KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ERLEADA 60 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
Her bir tablet 60 mg apalutamit içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Bir tarafında "AR 60" basılı, açık sarımsı ila grimsi yeşil renkte oblong şeklinde film kaplı (FC) tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ERLEADA, ECOG performans statüsü 0-1, yüksek metastatik hastalık riski taşıyan (PSA ikiye katlanma zamanı ≤ 10 ay, N0-1 ve PSA düzeyi 2 ng/dl üzerinde olan hastalar) non-metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli (nmKDPK) yetişkin erkeklerin tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Apalutamit ile tedavi, prostat kanserinin tıbbi tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Pozoloji:
Önerilen doz, oral olarak günde tek doz ile 240 mg'dır (tek seferde dört adet 60 mg tablet).

Cerrahi kastrasyon uygulanmamış hastalarda tedavi sırasında tıbbi kastrasyona gonadotropin salgılatıcı hormon analoğu (GnRH) ile birlikte devam edilmeli veya bilateral orşiyektomi uygulanmış olmalıdır.

Hasta bir dozu almayı unuttuğunda, o dozu aynı gün içinde mümkün olan en kısa sürede alıp ertesi gün normal saatine geri dönmelidir. Hasta, unutulan dozu telafi etmek için fazladan tablet almamalıdır.

Hastanın ≥ Derece 3 toksisite veya tolere edilemeyen bir yan etki yaşaması durumunda, tedaviyi kalıcı olarak sonlandırmak yerine semptomlar ≤ Derece 1'e veya orijinal derecesine düzelinceye kadar dozlama durdurulmalı, daha sonra aynı dozda veya gerekirse azaltılmış dozda (180 mg veya 120 mg) tedaviye yeniden başlanmalıdır. En yaygın advers reaksiyonlar için Bölüm 4.8'e bakınız.

Uygulama şekli:

ERLEADA oral kullanım içindir.
Tabletler yemekle birlikte veya yemek olmaksızın bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Karaciğer yetmezliği:
Başlangıçta hafif veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği (sırasıyla Child-Pugh Sınıf A ve B) olan hastalar için herhangi bir dozaj ayarlaması gerekli değildir.
Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara ait bir veri bulunmadığından, bu hasta popülasyonunda ERLEADA önerilmemektedir ve apalutamit primer olarak karaciğerden elimine edilmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:
Hafif ila orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için herhangi bir dozaj ayarlaması gerekli değildir.
Apalutamit şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmadığından, bu hasta popülasyonunda dikkatle kullanılması gerekmektedir (bkz. Bölüm 5.2). Tedaviye başlanırsa, hastalar Bölüm 4.8'de listelenen istenmeyen etkiler yönünden izlenmeli ve Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli'nde belirtilen şekilde doz azaltılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Apalutamidin pediatrik popülasyon ile ilişkili kullanımı yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
Gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nöbet
Nöbet öyküsü ya da diğer predispozan faktörleri içeren fakat bunlarla sınırlı olmayan; beyin hasarı, yeni geçirilmiş bir inme (1 yıl içerisinde), birincil beyin tümörü veya beyin metastazı olan hastalara ERLEADA önerilmemektedir. ERLEADA ile tedavi sırasında hastada nöbet gelişmesi durumunda, tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. Nöbet eşiğini düşüren eşzamanlı ilaçlar alan hastalarda nöbet riski artabilir.

Randomize çalışmada (SPARTAN), apalutamit alan hastaların % 0,4'ünde ve plasebo alan hastaların % 0,2'sinde nöbet meydana gelmiştir Bu çalışmalar, nöbet öyküsü veya nöbete eğilim yaratan faktörleri bulunan hastaları içermemiştir.

Nöbet yaşayan hastalara yeniden ERLEADA uygulanan hiçbir klinik deneyim yoktur.

Düşme ve fraktürler
Apalutamit alan hastalarda düşme ve fraktürler meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar ERLEADA'ya başlamadan önce fraktür ve düşme riski açısından değerlendirilerek, yayınlanmış tedavi kılavuzlarına uygun olarak izlenmeye ve yönetilmeye devam edilmelidir ve kemik hedefli ajanların kullanımı değerlendirilmelidir.

İskemik kalp hastalığı
Apalutamit ile tedavi edilen hastalarda ölüme yol açan olaylar da dahil olmak üzere iskemik kalp hastalığı meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastaların çoğunluğunda kardiyak risk faktörleri mevcuttu. Hastalar iskemik kalp hastalığının bulgu ve belirtileri açısından izlenmeli ve hipertansiyon, diyabet veya dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimi standart tedaviye göre optimize edilmelidir.

Diğer tıbbi ürünler ile eşzamanlı kullanım
Apalutamit güçlü bir enzim indükleyicisidir ve birçok yaygın şekilde kullanılan tıbbi ürünün etkililik kaybına yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5). Bu nedenle, apalutamit tedavisine başlanırken eşzamanlı kullanılan tıbbi ürünler gözden geçirilmelidir. Birçok metabolize edici enzim veya taşıyıcının (bkz. Bölüm 4.5) duyarlı substratları olan tıbbi ürünlerin terapötik etkisi hasta için büyük öneme sahipse ve etkililik ya da plazma konsantrasyonlarının izlemine dayalı olarak doz ayarlamaları kolayca yapılamıyorsa, apalutamidin bu tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanımından genel olarak kaçınılmalıdır.

Varfarin ile kumarin benzeri antikoagülanların apalutamit ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Eğer ERLEADA, CYP2C9 (varfarin veya asenokumarol gibi) tarafından metabolize edilen bir antikoagülan ile birlikte uygulanırsa, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) için ek izlem gerçekleştirilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Yakın zamanda geçirilmiş kardiyovasküler hastalık
Son 6 ay içinde klinik olarak anlamlı kardiyovasküler hastalık geçirmiş [Şiddetli/stabil olmayan anjina, miyokard enfarktüsü, semptomatik konjestif kalp yetmezliği, arteryel veya venöz tromboembolik olaylar (örn. pulmoner emboli, geçici iskemik ataklar dahil serebrovasküler olay)] veya klinik olarak anlamlı ventriküler aritmileri olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle apalutamidin bu hastalardaki güvenliliği belirlenmemiştir. Eğer ERLEADA klinik olarak önemli kardiyovasküler hastalığı olan hastalara reçete edilirse, hastalar hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi veya diğer kardiyo-metabolik bozukluklar gibi risk faktörleri açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Bu gibi durumlarda hastalar, eğer uygunsa, ERLEADA'ya başladıktan sonra belirlenmiş tedavi kılavuzlarına göre tedavi edilmelidir.

Androjen deprivasyon tedavisi QT aralığını uzatabilir
QT uzaması öyküsü veya risk faktörleri bulunan hastalarda ve QT aralığını uzatabilecek eşzamanlı ilaçlar (bkz. Bölüm 4.5) alan hastalarda, ERLEADA tedavisine başlamadan önce hekimler Torsade de pointes potansiyeli de dahil yarar-risk oranını değerlendirmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Apalutamidin eliminasyonu ve aktif metaboliti N-desmetil apalutamidin oluşumuna kararlı durumdakine benzer ölçüde CYP2C8 ve CYP3A4 aracılık eder. CYP2C8 ya da CYP3A4 inhibitörleri veya indükleyicileri ile ilaç etkileşimi sonucunda genel maruziyetlerinde klinik olarak anlamlı değişiklikler olması beklenmemektedir. Apalutamit enzimler ve taşıyıcıların indükleyicisidir ve yaygın olarak kullanılan birçok tıbbi ürünün eliminasyonunda artışa yol açabilir.

Diğer ilaçların apalutamit maruziyetlerini etkileme potansiyeli
CYP2C8'i inhibe eden ilaçlar
CYP2C8, apalutamit eliminasyonunda ve aktif metabolitinin oluşumunda bir rol oynar. İlaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, 240 mg tek apalutamit dozu ile gemfibrozil (güçlü CYP2C8 inhibitörü) birlikte uygulandığında apalutamidin C_{maks} değeri % 21 oranında azalırken, EAA değeri % 68 oranında artmıştır.. Aktif kısımlar (apalutamit ve potens ayarlı aktif metabolit toplamı) için, kararlı durum C_{maks} değeri % 21 azalırken, EAA değeri % 45 oranında artmıştır. ERLEADA ile CYP2C8'in güçlü bir inhibitörü (örn. gemfibrozil, klopidogrel) birlikte uygulandığında başlangıç dozu ayarlaması gerekli değildir; ancak tolerabiliteye dayanarak ERLEADA dozunun azaltılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2). Hafif veya orta dereceli CYP2C8 inhibitörlerinin apalutamit maruziyetini etkilemesi beklenmemektedir.

CYP3A4'ü inhibe eden ilaçlar
CYP3A4, apalutamit eliminasyonunda ve aktif metabolitinin oluşumunda bir rol oynar. İlaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, 240 mg tek doz olarak ERLEADA ile itrakonazol (güçlü CYP3A4 inhibitörü) birlikte uygulandığında apalutamidin C_{maks} değeri % 22 oranında azalırken, EAA değeri benzer olmuştur. Aktif kısımlar (apalutamit ve potens ayarlı aktif metabolit toplamı) için, kararlı durum C_{maks} değeri % 22 azalırken, EAA değeri tekrar aynı kalmıştır. ERLEADA ile CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörü (örn. ketokonazol, ritonavir, klaritromisin) birlikte uygulandığında başlangıç dozu ayarlaması gerekli değildir; ancak tolerabiliteye bağlı olarak ERLEADA dozunun azaltılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2). Hafif veya orta dereceli CYP3A4 inhibitörlerinin apalutamit maruziyetini etkilemesi beklenmemektedir.

CYP3A4 veya CYP2C8'i indükleyen ilaçlar
CYP3A4 veya CYP2C8 indükleyicilerinin apalutamit farmakokinetiği üzerindeki etkileri in vivo değerlendirilmemiştir.Güçlü CYP3A4 inhibitörü veya güçlü CYP2C8 inhibitörü ile sonuçlanan ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasına dayanarak, CYP3A4 veya CYP2C8 indükleyicilerinin, apalutamidin farmakokinetiği ve aktif kısımlar üzerinde klinik olarak anlamlı etkileri olması beklenmez. Bu sebeple ERLEADA CYP3A4 veya CYP2C8 indükleyicileriyle birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekli değildir.

Apalutamidin diğer ilaçların maruziyetini etkileme potansiyeli
Apalutamit güçlü bir enzim indükleyicisidir ve pek çok enzim ve taşıyıcının sentezini artırır; bu nedenle, enzimler veya taşıyıcıların substratları olup yaygın olarak kullanılan pek çok tıbbi ürünle etkileşim meydana gelmesi beklenir. Plazma konsantrasyonlarındaki düşüş önemli olabilir ve klinik etkinin yok olmasına veya azalmasına yol açabilir. Aktif metabolitlerin oluşumunda artış riski de vardır.

İlaç metabolize edici enzimler
İn vitro çalışmalar, apalutamit ve N-desmetil apalutamidin orta dereceli ila güçlü CYP3A4 ve CYP2B6 indükleyicileri, orta dereceli CYP2B6 ve CYP2C8 inhibitörleri ve zayıf CYP2C9,

CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörleri olduğunu göstermiştir. Apalutamit ve N-desmetil apalutamit terapötik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP1A2 ve CYP2D6'yı etkilememektedir. Apalutamidin CYP2B6 substratları üzerindeki etkisi in vivo değerlendirilmemiştir ve net etkisi şu anda bilinmemektedir. CYP2B6 substratları olan tıbbi ürünler (örn. efavirenz) ERLEADA ile birlikte uygulanırken, advers reaksiyonlar takip edilmeli ve substratın etkililik kaybı için değerlendirme yapılmalıdır. Optimum plazma konsantrasyonlarını sürdürmek için substratın doz ayarlaması gerekebilir .

İnsanlarda, apalutamit güçlü bir CYP3A4 ve CYP2C19 indükleyicisi ve zayıf bir CYP2C9 indükleyicisidir. Kokteyl yaklaşımı kullanılarak gerçekleştirilen ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, apalutamidin duyarlı CYP substratlarının tek oral dozlarıyla birlikte uygulanması sonucunda midazolamın (CYP3A4 substratı) EAA değeri % 92 oranında, omeprazolün (CYP2C19 substratı) EAA değeri % 85 oranında ve S-varfarinin (CYP2C9 substratı) EAA değeri % 46 oranında azalmıştır. Apalutamit, CYP2C8 substratına maruziyette klinik olarak anlamlı değişikliklere neden olmamıştır. ERLEADA'nın esas olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçlar (örn. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 tarafından metabolize edilen ilaçlar (örn. diazepam, omeprazol) veya CYP2C9 tarafından metabolize edilen ilaçlar (örn. varfarin, fenitoin) ile birlikte kullanımı bu ilaçlara maruziyeti azaltabilir. Mümkün olduğunda bu ilaçların değiştirilmesi önerilir veya ilaca devam edilmesi durumunda etkililik kaybı değerlendirilmelidir. Varfarinle birlikte verilmesi durumunda, ERLEADA tedavisi boyunca INR izlenmelidir.

CYP3A4'ün apalutamit ile indüksiyonu, UDP-glukuronozil transferazın (UGT) da nükleer pregnan X reseptörünün (PXR) aktivasyonu aracılığıyla indüklenebileceğini ileri sürmektedir. ERLEADA'nın UGT substratları olan ilaçlarla (örn., levotiroksin, valproik asit) birlikte uygulanması, bu ilaçlara maruziyeti azaltabilir. UGT substratları ERLEADA ile birlikte uygulandığında, substrat etkililik kaybı için değerlendirme yapılmalıdır. Optimum plazma konsantrasyonlarını korumak için substrat doz ayarlaması gerekebilir.

İlaç taşıyıcıları
Apalutamidin P-glikoprotein (P-gp), meme kanseri direnç proteini (BCRP) ve organik anyon taşıyıcı polipeptid 1B1'in (OATP1B1) zayıf indükleyicisi olduğu klinik olarak gösterilmiştir. Kokteyl yaklaşımı kullanılarak gerçekleştirilen ilaç-ilaç etkileşimi çalışması, apalutamidin duyarlı taşıyıcı substratlarının tek oral dozlarıyla birlikte uygulanması sonucunda feksofenadinin (P-gp substratı) EAA değeri % 30 oranında ve rosuvastatinin (BCRP/OATP1B1 substratı) EAA değeri % 41 oranında azalmış fakat C_{maks} üzerinde bir etki görülmemiştir. ERLEADA'nın P-gp substratları (örn. kolşisin, dabigatran eteksilat, digoksin), BCRP veya OATP1B1 substratları (örn. lapatinib, metotreksat, rosuvastatin, repaglinid) ile eşzamanlı kullanımı, bu ilaçlara maruziyeti azaltabilir. P-gp, BCRP veya OATP1B1 substratlarının ERLEADA ile birlikte uygulanması gerekiyorsa dikkatli olunmalı ve ilaca devam edilmesi durumunda etkililik kaybı değerlendirilmelidir. Ayrıca, optimum plazma konsantrasyonlarını korumak için doz ayarı gerekli olabilir.

İn vitro verilere göre, organik katyon taşıyıcısı 2 (OCT2), organik anyon taşıyıcısı 3 (OAT3) ve çoklu ilaç ve toksik bileşen ekstrüzyon (MATE) taşıyıcısının apalutamit ve N-desmetil metaboliti tarafından inhibisyonu ekarte edilemez. Organik anyon taşıyıcısı 1'in (OAT1) in vitro inhibisyonu gözlenmemiştir.

GnRH analoğu:
Löprolid asetat (bir GnRH analoğu) alan mHDPK hastalarında, apalutamit ile birlikte uygulama, löprolidin kararlı durum maruziyeti üzerinde belirgin bir etkiye sahip değildir.

QT aralığını uzatan tıbbi ürünler
Androjen deprivasyon tedavisi QT aralığını uzatabileceğinden, ERLEADA'nın QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle veya Torsades de pointes'e neden olabilecek sınıf IA (örn., kinidin, disofiramid) veya sınıf III (örn., amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmik ilaçlar, metadon, moksifloksasin, antipsikotik ilaçlar, vb. ile birlikte kullanımı dikkatlice değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X
Apalutamit gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
ERLEADA gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda kontrendikedir. ERLEADA'nın hamilelikte kullanımı üzerine herhangi bir insan verisi bulunmamaktadır ve bu tıbbi ürün çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanıma yönelik değildir.
Apalutamit ya da metabolitlerinin semene geçip geçmediği bilinmemektedir. ERLEADA gelişmekte olan fetüse zararlı olabilir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadınla cinsel ilişkiye giren hastaların ERLEADA ile tedavi sırasında ve son ERLEADA dozundan sonra 3 ay süreyle yüksek etkili bir doğum kontrol yöntemine ek olarak kondom kullanması gerekir.

Gebelik dönemi
ERLEADA kadınlarda kullanıma yönelik değildir. ERLEADA gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.3) kontrendikedir. Etki mekanizmasına bağlı olarak ERLEADA, gebelik sırasında uygulandığında fetüse zarar verebilir. Gebelik sırasında ERLEADA kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. ERLEADA ile hayvan üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Laktasyon dönemi
ERLEADA kadınlarda kullanıma yönelik değildir. Apalutamidin/metabolitlerinin insan sütüyle atılıp, atılmadığı bilinmemektedir. Anne sütü alan çocuk için risk göz ardı edilemez. ERLEADA laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Fertilite
Hayvan çalışmaları, ERLEADA'nın çocuk sahibi olma potansiyeli olan erkeklerde üreme yeteneğini bozabileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ERLEADA, araç ve makine kullanımı üzerinde etkili değildir veya göz ardı edilebilir ölçüde etkilidir. Ancak, ERLEADA alan hastalarda nöbetler bildirilmiştir. Araç ve makine kullanma konusundaki risk hakkında hastalara bilgi verilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
En yaygın advers reaksiyonlar bitkinlik (% 26), cilt döküntüsü (% 26 herhangi bir dereceden ve % 6 Derece 3 veya 4), hipertansiyon (% 22), sıcak basması (% 18), artralji (% 17), diyare (% 16), düşme (% 13) ve kilo kaybıdır (% 13). Diğer önemli advers reaksiyonlar arasında fraktür (% 11) ve hipotiroidizm (% 8) yer alır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi
Klinik çalışmalarda gözlenen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir. Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).
Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 1: Klinik çalışmalarda saptanan advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	**Advers etki ve sıklığı**
Endokrin hastalıkları	yaygın: hipotiroidizm[a]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	çok yaygın: iştah azalması
	yaygın: hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi
Sinir sistemi hastalıkları	yaygın: disguzi
	yaygın olmayan: nöbet[b] (bkz. Bölüm 4.4)
Kardiyak hastalıklar	yaygın: iskemik kalp hastalığı[c]
	bilinmiyor: QT uzaması (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)
Vasküler hastalıklar	çok yaygın: sıcak basması, hipertansiyon
Gastrointestinal hastalıklar	çok yaygın: diyare
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	çok yaygın: cilt döküntüsü[d]
	yaygın: prurit
	bilinmiyor: toksik epidermal nekroliz[e]
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	çok yaygın: kırık[f], artralji
	yaygın: kas spazmı
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	çok yaygın: bitkinlik
Araştırmalar	çok yaygın: kilo kaybı
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar	çok yaygın: düşme

[a] Hipotiroidizm, kandaki tiroid uyarıcı hormon düzeyinde artış, tiroksin düzeyinde azalma, otoimmün tiroidit, serbest tiroksin düzeyinde azalma, triiyodotironin düzeyinde azalmayı içerir.
[b] Dilin ısırılmasını içerir.
[c] Anjina pektoris, unstabil anjina, miyokard enfarktüsü, akut miyokard enfarktüsü, koroner arter tıkanıklığı, koroner arter darlığı, akut koroner sendromu, arteriyoskleroz koroner arter, anormal kardiyak stres testi, troponin artışı, miyokardiyal iskemiyi içerir.
[d] Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması başlığı altındaki cilt döküntüsüne bakınız.
[e] Pazarlama sonrası advers reaksiyon
[f] Kaburga fraktürü, lomber vertebral fraktür, spinal bası fraktürü, spinal fraktür, ayak fraktürü, kalça fraktürü, humerus fraktürü, torasik vertebral fraktür, üst ekstremite fraktürü, sakrum

fraktürü, el fraktürü, pubis fraktürü, asetabulum fraktürü, ayak bileği fraktürü, bası fraktürü, kostal kıkırdak fraktürü, yüz kemiği fraktürü, alt ekstremite fraktürü, osteoporotik fraktür, el bileği fraktürü, avulsiyon fraktürü, fibula fraktürü, koksiks fraktürü, pelvis fraktürü, radyus fraktürü, sternum fraktürü, stres fraktürü, travma fraktürü, servikal vertebral fraktür, femur boyun fraktürü ve tibia fraktürünü içerir. Aşağıdaki bölüme bakınız.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması
Cilt döküntüsü
Apalutamit ile ilişkili cilt döküntüsü, en yaygın olarak maküler veya makülopapüler olarak tanımlandı. Cilt döküntüsü; döküntü, makulo-papüler döküntü, yaygın döküntü, ürtiker, pruritik döküntü, maküler döküntü, konjunktivit, eritema multiforme, papüler döküntü, deride pullaşma, genital döküntü, eritematöz döküntü, stomatit, ilaç erüpsiyonu, ağız yaraları, püstüler döküntü, blister, papül, pemfigoid, cilt erozyonu, dermatit ve veziküler döküntüyü içermiştir. Cilt döküntüsü advers reaksiyonları, apalutamit ile tedavi edilen hastaların % 26'sında bildirilmiştir. Derece 3 cilt döküntüleri (vücut yüzey alanının [VYA] > % 30'unu kapsar), apalutamit tedavisi alan hastaların % 6'sında bildirilmiştir.

Cilt döküntüsünün başlangıcına kadar geçen medyan gün sayısı 83'tür. Hastaların % 78'inde cilt döküntüsü düzelmesine kadar geçen medyan süre 78 gün olmuştur. Kullanılan tıbbi ürünler topikal kortikosteroidleri, sistemik kortikosteroidleri ve oral antihistaminikleri içermiş ve hastaların % 19'una sistemik kortikosteroidler verilmiştir. Cilt döküntüsü meydana gelen hastaların % 28'inde doz kesilmiş ve % 14'ünde doz azaltılmıştır (bkz. Bölüm 4.2). Cilt döküntüsü, dozu kesilen hastaların % 59'unda tekrar meydana gelmiştir. Cilt döküntüsü, bu yan etkiyi yaşayan hastaların % 7'sinde apalutamit tedavisinin sonlandırılmasına neden olmuştur.

Düşme ve fraktürler
ARN-509-003 Çalışmasında, fraktür apalutamit ile tedavi edilen hastaların % 11,7'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 6,5'inde rapor edilmiştir. Her iki tedavi grubundaki hastaların yarısı, fraktür olayından önceki 7 gün içinde düşme olayı yaşamıştır. Düşme, apalutamit ile tedavi edilen hastaların % 15,6'sında ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 9,0'ında rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

İskemik kalp hastalığı
nmKDPK hastalarının yer aldığı randomize çalışmada (SPARTAN), iskemik kalp hastalığı apalutamit ile tedavi edilen hastaların % 4'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 3'ünde meydana gelmiştir. SPARTAN çalışması genelinde, apalutamit ile tedavi edilen 6 hasta (% 0,5) ve plasebo ile tedavi edilen 2 hasta (% 0,2) iskemik kalp hastalığından ölmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Hipotiroidizm
Hipotiroidizm, her 4 ayda bir yapılan tiroid uyarıcı hormon (TSH) değerlendirmelerine göre apalutamit ile tedavi edilen hastaların % 8'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 2,0'ında rapor edilmiştir. Derece 3 veya Derece 4 advers olaylar görülmemiştir. Hipotiroidizm, apalutamit kolundaki tiroid replasman tedavisi almakta olan hastaların % 30'unda ve plasebo kolundaki hastaların % 3'ünde meydana gelmiştir. Tiroid replasman tedavisi almayan hastalarda ise hipotiroidizm, apalutamit ile tedavi edilen hastaların % 7'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 2'sinde meydana gelmiştir. Klinik olarak endike olduğunda tiroid replasman tedavisine başlanmalı ya da dozu ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Apalutamit doz aşımı için bilinen spesifik bir antidot mevcut değildir. Doz aşımı durumunda, ERLEADA tedavisi durdurulmalı ve klinik toksisite azalıncaya veya ortadan kalkıncaya dek genel destekleyici tedbirler alınmalıdır. Doz aşımı durumunda advers reaksiyonlar gözlenmemiş olup bu tür reaksiyonların Bölüm 4.8'de listelenen advers reaksiyonlara benzemesi beklenmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Endokrin tedavi, anti-androjenler
ATC kodu: L02BB05

Etki mekanizması
Apalutamit, doğrudan Androjen Reseptörünün (AR) ligand bağlanma bölgesine bağlanan, oral yoldan uygulanan seçici bir AR inhibitörüdür. Apalutamit AR nükleer translokasyonunu önler, DNA bağlanmasını inhibe eder, AR aracılı transkripsiyonu engeller ve androjen reseptör agonist aktivitesinden yoksundur. Apalutamit tedavisi tümör hücrelerinin çoğalmasını azaltıp apoptozu artırarak, güçlü antitümör aktiviteye yol açar. Majör bir metaboliti olan N-desmetil apalutamit, apalutamidin in vitro aktivitesinin üçte birini sergiler.

Kardiyak elektrofizyoloji
Günde 1 kez alınan 240 mg apalutamidin QTc aralığına etkisi, KDPK'li 45 hastada açık etiketli, kontrolsüz, çok merkezli, tek kollu özel QT çalışmasında değerlendirildi. Kararlı durumda, başlangıçtan itibaren maksimum ortalama QTcF değişikliği 12,4 ms idi (2 taraflı % 90 üst GA: 16,0 ms). Bir maruz kalma-QT analizi, apalutamit ve aktif metaboliti için konsantrasyona bağlı QTcF artışı gösterdi.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Apalutamidin etkililik ve güvenliliği, randomize, plasebo kontrollü Faz 3 çalışmada belirlenmiştir [ARN-509-003 (nmKDPK)].

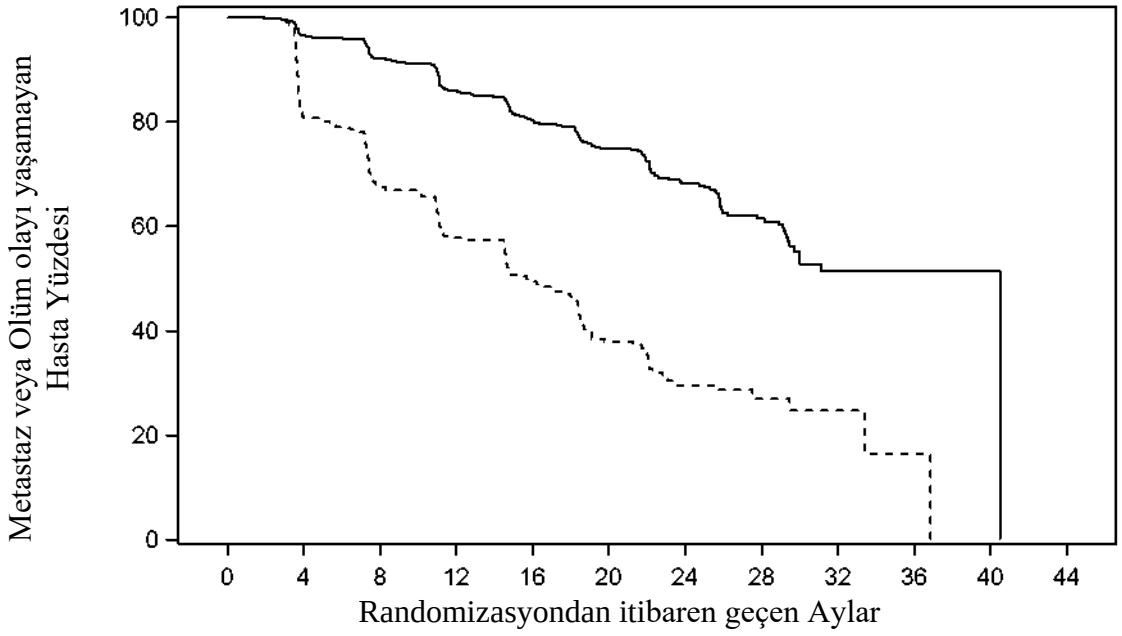
SPARTAN: Metastatik Olmayan Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (nmKDPK)
Çok merkezli, çift kör klinik çalışmada (ARN-509-003 Çalışması) toplam 1207 NM-KDPK hastası, androjen deprivasyon tedavisi (ADT) (tıbbi kastrasyon veya geçirilmiş cerrahi kastrasyon) ile kombine olarak günde bir kez 240 mg oral apalutamit veya ADT ile kombine olarak plasebo alacak şekilde 2:1 oranında randomize edildi. Kayıtlanan hastalarda Prostat Spesifik Antijen (PSA) İkiye Katlanma Zamanı (PSADT) ≤10 ay olup bu hastalar olası metastatik hastalık ve prostat kanserine bağlı ölüm için yüksek risk altında kabul edilmekteydi. Cerrahi kastrasyon geçirmemiş tüm hastalara çalışma boyunca sürekli olarak ADT verildi. PSA sonuçları körleştirildi ve tedavinin sonlandırılması için kullanılmadı. İki koldan birine randomize edilen hastalar, körleştirilmiş merkezi görüntüleme incelemesi (BICR) tarafından tanımlanan

hastalık progresyonuna, yeni tedavi başlangıcına, kabul edilemez toksisiteye veya çalışmadan çıkmaya kadar tedaviye devam edecekti.

Aşağıdaki hasta demografik ve başlangıç hastalık özellikleri tedavi kolları arasında dengelendi. Medyan yaş 74 yıldı (aralık: 48-97) ve hastaların % 26'sı 80 yaş ve üzeriydi. Irk dağılımı % 66 beyaz, % 5,6 siyah, % 12 asyalı ve % 0,2 diğer şeklindeydi. Her iki tedavi kolundaki hastaların % 77'si daha önce prostat cerrahisi geçirmiş veya prostat radyoterapisi almıştı. Hastaların çoğunluğunun Gleason skoru 7 veya daha yüksekti (% 81). Hastaların % 15'inde çalışmaya girişte <2 cm pelvik lenf nodları mevcuttu. Hastaların % 73'ü daha önce birinci jenerasyon anti-androjen ile tedavi; % 69'u bikalutamid ve % 10'u flutamid almıştı. Kayıtlanan tüm hastaların körleştirilmiş merkezi görüntüleme incelemesiyle metastatik olmadığı doğrulanmış olup çalışma girişinde Doğu Ortak Onkoloji Grubu Performans Durumu (ECOG PS) skoru 0 veya 1'di.

Metastazsız sağkalım (MFS); randomizasyondan, BICR ile doğrulanan kemik veya yumuşak doku uzak metastazının ilk belirtisinin görüldüğü zamana veya herhangi bir nedene bağlı ölüm olayına (hangisi önce meydana gelirse) kadar geçen süre olarak tanımlanan primer sonlanım noktasıydı. ERLEADA tedavisiyle MFS'de anlamlı düzelme sağlandı. ERLEADA, uzak metastaz veya ölüm için bağıl riski plaseboya kıyasla % 70 oranında azalttı (HR_0,30; % 95 GA: 0,24, 0,36; p <0,0001). ERLEADA için medyan MFS 41 ay iken plasebo için 16 aydı (bkz. Şekil 3. ERLEADA ile MFS'de tutarlı iyileşme, yaş, ırk, dünyanın farklı coğrafyaları, nodal durum, önceki hormonal tedavi sayısı, bazal PSA, PSA iki katına çıkma süresi, bazal ECOG durumu ve kemik koruyucu ajanların kullanımı dahil, önceden belirlenmiş tüm alt gruplar için gözlendi.).

Şekil 3: ARN-509-003 Çalışmasında Kaplan-Meier metastazsız sağkalım (MFS) eğrisi



Risk altındaki hastalar												
Plasebo	401	299	229	160	104	62	36	15	7	1	0	0
Apalutamit	806	727	671	531	412	293	189	105	39	18	3	0

Plasebo Apalutamit

ERLEADA ve ADT ile tedavi edilen hastalar, tek başına ADT ile tedavi edilen hastalara kıyasla aşağıdaki sekonder sonlanım noktaları için anlamlı düzelme göstermiştir (HR=0,28; % 95 GA: 0,23, 0,34; p<0,0001), progresyonsuz sağkalım (PFS) (HR=0,30; % 95 GA: 0,25, 0,36; p<0,0001); semptomatik progresyona kadar geçen süre (HR=0,45; % 95 GA: 0,32, 0,63; p<0,0001) ve genel sağkalım eğilimi (OS) (HR=0,70; % 95 GA: 0,47, 1,04; p=0,0742).

Semptomatik ilerlemeye kadar geçen süre, randomizasyondan iskeletle ilişkili bir olayın gelişmesine, yeni bir sistemik anti-kanser tedavisinin başlatılmasını gerektiren ağrı/semptomlar veya radyasyon/cerrahi gerektiren lokal-bölgesel tümör ilerlemesine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Toplam olay sayısı az iken, iki kol arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yeterince fazlaydı. Apalutamit kolunda 64 (% 7,9) hasta, plasebo kolundaki 63 (% 16) hasta ile karşılaştırıldığında, önceden belirlenmiş O'Brien'ı karşılayan 0,447 (% 95 GA: 0,315, 0,634) risk oranı ile semptomatik ilerleme geliştirmiştir. Fleming tipi etkililik sınırı için anlamlılık sınırı, p <0,00008. Semptomatik ilerlemenin medyan süresine her iki tedavi grubunda da ulaşılmadı.

Apalutamit kolunda 62 (% 7,7) hastaya kıyasla plasebo kolunda 42 (% 10,5) hasta öldü. Plasebo kolundaki 39,03 aya kıyasla apalutamit kolunda medyan sağkalıma ulaşılamadı [% 95 GA (39,03, NE)]. Önceden belirlenmiş ara analizde, genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşılmadı.

Progresyon sonrası sağkalım (ilk ardışık tedaviden sonra hastalık progresyonuna veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanan PFS-2), ERLEADA ile tedavi edilen hastalar için plasebo ile tedavi edilenlere göre daha uzundu (HR = 0,489; % 95 GA: 0,361, 0,662; p<0,0001).
ADT artı ERLEADA ile tedavi edilen hastalar ile plasebo artı ADT ile tedavi edilen hastalar arasında Kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirilmesi-Prostat (FACT-P) anketinin başlangıca göre değişim analizinde toplam skor ya da alt ölçeklerin herhangi birinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler görülmedi.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyonda prostat kanseri görülmediğinden ERLEADA'nın pediyatrik hastalarda kullanımı bulunmamaktadır. ERLEADA'ya ait pediatrik popülasyonda klinik etkililik ve güvenlilik verisi yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Günde tek doz ile tekrarlayan kullanımı takiben apalutamit maruziyeti (C_{maks} ve konsantrasyon eğrisi altındaki alan [EAA]) 30 ila 480 mg doz aralığında dozla orantılı bir şekilde artmıştır. Günde bir kez 240 mg doz uygulandıktan sonra, apalutamit kararlı durumuna 4 hafta sonra ulaşılmış ve ortalama birikim oranı tek dozun yaklaşık 5 katı olmuştur. Kararlı durumda, apalutamit için ortalama (% CV) C_{maks} değeri 6 µg/mL (% 28) ve EAA değeri 100 µg.sa/mL (% 32) olmuştur. Apalutamit plazma konsantrasyonlarındaki günlük dalgalanmalar düşük olup ortalama vadi-tepe noktası oranı 1,63'tür. Tekrarlı dozlama ile olasılıkla apalutamidin kendi metabolizmasını indüklemesi sebebiyle görünür klirenste (CL/F) artış gözlenmiştir.

Kararlı durumda, majör aktif metabolit olan N-desmetil apalutamit için ortalama (% CV) C_{maks} değeri 5,9 µg/mL (% 18) ve EAA değeri 124 µg.sa/mL (% 19) olmuştur. N-desmetil apalutamit, ortalama 1,27'lik vadi-tepe noktası oranıyla kararlı durumda düz bir konsantrasyon-zaman profili ile karakterize edilmiştir. Tekrarlı doz uygulamasından sonra N-desmetil apalutamit için ortalama (% CV) EAA metabolit/ana ilaç oranı yaklaşık 1,3'tü (% 21). Sistemik maruziyet, bağıl

potens ve farmakokinetik özellikler temel alındığında, N-desmetil apalutamidin, apalutamidin klinik aktivitesine katkıda bulunmuş olması olasıdır.

Emilim:
Oral uygulamadan sonra pik plazma konsantrasyonuna ulaşmak için geçen medyan süre (t_{maks}) 2 saatti (aralık: 1 ila 5 saat). Ortalama mutlak oral biyoyararlanım yaklaşık % 100 olup apalutamidin oral uygulamadan sonra tamamen emildiği gösterilmiştir.

Apalutamit açlık koşullarında ve yüksek yağ içerikli bir öğünden sonra sağlıklı gönüllülere uygulandığında, C_{maks} ve EAA değerlerinde klinik olarak anlamlı değişiklikler meydana gelmemiştir. T_{maks}'a ulaşmak için geçen medyan süre yemekle birlikte yaklaşık 2 saat gecikmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Apalutamit ilgili fizyolojik pH koşulunda iyonlaşamaz, bu nedenle asit düşürücü ajanların (örn., proton pompası inhibitörü, H_2-reseptör antagonisti, antasit gibi) apalutamidin çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını etkilemesi beklenmemektedir.

Apalutamit ve N-desmetil metaboliti in vitro P-gp substratlarıdır. Apalutamit oral uygulamayı takiben tamamen emildiğinden, P-gp apalutamidin emilimini sınırlamamakta ve bu nedenle P-gp inhibisyonu veya indüksiyonunun apalutamidin biyoyararlanımını etkilemesi beklenmemektedir.

Dağılım:
Apalutamidin kararlı durumda ortalama görünür dağılım hacmi yaklaşık 276 L'dir. Apalutamidin dağılım hacmi toplam vücut suyu hacminden daha büyük olup, kapsamlı ekstravasküler dağılım olduğuna işaret eder.

Apalutamit ve N-desmetil apalutamit, konsantrasyondan bağımsız olarak başta serum albümin olmak üzere plazma proteinlerine sırasıyla % 96 ve % 95 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:
^{14}C-işaretli apalutamit 240 mg tek oral doz uygulaması sonrasında, apalutamit, aktif metaboliti N-desmetil apalutamit ve bir inaktif karboksilik asit metaboliti plazmadaki ^{14}C-radyoaktivitesinin büyük bir bölümünden sorumlu olup, toplam ^{14}C-EAA'nın sırasıyla % 45, % 44 ve % 3'ünü temsil etmekteydi.

Apalutamidin başlıca eliminasyon yolu metabolizmadır. Esas olarak CYP2C8 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilerek N-desmetil apalutamidi oluşturur. Apalutamit ve N-desmetil apalutamit, karboksilesteraz tarafından daha fazla metabolize edilerek inaktif karboksilik asit metaboliti oluşturulur. CYP2C8 ve CYP3A4'ün apalutamit metabolizmasına katkısının tek dozdan sonra sırasıyla % 58 ve % 13 olduğu, fakat kararlı durumda apalutamidin tekrarlayan dozlarında CYP3A4 indüksiyonuna bağlı olarak değiştiği tahmin edilmektedir.

Eliminasyon:
Genel olarak metabolit formundaki apalutamit esas olarak idrarla atılır. Radyoaktif işaretli apalutamidin tek oral uygulaması sonrasında, radyoaktivitenin % 89'u dozdan 70 gün sonrasına kadar: % 65'i idrarda (dozun % 1,2'si değişmemiş apalutamit ve % 2,7'si N-desmetil apalutamit olarak) ve % 24'ü feçeste (dozun % 1,5'i değişmemiş apalutamit ve % 2'si N-desmetil apalutamit olarak) bulunmuştur.

Tek dozlamadan sonra apalutamidin görünür oral klirensi (CL/F) 1,3 L/sa olup, günde bir kez dozlamadan sonra kararlı durumda 2,0 L/sa'e yükselmiştir. Apalutamidin hastalarda ortalama etkili yarılanma ömrü kararlı durumda yaklaşık 3 gündür.

İn vitro veriler, apalutamit ve N-desmetil metabolitinin BCRP, OATP1B1 veya OATP1B3 substratları olmadığını göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar:
Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, yaş, ırk ve diğer dış faktörlerin apalutamidin farmakokinetiği üzerindeki etkileri aşağıda özetlenmiştir.

Böbrek yetmezliği
Apalutamit için özel bir böbrek yetmezliği çalışması yürütülmemiştir. Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) olan hastalar ve sağlıklı gönüllülerde yapılan klinik çalışmaların verileri kullanılarak gerçekleştirilen popülasyon farmakokinetik analizine göre, önceden var olan hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] 30 ila 89 mL/dak/1,73 m^2; N=585) olan hastalarda, başlangıçta normal böbrek fonksiyonuna (eGFR ≥ 90 mL/dak/1,73 m^2; N=372) sahip gönüllülere kıyasla sistemik apalutamit maruziyetinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığının (eGFR ≤29 mL/dak/1,73 m^2) potansiyel etkisi, yeterli veri olmaması sebebiyle belirlenmemiştir.
Karaciğer yetmezliği
Özel bir karaciğer yetmezliği çalışmasında, normal karaciğer fonksiyonuna sahip sağlıklı kontrollere (N=8) kıyasla başlangıçta hafif karaciğer yetmezliği (N=8, Child-Pugh Sınıf A, ortalama skor = 5,3) veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği (N=8, Child-Pugh Sınıf B, ortalama skor = 7,6) olan hastalarda, apalutamit ve N-desmetil apalutamidin sistemik maruziyeti karşılaştırılmıştır. Tek oral 240 mg apalutamit dozu uygulandıktan sonra, hafif yetmezliği olan hastalarda apalutamit için EAA ve C_{maks} değerlerinin geometrik ortalama oranı (GMR) sırasıyla % 95 ve % 102 olup orta derecede yetmezliği olan hastalarda apalutamidin EAA ve C_{maks} değerleri için GMR sırasıyla % 113 ve % 104 olarak bulunmuştur. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalar için apalutamit ile ilgili klinik ve farmakokinetik veriler mevcut değildir.

Etnik köken ve ırk
Popülasyon farmakokinetik analizine göre, Beyaz (Kafkas, Hispanik veya Latin; N=761), Siyah (Afrika kökenli veya Afrikalı Amerikalı; N=71), Asya (Japon olmayan; N=58) ve Japon (N=58) ırkları arasında apalutamit farmakokinetiği bakımından klinik olarak anlamlı farklılıklar görülmemiştir.

Yaş
Popülasyon farmakokinetik analizleri yaşın (aralık: 18 ila 94 yaş) apalutamit farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Apalutamit, standart bir *in vitro* ve *in vivo* test bataryasında genotoksisite sergilememiştir. Apalutamidin karsinojenik potansiyelinin değerlendirildiği uzun süreli hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Apalutamidin farmakolojik aktivitesiyle tutarlı olan tekrarlı doz toksikoloji çalışmalarının bulgularına göre erkek fertilitesinin apalutamit tedavisinden etkilenme olasılığı bulunmaktadır. Erkek sıçanlar ve köpeklerde yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, EEA değerine göre insan maruziyetine yaklaşık olarak eşit olan maruziyetlere karşılık gelen dozlarda üreme sisteminde atrofi, aspermi/hipospermi, dejenerasyon ve/veya hiperplazi ya da hipertrofi gözlenmiştir.

Erkek sıçanlarda yapılan bir fertilite çalışmasında, EEA değerine göre insan maruziyetine yaklaşık olarak eşit olan maruziyetlere karşılık gelen dozlarda 4 hafta dozlama sonrasında ikincil eşey bezleri ve epididim ağırlıklarında meydana gelen azalmayla birlikte sperm konsantrasyonu ve motilitesi, çiftleşme ve fertilite oranlarında azalma (tedavi edilmemiş dişilerle çiftleşme sonrasında) gözlenmiştir. Erkek sıçanlar üzerindeki etkiler, son apalutamit uygulamasından 8 hafta sonra düzelmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet
Kolloidal anhidröz silika
Kroskarmelloz sodyum
Hipromelloz asetat süksinat
Magnezyum stearat
Mikrokristalin selüloz
Mikrokristalin selüloz (silislenmiş)

Film kaplaması
Siyah demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)
Makrogol
Polivinil alkol (kısmen hidrolize)
Talk
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Nemden korumak için, orijinal ambalajında saklayınız. 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Polipropilen (PP) çocuk emniyetli kapaklı beyaz opak yüksek yoğunluklu polipropilen (HDPE) şişe. Her şişe 120 film kaplı tablet ve toplam 6 g nem çekici içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir. Bu tıbbi ürün akuatik ortam için bir risk oluşturabilir (bkz. Bölüm 5.3).

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul
Tel: 0 216 538 20 00
Faks: 0 216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

2021/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.03.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

30.03.2021