1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Erleada 240 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 240 mg apalutamidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Niebiesko-szare do szarych, owalne tabletki powlekane (o długości 21 mm i szerokości 10 mm) z wytłoczonym z jednej strony napisem ”E240”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Erleada jest wskazany:
- u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*, *nmCRPC*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (patrz punkt 5.1).
- u dorosłych mężczyzn w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami, wrażliwego na hormony (ang. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, *mHSPC*) w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. *Androgen Deprivation Therapy*, *ADT*) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie apalutamidem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 240 mg (jedna tabletka 240 mg) doustnie w jednorazowej dawce dobowej.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRHa).

W razie pominięcia przyjęcia dawki, należy przyjąć ją tak szybko jak to możliwe tego samego dnia i powrócić do zwykłego schematu następnego dnia. Nie należy przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥3. lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać czasowo stosowanie produktu, lecz nie odstawiać trwale terapii aż do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 1. lub wyjściowego stopnia, następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, w zmniejszonej dawce (180 mg lub 120 mg). Najczęstsze działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdyż nie badano apalutamidu w tej populacji (patrz punkt 5.2). Jeśli rozpoczęto leczenie, należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8 i zmniejszyć dawkę, zgodnie z punktem 4.2 Dawkowanie i sposób podawania.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z wyjściowo lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio, klasa A lub B wg skali Child-Pugh).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) zalecana dawka wynosi 120 mg (dwie tabletki po 60 mg), podawana doustnie raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Brak odpowiedniego zastosowania apalutamidu u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.
Tabletkę należy połknąć w całości aby zapewnić przyjęcie pełnej zamierzonej dawki. Tabletki nie należy kruszyć ani dzielić. Tabletkę można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

Przyjmowanie produktu Erleada z niegazowanym napojem lub miękkim pokarmem

W przypadku pacjentów, którzy nie mogą połknąć tabletki w całości, produkt Erleada można rozproszyć w wodzie niegazowanej, a następnie wymieszać z jednym z następujących napojów niegazowanych lub miękkich pokarmów - sokiem pomarańczowym, zieloną herbatą, musem jabłkowym, jogurtem pitnym lub dodatkową porcją wody w następujący sposób:

1. Umieścić całą tabletkę Erleada 240 mg w kubku. Nie należy kruszyć ani dzielić tabletki.
2. Dodać około 10 ml (2 łyżeczki) wody niegazowanej, aby upewnić się, że tabletka znajduje się całkowicie w wodzie.
3. Odczekać 2 minuty, aż tabletka rozpadnie się, a następnie wymieszać mieszaninę.
4. Dodać 30 ml (6 łyżeczek lub 2 łyżki stołowe) jednego z następujących niegazowanych napojów lub miękkich pokarmów: sok pomarańczowy, zielona herbata, mus jabłkowy, jogurt pitny lub dodatkowa porcja wody i wymieszać mieszaninę.
5. Natychmiast połknąć mieszaninę.
6. Przepłukać kubek taką ilością wody, aby mieć pewność, że cała dawka została przyjęta i natychmiast wypić.
7. Nie należy zachowywać mieszaniny produktu leczniczego z pokarmem do późniejszego użycia.

Podawanie przez sondę nosowo-żołądkową

Tabletka Erleada 240 mg może być również podawana przez sondę do karmienia nosowo-żołądkowego (sonda NG) o średnicy 8 French lub większej w następujący sposób:
1. Umieścić całą tabletkę Erleada 240 mg w cylindrze strzykawki (użyć strzykawki o pojemności co najmniej 20 ml) i wciągnąć do strzykawki 10 ml niegazowanej wody.
2. Odczekać 10 minut, a następnie energicznie wstrząsnąć w celu całkowitego rozproszenia zawartości.
3. Podać natychmiast przez sondę żywieniową NG.
4. Ponownie napełnić strzykawkę wodą niegazowaną i podać. Powtarzać czynność do momentu, gdy w strzykawce lub w sondzie żywieniowej nie będzie żadnej pozostałości po tabletce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Napady drgawkowe

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Erleada u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub innymi czynnikami predysponującymi, w tym między innymi: pierwotnym uszkodzeniem mózgu, niedawno (w ciągu roku) przebytym udarem, pierwotnymi nowotworami mózgu lub przerzutami do mózgu. W razie wystąpienia drgawek u pacjenta podczas leczenia produktem leczniczym Erleada należy trwale odstawić leczenie. Ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może zwiększać się u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy.

W dwóch randomizowanych badaniach (SPARTAN i TITAN), drgawki wystąpiły u 0,6% pacjentów otrzymujących apalutamid i u 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. Z badań tych wykluczono pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub z czynnikami predysponującymi do drgawek.

Brak danych klinicznych dotyczących wznowienia podawania produktu leczniczego Erleada u pacjentów, u których wystąpiły napady drgawkowe.

Upadki i złamania

U pacjentów otrzymujących apalutamid występowały upadki i złamania (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Erleada należy ocenić u pacjentów ryzyko złamań i upadków, a także kontynuować obserwację i postępować zgodnie z ustalonymi wytycznymi leczenia i rozważyć zastosowanie środków wzmacniających kości.

Choroba niedokrwienna serca i niedokrwienne zaburzenia naczyniowe mózgu

Choroba niedokrwienna serca i niedokrwienne zaburzenia naczyniowe mózgu, w tym zdarzenia prowadzące do śmierci, wystąpiły u pacjentów leczonych apalutamidem (patrz punkt 4.8). Większość pacjentów miała czynniki ryzyka sercowego/choroby niedokrwiennej naczyń mózgowych. Należy obserwować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby niedokrwiennej serca i niedokrwiennych zaburzeń naczyniowych mózgu. Postępowanie z czynnikami ryzyka, takimi jak nadciśnienie, cukrzyca lub dyslipidemia, powinno być optymalizowane zgodnie ze standardem opieki.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Apalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5). Wprowadzając leczenie apalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. Na ogół należy unikać stosowania apalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub transporterów (patrz punkt 4.5), jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania apalutamidu z warfaryną i lekami przeciwzakrzepowymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Erleada jest stosowany jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi metabolizowanymi przy udziale CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (ang. *International Normalized Ratio*, INR) (patrz punkt 4.5).

Istniejące choroby układu krążenia

Z badań klinicznych wyłączono pacjentów z istotną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową w ostatnich 6 miesiącach, w tym: ciężką lub niestabilną dusznicą, zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, tętniczymi lub żylnymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi (np. zatorowością płucną, incydentem mózgowo-naczyniowym, w tym przemijającym napadem niedokrwiennym) lub istotnymi klinicznie arytmiami komorowymi. Dlatego nie ustalono bezpieczeństwa stosowania apalutamidu u tych pacjentów. Przepisując produkt leczniczy Erleada, należy obserwować pacjentów z istotną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową pod kątem czynników ryzyka, takich jak: hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia lub innych chorób sercowo-metabolicznych (patrz punkt 4.8). Po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Erleada należy, w razie potrzeby, leczyć te stany zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi leczenia.

Leczenie deprywacją androgenową może wydłużać odstęp QT

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5), przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Erleada należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *Torsade de Pointes.*

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs)

W związku z leczeniem produktem Erleada odnotowano doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu, o występowaniu ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs), w tym reakcji na lek z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) oraz zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznej nekrolizy naskórka (ang. *Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis,* SJS/TEN), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych, sugerujących DRESS lub SJS/TEN. W przypadku zaobserwowania takich objawów, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy Erleada, a pacjenci powinni niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Nie wolno wznawiać stosowania produktu Erleada u pacjentów, u których wystąpił DRESS lub SJS/TEN podczas stosowania produktu Erleada w jakimkolwiek czasie i należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *Interstitial Lung Disease,* ILD)

U pacjentów leczonych apalutamidem obserwowano przypadki ILD, w tym przypadki zakończone

zgonem. W przypadku ostrego wystąpienia i (lub) niewyjaśnionego pogorszenia objawów płucnych, leczenie apalutamidem należy przerwać do czasu przeprowadzenia dalszych badań tych objawów. W przypadku rozpoznania ILD należy przerwać stosowanie apalutamidu i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 240 mg (1 tabletka), to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Eliminacja apalutamidu i tworzenie jego czynnego metabolitu, N-demetyloapalutamidu, zachodzą przy udziale zarówno CYP2C8 jak i CYP3A4 w podobnym stopniu w stanie równowagi dynamicznej. Nie są spodziewane istotne klinicznie zmiany w ich całkowitej ekspozycji jako następstwa interakcji lekowych z inhibitorami lub induktorami CYP2C8 lub CYP3A4. Apalutamid jest induktorem enzymów i transporterów i może prowadzić do zwiększenia eliminacji wielu często stosowanych produktów leczniczych.

Wpływ innych produktów leczniczych na ekspozycję na apalutamid

Produkty lecznicze hamujące CYP2C8

CYP2C8 odgrywa ważną rolę w eliminacji apalutamidu i tworzeniu jego aktywnego metabolitu. W badaniu interakcji lekowych, zaobserwowano zmniejszenie C_{max} apalutamidu o 21%, podczas gdy AUC zwiększyło się o 68% po jednoczesnym podaniu apalutamidu w pojedynczej dawce 240 mg z gemfibrozylem (silnym inhibitorem CYP2C8). Dla czynnych frakcji (suma działania apalutamidu i czynnego metabolitu o skorygowanej aktywności) C_{max} zmniejszyło się o 21%, podczas gdy AUC zwiększyło się o 45%. Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej, gdy produkt leczniczy Erleada jest podawany jednocześnie z silnym inhibitorem CYP2C8 (np. gemfibrozyl, klopidogrel), jednakże należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Erleada na podstawie tolerancji (patrz punkt 4.2). Nie oczekuje się, by łagodne lub umiarkowane inhibitory CYP2C8 wpływały na ekspozycję na apalutamid.

Produkty lecznicze hamujące CYP3A4

CYP3A4 odgrywa ważną rolę w eliminacji apalutamidu i tworzeniu jego aktywnego metabolitu. W badaniu interakcji lekowych zaobserwowano zmniejszenie C_{max} apalutamidu o 22%, podczas gdy AUC było podobne po jednoczesnym podaniu produktu leczniczego Erleada w pojedynczej dawce 240 mg z itrakonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4). Dla czynnych frakcji (suma działania apalutamidu i czynnego metabolitu o skorygowanej aktywności) C_{max} zmniejszyło się o 22%, podczas gdy AUC pozostało na podobnym poziomie. Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej, gdy produkt leczniczy Erleada jest podawany jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A4 (np. ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna), jednak należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Erleada na podstawie tolerancji (patrz punkt 4.2). Nie oczekuje się, by łagodne lub umiarkowane inhibitory CYP3A4 wpływały na ekspozycję na apalutamid.

Produkty lecznicze indukujące CYP3A4 i CYP2C8

Nie badano wpływu induktorów CYP3A4 lub CYP2C8 na farmakokinetykę apalutamidu w warunkach *in vivo*. Na podstawie wyników badań interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub silnymi inhibitorami CYP2C8, nie należy spodziewać się, by induktory CYP3A4 lub CYP2C8 miały znaczący klinicznie wpływ na farmakokinetykę apalutamidu i czynnych frakcji, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Erleada oraz induktorów CYP3A4 lub CYP2C8.

Wpływ apalutamidu na ekspozycję na inne produkty lecznicze

Apalutamid jest silnym induktorem enzymów i zwiększa syntezę wielu enzymów i nośników; dlatego spodziewane są interakcje z wieloma powszechnie stosowanymi produktami leczniczymi, które są substratami tych enzymów lub nośnikami. Zmniejszenie ich stężenia w osoczu może być znaczące i prowadzić do braku lub zmniejszenia ich klinicznego działania. Istnieje również ryzyko zwiększenia tworzenia się czynnych metabolitów.

Enzymy metabolizujące leki

Badania *in vivo* wykazały, że apalutamid i N-demetyloapalutamid są umiarkowanymi do silnych induktorami CYP3A4 i CYP2B6, umiarkowanymi inhibitorami CYP2B6 i CYP2C8 i słabymi inhibitorami CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Apalutamid i N-demetyloapalutamid nie wpływają w stężeniach terapeutycznych na CYP1A2 i CYP2D6. Nie badano wpływu apalutamidu na substraty CYP2B6 w warunkach *in vivo* i wpływ ten jest obecnie nieznany. Gdy substraty CYP2B6 (np. efawirenz) są podawane z produktem leczniczym Erleada, należy obserwować pacjentów pod kątem działań niepożądanych i utraty skuteczności substratu i może być konieczna modyfikacja dawki substratu, by utrzymać optymalne stężenia w osoczu.

U ludzi apalutamid jest silnym induktorem CYP3A4 i CYP2C19 i słabym induktorem CYP2C9. W badaniu interakcji z zastosowaniem podejścia opartego na koktajlu (ang. *cocktail approach*), jednoczesne podawanie apalutamidu z pojedynczymi doustnymi dawkami wrażliwych substratów CYP skutkowało zmniejszeniem o 92% AUC midazolamu (substrat CYP3A4), zmniejszeniem o 85% AUC omeprazolu (substrat CYP2C19) i zmniejszeniem o 46% AUC S-warfaryny (substrat CYP2C9). Apalutamid nie powodował znaczących klinicznie zmian ekspozycji na substrat CYP2C8. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Erleada z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przy udziale CYP3A4 (np. darunawir, felodypina, midazolam, symwastatyna), CYP2C19 (np. diazepam, omeprazol) lub CYP2C9 (np. warfaryna, fenytoina) może skutkować mniejszą ekspozycją na te produkty lecznicze. W razie możliwości zalecana jest substytucja tych produktów leczniczych lub ocena utraty skuteczności, gdy kontynuowane jest stosowanie produktu leczniczego. Należy badać INR podczas podawania warfaryny w trakcie leczenia produktem Erleada.

Indukowanie CYP3A4 przez apalutamid sugeruje, że może także być indukowana UDP-glukuronozylotransferaza (UGT) poprzez aktywację jądrowego receptora pregnanu X (ang. *nuclear pregnane receptor,* PXR). Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Erleada z produktami leczniczymi będącymi substratami UGT (np. lewotyroksyna, kwas walproinowy) może skutkować mniejszą ekspozycją na te produkty lecznicze. Gdy substraty UGT są podawane z produktem leczniczym Erleada, należy obserwować pacjentów pod kątem utraty skuteczności substratu i może być konieczna modyfikacja dawki substratu, by utrzymać optymalne stężenia w osoczu.

Transportery leków

Wykazano w warunkach klinicznych, że apalutamid jest słabym induktorem glikoproteiny P (P-gp), białka oporności raka piersi (*ang. breast cancer resistance protein, BCRP*) i polipeptydu 1B1 nośnika anionów organicznych (*ang. organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1*). W badaniu interakcji z zastosowaniem podejścia opartego na koktajlu (ang. *cocktail approach*) wykazano, że jednoczesne podawanie apalutamidu z pojedynczymi doustnymi dawkami wrażliwych substratów nośników skutkowało zmniejszeniem o 30% AUC feksofenadyny (P-gp) i zmniejszeniem o 41% AUC rozuwastatyny (substrat BCRP/OATP1B1), lecz nie miało wpływu na C_{max}. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Erleada z produktami leczniczymi będącymi substratami P-gp (np. kolchicyna, eteksylan dabigatranu, digoksyna), BCRP lub OATP1B1 (np. lapatynib, metotreksat, rozuwastatyna, repaglinid) może skutkować mniejszą ekspozycją na te produkty lecznicze. Gdy substraty P-gp, BCRP lub OATP1B1 są podawane z produktem leczniczym Erleada, należy obserwować pacjentów pod kątem utraty skuteczności substratu i może być konieczna modyfikacja dawki substratu, by utrzymać optymalne stężenia w osoczu.

Na podstawie badań *in vitro* nie można wykluczyć, że apalutamid i jego N-demetylowy metabolit hamuje aktywność nośnika kationów organicznych 2 (*ang. organic cation transporter 2*, OCT2) i nośnika anionów organicznych 3 (*ang. organic anion transporter 3,* OAT3) oraz białek MATE (*ang. multidrug and toxin extrusions*). Nie stwierdzono w warunkach *in vitro* hamowania nośnika anionów organicznych 1 (OAT1).

Analog GnRH

U pacjentów z mHSPC otrzymujących octan leuprolidu (analog GnRH), jednoczesne podawanie z apalutamidem nie miało widocznego wpływu na ekspozycję na leuprolid w stanie stacjonarnym.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych apalutamidem stwierdzono fałszywie podwyższone wyniki stężenia digoksyny w osoczu w badaniu immunologicznym z wykorzystaniem mikrocząstek chemiluminescencyjnych (*ang. chemiluminescent microparticle immunoassay,* CMIA), niezależnie od tego, czy pacjenci ci byli jednocześnie leczeni digoksyną. W związku z tym wyniki stężenia digoksyny w osoczu, uzyskane metodą CMIA, należy interpretować z ostrożnością i potwierdzić za pomocą innego rodzaju badania przed podjęciem jakichkolwiek działań dotyczących dawkowania digoksyny.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Ponieważ leczenie deprywacją androgenową może wydłużać odstęp QT, należy starannie ocenić jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Erleada z produktami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT lub z produktami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu Torsade de Pointes, należącymi do klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid) przeciwarytmicznych produktów leczniczych, metadonem, moksyfloksacyną, lekami przeciwpsychotycznymi (np. haloperydol) itp. (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzano tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie wiadomo, czy apalutamid lub jego metabolity są obecne w nasieniu. Produkt leczniczy Erleada może działać szkodliwie na rozwijający się płód. Jeżeli pacjent, w czasie leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Erleada, podejmuje stosunki seksualne z kobietą w wieku rozrodczym, musi stosować prezerwatywę oraz inną skuteczną metodę antykoncepcji.

Ciąża

Produkt leczniczy Erleada jest przeciwwskazany u kobiet, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.3). Na podstawie badania reprodukcji u zwierząt i jego mechanizmu działania, produkt leczniczy Erleada może działać szkodliwie na płód i powodować utratę ciąży, gdy jest podawany kobiecie w ciąży. Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Erleada u kobiet w ciąży nie są dostępne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy apalutamid lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować produktu leczniczego Erleada w czasie karmienia piersią.

Płodność

Na podstawie badań u zwierząt stwierdzono, że, produkt leczniczy Erleada może zmniejszać potencjał rozrodczy u mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Erleada nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże zgłaszano drgawki u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Erleada. Pacjentów należy uprzedzić o ryzyku związanym z prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zmęczenie (26%), wysypka (26% każdego stopnia i 6% stopnia 3. lub 4.), nadciśnienie (22%), uderzenia gorąca (18%), ból stawów (17%), biegunka (16%), upadki (13%) i zmniejszenie masy ciała (13%). Inne ważne działania niepożądane obejmują złamania (11%), zmniejszone łaknienie (11%), i niedoczynność tarczycy (8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej zamieszczono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu wg częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane i częstość**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często: neutropenia
	nieznana: agranulocytoza
Zaburzenia endokrynologiczne	często: niedoczynność tarczycy[a]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często: zmniejszony apetyt
	często: hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia
Zaburzenia układu nerwowego	często: zaburzenia smaku, niedokrwienne zaburzenia naczyniowe mózgu[b]
	niezbyt często: drgawki[c] (patrz punkt 4.4), zespół niespokojnych nóg
Zaburzenia serca	często: choroba niedokrwienna serca[d]
	nieznana: wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często: uderzenia gorąca, nadciśnienie
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej śródpiersia	nieznana: śródmiąższowa choroba płuc[e]
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często: biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często: wysypka[f]
	często: świąd, łysienie
	niezbyt często: wykwit liszajowaty
	nieznana: reakcja na lek z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)[e] zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka (SJS/TEN)[e]

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często: złamania[g], ból stawów
	często: skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: zmęczenie
Badania dodatkowe	bardzo często: zmniejszenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	bardzo często: upadki

[a] Obejmuje niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny we krwi, zmniejszone stężenie tyroksyny, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny, zmniejszone stężenie trójjodotyroniny

[b] Obejmuje przemijający atak niedokrwienny, incydent naczyniowo-mózgowy, zaburzenie naczyń mózgowych, udar niedokrwienny, miażdżycę tętnic szyjnych, zwężenie tętnicy szyjnej, niedowład połowiczy, zawał lakunarny, udar lakunarny, zakrzepowy zawał mózgu, encefalopatię naczyniową, zawał móżdżku, zawał mózgu i niedokrwienie mózgu

[c] Obejmuje gryzienie języka

[d] Obejmuje dusznicę bolesną, niestabilną dusznicę bolesną, zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego, niedrożność tętnicy wieńcowej, zwężenie tętnicy wieńcowej, ostry zespół wieńcowy, miażdżycę tętnic wieńcowych, nieprawidłowy test wysiłkowy serca, zwiększenie stężenia troponiny, niedokrwienie mięśnia sercowego

[e] Patrz punkt 4.4

[f] Patrz „Wysypka” w akapicie „Opis wybranych działań niepożądanych”

[g] Obejmuje złamanie żebra, złamanie kręgu lędźwiowego, złamanie kompresyjne kręgosłupa, złamanie kręgosłupa, złamanie kości stopy, złamanie biodra, złamanie kości ramiennej, złamanie kręgu piersiowego, złamanie górnej kończyny, złamanie kości krzyżowej, złamanie kości dłoni, złamanie kości łonowej, złamanie panewki, złamanie kostki, złamanie kompresyjne, pękanie chrząstki żebrowej, złamanie kości twarzy, złamanie kończyny dolnej, złamanie osteoporotyczne, złamanie nadgarstka, złamanie awulsyjne, złamanie kości strzałkowej, złamanie kości ogonowej, złamanie miednicy, złamanie kości promieniowej, złamanie mostka, złamanie przeciążeniowe, złamanie urazowe, złamanie kręgu szyjnego, złamanie szyjki kości udowej, złamanie piszczeli. Zobacz poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

Wysypka skórna związana z apalutamidem była najczęściej opisywana jako plamista lub plamisto-grudkowa. Wysypka obejmowała wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę uogólnioną, pokrzywkę, wysypkę świądową, wysypkę plamistą, zapalenie spojówek, rumień wielopostaciowy, wysypkę grudkową, złuszczanie skóry, wysypkę na narządach płciowych, wysypkę rumieniową, zapalenie jamy ustnej, wysypkę polekową, owrzodzenie jamy ustnej, wysypkę krostkową, pęcherze, grudki, pemfigoid, nadżerki skóry, zapalenie skóry i wysypkę pęcherzykową. Działania niepożądane w postaci wysypki skórnej zgłaszano u 26% pacjentów leczonych apalutamidem. Wysypki skórne stopnia 3. (zdefiniowane jako pokrycie > 30% powierzchni ciała [BSA]) zgłaszano podczas leczenia apalutamidem u 6% pacjentów.

Mediana dni do wystąpienia wysypki skórnej wynosiła 83 dni. U siedemdziesięciu ośmiu procent pacjentów wysypka ustąpiła z medianą 78 dni. Stosowane produkty lecznicze obejmowały miejscowe kortykosteroidy, doustne leki przeciwhistaminowe, a 19% pacjentów otrzymywało kortykosteroidy podawane układowo. Wśród pacjentów z wysypką skórną przerwa w dawkowaniu wystąpiła u 28% pacjentów, a zmniejszenie dawki u 14% (patrz punkt 4.2). Wysypka skórna wystąpiła ponownie u 59% pacjentów, którzy mieli przerwę w leczeniu. Wysypka skórna doprowadziła do przerwania leczenia apalutamidem u 7% pacjentów, u których wystąpiła wysypka skórna.

Upadki i złamania

W badaniu ARN-509-003 złamanie stwierdzono u 11,7% pacjentów leczonych apalutamidem i u 6,5% pacjentów otrzymujących placebo. Połowa pacjentów doświadczyła upadku w ciągu 7 dni przed wystąpieniem złamania w obu grupach terapeutycznych. Upadki odnotowano u 15,6% pacjentów leczonych apalutamidem w porównaniu do 9,0% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Choroba niedokrwienna serca i niedokrwienne zaburzenia naczyniowe mózgu

W randomizowanym badaniu (SPARTAN) u pacjentów z nmCRPC choroba niedokrwienna serca wystąpiła u 4% pacjentów leczonych apalutamidem i 3% pacjentów otrzymujących placebo. W randomizowanym badaniu (TITAN) u pacjentów z mHSPC choroba niedokrwienna serca wystąpiła u 4% pacjentów leczonych apalutamidem i 2% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach SPARTAN i TITAN 6 pacjentów (0,5%) leczonych apalutamidem i 2 pacjentów (0,2%) leczonych placebo zmarło z powodu choroby niedokrwiennej serca (patrz punkt 4.4).

W badaniu SPARTAN, z medianą ekspozycji 32,9 miesiąca dla apalutamidu i 11,5 miesięcy dla placebo, niedokrwienne zaburzenia naczyń mózgowych wystąpiły u 4% pacjentów leczonych apalutamidem i u 1% pacjentów leczonych placebo (patrz powyżej). W badaniu TITAN niedokrwienne zaburzenia naczyń mózgowych wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów w grupie apalutamidu (1,5%) i w grupie placebo (1,5%). W badaniach SPARTAN i TITAN 2 pacjentów (0,2%) leczonych apalutamidem zmarło z powodu niedokrwiennych zaburzeń naczyń mózgowych wobec braku zgonów z tego powodu w grupie pacjentów otrzymujących placebo. (patrz punkt 4.4).

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy zgłaszano u 8% pacjentów leczonych apalutamidem i 2% pacjentów otrzymujących placebo w oparciu o oceny stężenia tyreotropiny (TSH) co 4 miesiące. Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. Niedoczynność tarczycy występowała u 30% pacjentów już otrzymujących terapię zastępczą hormonów tarczycy w ramieniu apalutamidu i u 3% pacjentów w grupie placebo. U pacjentów nie otrzymujących terapii zastępczej tarczycy, niedoczynność tarczycy wystąpiła u 7% pacjentów leczonych apalutamidem i u 2% pacjentów otrzymujących placebo. Gdy jest to wskazane klinicznie należy rozpocząć terapię zastępczą tarczycy lub dostosować dawkę (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznego antidotum na przedawkowanie apalutamidu. W razie przedawkowania, należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego Erleada, zastosować ogólne działania wspomagające, aż do zmniejszenia lub ustąpienia toksyczności klinicznej. Działania niepożądane w przypadku przedawkowania nie zostały jeszcze stwierdzone; oczekuje się, że takie reakcje będą przypominać działania niepożądane wymienione w punkcie 4.8.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: terapia hormonalna, kod ATC: L02BB05

Mechanizm działania

Apalutamid jest podawanym doustnie, selektywnym inhibitorem receptora androgenowego (AR), który wiąże się bezpośrednio z domeną wiążącą ligand AR. Apalutamid zapobiega translokacji kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego, hamuje wiązanie z DNA, hamuje transkrypcję zależną od AR i nie wykazuje aktywności agonistycznej wobec receptora androgenowego. Leczenie apalutamidem zmniejsza proliferację komórek nowotworowych i nasila apoptozę, prowadząc do silnej aktywności przeciwnowotworowej. Główny metabolit, N-demetyloapalutamid, wykazywał w warunkach *in vitro* jedną trzecią aktywności apalutamidu.

Zmniejszenie stężenia antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (PSA)

Apalutamid w dawce 240 mg na dobę w skojarzeniu z ADT u pacjentów z mHSPC (w badaniu TITAN) zmniejszył stężenie PSA do nieoznaczalnego poziomu (<0,2 ng/ml) w dowolnym momencie u 68% pacjentów w porównaniu z 32% pacjentów przyjmujących samą ADT. Mediana czasu do osiągnięcia nieoznaczalnego stężenia PSA u pacjentów otrzymujących apalutamid w skojarzeniu z ADT wynosiła 1,9 miesiąca. Apalutamid w skojarzeniu z ADT spowodował zmniejszenie stężenia PSA o ≥ 50% w dowolnym momencie w stosunku do wartości wyjściowej u 90% pacjentów w porównaniu z 55% pacjentów przyjmujących samą ADT.

Apalutamid w dawce 240 mg na dobę w skojarzeniu z ADT u pacjentów z nmCRPC (w badaniu SPARTAN) zmniejszył stężenie PSA do nieoznaczalnego poziomu (<0,2 ng/ml) w dowolnym momencie u 38% pacjentów w porównaniu z żadnymi pacjentami (0%) przyjmującymi samą ADT. Mediana czasu do osiągnięcia nieoznaczalnego stężenia PSA u pacjentów otrzymujących apalutamid w skojarzeniu z ADT wynosiła 2,8 miesiąca. Apalutamid w skojarzeniu z ADT spowodował zmniejszenie stężenia PSA o ≥ 50% w dowolnym momencie w stosunku do wartości wyjściowej u 90% pacjentów w porównaniu z 2,2% pacjentów przyjmujących samą ADT.

Elektrofizjologia serca

Wpływ apalutamidu w dawce 240 mg raz na dobę na odstęp QTc oceniano w otwartym, niekontrolowanym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu poświęconym QT u 45 pacjentów z CRPC. W stanie stacjonarnym maksymalna średnia zmiana QTcF w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 12,4 ms (2-stronny 90% górny przedział ufności: 16,0 ms). Analiza ekspozycja-QT sugeruje, zależne od stężenia, zwiększenie QTcF dla apalutamidu i jego czynnego metabolitu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo apalutamidu ustalono w dwóch randomizowanych badaniach 3. fazy kontrolowanych placebo, badaniu ARN-509-003 (nmCRPC) i 56021927PCR3002 (mHSPC).

Badanie TITAN: Rak gruczołu krokowego wrażliwy na hormony, z przerzutami (mHSPC)

TITAN to randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielonarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne, w którym 1 052 pacjentów z mHSPC zrandomizowano (1:1), aby otrzymywali doustnie apalutamid w dawce 240 mg raz na dobę (N = 525) lub placebo raz dziennie (N = 527). Wszyscy pacjenci musieli mieć co najmniej jeden przerzut do kości w badaniu obrazowym z użyciem Technetu^{99m}. Wykluczono pacjentów, jeśli miejsce przerzutów było ograniczone do węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych (np. wątroby lub płuc). Wszyscy pacjenci w badaniu TITAN otrzymywali jednocześnie analog GnRH lub wcześniej mieli obustronną orchiektomię. Około 11% pacjentów otrzymywało uprzednio leczenie docetakselem (maksymalnie 6 cykli, ostatnia dawka ≤ 2 miesiące przed randomizacją i utrzymana odpowiedź przed randomizacją). Kryteria wykluczenia obejmowały przerzuty do mózgu; wcześniejsze leczenie innymi antyandrogenami nowej generacji (np. enzalutamid), inhibitorami CYP17 (np. octan abirateronu), immunoterapię (np. sipuleucel-T), leczenie preparatami radiofarmaceutycznymi lub innymi metodami leczenia raka gruczołu krokowego; lub napady drgawkowe w wywiadzie lub stan, który może predysponować do drgawek. Pacjentów

stratyfikowano według wyniku Gleasona w momencie rozpoznania, wcześniejszego stosowania docetakselu i regionu świata. Do badania kwalifikowali się pacjenci z mHSPC o dużej i małej objętości. Choroba o dużej objętości była definiowana jako obecność przerzutów trzewnych i co najmniej 1 zmiana kostna lub co najmniej 4 zmiany kostne, z co najmniej 1 zmianą kostną poza kręgosłupem lub miednicą. Chorobę o małej objętości definiowano jako obecność zmian kostnych niespełniających definicji dużej objętości.

Następujące dane demograficzne pacjentów i wyjściowa charakterystyka choroby były zrównoważone między ramionami leczenia. Mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres 43–94), a 23% pacjentów miało 75 lat lub więcej. Rozkład wg rasy wynosił: 68% rasy kaukaskiej, 22% rasy azjatyckiej i 2% rasy czarnej. Sześćdziesiąt trzy procent (63%) pacjentów miało chorobę o dużej objętości, a 37% miało chorobę o małej objętości. Szesnaście procent (16%) pacjentów miało wcześniej operację, radioterapię gruczołu krokowego lub jedno i drugie. U większości pacjentów wynik Gleasona wynosił 7 lub więcej (92%). Sześćdziesiąt osiem procent (68%) pacjentów było wcześniej leczonych antyandrogenem pierwszej generacji w stanie bez przerzutów. Mimo, że kryteria oporności na kastrację nie zostały określone na początku, 94% pacjentów wykazało zmniejszenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) od rozpoczęcia terapii supresji androgenowej (ADT) do pierwszej dawki apalutamidu lub placebo. Wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego w grupie placebo, byli w stanie sprawności ECOG PS *(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)* wynoszącym 0 lub 1 w momencie włączenia do badania. Wśród pacjentów, którzy przerwali leczenie w ramach badania (N = 271 dla placebo i N = 170 dla produktu Erleada), najczęstszą przyczyną przerwania leczenia w obu ramionach była progresja choroby. Większy odsetek (73%) pacjentów otrzymujących placebo otrzymywał następnie leczenie przeciwnowotworowe w porównaniu do pacjentów leczonych produktem Erleada (54%).

Głównymi miernikami skuteczności badania były przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS). Wyniki skuteczności z badania TITAN zestawiono w tabeli 2 oraz na wykresach 1 i 2.

Tabela 2: Podsumowanie wyników skuteczności - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem mHSPC (TITAN)

Punkt końcowy	**Erleada N = 525**	**Placebo N = 527**
Przeżycie całkowite – analiza pierwotna[a]		
Zgony (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, miesiące (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,671 (0,507; 0,890)	
wartość p[c]	0,0053	
Przeżycie całkowite – aktualizacja[d]		
Zgony (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediana, miesiące (95% CI)	NE (NE; NE)	52 (42; NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,651 (0,534; 0,793)	
wartość p[c,e]	<0,0001	
Przeżycie wolne od progresji radiograficznej		
Progresja choroby lub zgon (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, miesiące (95% CI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,484 (0,391; 0,600)	
wartość p[c]	<0,0001	

[a] Jest oparte na wstępnie określonej analizie pośredniej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 22 miesiące.

[b] Współczynnik ryzyka pochodzi od modelu stratyfikowanego proporcjonalnego ryzyka. Współczynnik ryzyka < 1 wskazuje na korzyść aktywnego leczenia.

[c] Wartość p pochodzi z testu log-rank stratyfikowanego według wyniku Gleasona w momencie diagnozy (≤ 7 vs. > 7), regionu (NA/EU vs. inne kraje) i wcześniejszego stosowania docetakselu (tak vs. nie).

[d] Mediana czasu obserwacji 44 miesiące.

[e] Wartość p ma charakter nominalny, a nie jest wykorzystywana do formalnych badań statystycznych.

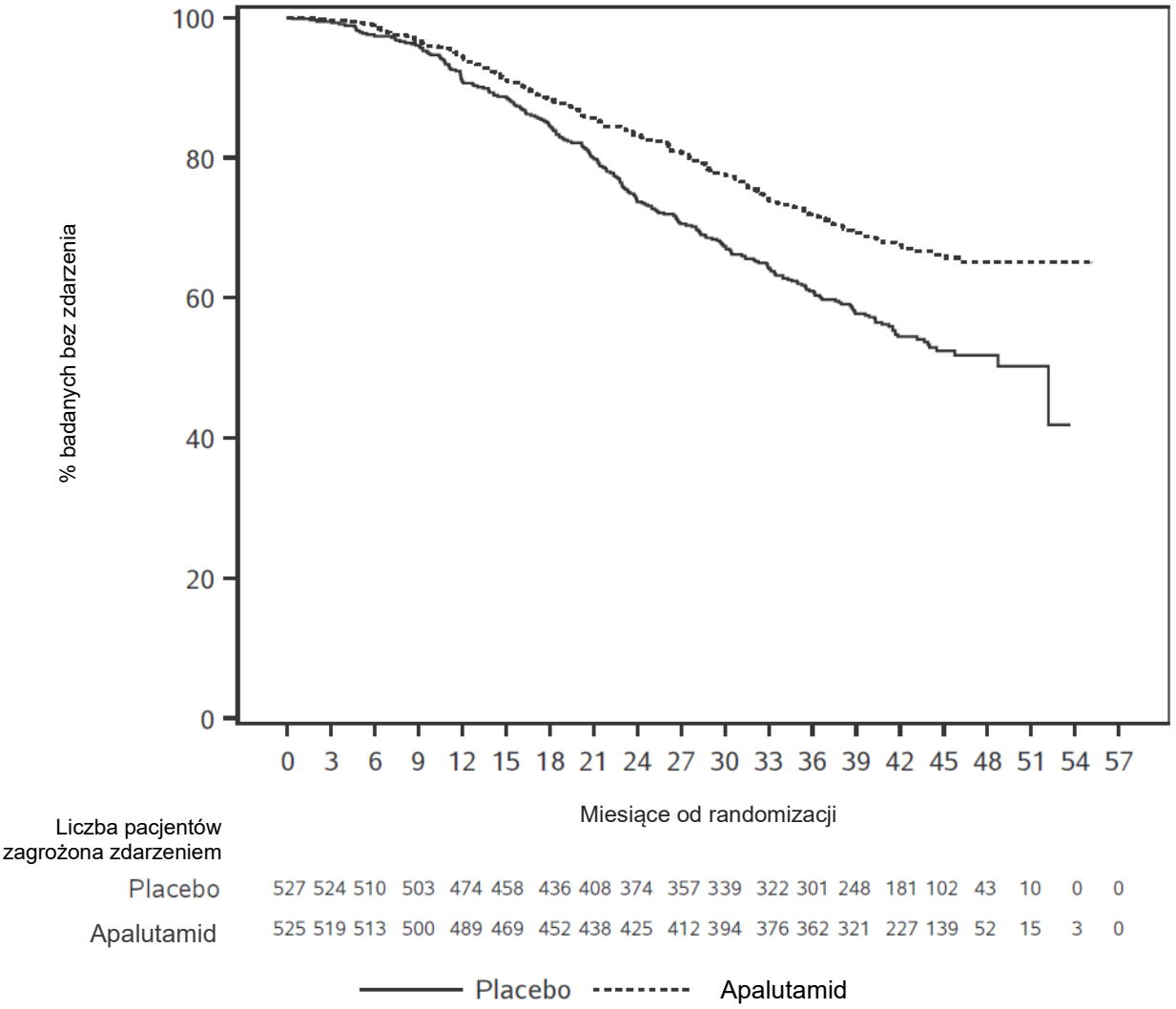
NE = nie do oszacowania

Wykazano statystycznie istotną poprawę OS i rPFS u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt Erleada w porównaniu z pacjentami zrandomizowanymi do grupy otrzymującej placebo w analizie pierwotnej. Uaktualnioną analizę OS przeprowadzono w momencie końcowej analizy badania, kiedy stwierdzono 405 zgonów przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 44 miesiące. Wyniki tej uaktualnionej analizy były zgodne z wynikami wstępnie określonej analizy pośredniej. Wykazano poprawę w zakresie OS, mimo, że 39% pacjentów w ramieniu placebo przeszło na leczenie produktem Erleada, z medianą leczenia wynoszącą 15 miesięcy po zamianie na produkt Erleada.

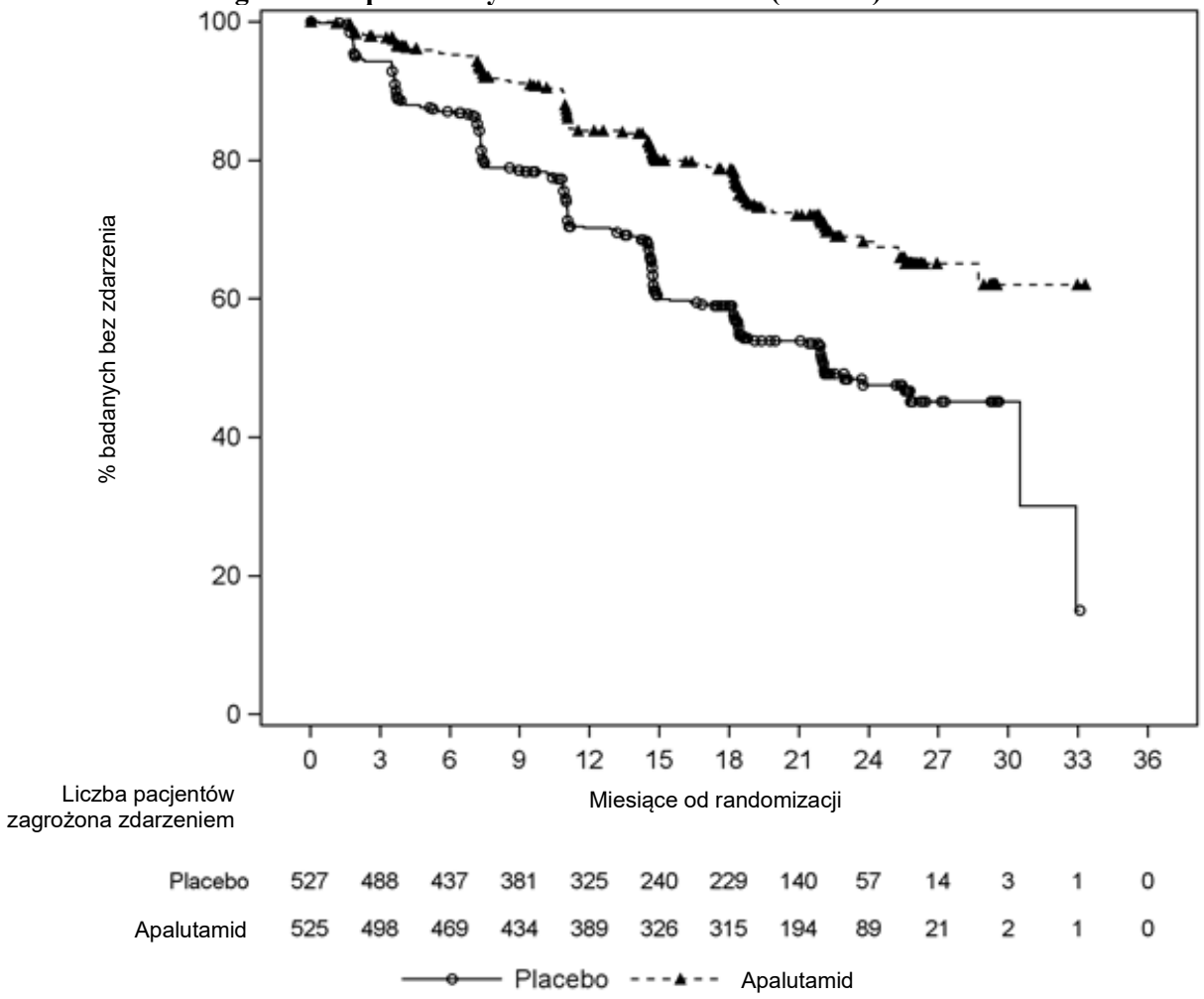
Stałą poprawę rPFS zaobserwowano w podgrupach pacjentów, w tym z chorobą o dużej lub małej objętości, stadium zaawansowania przerzutów w chwili rozpoznania (M0 lub M1), wcześniejszym stosowaniu docetakselu (tak lub nie), wieku (< 65, ≥ 65 lub ≥ 75 lat), wyjściowym poziomem PSA powyżej mediany (tak lub nie) i liczbą zmian kostnych (≤ 10 lub > 10).

Stałą poprawę OS obserwowano we wszystkich podgrupach pacjentów, w tym z chorobą o dużej lub małej objętości, stadium zaawansowania przerzutów w chwili rozpoznania (M0 lub M1) oraz punktacją w skali Gleasona w chwili rozpoznania (≤ 7 vs. > 7).

Wykres. 1: Wykres Kaplana-Meiera zaktualizowanej analizy całkowitego przeżycia (OS); Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem mHSPC (TITAN)



Wykres. 2: Wykres Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji radiograficznej (rPFS); Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem mHSPC (TITAN)



Leczenie produktem Erleada istotnie statystycznie opóźniło rozpoczęcie chemioterapii cytotoksycznej (HR = 0,391; CI = 0,274; 0,558; p < 0,0001), co spowodowało zmniejszenie ryzyka o 61% u pacjentów w ramieniu leczonym w porównaniu z ramieniem placebo.

Badanie SPARTAN: Rak gruczołu krokowego bez przerzutów, oporny na kastrację (nmCRPC)

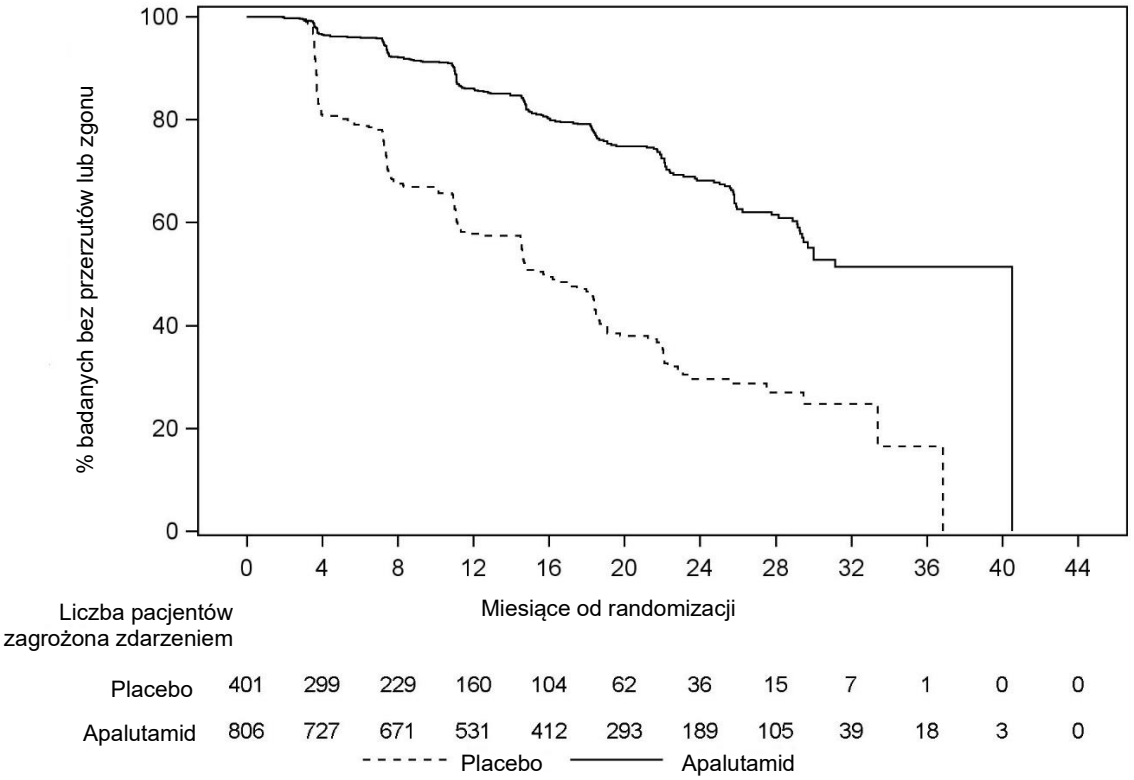
Łącznie 1 207 pacjentów z NM CRPC zostało zrandomizowanych w proporcji 2:1 do otrzymywania doustnie apalutamidu w dawce 240 mg raz na dobę w połączeniu z terapią deprywacji androgenowej (ADT) (kastracja medyczna lub wcześniejsza chirurgiczna kastracja) lub placebo z ADT w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym (badanie ARN-509-003). Osoby badane miały czas podwojenia stężenia swoistego antygenu sterczowego (*PSA doubling time – PSADT*) ≤ 10 miesięcy, co uważa się za wysokie ryzyko wystąpienia nieuchronnej choroby przerzutowej i zgonu z powodu raka gruczołu krokowego. Wszyscy badani, którzy nie zostali poddani kastracji chirurgicznej, otrzymywali ADT w sposób ciągły przez cały czas badania. Wyniki PSA zostały zaślepione i nie wykorzystywano ich do podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia. Pacjenci dobrani losowo do każdego ramienia kontynuowali leczenie aż do progresji choroby stwierdzonej w zaślepionym centralnym przeglądzie obrazowania (*ang. blinded central imaging review,* BICR), rozpoczęcia nowego leczenia, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania z badania.

Następujące dane demograficzne pacjentów i wyjściowa charakterystyka choroby były równoważne pomiędzy ramionami leczenia. Mediana wieku wynosiła 74 lata (zakres 48-97), a 26% pacjentów było w wieku 80 lat lub starszych. Rozkład wg rasy wynosił: 66% rasy kaukaskiej, 5,6% czarnej, 12% Azjatów i 0,2% innych. Siedemdziesiąt siedem procent (77%) osobników w obu ramionach leczenia miało wcześniej operację lub radioterapię gruczołu krokowego. Większość pacjentów miała wynik

Gleasona 7 lub więcej (81%). Piętnaście procent (15%) badanych miało węzły chłonne miednicy < 2 cm przy rozpoczęciu badania. Siedemdziesiąt trzy procent (73%) osób otrzymywało wcześniej leczenie anty-androgenem pierwszej generacji; 69% pacjentów otrzymywało bikalutamid, a 10% pacjentów otrzymywało flutamid. Wszyscy włączeni do badania mieli potwierdzony przez BICR brak przerzutów, a stan sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) wynosił 0 lub 1 na początku badania.

Przeżycie bez przerzutów (ang. *metastasis-free survival*, MFS) było głównym punktem końcowym, zdefiniowanym jako czas od randomizacji do czasu pierwszych dowodów potwierdzonych w BICR odległych przerzutów do kości lub tkanek miękkich lub śmierci z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze. Leczenie produktem Erleada istotnie poprawiło MFS. Produkt leczniczy Erleada zmniejszył względne ryzyko odległych przerzutów lub śmierci o 70% w porównaniu do placebo (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; p < 0,0001). Mediana MFS dla produktu leczniczego Erleada wynosiła 41 miesięcy a dla placebo 16 miesięcy (patrz wykres 3). Podczas stosowania produktu leczniczego Erleada obserwowano stałą poprawę MFS dla wszystkich wcześniej określonych podgrup, w tym wieku, rasy, regionu świata, stanu węzłów chłonnych, wcześniejszej liczby terapii hormonalnych, wyjściowego PSA, czasu podwojenia PSA, wyjściowego stanu ECOG i zastosowania leków przeciwdziałających utracie masy kostnej.

Wykres 3: Krzywa przeżycia bez przerzutów Kaplana Meiera (MFS) w badaniu ARN-509-003



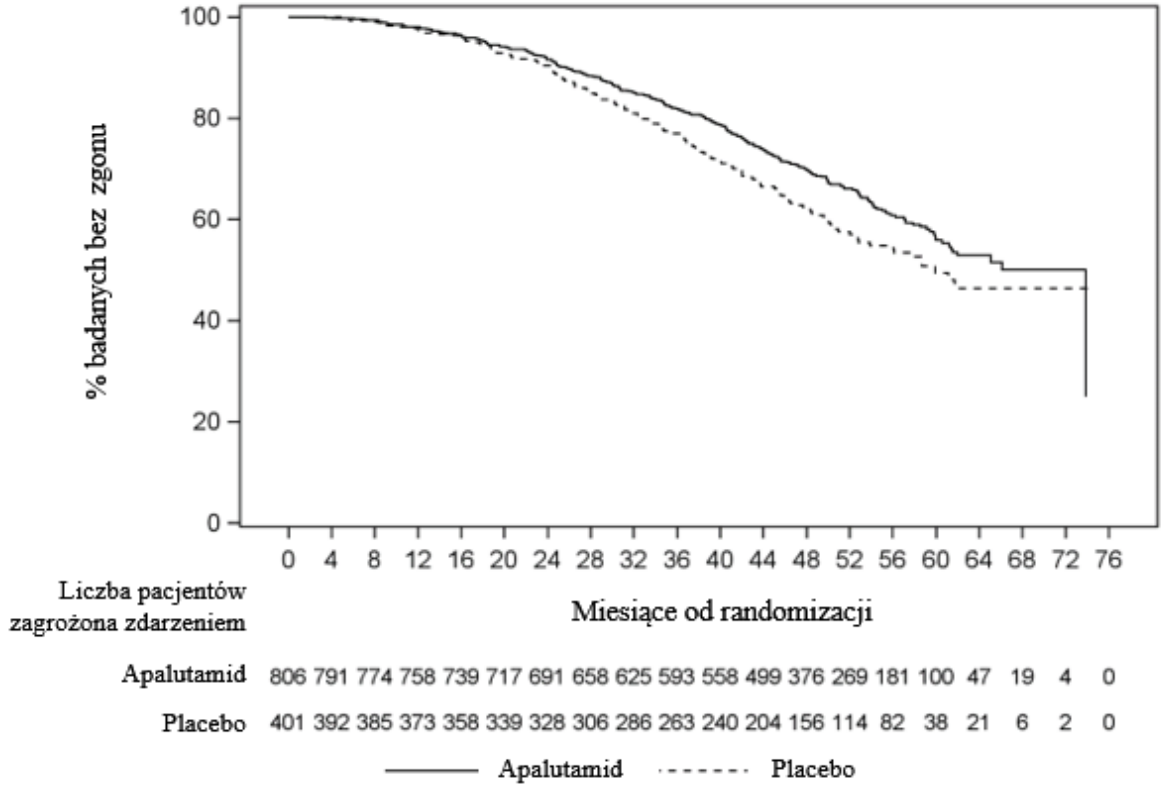
Uwzględniając wszystkie dane, pacjenci leczeni produktem Erleada i ADT wykazywali istotną poprawę w stosunku do osób leczonych samym ADT dla następujących drugorzędowych punktów końcowych: czasu do wystąpienia przerzutów (HR = 0,28, 95% CI: 0,23, 0,34, p < 0,0001), przeżycia bez progresji (PFS) (HR = 0,30; 95% CI: 0,25, 0,36; p < 0,0001); czasu do objawowej progresji (HR = 0,57; 95% CI: 0,44, 0,73; p < 0,0001); całkowitego przeżycia (OS) (HR = 0,78; 95% CI: 0,64, 0,96; p = 0,0161) i czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (HR = 0,63; 95% CI: 0,49, 0,81; p = 0,0002).

Czas do progresji objawowej określono jako czas od randomizacji do wystąpienia zdarzenia związanego z układem kostnym, bólu/objawów wymagających rozpoczęcia nowej układowej terapii przeciwnowotworowej lub miejscowej-regionalnej progresji nowotworu, wymagającej radioterapii/zabiegu operacyjnego. Podczas, gdy ogólna liczba zdarzeń była niewielka, różnica między dwoma ramionami była wystarczająco duża, aby osiągnąć istotność statystyczną. Leczenie produktem

Erleada zmniejszyło ryzyko progresji objawów o 43% w porównaniu z placebo (HR = 0,567; 95% CI: 0,443, 0,725; p < 0,0001). Mediana czasu do wystąpienia progresji objawowej nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup.

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 52,0 miesiące, wyniki wykazały, że leczenie produktem Erleada istotnie zmniejszyło ryzyko zgonu o 22% w porównaniu z placebo (HR = 0,784; 95% CI: 0,643, 0,956; 2-stronne p = 0,0161). Mediana OS wynosiła 73,9 miesiące w ramieniu z produktem Erleada i 59,9 miesięcy w ramieniu z placebo. Przekroczono wstępnie określoną granicę alfa (p ≤ 0,046) i osiągnięto istotność statystyczną. Wykazano tę poprawę, mimo, że 19% pacjentów w ramieniu placebo otrzymało produkt Erleada jako kolejną terapię.

Wykres 4: Krzywa Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia (OS) w badaniu ARN-509-003 w analizie końcowej



Leczenie produktem Erleada znacząco zmniejszyło ryzyko rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej o 37% w porównaniu z placebo (HR = 0,629; 95% CI: 0,489, 0,808; p = 0,0002), wykazując istotną statystycznie poprawę w przypadku produktu Erleada w porównaniu z placebo. Nie osiągnięto mediany czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej w żadnym z ramion leczenia.

PFS 2, zdefiniowany jako czas do zgonu lub progresji choroby na podstawie progresji PSA, radiograficznej lub objawowej lub po pierwszej kolejnej terapii, był dłuższy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Erleada w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Wyniki wykazały 44% zmniejszenie ryzyka PFS-2 w przypadku stosowania produktu Erleada w porównaniu z placebo (HR = 0,565, 95% CI: 0,471, 0,677; p < 0,0001).

Nie stwierdzono szkodliwego wpływu na ogólną jakość życia związaną ze zdrowiem po dodaniu produktu Erleada do ADT oraz zaobserwowano niewielką, ale nieistotną klinicznie różnicę w zmianie w stosunku do wartości wyjściowej na korzyść produktu Erleada w analizie całkowitego wyniku i podskal oceny czynnościowej terapii raka gruczołu krokowego (*ang. Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate, FACT-P*).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań apalutamidu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego (patrz punkt 4.2 informacja o stosowaniu u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wielokrotnym podawaniu w schemacie raz na dobę, ekspozycja apalutamidu (C_{max} i powierzchnia pod krzywą stężenia [AUC]) wzrastała proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 30 do 480 mg. Po podawaniu 240 mg raz na dobę, stan stacjonarny apalutamidu uzyskano po 4 tygodniach, a średni wskaźnik kumulacji był około 5-krotnie większy w stosunku do pojedynczej dawki. W stanie stacjonarnym średnie (CV%) wartości C_{max} i AUC dla apalutamidu wynosiły, odpowiednio, 6 µg/ml (28%) i 100 µg.h/ml (32%). Dobowe fluktuacje stężenia apalutamidu w osoczu były małe, a średni stosunek wartości szczytowej do minimalnej wynosił 1,63. Zaobserwowano zwiększenie klirensu pozornego (CL/F) przy wielokrotnym podawaniu, prawdopodobnie z powodu indukcji własnego metabolizmu apalutamidu.

W stanie stacjonarnym średnie (CV%) wartości C_{max} i AUC dla głównego czynnego metabolitu, N-demetyloapalutamidu, wynosiły, odpowiednio, 5,9 µg/ml (18%) i 124 µg.h/ml (19%). N-demetyloapalutamid charakteryzuje się płaskim profilem czasowym stężenia w stanie stacjonarnym ze średnim stosunkiem wartości szczytowej do minimalnej wynoszącym 1,27. Średni (CV%) stosunek AUC metabolitu/macierzystego leku dla N-demetyloapalutamidu po podaniu wielokrotnych dawek wynosił około 1,3 (21%). Na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej, względnej siły działania i właściwości farmakokinetycznych, N-demetyloapalutamid prawdopodobnie przyczynia się do klinicznej aktywności apalutamidu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) wynosiła 2 godziny (zakres: od 1 do 5 godzin). Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 100%, co wskazuje, że apalutamid jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym.

Podawanie apalutamidu zdrowym ochotnikom na czczo i z posiłkiem wysokotłuszczowym nie spowodowało klinicznie istotnych zmian C_{max} i AUC. Mediana czasu do osiągnięcia t_{max} była opóźniona o około 2 godziny po posiłku (patrz punkt 4.2).

Apalutamid nie ulega dysocjacji jonowej w odpowiednich warunkach fizjologicznego pH, dlatego też nie oczekuje się, że środki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego (np. inhibitor pompy protonowej, antagonista receptora H2, środek zobojętniający) będą miały wpływ na rozpuszczalność i biodostępność apalutamidu.

W warunkach *in vitro* apalutamid i jego N-demetylowy metabolit są substratami dla P-gp. Ponieważ apalutamid jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, P-gp nie ogranicza wchłaniania apalutamidu i dlatego nie oczekuje się, że hamowanie lub indukcja P-gp wpłynie na biodostępność apalutamidu.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym apalutamidu wynosi około 276 l. Objętość dystrybucji apalutamidu jest większa niż objętość całkowitej wody w organizmie, co wskazuje na intensywną dystrybucję pozanaczyniową.

Apalutamid i N-demetyloapalutamid wiążą się, odpowiednio, w 96% i 95% z białkami osocza i wiążą się głównie z albuminą surowicy bez zależności od stężenia.

Metabolizm

Po pojedynczym doustnym podaniu 240 mg apalutamidu znakowanego ^{14}C, apalutamid, czynny metabolit, N-demetyloapalutamid, i nieaktywny metabolit, kwas karboksylowy, stanowiły większość radioaktywności ^{14}C w osoczu, co stanowi, odpowiednio, 45%, 44% i 3% całkowitej AUC ^{14}C.

Metabolizm jest główną drogą eliminacji apalutamidu. Jest metabolizowany głównie przez CYP2C8 i CYP3A4 z wytworzeniem N-demetyloapalutamidu. Apalutamid i N-demetyloapalutamid są dalej metabolizowane do nieaktywnego metabolitu, kwasu karboksylowego, przez karboksyloesterazę. Udział CYP2C8 i CYP3A4 w metabolizmie apalutamidu szacuje się na 58% i 13% po podaniu pojedynczej dawki, ale oczekuje się, że poziom wpływu ulegnie zmianie w stanie stacjonarnym z powodu indukcji CYP3A4 przez apalutamid po powtórnej dawce.

Eliminacja

Apalutamid, głównie w postaci metabolitów, wydalany jest przede wszystkim z moczem. Po pojedynczym podaniu doustnym znakowanego radioaktywnie apalutamidu 89% radioaktywności wykryto po 70 dniach od podania dawki: 65% wykryto w moczu (1,2% dawki jako niezmieniony apalutamid i 2,7% jako N-demetyloapalutamid) i 24% wykryto w kale (1,5% dawki jako niezmieniony apalutamid i 2% jako N-demetyloapalutamid).

Pozorny klirens (CL/F) apalutamidu wynosi 1,3 l/h po pojedynczym podaniu doustnym i wzrasta do 2,0 l/h w stanie stacjonarnym po dawkowaniu raz na dobę. Średni okres półtrwania apalutamidu u pacjentów wynosi około 3 dni w stanie stacjonarnym.

Badania *in vitro* wskazują, że apalutamid i jego N-demetylowy metabolit nie są substratami dla BCRP, OATP1B1 ani OATP1B3.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek, zaburzeń czynności wątroby, wieku, rasy i innych czynników zewnętrznych na farmakokinetykę apalutamidu zestawiono poniżej.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono dedykowanego badania apalutamidu dotyczącego zaburzeń czynności nerek. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki z wykorzystaniem danych z badań klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (CRPC) oraz u zdrowych osób, nie stwierdzono istotnej różnicy w ekspozycji ogólnoustrojowej na apalutamid u osób z uprzednio istniejącymi łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] od 30 do 89 ml/min /1,73 m^2 p.c., N = 585) w porównaniu z osobami z wyjściową prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2 p.c., N = 372). Nie ustalono potencjalnego wpływu ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (eGFR ≤ 29 ml/min/1,73 m^2 p.c.) z powodu niewystarczających danych.

Zaburzenia czynności wątroby

Dedykowane badanie zaburzeń czynności wątroby porównało układową ekspozycję apalutamidu i N-demetyloapalutamidu u osób z wyjściowymi łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (n = 8, klasa A wg skali Child-Pugh, średni wynik = 5,3) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (n = 8 klasa B wg skali Child-Pugh, średni wynik = 7,6) z grupą kontrolną zdrowych osób z prawidłową czynnością wątroby (N = 8). Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 240 mg apalutamidu stosunek średniej geometrycznej (GMR) AUC i C_{max} dla apalutamidu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił, odpowiednio, 95% i 102%, a wartości GMR dla AUC i C_{max} apalutamidu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wyniosły, odpowiednio, 113% i 104%, w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej.

W innym badaniu, poświęconym zaburzeniom czynności wątroby, porównano ekspozycję ogólnoustrojową apalutamidu i N-demetyloapalutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w stanie wyjściowym (N = 10, klasa C w skali Child-Pugh, średni wynik = 10,9) z ekspozycją u zdrowych osób z prawidłową czynnością wątroby (N = 8). Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 120 mg lub 240 mg apalutamidu odpowiednio, w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby lub prawidłowej czynności wątroby, znormalizowany średni geometryczny wskaźnik (GMR) dla AUC i C_{max} dla niezwiązanego apalutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wynosił odpowiednio, 206% i 156% (patrz punkt 4.2).

Pochodzenie etniczne i rasa

W oparciu o analizę populacyjną farmakokinetyki, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce apalutamidu pomiędzy osobami pochodzenia etnicznego lub rasy: białej (kaukaskiej, hiszpańskiej lub latynoskiej; n = 761), czarnej (pochodzenia afrykańskiego lub afroamerykańskiego); n = 71), azjatyckiej (nie japońskiej; N = 58) i japońskiej (N = 58).

Wiek

Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych wynika, że wiek (w zakresie: od 18 do 94 lat) nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę apalutamidu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Apalutamid nie wykazał działania genotoksycznego w standardowym zestawie badań *in vitro* i *in vivo*. Apalutamid nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu przeprowadzonym u samców myszy transgenicznej (Tg.rasH2) w dawkach do 30 mg/kg na dobę, co stanowi 1,2- i 0,5 raza ekspozycji klinicznej (AUC), odpowiednio, dla apalutamidu i N-desmetylowego apalutamidu, przy zalecanej dawce klinicznej 240 mg/dobę.

W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości u samców szczurów Sprague Dawley, apalutamid podawano doustnie przez zgłębnik w dawkach 5, 15 i 50 mg/kg/dobę [odpowiadających 0,2, 0,7 i 2,5 AUC u pacjentów (ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce 240 mg)]. Stwierdzono występowanie zmian nowotworowych, w tym zwiększoną częstość występowania gruczolaka i raka jąder z komórek Leydiga przy dawkach większych lub równych 5 mg/kg/dobę, gruczolakoraka i włókniakogruczolaka sutka przy dawkach 15 mg/kg/dobę lub 50 mg/kg/dobę oraz gruczolaka pęcherzykowego tarczycy przy dawce 50 mg/kg/dobę. Wyniki te zostały uznane za specyficzne dla szczurów i dlatego mają ograniczone znaczenie dla ludzi.

Leczenie apalutamidem może osłabiać płodność u mężczyzn, co stwierdzono w oparciu o wyniki badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, które były zgodne z działaniem farmakologicznym apalutamidu. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym stwierdzano u samców szczurów i psów atrofię, aspermię/hipospermię, zwyrodnienie i (lub) rozrost lub przerost w układzie rozrodczym przy dawkach odpowiadających ekspozycji w przybliżeniu równej ekspozycji u człowieka na podstawie wartości AUC.

W badaniu płodności u samców szczurów po 4 tygodniach podawania dawek odpowiadających ekspozycji w przybliżeniu równej ekspozycji u człowieka w oparciu o AUC, obserwowano zmniejszenie ilości i ruchliwości plemników, kopulacji i wskaźników płodności (po skojarzeniu z samicami nieotrzymującymi badanej substancji) wraz ze zmniejszeniem masy gruczołów płciowych dodatkowych i najądrza. Wpływ na samce szczurów był odwracalny po 8 tygodniach od ostatniego podania apalutamidu.

We wstępnym badaniu toksycznego wpływu na rozwój zarodka u szczurów, apalutamid powodował toksyczność rozwojową po podaniu doustnych dawek 25, 50 lub 100 mg/kg/dobę przez cały okres organogenezy (dni ciąży 6-20). Dawki te skutkowały, odpowiednio, około 2, 4 i 6 razy większą układową ekspozycją, oceniając na podstawie AUC, niż ekspozycja u ludzi w dawce 240 mg/dobę. Stwierdzono brak ciąży u samic przy dawce 100 mg/kg/dobę oraz śmiertelność zarodków (resorpcje)

przy dawkach ≥ 50 mg/kg/dobę, zmniejszenie odległości anogenitalnej płodu i zniekształcenie przysadki mózgowej (bardziej zaokrąglony kształt) przy dawce ≥ 25 mg/kg/dobę. Zmiany w układzie kostnym (brak kostnienia paliczków, nadliczbowe krótkie żebro (żebra) piersiowo-lędźwiowe i (lub) nieprawidłowości kości gnykowej) odnotowano również przy dawkach ≥ 25 mg/kg/dobę, bez wpływu na średnią masę płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromelozy octanobursztynian
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna (silikonowana)

Otoczka tabletki

Glicerolu monokaprylokapronian
Żelaza tlenek czarny (E172)
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogolu i alkoholu poliwinylowego kopolimer szczepiony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu (PP) zabezpieczającym przed dziećmi. Każda butelka zawiera 30 tabletek powlekanych i łącznie 2 g środka osuszającego w postaci żelu krzemionkowego.

Przezroczysty blister wypychany z folii PVC-PCTFE z aluminiową folią, zamknięty w opakowaniu kieszonkowym z zabezpieczeniem przed dziećmi.

- Każdy 28-dniowy karton zawiera 28 tabletek powlekanych w 2-kartonowych opakowaniach kieszonkowych po 14 tabletek powlekanych.
- Każdy 30-dniowy karton zawiera 30 tabletek powlekanych w 3-kartonowych opakowaniach kieszonkowych po 10 tabletek powlekanych.
- Każdy 84-dniowy karton (3 x 28 dni) zawiera 84 tabletki powlekane w 6-kartonowych opakowaniach kieszonkowych po 14 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1342/004
EU/1/18/1342/005
EU/1/18/1342/006
EU/1/18/1342/007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.03.2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.