

Apaluda

Apalutamide INN

COMPOSITION

Apaluda Tablet: Each film-coated tablet contains Apalutamide INN 60 mg.

PHARMACOLOGICAL INFORMATION

Therapeutic Class: Anti-Cancer agent.

PHARMACOLOGICAL ACTIONS

Mechanism of Action

Apalutamide is an Androgen Receptor (AR) inhibitor that binds directly to the ligand-binding domain of the AR. Apalutamide inhibits AR nuclear translocation, inhibits DNA binding, and impedes AR-mediated transcription. A major metabolite, N-desmethyl Apalutamide, is a less potent inhibitor of AR, and exhibited one-third the activity of Apalutamide in an in vitro transcriptional reporter assay. Apalutamide administration caused decreased tumor cell proliferation and increased apoptosis leading to decreased tumor volume in mouse xenograft models of prostate cancer.

Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of Apalutamide 240 mg once daily on the QTc interval was assessed in an open-label, uncontrolled, multi-center, single-arm dedicated QT study in 45 patients with CRPC. The maximum mean QTcF change from baseline was 12.4 ms (2-sided 90% upper CI: 16.0 ms). An exposure-QT analysis suggested a concentration dependent increase in QTcF for Apalutamide and its active metabolite.

PHARMACOKINETICS

Apalutamide pharmacokinetic parameters are presented as the mean [standard and area under deviation (SD)] unless otherwise specified. Apalutamide C max and area under the concentration curve (AUC) increased proportionally following repeated once-daily dosing of 30 to 480 mg (0.125 to 2 times the recommended dosage).

Following administration of the recommended dosage, Apalutamide steady-state was achieved after 4 weeks and the mean accumulation ratio was approximately 5-fold. Apalutamide Cmax was 6.0 mcg/mL (1.7) and AUC was 100 mcg·h/mL (32) at steady-state. Daily fluctuations in Apalutamide plasma concentrations were low, with mean peak-to-trough ratio of 1.63. An increase in apparent clearance (CL/F) was observed with repeat dosing, likely due to induction of Apalutamide’s own metabolism. The auto-induction effect likely reached its maximum at the recommended dosage because exposure of Apalutamide across the dose range of 30 to 480 mg is dose-proportional.

The major active metabolite N-desmethyl Apalutamide C max was 5.9 mcg/mL (1.0) and AUC was 124 mcg·h/mL (23) at steady-state after the recommended dosage. N-desmethyl Apalutamide was characterized by a flat concentration-time profile at steady-state with a mean peak-to-trough ratio of 1.27. Mean AUC metabolite/parent drug ratio for N-desmethyl Apalutamide following repeat-dose administration was 1.3. Based on systemic exposure, relative potency, and pharmacokinetic properties, N-desmethyl Apalutamide likely contributed to the clinical activity of Apalutamide.

Absorption

Mean absolute oral bioavailability was approximately 100%. Median time to achieve peak plasma concentration (Tmax) was 2 hours (range: 1 to 5 hours).

Effect of Food

Administration of Apalutamide to healthy subjects under fasting conditions and with a high-fat meal (approximately 500 to 600 fat calories, 250 carbohydrate calories, and 150 protein calories) resulted in no clinically relevant changes in Cmax and AUC. Median time to reach t max was delayed approximately 2 hours with food.

Distribution

The mean apparent volume of distribution at steady-state of Apalutamide was approximately 276 L.

Apalutamide was 96% and N-desmethyl Apalutamide was 95% bound to plasma proteins with no concentration dependency.

Elimination

The CL/F of Apalutamide was 1.3 L/h after single dosing and increased to 2.0 L/h at steady-state after once-daily dosing likely due to CYP3A4 auto-induction. The mean effective half-life for Apalutamide in patients was approximately 3 days at steady-state.

Metabolism

Metabolism is the main route of elimination of Apalutamide. Apalutamide is primarily metabolized by CYP2C8 and CYP3A4 to form active metabolite, N-desmethyl Apalutamide. The contribution of CYP2C8 and CYP3A4 in the metabolism of Apalutamide is estimated to be 58% and 13% following single dose but changes to 40% and 37%, respectively at steady-state.

Apalutamide represented 45% and N-desmethyl Apalutamide represented 44% of the total AUC following a single oral administration of radiolabeled Apalutamide 240 mg.

Excretion

Up to 70 days following a single oral administration of radiolabeled Apalutamide, 65% of the dose was recovered in urine (1.2% of dose as unchanged Apalutamide and 2.7% as N-desmethyl Apalutamide) and 24% was recovered in feces (1.5% of dose as unchanged Apalutamide and 2% as N-desmethyl Apalutamide).

THERAPEUTIC INDICATIONS

Apalutamide is indicated for the treatment of patients with non-metastatic, castration resistant prostate cancer (NM-CRPC).

DOSAGE & ADMINISTRATION

Recommended Dosage

The recommended dose of Apalutamide is 240 mg (four 60 mg tablets) administered orally once daily. Swallow the tablets whole.

Apalutamide can be taken with or without food.

Patients should also receive a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog concurrently or should have had a bilateral orchiectomy.

Dose Modification

If a patient experiences a greater than or equal to Grade 3 toxicity or an intolerable side effect, hold dosing until symptoms improve to less than or equal to Grade 1 or original grade, then resume at the same dose or a reduced dose (180 mg or 120 mg), if warranted.

CONTRAINDICATIONS

None.

SIDE EFFECTS

• High blood pressure

• Rash

• Diarrhea

• Nausea

• Weight loss

• Joint pain

• Hot flash

• Bone injury (fracture)

• Decreased Appetite

• Swollen hands, ankles, or feet

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy

Apalutamide is contraindicated for use in pregnant women because the drug can cause fetal harm and potential loss of pregnancy. Apalutamide is not indicated for use in females, so animal embryo-fetal developmental toxicology studies were not conducted with Apalutamide. There are no human data on the use of Apalutamide in pregnant women. Based on its mechanism of action, Apalutamide may cause fetal harm when administered during pregnancy.

Lactation

Apalutamide is not indicated for use in females. There are no data on the presence of Apalutamide or its metabolites in human milk, the effect on the breastfed child, or the effect on milk production.

Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Males

Based on the mechanism of action and findings in an animal reproduction study advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of Apalutamide.

Infertility

Males

Based on animal studies, Apalutamide may impair fertility in males of reproductive Potential.

Pediatric Use

Safety and effectiveness of Apalutamide in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use

Of the 803 patients who received Apalutamide in Clinical trail, 87% of patients were 65 years and over and 49% were 75 years and over. Grade 3-4 adverse reactions occurred in 46% (323/697) of patients 65 years or older and in 51% (197/391) of patients 75 years or older treated with Apalutamide compared to 35% (124/355) of patients 65 years or older and 37% (70/187) of patients 75 years or older treated with placebo. No overall differences in effectiveness were observed between these patients and younger patients.

DRUG INTERACTIONS

Effect of Other Drugs on Apalutamide

Strong CYP2C8 or CYP3A4 Inhibitors Co-administration of a strong CYP2C8 or CYP3A4 inhibitor is predicted to increase the steady-state exposure of the active moieties (sum of unbound Apalutamide plus the potency-adjusted unbound N-desmethyl-Apalutamide). No initial dose adjustment is necessary however, reduce the Apalutamide dose based on tolerability. Mild or moderate inhibitors of CYP2C8 or CYP3A4 are not expected to affect the exposure of Apalutamide.

Effect of Apalutamide on Other Drugs

CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 and UGT Substrates Apalutamide is a strong inducer of CYP3A4 and CYP2C19, and a weak inducer of CYP2C9 in humans. Concomitant use of Apalutamide with medications that are primarily metabolized by CYP3A4, CYP2C19, or CYP2C9 can result in lower exposure to these medications. Substitution for these medications is recommended when possible or evaluate for loss of activity if medication is continued. Concomitant administration of Apalutamide with medications that are substrates of UDP-glucuronosyl transferase (UGT) can result in decreased exposure. Use caution if substrates of UGT must be co-administered with Apalutamide and evaluate for loss of activity.

OVERDOSE

There is no known specific antidote for Apalutamide overdose. In the event of an overdose, stop Apalutamide, undertake general supportive measures until clinical toxicity has been diminished or resolved.

PHARMACEUTICAL INFORNATION

Storage

Store below 30°C and dry place, away from light and moisture. Keep out of the reach of children.

PACKING

Apaluda Tablet: Each Commercial box contains 30 tablets in Alu-Alu blister pack.

Manufactured By
BEACON[®]
Pharmaceuticals Limited
Bhaluka, Mymensingh, Bangladesh

LF35601

আপালুডা

আপালুটামাইড আইএনএন

উপাদানঃ

আপালুডা ট্যাবলেটঃ প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে আছে আপালুটামাইড আইএনএন যা ৬০ মিগ্রা ।

নির্দেশনাঃ

আপালুটামাইড নন মেটাষ্ট্যাটিক, ক্যাসট্রেশন রেজিস্ট্যান্ট প্রোস্টেট ক্যাপার (NM-CRPC) রোগীদের জন্য নির্দেশিত ।

সেবনমাত্রা ও বিধিঃ

প্রতিদিন একবার ২৪০ মিগ্রা (চারটি ৬০ মিগ্রা ট্যাবলেট) আপালুটামাইড মুখে সেবন করতে হবে । আপালুটামাইড খাদ্য গ্রহণের সঙ্গে বা ব্যতীত সেবন করা যায় ।

নির্দিষ্ট জনসংখ্যার উপর ব্যবহারঃ

গর্ভাবস্থায় ব্যবহারঃ

আপালুটামাইড গর্ভবতী নারীদের ক্ষেত্রে প্রতিনির্দেশিত কারণ এটি স্রুণের ক্ষতি এবং গর্ভধারণের ক্ষমতা হ্রাস করে । আপালুটামাইড গর্ভবতী নারীদের ক্ষেত্রে নির্দেশিত নয়, সেজন্য প্রাণিদের ওপর আপালুটামাইডের স্রুণ- সংক্রান্ত টক্সিকোলজি পরীক্ষা সম্বলন করা হয়নি । গর্ভবতী নারীদের ওপর আপালুটামাইড ব্যবহারের কোন তথ্য নেই । আপালুটামাইডের কার্যকরণের ভিত্তিতে, এটি গর্ভাবস্থায় সেবনকালে স্রুণের ক্ষতি করতে পারে ।

স্তন্যদানকালীন সময়ে ব্যবহারঃ

মাতৃদুগ্ধে আপালুটামাইডের উপস্থিতি, দুগ্ধ সেবনকারী শিশুর ওপর প্রভাব এবং মাতৃদুগ্ধ উৎপাদনের সক্ষমতার ব্যাপারে কোন তথ্য নেই । স্তন্যদানকালীন নারীদের ক্ষেত্রে আপালুটামাইড নির্দেশিত নয় ।

পুরুষদের ক্ষেত্রে ব্যবহারঃ

প্রাণির ওপর পরীক্ষালব্ধ তথ্যের ভিত্তিতে আপালুটামাইড পুরুষের প্রজনন ক্ষমতার হানি করতে পারে । আপালুটামাইডের কার্যকরণ এবং প্রাণির ওপর পরীক্ষালব্ধ তথ্যের ভিত্তিতে, আপালুটামাইড সেবনকালে এবং আপালুটামাইডের সর্বশেষ ডোজের পরবর্তী তিন মাস পর্যন্ত পুরুষদের কার্যকরি গর্ভনিরোধ ব্যবহারের পরামশ দেয়া হয় ।

শিশুদের ক্ষেত্রে ব্যবহারঃ

শিশু রোগীদের ক্ষেত্রে আপালুটামাইডের নিরাপদ ব্যবহার এখনও প্রতিষ্ঠিত হয়নি ।

বয়স্কদের ক্ষেত্রে ব্যবহারঃ

আপালুটামাইডের ক্লিনিকাল পরীক্ষার ভিত্তিতে, বয়স্ক ও যুবকদের ক্ষেত্রে এর কার্যকারিতার সামগ্রিক পার্থক্য পরিলক্ষিত হয়নি ।

প্রতিনির্দেশনা

নাই

পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া

- উচ্চ রক্তচাপ

- ফুসকুঁড়ি

- ডায়রিয়া

- বমি ভাব

- ওজন হ্রাস

- গিটে ব্যাথা

- হট ফ্ল্যাশ

- অস্থি ভঙ্গ

- ক্ষুধামন্দা

- হাত, পা ফোলা

সংরক্ষণঃ

৩০^o সে. তাপমাত্রার নিচে, শুকনো স্থানে, আলো ও অর্দ্রতা থেকে দূরে রাখুন । সকল গুম্বুধ শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন ।

সরবরাহঃ

আপালুডা ট্যাবলেটঃ প্রতিটি বাণিজ্যিক মোড়কে আছে ৩০ টি ট্যাবলেট অ্যালু-অ্যালু ক্লিস্টার প্যাকে ।

বিস্তারিত ইংরেজী অংশে দেখুন

প্রস্তুতকারক

বীকন ফার্মাসিউটিক্যালস্ লিমিটেড

ভালুকা, ময়মনসিংহ, বাংলাদেশ

LF35601