcun aggiustamento della dose quando Erleada è co-somministrato con gli induttori del CYP3A4 o CYP2C8.

Potenziale influenza di apalutamide sulle esposizioni ad altri medicinali

Apalutamide è un forte induttore enzimatico che aumenta la sintesi di molti enzimi e trasportatori; pertanto, si prevedono interazioni con molti medicinali di uso comune che sono substrati di enzimi o trasportatori. La riduzione nelle concentrazioni plasmatiche può essere significativa e determinare la perdita di effetto clinico o una riduzione dello stesso. Esiste anche il rischio che aumenti la formazione di metaboliti attivi.

Enzimi che metabolizzano medicinali

Studi *in vitro* hanno dimostrato che apalutamide e N-desmetil apalutamide sono induttori da moderati a forti del CYP3A4 e CYP2B6, inibitori moderati del CYP2B6 e CYP2C8 e inibitori deboli del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Apalutamide e N-desmetil apalutamide non influiscono su CYP1A2 e CYP2D6 a concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico. L'effetto di apalutamide sui substrati del CYP2B6 non è stato valutato *in vivo* e l'effetto finale attualmente non è noto. Quando i substrati del CYP2B6 (es. efavirenz) sono somministrati con Erleada, devono essere monitorate le reazioni avverse, deve essere valutata la perdita di efficacia del substrato, e potrebbe essere necessario l'aggiustamento della dose del substrato per mantenere le concentrazioni plasmatiche ottimali.

Negli esseri umani, apalutamide è un induttore forte del CYP3A4 e CYP2C19, e un induttore debole del CYP2C9. In uno studio sulle interazioni farmacologiche in cui è stato adottato un approccio "cocktail", la co-somministrazione di apalutamide con singole dosi orali di substrati sensibili del CYP ha determinato un aumento del 92% dell'AUC di midazolam (substrato del CYP3A4), una riduzione dell'85% dell'AUC di omeprazolo (substrato del CYP2C19) e una riduzione del 46% dell'AUC di S-warfarin (substrato del CYP2C9). Apalutamide non ha determinato variazioni clinicamente significative nell'esposizione al substrato del CYP2C8. L'uso concomitante di Erleada con medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP3A4 (es. darunavir, felodipina, midazolam, simvastatina), CYP2C19 (es. diazepam, omeprazolo) o CYP2C9 (es. warfarin, fenitoina) può comportare una riduzione dell'esposizione a questi medicinali. Si raccomanda di sostituire questi medicinali laddove possibile o di valutare la perdita di efficacia qualora si prosegua la somministrazione del medicinale. In caso di somministrazione con warfarin, l'INR deve essere monitorato durante il trattamento con Erleada.

L'induzione di CYP3A4 da parte di apalutamide suggerisce che anche la UDP-glucuronosil-transferasi (UGT) possa essere indotta mediante l'attivazione del recettore nucleare X del pregnano (*pregnane X receptor* - PXR). La co-somministrazione di Erleada con medicinali che sono substrati di UGT (es. levotiroxina, acido valproico) può comportare una riduzione dell'esposizione a questi medicinali. Quando i substrati di UGT sono co-somministrati con Erleada, deve essere fatta una valutazione della perdita di efficacia del substrato e potrebbe essere richiesto un aggiustamento della dose del substrato al fine di mantenere concentrazioni plasmatiche ottimali.

Trasportatori di medicinali

A livello clinico, apalutamide si è rivelato essere un induttore debole della glicoproteina P (P-gp), della proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP) e del polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (OATP1B1). Uno studio sulle interazioni farmacologiche basato su un approccio “cocktail” ha dimostrato che la co-somministrazione di apalutamide con singole dosi orali di substrati di trasportatori sensibili ha determinato una riduzione del 30% dell’AUC di fexofenadina (substrato di P-gp) e una riduzione del 41% dell’AUC di rosuvastatina (substrato di BCRP/OATP1B1), ma senza effetti sulla C_{max} . L’uso concomitante di Erleada con medicinali che sono substrati di P-gp (es. colchicina, dabigatran etexilato, digossina), BCRP o OATP1B1 (es. lapatinib, metotrexato, rosuvastatina, repaglinide) può comportare una riduzione dell’esposizione a questi medicinali. Quando i substrati di P-gp, BCRP o OATP1B1 sono somministrati in concomitanza con Erleada, deve essere fatta una valutazione della perdita di efficacia del substrato e può essere richiesto un aggiustamento della dose del substrato al fine di mantenere concentrazioni plasmatiche ottimali.

In base a dati *in vitro*, non si può escludere la possibilità che apalutamide e il suo metabolita N-desmetilico inibiscano il trasportatore di cationi organici 2 (OCT2), il trasportatore di anioni organici 3 (OAT3) e le proteine di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE). Non è stata osservata alcuna inibizione *in vitro* del trasportatore di anioni organici 1 (OAT1).

Analoghi del GnRH

Nei soggetti con mHSPC che ricevevano leuprolide acetato (un analogo del GnRH) la somministrazione concomitante di apalutamide non ha avuto effetti evidenti sull’esposizione allo stato stazionario di leuprolide.

Medicinali che prolungano l’intervallo QT

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica potrebbe prolungare l’intervallo QT, l’uso concomitante di Erleada con medicinali noti per prolungare l’intervallo QT o medicinali in grado di indurre torsione di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (es. chinidina, disopiramide) o classe III (es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici (ad esempio aloperidolo), ecc. deve essere valutato attentamente (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d’interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Non è noto se apalutamide o i suoi metaboliti siano presenti nel liquido seminale. Erleada può essere nocivo per il feto in fase di sviluppo. I pazienti che hanno rapporti sessuali con partner di sesso femminile in età fertile devono usare il profilattico insieme a un altro metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e nei 3 mesi successivi all’ultima dose di Erleada.

Gravidanza

Erleada è controindicato nelle donne in età fertile o in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). In base a uno studio sulla riproduzione negli animali e al suo meccanismo d’azione, Erleada può causare danni al feto e l’interruzione della gravidanza se somministrato a una donna in stato di gravidanza. Non sono disponibili dati circa l’uso di Erleada in donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se apalutamide e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Erleada non deve essere utilizzato durante l’allattamento.

Fertilità

In base a studi condotti sugli animali, Erleada potrebbe diminuire la fertilità negli uomini in età riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Erleada non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, sono stati riportati casi di convulsioni in pazienti che assumono Erleada. I pazienti devono essere informati di questo rischio per la guida o per l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono: stanchezza (26%), eruzione cutanea (26% di qualsiasi grado e 6% di grado 3 o 4), ipertensione (22%), vampata di calore (18%), artralgia (17%), diarrea (16%), cadute (13%) e peso diminuito (13%). Altre reazioni avverse importanti comprendono fratture (11%) e ipotiroidismo (8%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici e/o nell'esperienza post marketing sono elencate di seguito per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa e frequenza
Patologie endocrine	Comune: ipotiroidismo ^a
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune: appetito ridotto
	Comune: ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia
Patologie del sistema nervoso	Comune: disgeusia, patologie cerebrovascolari ischemiche ^b
	Non comune: crisi convulsiva ^c (vedere paragrafo 4.4), sindrome delle gambe senza riposo
Patologie cardiache	Comune: cardiopatia ischemica ^d
	Non nota: prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Molto comune: vampata di calore, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota: malattia polmonare interstiziale ^f
Patologie gastrointestinali	Molto comune: diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune: eruzione cutanea ^e
	Comune: prurito, alopecia
	Non nota: reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) ^f , sindrome di Stevens-Johnson /necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN) ^f
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune: frattura ^g , artralgia
	Comune: spasmi muscolari
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune: stanchezza

Esami diagnostici	Molto comune: peso diminuito
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Molto comune: caduta

- ^a Sono compresi ipotiroidismo, aumento dei livelli ematici di ormone tireostimolante, riduzione dei livelli di tiroxina, tiroidite autoimmune, riduzione dei livelli di tiroxina libera, riduzione dei livelli di triiodotironina
- ^b Sono compresi attacco ischemico transitorio, accidente cerebrovascolare, patologie cerebrovascolari, ictus ischemico, aterosclerosi carotidee, stenosi carotidee, emiparesi, infarto lacunare, ictus lacunare, infarto cerebrale trombotico, encefalopatia vascolare, infarto cerebellare, infarto cerebrale e ischemia cerebrale.
- ^c È compreso il morso della lingua
- ^d Sono compresi angina pectoris, angina instabile, infarto miocardico, infarto miocardico acuto, occlusione delle arterie coronarie, stenosi delle arterie coronarie, sindrome coronarica acuta, aterosclerosi delle arterie coronarie, anomalie nel test da sforzo cardiaco, aumento della troponina, ischemia miocardica
- ^e Vedere “eruzione cutanea” sotto “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”
- ^f Vedere paragrafo 4.4
- ^g Sono comprese frattura costale, frattura vertebrale lombare, frattura spinale da compressione, frattura spinale, frattura del piede, frattura dell'anca, frattura dell'omero, frattura vertebrale toracica, frattura degli arti superiori, frattura dell'osso sacro, frattura della mano, frattura del pube, frattura dell'acetabolo, frattura della caviglia, frattura da compressione, frattura della cartilagine costale, frattura delle ossa facciali, frattura degli arti inferiori, frattura osteoporotica, frattura del polso, frattura da avulsione, frattura del perone, frattura del coccige, frattura del bacino, frattura del radio, frattura sternale, frattura da stress, frattura traumatica, frattura vertebrale cervicale, frattura del collo femorale, frattura della tibia. Vedere sotto.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eruzione cutanea

L'eruzione cutanea associata ad apalutamide è stata descritta più comunemente come eruzione maculare o maculo-papulare. L'eruzione cutanea comprendeva eritema, eruzione maculo-papulare, eruzione generalizzata, orticaria, eruzione pruriginosa, eruzione maculare, congiuntivite, eritema multiforme, eruzione papulare, eruzione esfoliativa, eruzione genitale, eruzione eritematosa, stomatite, eruzione da farmaco, ulcere orali, eruzione pustolosa, vesciche, papule, pemfigoide, erosione cutanea, dermatite ed eruzione vescicolare. L'eruzione cutanea è stata riportata come reazione avversa nel 26% dei pazienti trattati con apalutamide. Eruzioni cutanee di grado 3 (definite come eruzioni che interessano >30% della superficie corporea [Body Surface Area - BSA]) sono state riportate nel 6% dei pazienti trattati con apalutamide.

La mediana dei giorni all'esordio dell'eruzione cutanea è stata di 83 giorni. Nel 78% dei pazienti, l'eruzione cutanea si è risolta con una mediana di 78 giorni alla risoluzione. I medicinali utilizzati comprendevano corticosteroidi topici e antistaminici orali e il 19% dei pazienti ha ricevuto corticosteroidi sistemici. Tra i pazienti con eruzione cutanea, nel 28% dei casi la somministrazione è stata interrotta e nel 14% dei casi la dose è stata ridotta (vedere paragrafo 4.2). Il 59% dei pazienti sottoposti a interruzione della somministrazione ha manifestato una recidiva dell'eruzione cutanea. L'eruzione cutanea ha reso necessaria l'interruzione del trattamento con apalutamide nel 7% dei pazienti che hanno manifestato eruzione cutanea.

Cadute e fratture

Nello studio ARN-509-003, casi di fratture sono stati riportati nell'11,7% dei pazienti trattati con apalutamide e nel 6,5% dei pazienti trattati con placebo. Metà dei pazienti aveva subito una caduta nei 7 giorni precedenti l'evento di frattura in entrambi i gruppi di trattamento. Casi di cadute sono stati riportati nel 15,6% dei pazienti trattati con apalutamide rispetto al 9,0% dei pazienti trattati con placebo. Valutare i pazienti per il rischio di fratture e cadute. (vedere paragrafo 4.4).

Cardiopatía ischemica e patologie cerebrovascolari ischemiche

In uno studio randomizzato (SPARTAN) di pazienti con nmCRPC, si è verificata cardiopatía ischemica nel 4% dei pazienti trattati con apalutamide e nel 3% dei pazienti trattati con placebo. In uno studio randomizzato (TITAN) in pazienti con mHSPC, si è verificata cardiopatía ischemica nel

4% dei pazienti trattati con apalutamide e nel 2% dei pazienti trattati con placebo. Complessivamente nei due studi SPARTAN e TITAN 6 pazienti (0,5%) trattati con apalutamide e 2 pazienti (0,2%) trattati con placebo sono deceduti per cardiopatia ischemica (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio SPARTAN, con un'esposizione mediana di 32,9 mesi per apalutamide e 11,5 mesi per placebo, si sono verificate patologie cerebrovascolari ischemiche nel 4% dei pazienti trattati con apalutamide e nell'1% dei pazienti trattati con placebo (vedere sopra). Nello studio TITAN si sono verificate patologie cerebrovascolari ischemiche in proporzioni simili nel gruppo apalutamide (1,5%) e nel gruppo placebo (1,5%). Complessivamente nei due studi SPARTAN e TITAN 2 pazienti (0,2%) trattati con apalutamide e nessun paziente trattato con placebo sono deceduti per patologia cerebrovascolare ischemica (vedere paragrafo 4.4).

Ipotiroidismo

Casi di ipotiroidismo sono stati riportati nell'8% dei pazienti trattati con apalutamide e nel 2% dei pazienti trattati con placebo in base alle rilevazioni dell'ormone tireostimolante (TSH) eseguite ogni 4 mesi. Non sono stati osservati eventi avversi di grado 3 o 4. L'ipotiroidismo è stato osservato nel 30% dei pazienti già sottoposti a terapia sostitutiva tiroidea nel braccio con apalutamide e nel 3% dei pazienti nel braccio con placebo. Nei pazienti non sottoposti a terapia sostitutiva tiroidea, l'ipotiroidismo si è verificato nel 7% dei pazienti trattati con apalutamide e nel 2% dei pazienti trattati con placebo. Se clinicamente indicato, è necessario iniziare la terapia sostitutiva tiroidea o aggiustare la relativa dose (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto noto specifico per il sovradosaggio di apalutamide. In caso di sovradosaggio, il trattamento con Erleada deve essere interrotto e si devono adottare le misure di supporto generali fino alla diminuzione o risoluzione della tossicità clinica. Nei casi di sovradosaggio non sono state ancora osservate reazioni avverse; si presume che tali reazioni abbiano caratteristiche simili alle reazioni avverse elencate al paragrafo 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia endocrina, antiandrogeni, codice ATC: L02BB05

Meccanismo d'azione

Apalutamide è un inibitore selettivo orale del recettore androgenico (AR) che si lega direttamente al dominio di legame del ligando dell'AR. Apalutamide previene la traslocazione nucleare dell'AR, inibisce il legame con il DNA, impedisce la trascrizione AR-mediata ed è privo di attività agonista nei confronti del recettore androgenico. Il trattamento con apalutamide riduce la proliferazione delle cellule tumorali e ne aumenta l'apoptosi, con conseguente potente attività antitumorale. Uno dei principali metaboliti, N-desmetil apalutamide, ha dimostrato un terzo dell'attività *in vitro* di apalutamide.

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di apalutamide 240 mg una volta al giorno sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio in aperto, senza braccio di controllo, multicentrico, a braccio singolo dedicato al QT in 45 pazienti con CRPC. Allo stato stazionario, la variazione di QTcF massima rispetto al basale è stata 12,4 ms (il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% era pari a 16,0 ms – test a due code). Un'analisi di esposizione QT ha suggerito un aumento concentrazione-dipendente nel QTcF per apalutamide ed il suo metabolita attivo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di apalutamide è stata determinata in due studi randomizzati, controllati con placebo, di fase 3: Studio ARN-509-003 (nmCRPC) e 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC)

TITAN è uno studio clinico multicentrico e multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, nel quale 1 052 pazienti con mHSPC sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere apalutamide per via orale a una dose di 240 mg una volta al giorno (N = 525) o placebo una volta al giorno (N = 527). Tutti i pazienti dovevano presentare almeno una metastasi ossea alla scintigrafia ossea Technetium^{99m}. I pazienti sono stati esclusi se il sito di metastasi era limitato ai linfonodi o ai visceri (ad es. fegato o polmone). Tutti i pazienti nello studio TITAN hanno ricevuto in concomitanza analoghi del GnRH o erano stati precedentemente sottoposti a castrazione chirurgica bilaterale. Circa l'11% dei pazienti aveva ricevuto precedente trattamento con docetaxel (massimo 6 cicli, ultima dose ≤2 mesi prima della randomizzazione e risposta mantenuta prima della randomizzazione). I criteri di esclusione includevano: presenza di metastasi cerebrali note; precedente trattamento con altri antiandrogeni di nuova generazione (per es. enzalutamide), inibitori del CYP17 (per es. abiraterone acetato), immunoterapia (per es. sipuleucel-T), agenti radiofarmacologici o altri trattamenti per il carcinoma prostatico; anamnesi di convulsioni o condizioni di predisposizione alle convulsioni. I pazienti sono stati stratificati secondo il Gleason score alla diagnosi, precedente uso di docetaxel e regione del mondo. Sia i pazienti con mHSPC ad alto volume che quelli con mHSPC a basso volume erano eleggibili per lo studio. La malattia ad alto volume è stata definita come metastasi viscerale e almeno 1 lesione ossea o almeno 4 lesioni ossee, con almeno 1 lesione ossea al di fuori della colonna vertebrale o del bacino. La malattia a basso volume è stata definita come la presenza di lesioni ossee che non soddisfano la definizione di volume elevato.

I seguenti dati demografici dei pazienti e le seguenti caratteristiche patologiche basali erano bilanciati tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di 68 anni (intervallo: 43-94) e il 23% dei pazienti aveva un'età ≥75 anni. La distribuzione etnica era: 68% caucasici, 22% asiatici e 2% neri. Il sessantatre per cento (63%) dei pazienti presentava malattia ad alto volume e il 37% a basso volume. Il sedici per cento (16%) dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a intervento chirurgico e/o radioterapia della prostata. La maggior parte dei pazienti (92%) presentava un Gleason score ≥7. Il 68% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento con un antiandrogeno di prima generazione nella fase non metastatica. Sebbene i criteri per la resistenza alla castrazione non siano stati determinati al basale, il 94% dei pazienti ha dimostrato una riduzione dell'antigene prostatico specifico (PSA) dall'inizio della terapia di deprivazione androgenica (ADT) alla prima dose di apalutamide o placebo. Tutti i pazienti, eccetto uno nel gruppo placebo, avevano uno Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) score pari a 0 o 1 al momento dell'ingresso nello studio. Tra i pazienti che hanno sospeso il trattamento dello studio (N = 271 per il placebo e N = 170 per Erleada) la causa più frequente di sospensione in entrambi i bracci è stata la progressione della malattia. Una percentuale maggiore (73%) di pazienti trattati con placebo ha ricevuto successiva terapia antitumorale rispetto ai pazienti trattati con Erleada (54%).

I principali indicatori dell'esito di efficacia dello studio erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS). I risultati di efficacia di TITAN sono riepilogati nella tabella 2 e nelle figure 1 e 2.

Tabella 2. Riepilogo dei risultati di efficacia – Popolazione mHSPC intent-to-treat (TITAN)

Endpoint	Erleada N=525	Placebo N=527
Sopravvivenza globale primaria^a		
Decessi (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NV (NV, NV)	NV (NV, NV)
Hazard ratio (IC al 95%) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
p-value ^c	0,0053	
Sopravvivenza globale aggiornata^d		
Decessi (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NV (NV, NV)	52 (42, NV)
Hazard ratio (IC al 95%) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
p-value ^{c,e}	<0,0001	
Sopravvivenza libera da progressione radiografica		
Progressione della malattia o decesso (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NV (NV, NV)	22,08 (18,46; 32,92)
Hazard ratio (IC al 95%) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
p-value ^c	<0,0001	

^a Basato sull'analisi ad interim pre-specificata con un tempo di follow-up mediano di 22 mesi.

^b L'Hazard ratio deriva dal modello dei rischi proporzionali stratificato. L'Hazard ratio <1 favorisce il trattamento attivo.

^c Il p-value deriva dal test dei log-rank stratificato tramite Gleason score alla diagnosi (≤ 7 vs >7), regione (Nord America/UE vs altri Paesi) e precedente uso di docetaxel (Sì vs No).

^d Tempo di follow-up mediano di 44 mesi.

^e Questo p-value è nominale, invece di essere usato per test statistici formali.

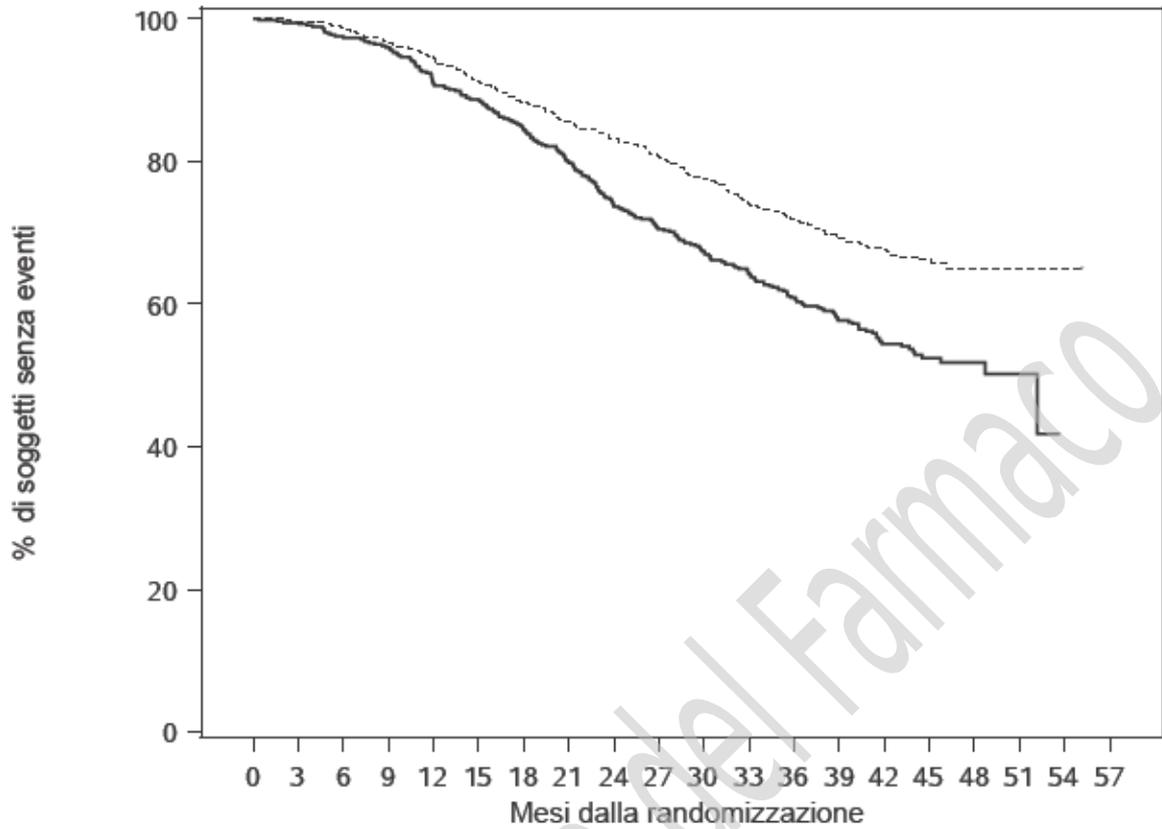
NV=Non Valutabile

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nell'OS e nella rPFS nei pazienti randomizzati nel ricevere Erleada rispetto ai pazienti randomizzati nel ricevere placebo nell'analisi primaria. È stata condotta un'analisi di OS aggiornata al momento dell'analisi finale dello studio, quando sono stati osservati 405 decessi con un follow-up mediano di 44 mesi. I risultati di questa analisi aggiornata erano coerenti con quelli derivati dall'analisi ad interim pre-specificata. Il miglioramento nell'OS è stato dimostrato anche se il 39% dei pazienti nel braccio placebo è passato alla somministrazione di Erleada, con un trattamento mediano di 15 mesi dopo il crossover.

Notevoli miglioramenti di rPFS sono stati osservati in diversi sottogruppi di pazienti che includevano la malattia ad alto o basso volume, la stadiazione metastatica alla diagnosi (M0 o M1), il precedente uso di docetaxel (sì o no), l'età (<65 , ≥ 65 , o ≥ 75 anni), il PSA basale sopra la mediana (sì o no) e il numero di lesioni ossee (≤ 10 o >10).

Notevoli miglioramenti di OS sono stati osservati in diversi sottogruppi di pazienti che includevano malattia ad alto o basso volume, stadiazione metastatica alla diagnosi (M0 o M1) e punteggio di Gleason alla diagnosi (≤ 7 rispetto a >7).

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (OS) aggiornata; popolazione mHSPC intent-to-treat (TITAN)

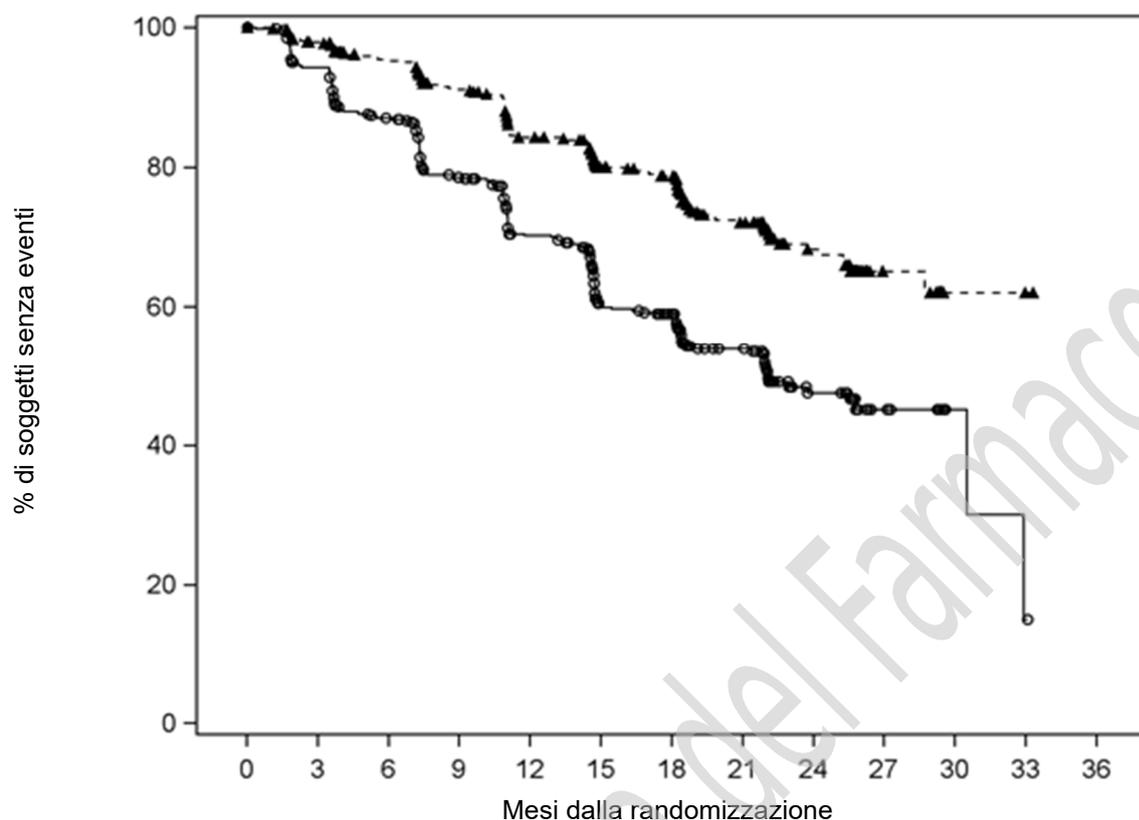


Soggetti a rischio

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

— Placebo - - - - - Apalutamide

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS); popolazione mHSPC intent-to-treat (TITAN)



Soggetti a rischio

Placebo	527	488	437	381	325	240	229	140	57	14	3	1	0
Apalutamide	525	498	469	434	389	326	315	194	89	21	2	1	0

—○— Placebo - - -▲- - - Apalutamide

Il trattamento con Erleada ritardava in modo statisticamente significativo l'inizio della chemioterapia citotossica (HR = 0,391, CI = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$) con conseguente riduzione del rischio del 61% per i soggetti nel braccio del trattamento rispetto al braccio del placebo.

SPARTAN: Carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico (nmCRPC)

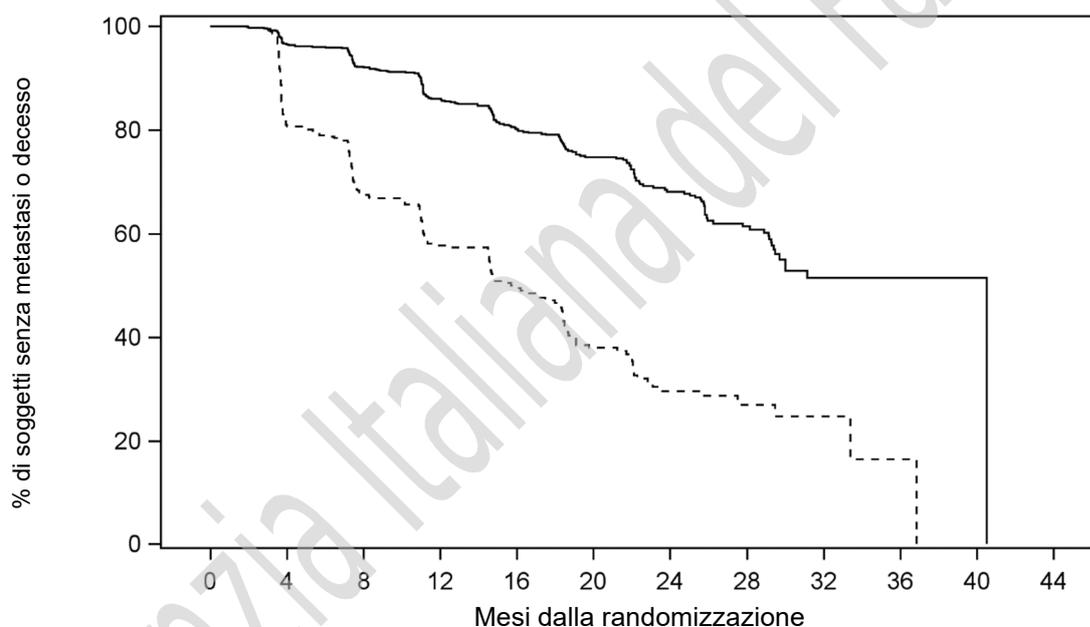
In uno studio multicentrico in doppio cieco (studio ARN-509-003), un totale di 1 207 soggetti con nmCRPC sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere apalutamide per via orale a una dose di 240 mg una volta al giorno in associazione con terapia di deprivazione androgenica (ADT) (castrazione medica o precedente castrazione chirurgica) oppure placebo con ADT. I soggetti arruolati presentavano un tempo di raddoppiamento dell'antigene prostatico specifico (PSA; PSADT) ≤ 10 mesi, considerato ad alto rischio di malattia metastatica imminente e decesso specifico per carcinoma prostatico. Tutti i soggetti che non si erano sottoposti a castrazione chirurgica hanno ricevuto ADT in maniera costante per tutto lo studio. I risultati del PSA erano in cieco e non sono stati usati per l'interruzione del trattamento. I soggetti randomizzati a entrambi i bracci dovevano continuare il trattamento fino a progressione della malattia, definita da revisione centrale con diagnostica per immagini in cieco (BICR), inizio di un nuovo trattamento, tossicità inaccettabile o ritiro dallo studio.

I seguenti dati demografici dei pazienti e le seguenti caratteristiche patologiche basali erano bilanciati tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di 74 anni (intervallo: 48-97) e il 26% dei soggetti aveva un'età ≥ 80 anni. La distribuzione etnica era: 66% caucasici, 5,6% neri, 12% asiatici e 0,2% altro. Il 77% dei soggetti in entrambi i bracci di trattamento si era precedentemente sottoposto a intervento chirurgico o radioterapia della prostata. La maggior parte dei soggetti (81%) presentava un punteggio

di Gleason ≥ 7 . Il 15% dei soggetti presentava linfonodi pelvici < 2 cm al momento dell'ingresso nello studio. Il 73% dei soggetti aveva ricevuto un precedente trattamento con un antiandrogeno di prima generazione; il 69% dei soggetti aveva ricevuto bicalutamide e il 10% dei soggetti aveva ricevuto flutamide. Per tutti i soggetti arruolati è stata confermata l'assenza di metastasi in base a una revisione centrale con diagnostica per immagini in cieco; il punteggio dello stato di validità secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) era pari a 0 o 1 al momento dell'ingresso nello studio.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da metastasi (MFS), definita come il tempo compreso tra la randomizzazione e il momento della prima evidenza di metastasi a distanza del tessuto osseo o dei tessuti molli confermata dalla BICR o il decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verificasse per primo. Il trattamento con Erleada ha migliorato significativamente la MFS. Erleada ha ridotto il rischio relativo di metastasi a distanza o decesso del 70% rispetto al placebo (HR = 0,30; 95% CI: 0,24, 0,36; $p < 0,0001$). La MFS mediana per Erleada è stata di 41 mesi, mentre per il placebo è stata di 16 mesi (vedere Figura 3). È stato osservato un miglioramento consistente nella MFS con Erleada per tutti i sottogruppi pre-specificati, inclusi età, etnia, regione del mondo, stato nodale, numero delle terapie ormonali precedenti, valore di PSA basale, tempo di raddoppio del PSA, valore ECOG al basale ed uso di agenti anti-risassorbimento osseo.

Figura 3. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da metastasi (MFS) nello studio ARN-509-003



Soggetti a rischio	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
Placebo	401	299	229	160	104	62	36	15	7	1	0	0
Apalutamide	806	727	671	531	412	293	189	105	39	18	3	0

----- Placebo _____ Apalutamide

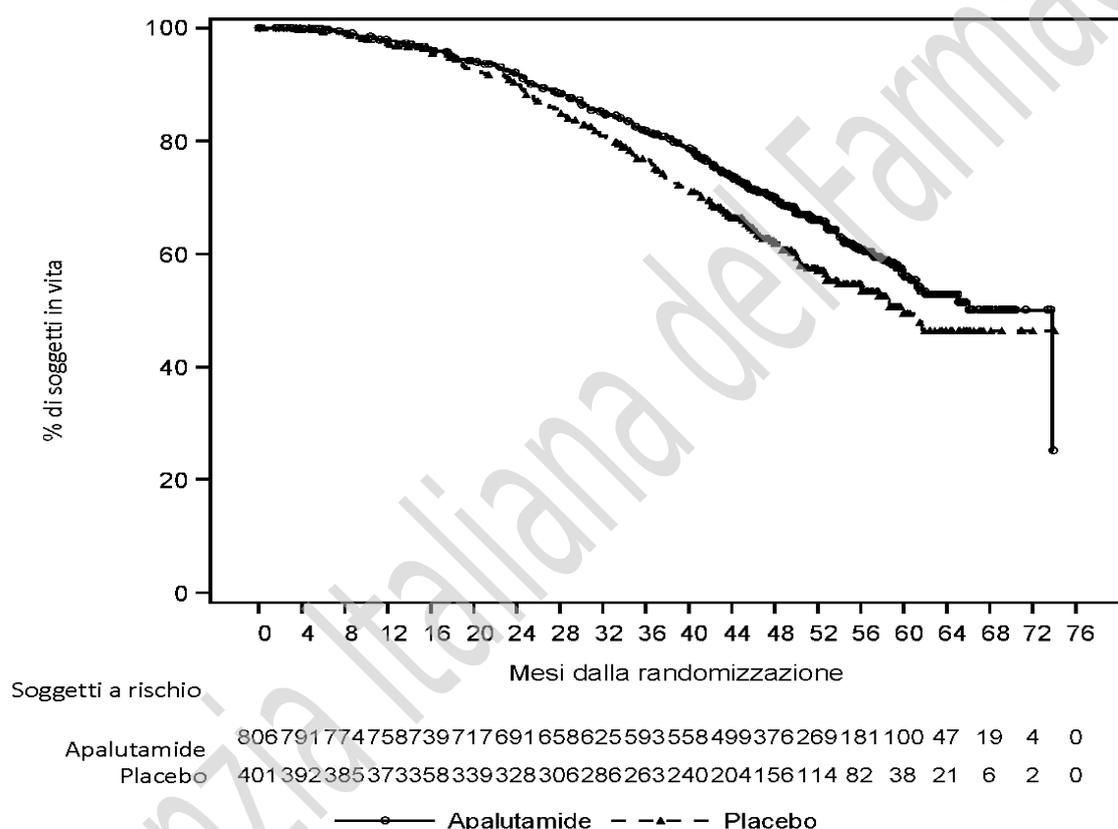
Considerando tutti i dati, i soggetti trattati con Erleada e ADT mostravano un significativo miglioramento rispetto a quelli trattati solo con ADT per i seguenti endpoint secondari di: tempo all'insorgenza di metastasi (HR = 0,28; IC al 95%: 0,23-0,34; $p < 0,0001$), sopravvivenza libera da progressione (PFS) (HR = 0,30; IC al 95%: 0,25-0,36; $p < 0,0001$); tempo alla progressione sintomatica (HR = 0,57; IC al 95%: 0,44-0,73; $p < 0,0001$); sopravvivenza complessiva (OS) (HR = 0,78; IC al 95%: 0,64-0,96; $p = 0,0161$) e tempo all'inizio della chemioterapia citotossica (HR = 0,63, IC al 95%: 0,49-0,81; $p = 0,0002$).

Il tempo alla progressione sintomatica è stato definito come tempo dalla randomizzazione allo sviluppo di un evento scheletrico correlato, dolore/sintomi che necessitano di una nuova terapia sistemica antitumorale, o progressione del tumore loco-regionale che necessita di radioterapia/intervento chirurgico. Nonostante il numero totale degli eventi fosse piccolo, la differenza

tra i due bracci era sufficientemente grande per raggiungere la significatività statistica. Il trattamento con Erleada ha ridotto il rischio di progressione sintomatica del 43% rispetto al placebo (HR = 0,567; IC al 95%: 0,443-0,725; p < 0,0001). Il tempo mediano alla progressione sintomatica non è stato raggiunto nel gruppo di trattamento.

Con un tempo mediano al follow-up di 52,0 mesi, i risultati hanno dimostrato che il trattamento con Erleada ha ridotto significativamente il rischio di decesso del 22% rispetto al placebo (HR = 0,784; IC al 95%: 0,643-0,956; p bilaterale = 0,0161). L'OS mediana è stata di 73,9 mesi per il braccio Erleada e di 59,9 mesi per il braccio placebo. Il limite alfa pre-specificato (p ≤ 0,046) è stato superato ed è stata raggiunta la significatività statistica. Questo miglioramento è stato dimostrato nonostante il 19% dei pazienti nel braccio placebo ha ricevuto Erleada come terapia successiva.

Figura 4. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (OS) nello Studio ARN-509-003 all'analisi finale



Il trattamento con Erleada ha ridotto significativamente del 37% il rischio di iniziare una chemioterapia citotossica rispetto al placebo (HR = 0,629; IC al 95%: 0,489-0,808; p = 0,0002) dimostrando un miglioramento statisticamente significativo per Erleada rispetto al placebo. Il tempo mediano all'inizio della chemioterapia citotossica non è stato raggiunto per nessuno dei due bracci di trattamento.

La PFS-2, definita come il tempo al decesso o alla progressione della malattia tramite PSA, progressione radiografica o sintomatica durante o dopo la prima terapia successiva è stata più lunga nei soggetti trattati con Erleada rispetto a quelli trattati con placebo. I risultati hanno dimostrato una riduzione del 44% del rischio di PFS-2 con Erleada rispetto al placebo (HR = 0,565, IC al 95%: 0,471-0,677; p < 0,0001).

Non ci sono stati effetti nocivi sulla qualità della vita correlata alla salute complessiva con l'aggiunta di Erleada ad ADT ed è stata osservata una piccola, sebbene non clinicamente significativa, differenza

in favore di Erleada nella variazione rispetto al basale nell'analisi del punteggio totale della scala FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) e delle sottoscale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Erleada in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma prostatico in stadio avanzato. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo dosaggio ripetuto una volta al giorno, l'esposizione ad apalutamide (C_{max} e l'area sotto la curva della concentrazione [AUC]) è aumentata in maniera proporzionale alla dose nell'intervallo di dosaggio da 30 a 480 mg. In seguito alla somministrazione di 240 mg una volta al giorno, lo stato stazionario di apalutamide è stato raggiunto dopo 4 settimane e il rapporto di accumulo medio era di circa 5 volte rispetto a una dose singola. Allo stato stazionario, i valori medi (CV%) di C_{max} e AUC per apalutamide erano rispettivamente 6 $\mu\text{g/mL}$ (28%) e 100 $\mu\text{g.h/mL}$ (32%). Le fluttuazioni giornaliere nelle concentrazioni plasmatiche di apalutamide erano basse, con un rapporto medio picco/valle di 1,63. Con la somministrazione ripetuta è stato osservato un aumento nella clearance apparente (CL/F), probabilmente dovuto all'induzione del metabolismo stesso di apalutamide.

Allo stato stazionario i valori medi (CV%) di C_{max} e AUC per il metabolita attivo principale, N-desmetil apalutamide, erano rispettivamente 5,9 $\mu\text{g/mL}$ (18%) e 124 $\mu\text{g.h/mL}$ (19%). N-desmetil apalutamide è caratterizzato da un profilo concentrazione-tempo stabile allo stato stazionario, con un rapporto picco/valle medio di 1,27. Il rapporto metabolita/farmaco originario medio (CV%) dell'AUC per N-desmetil apalutamide dopo somministrazione di dosi ripetute era pari a circa 1,3 (21%). In base all'esposizione sistemica, alla potenza relativa e alle proprietà farmacocinetiche, N-desmetil apalutamide ha probabilmente contribuito all'attività clinica di apalutamide.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il tempo mediano al raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica (t_{max}) era di 2 ore (intervallo: 1-5 ore). La biodisponibilità orale media assoluta è di circa il 100%, a indicare che apalutamide viene completamente assorbito dopo somministrazione orale.

La somministrazione di apalutamide a soggetti sani in condizioni di digiuno e con un pasto ricco di grassi non ha comportato alcuna variazione clinicamente rilevante nella C_{max} e nell'AUC. Il tempo mediano al raggiungimento del t_{max} era ritardato di circa 2 ore con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

Apalutamide non è ionizzabile in condizioni di pH fisiologico rilevanti, pertanto non è atteso un effetto degli agenti che riducono l'acidità (es. inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H_2 , antiacidi) sulla solubilità e la biodisponibilità di apalutamide.

In vitro, apalutamide e il suo metabolita N-desmetilico sono substrati di P-gp. Poiché apalutamide viene completamente assorbito dopo somministrazione orale, la P-gp non limita l'assorbimento di apalutamide e, pertanto, non è atteso che l'inibizione o l'induzione di P-gp abbia un effetto sulla biodisponibilità di apalutamide.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente medio allo stato stazionario di apalutamide è circa 276 L. Il volume di distribuzione di apalutamide è maggiore del volume di acqua corporea totale, il che suggerisce un'ampia distribuzione extravascolare.

Apalutamide e N-desmetil apalutamide sono legati, rispettivamente per il 96% e il 95%, a proteine plasmatiche e si legano principalmente all'albumina sierica senza alcuna dipendenza dalla concentrazione.

Biotrasformazione

In seguito a una singola somministrazione orale di apalutamide 240 mg marcato con ^{14}C , apalutamide, il metabolita attivo N-desmetil apalutamide e un metabolita inattivo dell'acido carbossilico sono stati responsabili della maggior parte della radioattività da ^{14}C nel plasma, rappresentando rispettivamente il 45%, 44% e 3% del ^{14}C -AUC totale.

Il metabolismo rappresenta la principale via di eliminazione di apalutamide, che viene metabolizzato prevalentemente da CYP2C8 e CYP3A4 formando N-desmetil apalutamide. Apalutamide e N-desmetil apalutamide sono ulteriormente metabolizzati a formare il metabolita inattivo dell'acido carbossilico dalla carbossilesterasi. Il contributo di CYP2C8 e CYP3A4 al metabolismo di apalutamide si stima essere pari al 58% e al 13% dopo la somministrazione di una dose singola, ma si attende che il livello del contributo cambi allo stato stazionario a causa dell'induzione di CYP3A4 da parte di apalutamide a seguito di dose ripetuta.

Eliminazione

Apalutamide, principalmente nella forma dei suoi metaboliti, viene eliminato prevalentemente attraverso le urine. In seguito a una singola somministrazione orale di apalutamide radiomarcato, l'89% della radioattività veniva rinvenuta fino a 70 giorni post-dose: il 65% veniva rinvenuto nelle urine (l'1,2% della dose come apalutamide non modificato e il 2,7% come N-desmetil apalutamide) e il 24% veniva rinvenuto nelle feci (l'1,5% della dose come apalutamide non modificato e il 2% come N-desmetil apalutamide).

La clearance orale apparente (CL/F) di apalutamide è 1,3 L/h dopo la somministrazione di una dose singola e aumenta a 2,0 L/h allo stato stazionario dopo la somministrazione monogiornaliera. L'emivita effettiva media per apalutamide nei pazienti è pari a circa 3 giorni allo stato stazionario.

Dati in vitro indicano che apalutamide e il suo metabolita N-desmetilico non sono substrati di BCRP, OATP1B1 o OATP1B3.

Popolazioni speciali

Di seguito sono riassunti gli effetti della compromissione renale, della compromissione epatica, dell'età, dell'etnia e di altri fattori estrinseci sulla farmacocinetica di apalutamide.

Compromissione renale

Non è stato condotto uno studio con apalutamide specificamente rivolto alla compromissione renale. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione utilizzando dati di studi clinici condotti su soggetti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) e su soggetti sani, non sono state osservate differenze significative nell'esposizione sistemica ad apalutamide in soggetti con compromissione renale da lieve a moderata preesistente (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] tra 30 e 89 mL/min/1,73 m²; N = 585) rispetto a soggetti con funzione renale normale al basale (eGFR \geq 90 mL/min/1,73 m²; N = 372). Il potenziale effetto dovuto a compromissione renale severa o dialisi (eGFR \leq 29 mL/min/1,73 m²) non è stato stabilito per carenza di dati.

Compromissione epatica

Uno studio specifico sulla compromissione epatica ha messo a confronto l'esposizione sistemica di apalutamide e N-desmetil apalutamide in soggetti con compromissione epatica al basale lieve (N = 8, classe Child-Pugh A, punteggio medio = 5,3) o moderata (N = 8, classe Child-Pugh B, punteggio medio = 7,6) rispetto a controlli sani con funzione epatica normale (N = 8). Dopo una singola dose orale di apalutamide da 240 mg, il rapporto geometrico medio (GMR) per l'AUC e la C_{max} di apalutamide nei soggetti con compromissione lieve era del 95% e 102%, rispettivamente, mentre il GMR per l'AUC e la C_{max} di apalutamide nei soggetti con compromissione moderata era

rispettivamente del 113% e del 104%, rispetto a soggetti di controllo sani. Non sono disponibili dati clinici e farmacocinetici su apalutamide per i pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C).

Etnia

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di apalutamide tra bianchi (caucasici o ispanici o latini; N = 761), neri (di origini africane o afro-americane; N = 71), asiatici (non giapponesi; N = 58) e giapponesi (N = 58).

Età

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno dimostrato che l'età (intervallo: 18-94 anni) non influenza in maniera clinicamente significativa la farmacocinetica di apalutamide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Apalutamide non è risultato genotossico in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*. Apalutamide non è risultato cancerogeno in uno studio di 6 mesi nel topo maschio transgenico (Tg.rasH2) a dosi fino a 30 mg/kg/die, che corrispondono rispettivamente a 1,2 e 0,5 volte l'esposizione clinica (AUC) di apalutamide e di N-desmetil apalutamide alla dose clinica raccomandata di 240 mg/die.

In uno studio di cancerogenesi durato 2 anni condotto su ratti maschi Sprague Dawley, apalutamide è stata somministrata per via orale a dosi di 5, 15 e 50 mg/kg/giorno (rispettivamente 0,2, 0,7 e 2,5 volte l'AUC nei pazienti (la dose giornaliera raccomandata di esposizione per l'uomo è 240 mg). Sono state osservati risultati neoplastici tra cui un aumento dell'incidenza di adenoma e carcinoma delle cellule di Leydig testicolari dopo trattamento a dosi superiori o uguali a 5 mg/kg/giorno, adenocarcinoma mammario e fibroadenoma dopo trattamento con 15 mg/kg/giorno o 50 mg/kg/giorno, e adenoma delle cellule follicolari della tiroide dopo trattamento con 50 mg/kg/giorno. Questi risultati sono stati considerati specie-specifici per i ratti e quindi di rilevanza limitata per gli esseri umani.

È probabile che la fertilità maschile venga compromessa dal trattamento con apalutamide in base ai risultati ottenuti da studi di tossicologia con dosi ripetute che erano in linea con l'attività farmacologica di apalutamide. Negli studi di tossicità a dosi ripetute condotti su maschi di ratto e cane, sono stati osservati casi di atrofia, aspermia/ipospermia, degenerazione e/o iperplasia o ipertrofia del sistema riproduttivo a dosi corrispondenti a esposizioni pressoché equivalenti all'esposizione umana in base all'AUC.

In uno studio di fertilità condotto su maschi di ratto, è stata osservata una riduzione nella concentrazione e motilità degli spermatozoi, nei tassi di copulazione e fertilità (dopo accoppiamento con femmine non trattate) insieme a una riduzione del peso delle ghiandole sessuali secondarie e dell'epididimo dopo 4 settimane di trattamento a dosi corrispondenti a esposizioni pressoché equivalenti all'esposizione umana in base all'AUC. Gli effetti sui maschi di ratto erano reversibili dopo 8 settimane dall'ultima somministrazione di apalutamide.

In uno studio di tossicità sullo sviluppo embrionico-fetale preliminare nei ratti, apalutamide ha causato tossicità sullo sviluppo quando somministrata alle dosi orali di 25, 50 o 100 mg/kg/die durante il periodo dell'organogenesi (giorni di gestazione 6-20). Queste dosi hanno determinato, rispettivamente, delle esposizioni sistemiche di circa 2, 4 e 6 volte l'esposizione nell'uomo alla dose di 240 mg/die, in base all'AUC. I risultati hanno incluso femmine non gravide alla dose di 100 mg/kg/die e letalità embrionofetale (riassorbimento) a dosi ≥ 50 mg/kg/die, ridotta distanza anogenitale fetale e una ghiandola pituitaria deformata (forma più arrotondata) a dosi ≥ 25 mg/kg/die. Alterazioni scheletriche (falangi non ossificate, costola(e) toracico- lombare(i) corta(e) in eccesso, e/o anomalie dello ioide) sono state anche evidenziate a dosi ≥ 25 mg/kg/die, senza determinare un effetto sul peso medio fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Silice colloidale anidra
Sodio croscarmellosso
Ipromellosa acetato succinato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Cellulosa microcristallina (silicizzata)

Film di rivestimento

Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Macrogol
Alcol polivinilico (parzialmente idrolizzato)
Talco
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione particolare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco opaco in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino. Ogni flacone contiene 120 compresse rivestite con film e un totale di 6 g di gel di silice essiccante.

Blister in PVC-PCTFE con un foglio di alluminio push-through sigillato all'interno di un astuccio a prova di bambino.

- Ogni scatola da 28 giorni contiene 112 compresse rivestite con film in 4 astucci di cartone, ognuno contenente 28 compresse rivestite con film.
- Ogni scatola da 30 giorni contiene 120 compresse rivestite con film in 5 astucci di cartone, ognuno contenente 24 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 gennaio 2019
Data del rinnovo più recente: 22 settembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Erleada 240 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 240 mg di apalutamide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rivestite con film di forma ovale e di colore da grigio bluastrò a grigio (lunghe 21 mm e larghe 10 mm), con l'incisione "E240" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Erleada è indicato:

- negli uomini adulti per il trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico (nmCRPC) che sono ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica (vedere paragrafo 5.1).
- negli uomini adulti per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC) in associazione con terapia di deprivazione androgenica (ADT) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con apalutamide deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti con esperienza nel trattamento medico del carcinoma prostatico.

Posologia

La dose raccomandata è 240 mg (una compressa da 240 mg) come singola dose orale giornaliera.

Nei pazienti non sottoposti a castrazione chirurgica, è necessario continuare la castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRHa) durante il trattamento.

Se una dose viene dimenticata, questa deve essere assunta quanto prima lo stesso giorno, ripristinando il normale regime posologico il giorno successivo. Non devono essere assunte compresse in più per recuperare la dose dimenticata.

Se il paziente manifesta una tossicità di grado ≥ 3 o una reazione avversa intollerabile, la somministrazione deve essere sospesa, invece di interrompere definitivamente il trattamento, fino a quando i sintomi non migliorano tornando a un grado ≤ 1 o al grado originario, quindi il trattamento deve essere ripreso alla stessa dose o a una dose ridotta (180 mg o 120 mg), se giustificato. Per le reazioni avverse più comuni (vedere paragrafo 4.8).

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose.

È necessario prestare cautela nei pazienti con compromissione renale severa in quanto apalutamide non è stato studiato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2). Se il trattamento è iniziato, i pazienti devono essere monitorati per le reazioni avverse elencate al paragrafo 4.8 e la dose deve essere ridotta come descritto nel paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata al basale (classe Child-Pugh A e B, rispettivamente) non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Erleada non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa in quanto non vi sono dati in questa popolazione di pazienti e apalutamide è principalmente eliminata per via epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di apalutamide nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Uso orale.

La compressa deve essere deglutita intera per garantire che l'intera dose sia assunta. La compressa non deve essere frantumata o divisa. La compressa può essere assunta durante o lontano dai pasti.

Assunzione di Erleada con bevande non gassate o cibo morbido

Per i pazienti che non possono deglutire la compressa intera, Erleada può essere dissolto in acqua non gassata e quindi miscelato con una delle seguenti bevande non gassate o cibo morbido; succo d'arancia, tè verde, purea di mela o yogurt da bere come di seguito:

1. Mettere l'intera compressa di Erleada 240 mg in una tazza. Non frantumare o dividere la compressa.
2. Aggiungere circa 10 mL (2 cucchiaini) di acqua non gassata per assicurarsi che la compressa sia completamente immersa nell'acqua.
3. Attendere 2 minuti fino a quando la compressa non si sia rotta e disintegrata, quindi mescolare il composto.
4. Aggiungere 30 mL (6 cucchiaini o 2 cucchiari) di una delle seguenti bevande non gassate o cibo morbido: succo d'arancia, tè verde, purea di mela o yogurt da bere e mescolare il composto.
5. Deglutire immediatamente la miscela.
6. Sciacquare la tazza con acqua a sufficienza per assicurarsi che l'intera dose sia assunta e berla immediatamente.
7. Non conservare la miscela di medicinale/cibo per un uso successivo.

Somministrazione tramite sondino nasogastrico per nutrizione

La compressa di Erleada 240 mg può anche essere somministrata tramite un sondino nasogastrico per nutrizione (sondino NG) 8 French o superiore come di seguito:

1. Mettere una compressa da 240 mg nel corpo di una siringa (usare una siringa da almeno 20 mL) e aspirare nella siringa 10 mL di acqua non gassata.

2. Attendere 10 minuti e quindi miscelare energicamente per dissolvere completamente il contenuto.
3. Somministrare immediatamente tramite il sondino NG per nutrizione.
4. Riempire nuovamente la siringa con acqua non gassata e somministrare. Ripetere fino a quando non rimane alcun residuo della compressa nella siringa o nel sondino per nutrizione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Donne in età fertile o in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Convulsioni

Erleada non è raccomandato nei pazienti con anamnesi di crisi convulsive o altri fattori predisponenti, inclusi, ma non limitati a lesione traumatica cerebrale sottostante, ictus recente (entro un anno), tumori cerebrali primari o metastasi cerebrali. Se si manifesta una crisi convulsiva durante il trattamento con Erleada, il trattamento deve essere interrotto definitivamente. Il rischio di crisi convulsive può aumentare nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che riducono la soglia convulsiva.

In due studi randomizzati (SPARTAN e TITAN), lo 0,6% dei pazienti trattati con apalutamide e lo 0,2% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato crisi convulsive. Questi studi hanno escluso pazienti con anamnesi di crisi convulsive o fattori che predispongono allo sviluppo di crisi convulsive.

Non vi è alcuna esperienza clinica nella risomministrazione di Erleada a pazienti che hanno manifestato una crisi convulsiva.

Cadute e fratture

Si sono verificate cadute e fratture in pazienti che hanno ricevuto apalutamide (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere valutati per il rischio di frattura e caduta prima di iniziare la terapia con Erleada e devono continuare a essere monitorati e gestiti secondo le linee guida di trattamento stabilite e deve essere considerato l'uso di agenti mirati alle ossa.

Cardiopatía ischemica e patologie cerebrovascolari ischemiche

Nei pazienti trattati con apalutamide si sono verificate cardiopatía ischemica e patologie cerebrovascolari ischemiche, inclusi eventi con decorso fatale (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei pazienti presentava fattori di rischio cardiaco o di patologie cerebrovascolari ischemiche. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di cardiopatía ischemica e patologie cerebrovascolari ischemiche. La gestione dei fattori di rischio quali ipertensione, diabete o dislipidemia deve essere ottimizzata secondo lo standard di cura.

Uso concomitante con altri medicinali

Apalutamide è un potente induttore enzimatico e può determinare la perdita di efficacia di molti medicinali di uso comune (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nel momento in cui viene avviato il trattamento con apalutamide, è necessario eseguire un controllo dei medicinali concomitanti. L'uso concomitante di apalutamide con medicinali che sono substrati sensibili di molti enzimi metabolizzanti o trasportatori (vedere paragrafo 4.5) deve essere generalmente evitato qualora il loro effetto terapeutico sia di fondamentale importanza per il paziente e nel caso in cui non sia possibile apportare facilmente aggiustamenti della dose in base al monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche.

La somministrazione concomitante di apalutamide con warfarin e anticoagulanti cumarino-simili deve essere evitata. Qualora Erleada venga somministrato in concomitanza con un anticoagulante metabolizzato da CYP2C9 (come warfarin o acenocumarolo), è necessario eseguire un ulteriore monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (*International Normalised Ratio – INR*) (vedere paragrafo 4.5).

Malattia cardiovascolare recente

I pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente significativa negli ultimi 6 mesi, tra cui angina severa/instabile, infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, eventi tromboembolici arteriosi o venosi (es. embolia polmonare, evento cerebrovascolare inclusi attacchi ischemici transitori) o aritmie ventricolari clinicamente significative sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, la sicurezza di apalutamide in questi pazienti non è stata stabilita. Se viene prescritto Erleada, i pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente significativa devono essere monitorati per fattori di rischio come ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia o altre malattie cardio-metaboliche (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere trattati, se appropriato, dopo l'inizio della terapia con Erleada per queste condizioni secondo le linee guida di trattamento stabilite.

La terapia di deprivazione androgenica potrebbe prolungare l'intervallo QT

Nei pazienti con anamnesi positiva o fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che potrebbero prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), i medici devono valutare il rapporto beneficio/rischio, inclusa la possibilità di torsioni di punta, prima di iniziare il trattamento con Erleada.

Reazioni Avverse Cutanee Severe (*Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs*)

In associazione al trattamento con Erleada sono stati osservati casi post-commercializzazione di SCARs, tra cui reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e sindrome di Stevens-Johnson /necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN), che possono essere potenzialmente pericolosi per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi potenziali di DRESS o SJS/TEN. Se questi sintomi si presentano, Erleada deve essere immediatamente interrotto e i pazienti devono consultare immediatamente il medico.

Il trattamento con Erleada non deve essere ripreso in pazienti che hanno manifestato DRESS o SJS/TEN durante qualsiasi momento della somministrazione di Erleada e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Malattia polmonare interstiziale (ILD)

In pazienti trattati con apalutamide sono stati osservati casi, anche fatali, di ILD. In caso di insorgenza acuta e/o di inspiegabile peggioramento dei sintomi polmonari, il trattamento con apalutamide deve essere interrotto in attesa di ulteriori indagini su questi sintomi. Se viene diagnosticata una ILD, apalutamide deve essere interrotta e deve essere iniziato un trattamento appropriato, secondo necessità (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per una dose da 240 mg (una compressa), cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'eliminazione di apalutamide e la formazione del suo metabolita attivo, N-desmetil apalutamide, sono mediate sia dal CYP2C8 sia dal CYP3A4 in misura paragonabile allo stato stazionario. Non si

prevede alcuna variazione clinicamente significativa nella loro esposizione complessiva a seguito di interazioni farmacologiche con inibitori o induttori del CYP2C8 o CYP3A4. Apalutamide è un induttore di enzimi e trasportatori e può portare ad un aumento dell'eliminazione di molti medicinali di uso comune.

Potenziale influenza di altri medicinali sull'esposizione di apalutamide

Medicinali che inibiscono CYP2C8

CYP2C8 è coinvolto nell'eliminazione di apalutamide e nella formazione del suo metabolita attivo. In uno studio sulle interazioni, la concentrazione massima (C_{max}) di apalutamide è diminuita del 21%, mentre l'area sotto la curva (AUC) è aumentata del 68% in seguito alla co-somministrazione di una dose singola di apalutamide da 240 mg con gemfibrozil (inibitore forte di CYP2C8). Per i metaboliti attivi (somma di apalutamide più metabolita attivo aggiustato per la potenza), la C_{max} è diminuita del 21%, mentre l'AUC è aumentata del 45%. Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale quando Erleada viene co-somministrato con un inibitore forte del CYP2C8 (es. gemfibrozil, clopidogrel); tuttavia, deve essere considerata una riduzione della dose di Erleada in base alla tollerabilità (vedere paragrafo 4.2). Non è atteso un effetto degli inibitori deboli o moderati del CYP2C8 sull'esposizione di apalutamide.

Medicinali che inibiscono CYP3A4

CYP3A4 è coinvolto nell'eliminazione di apalutamide e nella formazione del suo metabolita attivo. In uno studio sulle interazioni, la C_{max} di apalutamide è diminuita del 22%, mentre l'AUC è rimasta simile in seguito alla co-somministrazione di una dose singola di Erleada da 240 mg con itraconazolo (inibitore forte del CYP3A4). Per i metaboliti attivi (somma di apalutamide più metabolita attivo aggiustato per la potenza), la C_{max} è diminuita del 22%, mentre l'AUC è rimasta simile. Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale quando Erleada viene co-somministrato con un inibitore forte del CYP3A4 (es. ketoconazolo, ritonavir, claritromicina); tuttavia, deve essere considerata una riduzione della dose di Erleada in base alla tollerabilità (vedere paragrafo 4.2). Non è atteso un effetto degli inibitori deboli o moderati del CYP3A4 sull'esposizione di apalutamide.

Medicinali che inducono CYP3A4 o CYP2C8

Gli effetti degli induttori del CYP3A4 o CYP2C8 sulla farmacocinetica di apalutamide non sono stati valutati *in vivo*. Sulla base dei risultati di uno studio di interazione con un inibitore forte del CYP3A4 o un inibitore forte del CYP2C8, non è atteso un effetto clinicamente rilevante degli induttori del CYP3A4 o CYP2C8 sulla farmacocinetica di apalutamide e sui metaboliti attivi, perciò non è necessario alcun aggiustamento della dose quando Erleada è co-somministrato con gli induttori del CYP3A4 o CYP2C8.

Potenziale influenza di apalutamide sulle esposizioni ad altri medicinali

Apalutamide è un forte induttore enzimatico che aumenta la sintesi di molti enzimi e trasportatori; pertanto, si prevedono interazioni con molti medicinali di uso comune che sono substrati di enzimi o trasportatori. La riduzione nelle concentrazioni plasmatiche può essere significativa e determinare la perdita di effetto clinico o una riduzione dello stesso. Esiste anche il rischio che aumenti la formazione di metaboliti attivi.

Enzimi che metabolizzano medicinali

Studi *in vitro* hanno dimostrato che apalutamide e N-desmetil apalutamide sono induttori da moderati a forti del CYP3A4 e CYP2B6, inibitori moderati del CYP2B6 e CYP2C8 e inibitori deboli del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Apalutamide e N-desmetil apalutamide non influiscono su CYP1A2 e CYP2D6 a concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico. L'effetto di apalutamide sui substrati del CYP2B6 non è stato valutato *in vivo* e l'effetto finale attualmente non è noto. Quando i substrati del CYP2B6 (es. efavirenz) sono somministrati con Erleada, devono essere monitorate le

reazioni avverse, deve essere valutata la perdita di efficacia del substrato, e potrebbe essere necessario l'aggiustamento della dose del substrato per mantenere le concentrazioni plasmatiche ottimali.

Negli esseri umani, apalutamide è un induttore forte del CYP3A4 e CYP2C19, e un induttore debole del CYP2C9. In uno studio sulle interazioni farmacologiche in cui è stato adottato un approccio "cocktail", la co-somministrazione di apalutamide con singole dosi orali di substrati sensibili del CYP ha determinato un aumento del 92% dell'AUC di midazolam (substrato del CYP3A4), una riduzione dell'85% dell'AUC di omeprazolo (substrato del CYP2C19) e una riduzione del 46% dell'AUC di S-warfarin (substrato del CYP2C9). Apalutamide non ha determinato variazioni clinicamente significative nell'esposizione al substrato del CYP2C8. L'uso concomitante di Erleada con medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP3A4 (es. darunavir, felodipina, midazolam, simvastatina), CYP2C19 (es. diazepam, omeprazolo) o CYP2C9 (es. warfarin, fenitoina) può comportare una riduzione dell'esposizione a questi medicinali. Si raccomanda di sostituire questi medicinali laddove possibile o di valutare la perdita di efficacia qualora si prosegua la somministrazione del medicinale. In caso di somministrazione con warfarin, l'INR deve essere monitorato durante il trattamento con Erleada.

L'induzione di CYP3A4 da parte di apalutamide suggerisce che anche la UDP-glucuronosil-transferasi (UGT) possa essere indotta mediante l'attivazione del recettore nucleare X del pregnano (*pregnane X receptor* - PXR). La co-somministrazione di Erleada con medicinali che sono substrati di UGT (es. levotiroxina, acido valproico) può comportare una riduzione dell'esposizione a questi medicinali. Quando i substrati di UGT sono co-somministrati con Erleada, deve essere fatta una valutazione della perdita di efficacia del substrato e potrebbe essere richiesto un aggiustamento della dose del substrato al fine di mantenere concentrazioni plasmatiche ottimali.

Trasportatori di medicinali

A livello clinico, apalutamide si è rivelato essere un induttore debole della glicoproteina P (P-gp), della proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP) e del polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (OATP1B1). Uno studio sulle interazioni farmacologiche basato su un approccio "cocktail" ha dimostrato che la co-somministrazione di apalutamide con singole dosi orali di substrati di trasportatori sensibili ha determinato una riduzione del 30% dell'AUC di fexofenadina (substrato di P-gp) e una riduzione del 41% dell'AUC di rosuvastatina (substrato di BCRP/OATP1B1), ma senza effetti sulla C_{max} . L'uso concomitante di Erleada con medicinali che sono substrati di P-gp (es. colchicina, dabigatran etexilato, digossina), BCRP o OATP1B1 (es. lapatinib, metotrexato, rosuvastatina, repaglinide) può comportare una riduzione dell'esposizione a questi medicinali. Quando i substrati di P-gp, BCRP o OATP1B1 sono somministrati in concomitanza con Erleada, deve essere fatta una valutazione della perdita di efficacia del substrato e può essere richiesto un aggiustamento della dose del substrato al fine di mantenere concentrazioni plasmatiche ottimali.

In base a dati *in vitro*, non si può escludere la possibilità che apalutamide e il suo metabolita N-desmetilico inibiscano il trasportatore di cationi organici 2 (OCT2), il trasportatore di anioni organici 3 (OAT3) e le proteine di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE). Non è stata osservata alcuna inibizione *in vitro* del trasportatore di anioni organici 1 (OAT1).

Analoghi del GnRH

Nei soggetti con mHSPC che ricevevano leuprolide acetato (un analogo del GnRH) la somministrazione concomitante di apalutamide non ha avuto effetti evidenti sull'esposizione allo stato stazionario di leuprolide.

Medicinali che prolungano l'intervallo QT

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica potrebbe prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di Erleada con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o medicinali in grado di indurre torsione di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (es. chinidina, disopiramide) o

classe III (es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici (ad esempio aloperidolo), ecc. deve essere valutato attentamente (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Non è noto se apalutamide o i suoi metaboliti siano presenti nel liquido seminale. Erleada può essere nocivo per il feto in fase di sviluppo. I pazienti che hanno rapporti sessuali con partner di sesso femminile in età fertile devono usare il profilattico insieme a un altro metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e nei 3 mesi successivi all'ultima dose di Erleada.

Gravidanza

Erleada è controindicato nelle donne in età fertile o in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). In base a uno studio sulla riproduzione negli animali e al suo meccanismo d'azione, Erleada può causare danni al feto e l'interruzione della gravidanza se somministrato a una donna in stato di gravidanza. Non sono disponibili dati circa l'uso di Erleada in donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se apalutamide e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Erleada non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

In base a studi condotti sugli animali, Erleada potrebbe diminuire la fertilità negli uomini in età riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Erleada non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, sono stati riportati casi di convulsioni in pazienti che assumono Erleada. I pazienti devono essere informati di questo rischio per la guida o per l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono: stanchezza (26%), eruzione cutanea (26% di qualsiasi grado e 6% di grado 3 o 4), ipertensione (22%), vampata di calore (18%), artralgia (17%), diarrea (16%), caduta (13%) e peso diminuito (13%). Altre reazioni avverse importanti comprendono fratture (11%) e ipotiroidismo (8%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici e/o nell'esperienza post marketing sono elencate di seguito per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa e frequenza
Patologie endocrine	Comune: ipotiroidismo ^a
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune: appetito ridotto
	Comune: ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia
Patologie del sistema nervoso	Comune: disgeusia, patologie cerebrovascolari ischemiche ^b
	Non comune: crisi convulsiva ^c (vedere paragrafo 4.4), sindrome delle gambe senza riposo
Patologie cardiache	Comune: cardiopatia ischemica ^d
	Non nota: prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Molto comune: vampata di calore, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota: malattia polmonare interstiziale ^f
Patologie gastrointestinali	Molto comune: diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune: eruzione cutanea ^e
	Comune: prurito, alopecia
	Non nota: reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) ^f , sindrome di Stevens-Johnson /necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN) ^f
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune: frattura ^g , artralgia
	Comune: spasmi muscolari
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune: stanchezza
Esami diagnostici	Molto comune: peso diminuito
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Molto comune: caduta

^a Sono compresi ipotiroidismo, aumento dei livelli ematici di ormone tireostimolante, riduzione dei livelli di tiroxina, tiroidite autoimmune, riduzione dei livelli di tiroxina libera, riduzione dei livelli di triiodotironina

^b Sono compresi attacco ischemico transitorio, accidente cerebrovascolare, patologie cerebrovascolari, ictus ischemico, aterosclerosi carotidea, stenosi carotidea, emiparesi, infarto lacunare, ictus lacunare, infarto cerebrale trombotico, encefalopatia vascolare, infarto cerebellare, infarto cerebrale e ischemia cerebrale.

^c È compreso il morso della lingua

^d Sono compresi angina pectoris, angina instabile, infarto miocardico, infarto miocardico acuto, occlusione delle arterie coronarie, stenosi delle arterie coronarie, sindrome coronarica acuta, aterosclerosi delle arterie coronarie, anomalie nel test da sforzo cardiaco, aumento della troponina, ischemia miocardica

^e Vedere "eruzione cutanea" sotto "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

^f Vedere paragrafo 4.4

^g Sono comprese frattura costale, frattura vertebrale lombare, frattura spinale da compressione, frattura spinale, frattura del piede, frattura dell'anca, frattura dell'omero, frattura vertebrale toracica, frattura degli arti superiori, frattura dell'osso sacro, frattura della mano, frattura del pube, frattura dell'acetabolo, frattura della caviglia, frattura da compressione, frattura della cartilagine costale, frattura delle ossa facciali, frattura degli arti inferiori, frattura osteoporotica, frattura del polso, frattura da avulsione, frattura del perone, frattura del coccige, frattura del bacino, frattura del radio, frattura sternale, frattura da stress, frattura traumatica, frattura vertebrale cervicale, frattura del collo femorale, frattura della tibia. Vedere sotto.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eruzione cutanea

L'eruzione cutanea associata ad apalutamide è stata descritta più comunemente come eruzione maculare o maculo-papulare. L'eruzione cutanea comprendeva eritema, eruzione maculo-papulare, eruzione generalizzata, orticaria, eruzione pruriginosa, eruzione maculare, congiuntivite, eritema

multiforme, eruzione papulare, eruzione esfoliativa, eruzione genitale, eruzione eritematosa, stomatite, eruzione da farmaco, ulcere orali, eruzione pustolosa, vesciche, papule, pemfigoide, erosione cutanea, dermatite ed eruzione vescicolare. L'eruzione cutanea è stata riportata come reazione avversa nel 26% dei pazienti trattati con apalutamide. Eruzioni cutanee di grado 3 (definite come eruzioni che interessano >30% della superficie corporea [*Body Surface Area* - BSA]) sono state riportate nel 6% dei pazienti trattati con apalutamide.

La mediana dei giorni all'esordio dell'eruzione cutanea è stata di 83 giorni. Nel 78% dei pazienti, l'eruzione cutanea si è risolta con una mediana di 78 giorni alla risoluzione. I medicinali utilizzati comprendevano corticosteroidi topici e antistaminici orali e il 19% dei pazienti ha ricevuto corticosteroidi sistemici. Tra i pazienti con eruzione cutanea, nel 28% dei casi la somministrazione è stata interrotta e nel 14% dei casi la dose è stata ridotta (vedere paragrafo 4.2). Il 59% dei pazienti sottoposti a interruzione della somministrazione ha manifestato una recidiva dell'eruzione cutanea. L'eruzione cutanea ha reso necessaria l'interruzione del trattamento con apalutamide nel 7% dei pazienti che hanno manifestato eruzione cutanea.

Cadute e fratture

Nello studio ARN-509-003, casi di fratture sono stati riportati nell'11,7% dei pazienti trattati con apalutamide e nel 6,5% dei pazienti trattati con placebo. Metà dei pazienti aveva subito una caduta nei 7 giorni precedenti l'evento di frattura in entrambi i gruppi di trattamento. Casi di cadute sono stati riportati nel 15,6% dei pazienti trattati con apalutamide rispetto al 9,0% dei pazienti trattati con placebo. Valutare i pazienti per il rischio di fratture e cadute. (vedere paragrafo 4.4).

Cardiopatía ischemica e patologie cerebrovascolari ischemiche

In uno studio randomizzato (SPARTAN) di pazienti con nmCRPC, si è verificata cardiopatía ischemica nel 4% dei pazienti trattati con apalutamide e nel 3% dei pazienti trattati con placebo. In uno studio randomizzato (TITAN) in pazienti con mHSPC, si è verificata cardiopatía ischemica nel 4% dei pazienti trattati con apalutamide e nel 2% dei pazienti trattati con placebo. Complessivamente nei due studi SPARTAN e TITAN 6 pazienti (0,5%) trattati con apalutamide e 2 pazienti (0,2%) trattati con placebo sono deceduti per cardiopatía ischemica (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio SPARTAN, con un'esposizione mediana di 32,9 mesi per apalutamide e 11,5 mesi per placebo, si sono verificate patologie cerebrovascolari ischemiche nel 4% dei pazienti trattati con apalutamide e nell'1% dei pazienti trattati con placebo (vedere sopra). Nello studio TITAN si sono verificate patologie cerebrovascolari ischemiche in proporzioni simili nel gruppo apalutamide (1,5%) e nel gruppo placebo (1,5%). Complessivamente nei due studi SPARTAN e TITAN 2 pazienti (0,2%) trattati con apalutamide e nessun paziente trattato con placebo sono deceduti per patologia cerebrovascolare ischemica (vedere paragrafo 4.4).

Ipotiroidismo

Casi di ipotiroidismo sono stati riportati nell'8% dei pazienti trattati con apalutamide e nel 2% dei pazienti trattati con placebo in base alle rilevazioni dell'ormone tireostimolante (TSH) eseguite ogni 4 mesi. Non sono stati osservati eventi avversi di grado 3 o 4. L'ipotiroidismo è stato osservato nel 30% dei pazienti già sottoposti a terapia sostitutiva tiroidea nel braccio con apalutamide e nel 3% dei pazienti nel braccio con placebo. Nei pazienti non sottoposti a terapia sostitutiva tiroidea, l'ipotiroidismo si è verificato nel 7% dei pazienti trattati con apalutamide e nel 2% dei pazienti trattati con placebo. Se clinicamente indicato, è necessario iniziare la terapia sostitutiva tiroidea o aggiustare la relativa dose (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto noto specifico per il sovradosaggio di apalutamide. In caso di sovradosaggio, il trattamento con Erleada deve essere interrotto e si devono adottare le misure di supporto generali fino alla diminuzione o risoluzione della tossicità clinica. Nei casi di sovradosaggio non sono state ancora osservate reazioni avverse; si presume che tali reazioni abbiano caratteristiche simili alle reazioni avverse elencate al paragrafo 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia endocrina, antiandrogeni, codice ATC: L02BB05

Meccanismo d'azione

Apalutamide è un inibitore selettivo orale del recettore androgenico (AR) che si lega direttamente al dominio di legame del ligando dell'AR. Apalutamide previene la traslocazione nucleare dell'AR, inibisce il legame con il DNA, impedisce la trascrizione AR-mediata ed è privo di attività agonista nei confronti del recettore androgenico. Il trattamento con apalutamide riduce la proliferazione delle cellule tumorali e ne aumenta l'apoptosi, con conseguente potente attività antitumorale. Uno dei principali metaboliti, N-desmetil apalutamide, ha dimostrato un terzo dell'attività *in vitro* di apalutamide.

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di apalutamide 240 mg una volta al giorno sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio in aperto, senza braccio di controllo, multicentrico, a braccio singolo dedicato al QT in 45 pazienti con CRPC. Allo stato stazionario, la variazione di QTcF massima rispetto al basale è stata 12,4 ms (il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% era pari a 16,0 ms – test a due code). Un'analisi di esposizione QT ha suggerito un aumento concentrazione-dipendente nel QTcF per apalutamide ed il suo metabolita attivo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di apalutamide è stata determinata in due studi randomizzati, controllati con placebo, di fase 3: Studio ARN-509-003 (nmCRPC) e 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC)

TITAN è uno studio clinico multicentrico e multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, nel quale 1 052 pazienti con mHSPC sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere apalutamide per via orale a una dose di 240 mg una volta al giorno (N = 525) o placebo una volta al giorno (N = 527). Tutti i pazienti dovevano presentare almeno una metastasi ossea alla scintigrafia ossea Technetium^{99m}. I pazienti sono stati esclusi se il sito di metastasi era limitato ai linfonodi o ai visceri (ad es. fegato o polmone). Tutti i pazienti nello studio TITAN hanno ricevuto in concomitanza analoghi del GnRH o erano stati precedentemente sottoposti a castrazione chirurgica bilaterale. Circa l'11% dei pazienti aveva ricevuto precedente trattamento con docetaxel (massimo 6 cicli, ultima dose ≤2 mesi prima della randomizzazione e risposta mantenuta prima della randomizzazione). I criteri di esclusione includevano: presenza di metastasi cerebrali note; precedente trattamento con altri antiandrogeni di nuova generazione (per es. enzalutamide), inibitori del CYP17 (per es. abiraterone acetato), immunoterapia (per es. sipuleucel-T), agenti radiofarmacologici o altri trattamenti per il carcinoma prostatico; anamnesi di convulsioni o condizioni di predisposizione alle convulsioni. I

pazienti sono stati stratificati secondo il Gleason score alla diagnosi, precedente uso di docetaxel e regione del mondo. Sia i pazienti con mHSPC ad alto volume che quelli con mHSPC a basso volume erano eleggibili per lo studio. La malattia ad alto volume è stata definita come metastasi viscerale e almeno 1 lesione ossea o almeno 4 lesioni ossee, con almeno 1 lesione ossea al di fuori della colonna vertebrale o del bacino. La malattia a basso volume è stata definita come la presenza di lesioni ossee che non soddisfano la definizione di volume elevato.

I seguenti dati demografici dei pazienti e le seguenti caratteristiche patologiche basali erano bilanciati tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di 68 anni (intervallo: 43-94) e il 23% dei pazienti aveva un'età ≥ 75 anni. La distribuzione etnica era: 68% caucasici, 22% asiatici e 2% neri. Il sessantatre per cento (63%) dei pazienti presentava malattia ad alto volume e il 37% a basso volume. Il sedici per cento (16%) dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a intervento chirurgico e/o radioterapia della prostata. La maggior parte dei pazienti (92%) presentava un Gleason score ≥ 7 . Il 68% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento con un antiandrogeno di prima generazione nella fase non metastatica. Sebbene i criteri per la resistenza alla castrazione non siano stati determinati al basale, il 94% dei pazienti ha dimostrato una riduzione dell'antigene prostatico specifico (PSA) dall'inizio della terapia di deprivazione androgenica (ADT) alla prima dose di apalutamide o placebo. Tutti i pazienti, eccetto uno nel gruppo placebo, avevano uno Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) score pari a 0 o 1 al momento dell'ingresso nello studio. Tra i pazienti che hanno sospeso il trattamento dello studio (N = 271 per il placebo e N = 170 per Erleada) la causa più frequente di sospensione in entrambi i bracci è stata la progressione della malattia. Una percentuale maggiore (73%) di pazienti trattati con placebo ha ricevuto successiva terapia antitumorale rispetto ai pazienti trattati con Erleada (54%).

I principali indicatori dell'esito di efficacia dello studio erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS). I risultati di efficacia di TITAN sono riepilogati nella tabella 2 e nelle figure 1 e 2.

Tabella 2. Riepilogo dei risultati di efficacia – Popolazione mHSPC intent-to-treat (TITAN)

Endpoint	Erleada N=525	Placebo N=527
Sopravvivenza globale primaria^a		
Decessi (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NV (NV, NV)	NV (NV, NV)
Hazard ratio (IC al 95%) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
p-value ^c	0,0053	
Sopravvivenza globale aggiornata^d		
Decessi (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NV (NV, NV)	52 (42, NV)
Hazard ratio (IC al 95%) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
p-value ^{c,e}	<0,0001	
Sopravvivenza libera da progressione radiografica		
Progressione della malattia o decesso (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NV (NV, NV)	22,08 (18,46; 32,92)
Hazard ratio (IC al 95%) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
p-value ^c	<0,0001	

^a Basato sull'analisi ad interim pre-specificata con un tempo di follow-up mediano di 22 mesi.

^b L'Hazard ratio deriva dal modello dei rischi proporzionali stratificato. L'Hazard ratio <1 favorisce il trattamento attivo.

^c Il p-value deriva dal test dei log-rank stratificato tramite Gleason score alla diagnosi (≤ 7 vs >7), regione (Nord America/UE vs altri Paesi) e precedente uso di docetaxel (Sì vs No).

^d Tempo di follow-up mediano di 44 mesi.

^e Questo p-value è nominale, invece di essere usato per test statistici formali.

NV=Non Valutabile

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nell'OS e nella rPFS nei pazienti randomizzati nel ricevere Erleada rispetto ai pazienti randomizzati nel ricevere placebo nell'analisi primaria. È stata condotta un'analisi di OS aggiornata al momento dell'analisi finale dello studio, quando sono stati osservati 405 decessi con un follow-up mediano di 44 mesi. I risultati di questa analisi aggiornata erano coerenti con quelli derivati dall'analisi ad interim pre-specificata. Il miglioramento nell'OS è stato dimostrato anche se il 39% dei pazienti nel braccio placebo è passato alla somministrazione di Erleada, con un trattamento mediano di 15 mesi dopo il crossover.

Notevoli miglioramenti di rPFS sono stati osservati in diversi sottogruppi di pazienti che includevano la malattia ad alto o basso volume, la stadiazione metastatica alla diagnosi (M0 o M1), il precedente uso di docetaxel (sì o no), l'età (<65, ≥65, o ≥75 anni), il PSA basale sopra la mediana (sì o no) e il numero di lesioni ossee (≤10 o >10).

Notevoli miglioramenti di OS sono stati osservati in diversi sottogruppi di pazienti che includevano malattia ad alto o basso volume, stadiazione metastatica alla diagnosi (M0 o M1) e punteggio di Gleason alla diagnosi (≤7 rispetto a >7).

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (OS) aggiornata; popolazione mHSPC intent-to-treat (TITAN)

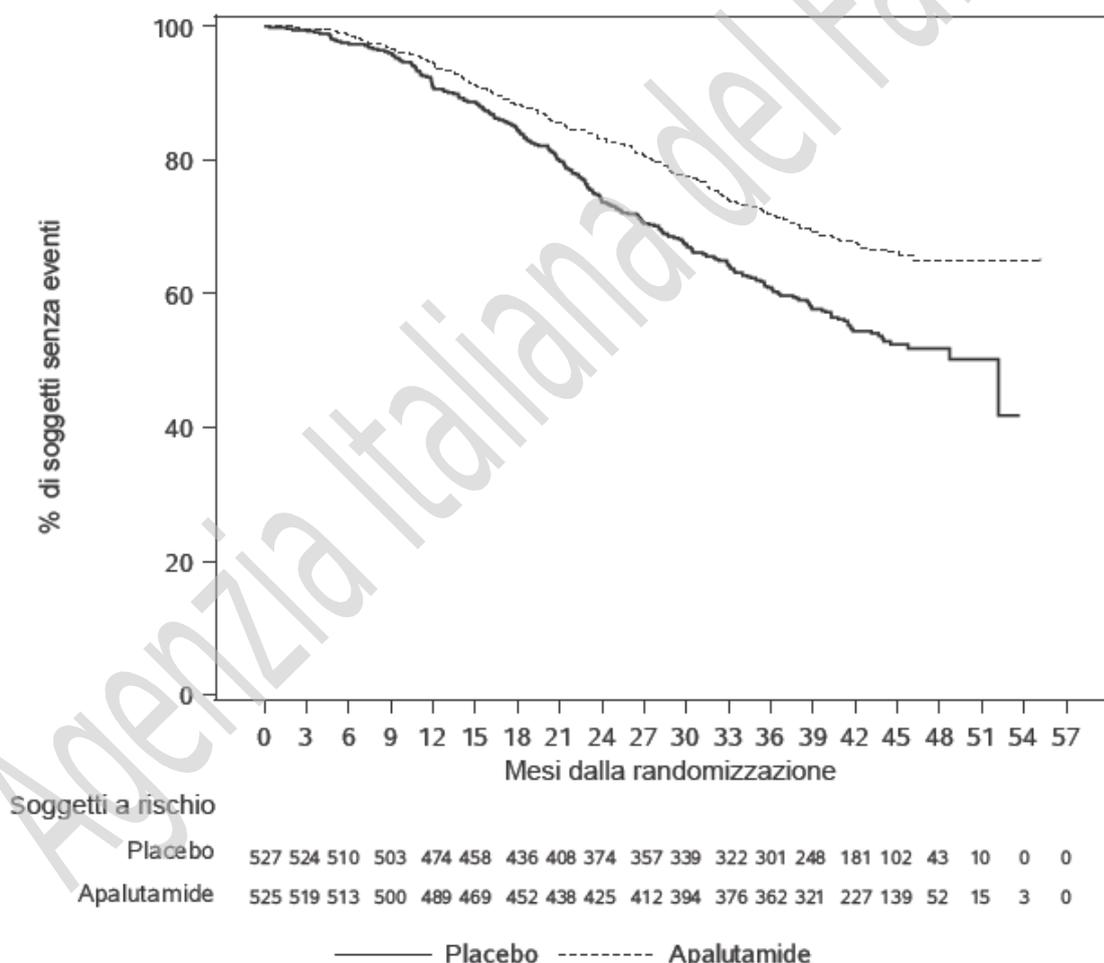
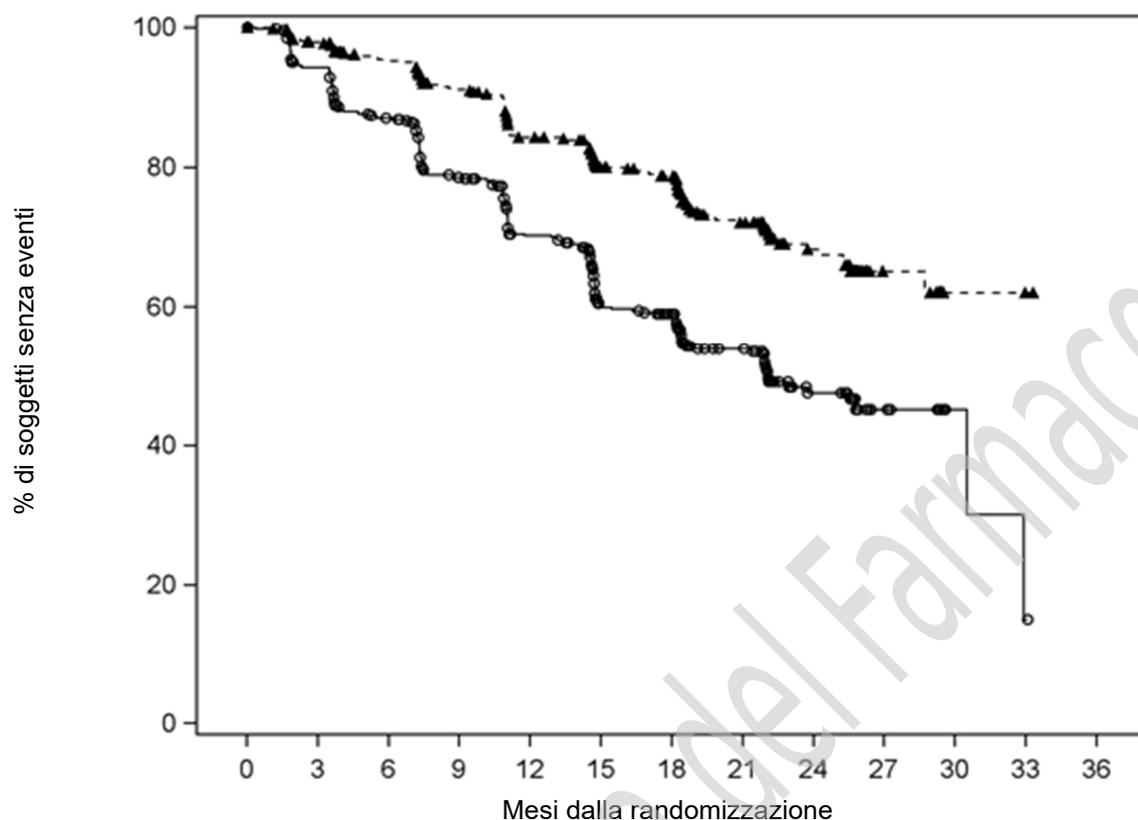


Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS); popolazione mHSPC intent-to-treat (TITAN)



Soggetti a rischio

Placebo	527	488	437	381	325	240	229	140	57	14	3	1	0
Apalutamide	525	498	469	434	389	326	315	194	89	21	2	1	0

—○— Placebo - - -▲- - - Apalutamide

Il trattamento con Erleada ritardava in modo statisticamente significativo l'inizio della chemioterapia citotossica (HR = 0,391, CI = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$) con conseguente riduzione del rischio del 61% per i soggetti nel braccio del trattamento rispetto al braccio del placebo.

SPARTAN: Carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico (nmCRPC)

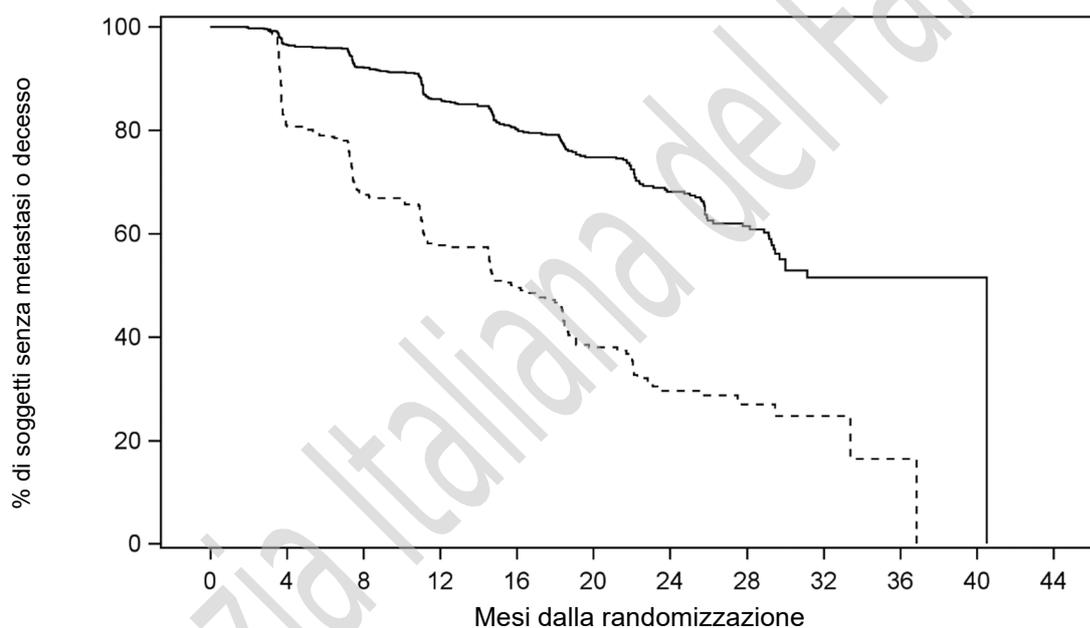
In uno studio multicentrico in doppio cieco (studio ARN-509-003), un totale di 1 207 soggetti con nmCRPC sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere apalutamide per via orale a una dose di 240 mg una volta al giorno in associazione con terapia di deprivazione androgenica (ADT) (castrazione medica o precedente castrazione chirurgica) oppure placebo con ADT. I soggetti arruolati presentavano un tempo di raddoppiamento dell'antigene prostatico specifico (PSA; PSADT) ≤ 10 mesi, considerato ad alto rischio di malattia metastatica imminente e decesso specifico per carcinoma prostatico. Tutti i soggetti che non si erano sottoposti a castrazione chirurgica hanno ricevuto ADT in maniera costante per tutto lo studio. I risultati del PSA erano in cieco e non sono stati usati per l'interruzione del trattamento. I soggetti randomizzati a entrambi i bracci dovevano continuare il trattamento fino a progressione della malattia, definita da revisione centrale con diagnostica per immagini in cieco (BICR), inizio di un nuovo trattamento, tossicità inaccettabile o ritiro dallo studio.

I seguenti dati demografici dei pazienti e le seguenti caratteristiche patologiche basali erano bilanciati tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di 74 anni (intervallo: 48-97) e il 26% dei soggetti aveva un'età ≥ 80 anni. La distribuzione etnica era: 66% caucasici, 5,6% neri, 12% asiatici e 0,2% altro. Il 77% dei soggetti in entrambi i bracci di trattamento si era precedentemente sottoposto a intervento chirurgico o radioterapia della prostata. La maggior parte dei soggetti (81%) presentava un punteggio di Gleason ≥ 7 . Il 15% dei soggetti presentava linfonodi pelvici < 2 cm al momento dell'ingresso nello

studio. Il 73% dei soggetti aveva ricevuto un precedente trattamento con un antiandrogeno di prima generazione; il 69% dei soggetti aveva ricevuto bicalutamide e il 10% dei soggetti aveva ricevuto flutamide. Per tutti i soggetti arruolati è stata confermata l'assenza di metastasi in base a una revisione centrale con diagnostica per immagini in cieco; il punteggio dello stato di validità secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) era pari a 0 o 1 al momento dell'ingresso nello studio.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da metastasi (MFS), definita come il tempo compreso tra la randomizzazione e il momento della prima evidenza di metastasi a distanza del tessuto osseo o dei tessuti molli confermata dalla BICR o il decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verificasse per primo. Il trattamento con Erleada ha migliorato significativamente la MFS. Erleada ha ridotto il rischio relativo di metastasi a distanza o decesso del 70% rispetto al placebo (HR = 0,30; 95% CI: 0,24, 0,36; $p < 0,0001$). La MFS mediana per Erleada è stata di 41 mesi, mentre per il placebo è stata di 16 mesi (vedere Figura 3). È stato osservato un miglioramento consistente nella MFS con Erleada per tutti i sottogruppi pre-specificati, inclusi età, etnia, regione del mondo, stato nodale, numero delle terapie ormonali precedenti, valore di PSA basale, tempo di raddoppio del PSA, valore ECOG al basale ed uso di agenti anti-risassorbimento osseo.

Figura 3. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da metastasi (MFS) nello studio ARN-509-003



Soggetti a rischio	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
Placebo	401	299	229	160	104	62	36	15	7	1	0	0
Apalutamide	806	727	671	531	412	293	189	105	39	18	3	0

----- Placebo _____ Apalutamide

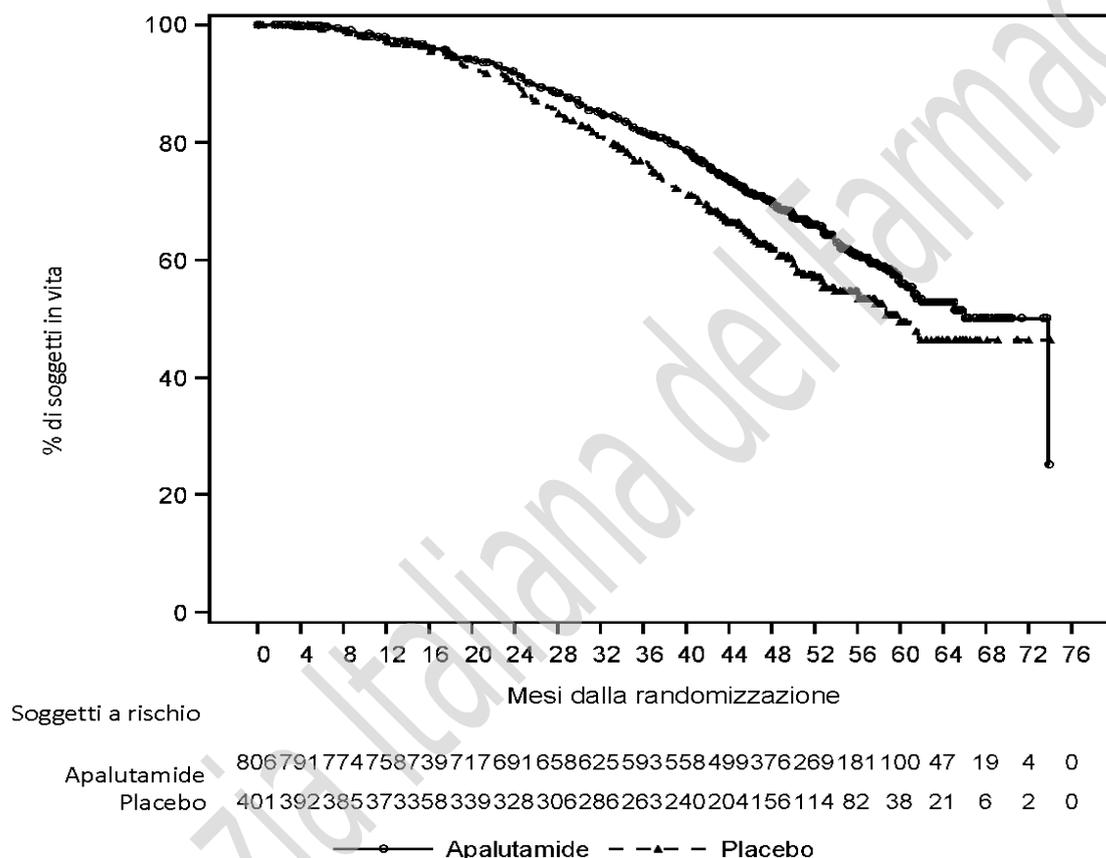
Considerando tutti i dati, i soggetti trattati con Erleada e ADT mostravano un significativo miglioramento rispetto a quelli trattati solo con ADT per i seguenti endpoint secondari di: tempo all'insorgenza di metastasi (HR = 0,28; IC al 95%: 0,23-0,34; $p < 0,0001$), sopravvivenza libera da progressione (PFS) (HR = 0,30; IC al 95%: 0,25-0,36; $p < 0,0001$); tempo alla progressione sintomatica (HR = 0,57; IC al 95%: 0,44-0,73; $p < 0,0001$); sopravvivenza complessiva (OS) (HR = 0,78; IC al 95%: 0,64-0,96; $p = 0,0161$) e tempo all'inizio della chemioterapia citotossica (HR = 0,63, IC al 95%: 0,49-0,81; $p = 0,0002$).

Il tempo alla progressione sintomatica è stato definito come tempo dalla randomizzazione allo sviluppo di un evento scheletrico correlato, dolore/sintomi che necessitano di una nuova terapia sistemica antitumorale, o progressione del tumore loco-regionale che necessita di radioterapia/intervento chirurgico. Nonostante il numero totale degli eventi fosse piccolo, la differenza tra i due bracci era sufficientemente grande per raggiungere la significatività statistica. Il trattamento

con Erleada ha ridotto il rischio di progressione sintomatica del 43% rispetto al placebo (HR = 0,567; IC al 95%: 0,443-0,725; p < 0,0001). Il tempo mediano alla progressione sintomatica non è stato raggiunto nel gruppo di trattamento.

Con un tempo mediano al follow-up di 52,0 mesi, i risultati hanno dimostrato che il trattamento con Erleada ha ridotto significativamente il rischio di decesso del 22% rispetto al placebo (HR = 0,784; IC al 95%: 0,643-0,956; p bilaterale = 0,0161). L'OS mediana è stata di 73,9 mesi per il braccio Erleada e di 59,9 mesi per il braccio placebo. Il limite alfa pre-specificato (p ≤ 0,046) è stato superato ed è stata raggiunta la significatività statistica. Questo miglioramento è stato dimostrato nonostante il 19% dei pazienti nel braccio placebo ha ricevuto Erleada come terapia successiva.

Figura 4. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (OS) nello Studio ARN-509-003 all'analisi finale



Il trattamento con Erleada ha ridotto significativamente del 37% il rischio di iniziare una chemioterapia citotossica rispetto al placebo (HR = 0,629; IC al 95%: 0,489-0,808; p = 0,0002) dimostrando un miglioramento statisticamente significativo per Erleada rispetto al placebo. Il tempo mediano all'inizio della chemioterapia citotossica non è stato raggiunto per nessuno dei due bracci di trattamento.

La PFS-2, definita come il tempo al decesso o alla progressione della malattia tramite PSA, progressione radiografica o sintomatica durante o dopo la prima terapia successiva è stata più lunga nei soggetti trattati con Erleada rispetto a quelli trattati con placebo. I risultati hanno dimostrato una riduzione del 44% del rischio di PFS-2 con Erleada rispetto al placebo (HR = 0,565, IC al 95%: 0,471-0,677; p < 0,0001).

Non ci sono stati effetti nocivi sulla qualità della vita correlata alla salute complessiva con l'aggiunta di Erleada ad ADT ed è stata osservata una piccola, sebbene non clinicamente significativa, differenza in favore di Erleada nella variazione rispetto al basale nell'analisi del punteggio totale della scala FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) e delle sottoscale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Erleada in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma prostatico in stadio avanzato. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo dosaggio ripetuto una volta al giorno, l'esposizione ad apalutamide (C_{max} e l'area sotto la curva della concentrazione [AUC]) è aumentata in maniera proporzionale alla dose nell'intervallo di dosaggio da 30 a 480 mg. In seguito alla somministrazione di 240 mg una volta al giorno, lo stato stazionario di apalutamide è stato raggiunto dopo 4 settimane e il rapporto di accumulo medio era di circa 5 volte rispetto a una dose singola. Allo stato stazionario, i valori medi (CV%) di C_{max} e AUC per apalutamide erano rispettivamente 6 µg/mL (28%) e 100 µg.h/mL (32%). Le fluttuazioni giornaliere nelle concentrazioni plasmatiche di apalutamide erano basse, con un rapporto medio picco/valle di 1,63. Con la somministrazione ripetuta è stato osservato un aumento nella clearance apparente (CL/F), probabilmente dovuto all'induzione del metabolismo stesso di apalutamide.

Allo stato stazionario i valori medi (CV%) di C_{max} e AUC per il metabolita attivo principale, N-desmetil apalutamide, erano rispettivamente 5,9 µg/mL (18%) e 124 µg.h/mL (19%). N-desmetil apalutamide è caratterizzato da un profilo concentrazione-tempo stabile allo stato stazionario, con un rapporto picco/valle medio di 1,27. Il rapporto metabolita/farmaco originario medio (CV%) dell'AUC per N-desmetil apalutamide dopo somministrazione di dosi ripetute era pari a circa 1,3 (21%). In base all'esposizione sistemica, alla potenza relativa e alle proprietà farmacocinetiche, N-desmetil apalutamide ha probabilmente contribuito all'attività clinica di apalutamide.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il tempo mediano al raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica (t_{max}) era di 2 ore (intervallo: 1-5 ore). La biodisponibilità orale media assoluta è di circa il 100%, a indicare che apalutamide viene completamente assorbito dopo somministrazione orale.

La somministrazione di apalutamide a soggetti sani in condizioni di digiuno e con un pasto ricco di grassi non ha comportato alcuna variazione clinicamente rilevante nella C_{max} e nell'AUC. Il tempo mediano al raggiungimento del t_{max} era ritardato di circa 2 ore con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

Apalutamide non è ionizzabile in condizioni di pH fisiologico rilevanti; pertanto, non è atteso un effetto degli agenti che riducono l'acidità (es. inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H_2 , antiacidi) sulla solubilità e la biodisponibilità di apalutamide.

In vitro, apalutamide e il suo metabolita N-desmetilico sono substrati di P-gp. Poiché apalutamide viene completamente assorbito dopo somministrazione orale, la P-gp non limita l'assorbimento di apalutamide e, pertanto, non è atteso che l'inibizione o l'induzione di P-gp abbia un effetto sulla biodisponibilità di apalutamide.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente medio allo stato stazionario di apalutamide è circa 276 L. Il volume di distribuzione di apalutamide è maggiore del volume di acqua corporea totale, il che suggerisce un'ampia distribuzione extravascolare.

Apalutamide e N-desmetil apalutamide sono legati, rispettivamente per il 96% e il 95%, a proteine plasmatiche e si legano principalmente all'albumina sierica senza alcuna dipendenza dalla concentrazione.

Biotrasformazione

In seguito a una singola somministrazione orale di apalutamide 240 mg marcato con ^{14}C , apalutamide, il metabolita attivo N-desmetil apalutamide e un metabolita inattivo dell'acido carbossilico sono stati responsabili della maggior parte della radioattività da ^{14}C nel plasma, rappresentando rispettivamente il 45%, 44% e 3% del ^{14}C -AUC totale.

Il metabolismo rappresenta la principale via di eliminazione di apalutamide, che viene metabolizzato prevalentemente da CYP2C8 e CYP3A4 formando N-desmetil apalutamide. Apalutamide e N-desmetil apalutamide sono ulteriormente metabolizzati a formare il metabolita inattivo dell'acido carbossilico dalla carbossilesterasi. Il contributo di CYP2C8 e CYP3A4 al metabolismo di apalutamide si stima essere pari al 58% e al 13% dopo la somministrazione di una dose singola, ma si attende che il livello del contributo cambi allo stato stazionario a causa dell'induzione di CYP3A4 da parte di apalutamide a seguito di dose ripetute.

Eliminazione

Apalutamide, principalmente nella forma dei suoi metaboliti, viene eliminato prevalentemente attraverso le urine. In seguito a una singola somministrazione orale di apalutamide radiomarcato, l'89% della radioattività veniva rinvenuta fino a 70 giorni post-dose: il 65% veniva rinvenuto nelle urine (l'1,2% della dose come apalutamide non modificato e il 2,7% come N-desmetil apalutamide) e il 24% veniva rinvenuto nelle feci (l'1,5% della dose come apalutamide non modificato e il 2% come N-desmetil apalutamide).

La clearance orale apparente (CL/F) di apalutamide è 1,3 L/h dopo la somministrazione di una dose singola e aumenta a 2,0 L/h allo stato stazionario dopo la somministrazione monogioraliera. L'emivita effettiva media per apalutamide nei pazienti è pari a circa 3 giorni allo stato stazionario.

Dati in vitro indicano che apalutamide e il suo metabolita N-desmetilico non sono substrati di BCRP, OATP1B1 o OATP1B3.

Popolazioni speciali

Di seguito sono riassunti gli effetti della compromissione renale, della compromissione epatica, dell'età, dell'etnia e di altri fattori estrinseci sulla farmacocinetica di apalutamide.

Compromissione renale

Non è stato condotto uno studio con apalutamide specificamente rivolto alla compromissione renale. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione utilizzando dati di studi clinici condotti su soggetti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) e su soggetti sani, non sono state osservate differenze significative nell'esposizione sistemica ad apalutamide in soggetti con compromissione renale da lieve a moderata preesistente (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] tra 30 e 89 mL/min/1,73 m²; N = 585) rispetto a soggetti con funzione renale normale al basale (eGFR \geq 90 mL/min/1,73 m²; N = 372). Il potenziale effetto dovuto a compromissione renale severa o dialisi (eGFR \leq 29 mL/min/1,73 m²) non è stato stabilito per carenza di dati.

Compromissione epatica

Uno studio specifico sulla compromissione epatica ha messo a confronto l'esposizione sistemica di apalutamide e N-desmetil apalutamide in soggetti con compromissione epatica al basale lieve (N = 8, classe Child-Pugh A, punteggio medio = 5,3) o moderata (N = 8, classe Child-Pugh B, punteggio medio = 7,6) rispetto a controlli sani con funzione epatica normale (N = 8). Dopo una singola dose orale di apalutamide da 240 mg, il rapporto geometrico medio (GMR) per l'AUC e la C_{max} di apalutamide nei soggetti con compromissione lieve era del 95% e 102%, rispettivamente, mentre il GMR per l'AUC e la C_{max} di apalutamide nei soggetti con compromissione moderata era rispettivamente del 113% e del 104%, rispetto a soggetti di controllo sani. Non sono disponibili dati

clinici e farmacocinetici su apalutamide per i pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C).

Etnia

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di apalutamide tra bianchi (caucasici o ispanici o latini; N = 761), neri (di origini africane o afro-americane; N = 71), asiatici (non giapponesi; N = 58) e giapponesi (N = 58).

Età

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno dimostrato che l'età (intervallo: 18-94 anni) non influenza in maniera clinicamente significativa la farmacocinetica di apalutamide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Apalutamide non è risultato genotossico in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*. Apalutamide non è risultato cancerogeno in uno studio di 6 mesi nel topo maschio transgenico (Tg.rasH2) a dosi fino a 30 mg/kg/die, che corrispondono rispettivamente a 1,2 e 0,5 volte l'esposizione clinica (AUC) di apalutamide e di N-desmetil apalutamide alla dose clinica raccomandata di 240 mg/die.

In uno studio di cancerogenesi durato 2 anni condotto su ratti maschi Sprague Dawley, apalutamide è stata somministrata per via orale a dosi di 5, 15 e 50 mg/kg/giorno (rispettivamente 0,2, 0,7 e 2,5 volte l'AUC nei pazienti (la dose giornaliera raccomandata di esposizione per l'uomo è 240 mg). Sono state osservati risultati neoplastici, tra cui un aumento dell'incidenza di adenoma e carcinoma delle cellule di Leydig testicolari dopo trattamento a dosi superiori o uguali a 5 mg/kg/giorno, adenocarcinoma mammario e fibroadenoma dopo trattamento con 15 mg/kg/giorno o 50 mg/kg/giorno, e adenoma delle cellule follicolari della tiroide dopo trattamento con 50 mg/kg/giorno. Questi risultati sono stati considerati specie-specifici per i ratti e quindi di rilevanza limitata per gli esseri umani.

È probabile che la fertilità maschile venga compromessa dal trattamento con apalutamide in base ai risultati ottenuti da studi di tossicologia con dosi ripetute che erano in linea con l'attività farmacologica di apalutamide. Negli studi di tossicità a dosi ripetute condotti su maschi di ratto e cane, sono stati osservati casi di atrofia, aspermia/ipospermia, degenerazione e/o iperplasia o ipertrofia del sistema riproduttivo a dosi corrispondenti a esposizioni pressoché equivalenti all'esposizione umana in base all'AUC.

In uno studio di fertilità condotto su maschi di ratto, è stata osservata una riduzione nella concentrazione e motilità degli spermatozoi, nei tassi di copulazione e fertilità (dopo accoppiamento con femmine non trattate) insieme a una riduzione del peso delle ghiandole sessuali secondarie e dell'epididimo dopo 4 settimane di trattamento a dosi corrispondenti a esposizioni pressoché equivalenti all'esposizione umana in base all'AUC. Gli effetti sui maschi di ratto erano reversibili dopo 8 settimane dall'ultima somministrazione di apalutamide.

In uno studio di tossicità sullo sviluppo embrione-fetale preliminare nei ratti, apalutamide ha causato tossicità sullo sviluppo quando somministrata alle dosi orali di 25, 50 o 100 mg/kg/die durante il periodo dell'organogenesi (giorni di gestazione 6-20). Queste dosi hanno determinato, rispettivamente, delle esposizioni sistemiche di circa 2, 4 e 6 volte l'esposizione nell'uomo alla dose di 240 mg/die, in base all'AUC. I risultati hanno incluso femmine non gravide alla dose di 100 mg/kg/die e letalità embrionofetale (riassorbimento) a dosi ≥ 50 mg/kg/die, ridotta distanza anogenitale fetale e una ghiandola pituitaria deformata (forma più arrotondata) a dosi ≥ 25 mg/kg/die. Alterazioni scheletriche (falangi non ossificate, costola(e) toracico- lombare(i) corta(e) in eccesso, e/o anomalie dello ioide) sono state anche evidenziate a dosi ≥ 25 mg/kg/die, senza determinare un effetto sul peso medio fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Silice colloidale anidra
Sodio croscarmellosso
Ipromellosa acetato succinato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina (silicizzata)

Film di rivestimento

Glicerolo monocaprilocaprato
Ossido di ferro nero (E172)
Alcol polivinilico
Talco
Titanio diossido (E171)
Macrogol copolimero a innesto di poli (alcol vinilico)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione particolare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino. Ogni flacone contiene 30 compresse rivestite con film e un totale di 2 g di gel di silice essiccante.

Blister film trasparente in PVC-PCTFE con un foglio di alluminio push-through sigillato all'interno di un astuccio a prova di bambino.

- Ogni scatola da 28 giorni contiene 28 compresse rivestite con film in 2 astucci di cartone, ognuno contenente 14 compresse rivestite con film.
- Ogni scatola da 30 giorni contiene 30 compresse rivestite con film in 3 astucci di cartone, ognuno contenente 10 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1342/004
EU/1/18/1342/005
EU/1/18/1342/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 gennaio 2019
Data del rinnovo più recente: 22 settembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100, Italy

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).