

COMPOSITION

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

INDICATION AND USAGE

Apalutamide is an androgen receptor inhibitor indicated for the treatment of patients with

- metastatic castration-sensitive prostate cancer
- non-metastatic castration-resistant prostate cancer.

PHARMACOLOGY

Apalutamide is an orally administered, selective Androgen Receptor (AR) inhibitor that binds directly to the ligand-binding domain of the AR. Apalutamide prevents AR nuclear translocation, inhibits DNA binding, impedes AR-mediated transcription, and lacks androgen receptor agonist activity. Apalutamide treatment decreases tumor cell proliferation and increases apoptosis leading to potent antitumor activity.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

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.

CONTRAINDICATION

- Hypersensitivity to the active substance
- Women who are or may become pregnant

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Seizure

Apalutamide is not recommended in patients with a history of seizures or other predisposing factors including, but not limited to, underlying brain injury, recent stroke (within one year), primary brain tumours or brain metastases. If a seizure develops during treatment with Apalutamide, treatment should be discontinued permanently.

In two randomised studies (SPARTAN and TITAN), seizure occurred in 0.4% of patients receiving apalutamide and in 0.2% of patients treated with placebo. These studies excluded patients with a history of seizure or predisposing factors for seizure.

Falls and fractures

Falls and fractures occurred in patients receiving apalutamide. Patients should be evaluated for fracture and fall risk before starting Apalutamide and should continue to be monitored and managed according to established treatment guidelines and use of bone-targeted agents should be considered.

Ischaemic heart disease

Ischaemic heart disease, including events leading to death, occurred in patients treated with Apalutamide. The majority of patients had cardiac risk factors. Patients should be monitored for signs and symptoms of ischaemic heart disease and management of cardiovascular risk factors, such as hypertension, diabetes, or dyslipidaemia should be optimised as per standard of care.

Concomitant use with other medicinal products

Apalutamide is a potent enzyme inducer and may lead to loss of efficacy of many commonly used medicinal products. Concomitant use of apalutamide with medicinal products that are sensitive substrates of many metabolising enzymes or transporters should generally be avoided if their therapeutic effect is of large importance to the patient, and if dose adjustments cannot easily be performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations.

Co-administration of apalutamide with warfarin and coumarin-like anticoagulants should be avoided. If Apalutamide is co-administered with an anticoagulant metabolised by CYP2C9 (such as warfarin or acenocoumarol), additional International Normalised Ratio (INR) monitoring should be conducted.

Recent cardiovascular disease

Patients with clinically significant cardiovascular disease in the past 6 months including severe/unstable angina, myocardial infarction, symptomatic congestive heart failure, arterial or venous thromboembolic events (e.g., pulmonary embolism, cerebrovascular accident including transient ischaemic attacks), or clinically significant ventricular arrhythmias were excluded from the clinical studies. Therefore, the safety of apalutamide in these patients has not been established. If Apalutamide is prescribed, patients with clinically significant cardiovascular disease should be monitored for risk factors such as hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, or other cardio-metabolic disorders. Patients should be treated after initiating Apalutamide for these conditions according to established treatment guidelines.

Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval

In patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval, physicians should assess the benefit-risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating Apalutamide.

SIDE EFFECTS

The following clinically significant adverse reactions are observed in clinical trial:

- **Endocrine disorders:** Hypothyroidism
- **Metabolism and nutrition disorders:** hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia
- **Nervous system disorders:** Dysgeusia, seizure
- **Cardiac disorders:** ischaemic heart disease
- **Vascular disorders:** hot flush, hypertension
- **Gastrointestinal disorders:** diarrhea
- **Skin and subcutaneous tissue disorders:** skin rash, pruritus
- **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** fracture, arthralgia, muscle spasm
- **General disorders and administration site conditions:** fatigue
- **Investigations:** weight decreased
- **Injury, poisoning and procedural complications:** fall, fracture

DRUG INTERACTIONS

Effect of Other Drugs on Apalutamide

CYP2C8 plays a role in the elimination of Apalutamide and in the formation of its active metabolite. In a drug-drug interaction study, the Cmax of Apalutamide decreased by 21% while AUC increased by 68% following co-administration of Apalutamide 240 mg single dose with gemfibrozil (strong CYP2C8 inhibitor). For the active moieties (sum of apalutamide plus the potency adjusted active metabolite), Cmax decreased by 21% while AUC increased by 45%. No initial dose adjustment is necessary when Apalutamide is co-administered with a strong inhibitor of CYP2C8 (e.g., gemfibrozil, clopidogrel) however, a reduction of the Apalutamide dose based on tolerability should be considered. Mild or moderate inhibitors of CYP2C8 are not expected to affect the exposure of Apalutamide.

Medicinal products that inhibit CYP3A4

CYP3A4 plays a role in the elimination of Apalutamide and in the formation of its active metabolite. In a drug-drug interaction study, the Cmax of apalutamide decreased by 22% while AUC was similar following co-administration of Apalutamide as a 240 mg single dose with itraconazole (strong CYP3A4 inhibitor). For the active moieties (sum of apalutamide plus the potency adjusted active metabolite), Cmax decreased by 22% while AUC was again similar. No initial dose adjustment is necessary when Apalutamide is co-administered with a strong inhibitor of CYP3A4 (e.g., ketoconazole, ritonavir, clarithromycin) however, a reduction of the Apalutamide dose based on tolerability should be considered. Mild or moderate inhibitors of CYP3A4 are not expected to affect the exposure of Apalutamide.

Medicinal products that induce CYP3A4 or CYP2C8

The effects of CYP3A4 or CYP2C8 inducers on the pharmacokinetics of apalutamide have not been evaluated in vivo. Based on the drug-drug interaction study results with strong CYP3A4 inhibitor or strong CYP2C8 inhibitor, CYP3A4 or CYP2C8 inducers are not expected to have clinically relevant effects on the pharmacokinetics of apalutamide and the active moieties therefore no dose adjustment is necessary when Apalutamide is co-administered with inducers of CYP3A4 or CYP2C8.

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.

P-gp, BCRP or OATP1B1 Substrates

Apalutamide was shown to be a weak inducer of P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), and organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) clinically. At steady-state, Apalutamide reduced the plasma exposure to fexofenadine (a P-gp substrate) and rosuvastatin (a BCRP/OATP1B1 substrate).

Concomitant use of Apalutamide with medications that are substrates of P-gp, BCRP, or OATP1B1 can result in lower exposure of these medications. Use caution if substrates of P-gp, BCRP or OATP1B1 must be co-administered with Apalutamide and evaluate for loss of activity if medication is continued.

USE IN SPECIFIC POPULATION
Pregnancy

Apalutamide is contraindicated in women who are or may become pregnant. Based on its mechanism of action, Apalutamide may cause foetal harm when administered during pregnancy. There are no data available from the use of Apalutamide in pregnant women. Animal reproductive studies have not been conducted with Apalutamide.

Breast-feeding

It is unknown whether apalutamide/metabolites are excreted in human milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. Apalutamide should not be used during breast-feeding.

Females and Males of Reproductive Potential
Contraception in males and females

It is not known whether apalutamide or its metabolites are present in semen. Apalutamide may be harmful to a developing foetus. For patients having sex with female partners of reproductive potential, a condom should be used along with another highly effective contraceptive method during treatment and for 3 months after the last

dose of Apalutamide.

Fertility

Based on animal studies, Apalutamide may decrease fertility in males of reproductive potential.

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 INFORMATION
STORAGE

Store below 30°C. Keep PROSTAXEN out of the sight and reach of children. Protect from moisture and light.

How Supplied

PROSTAXEN Tablet: Each HDPE container of PROSTAXEN contains 30 film-coated tablets (each tablet contains 60 mg Apalutamide) a silica gel desiccant and polyester coil with a child-resistant closure.

Manufactured by
Everest Pharmaceuticals Ltd.
BSCIC I/A, Kanchpur, Narayanganj, Bangladesh
www.everestpharmabd.com

উপাদান

প্রোস্টাজেন ট্যাবলেট প্রতিটি ট্যাবলেটে আছে অ্যাপালুটামাইড আইএনএন ৬০ মি. গ্রা.।

নির্দেশনা এবং ব্যবহার

- মেটাস্ট্যাটিক ক্যান্সার সেন্সিটিভ প্রোস্ট্যাট ক্যান্সার
- নন মেটাস্ট্যাটিক ক্যান্সার রেসিস্ট্যান্ট প্রোস্ট্যাট ক্যান্সার

কার্যপ্রণালী

অ্যাপালুটামাইড হচ্ছে একটি সিলেকটিভ এন্ডোজেন রিসেপ্টর ইনহিবিটর যা সরাসরি এন্ডোজেন রিসেপ্টর এর লিগ্যান্ড বাইন্ডিং ডোমেইন এর সাথে বন্ধন গঠন করে। অ্যাপালুটামাইড এন্ডোজেন রিসেপ্টর নিউক্লিয়ার ট্রান্সলোকেশন রোধ করে, ডিএনএ বাইন্ডিংয়ে বাধা দেয়, এন্ডোজেন রিসেপ্টর মেডিয়েটেড ট্রান্সক্রিপশনেও বাধার সৃষ্টি করে, এবং এন্ডোজেন রিসেপ্টর এগোনিস্টের সক্রিয়তা হ্রাস করে।

সেবন মাত্রা ও সেবন বিধি

অ্যাপালুটামাইডের অনুমোদিত ডোজ হচ্ছে ২৪০ মি. গ্রা. (চারটি ৬০ মি. গ্রা. ট্যাবলেট খেতে হবে) দিনে একবার। খাবারের সাথে বা খাবার ছাড়াও গ্রহণ করা যায়। এর সাথে রোগীর একটি গোনাদোট্রপিন ক্ষরণকারী হরমোন এনালগ গ্রহণ করা উচিত।

প্রতিনির্দেশনা

গর্ভবতী নারী এবং ঋঁচুনির ইতিহাস আছে এমন রোগীদের জন্য অ্যাপালুটামাইড অনুমোদিত নয়।

সতর্কতা

সেরোট্রোডাক্সুলার এবং ইসচেমিক কার্ডিওডাক্সুলার ঘটনাসমূহের উল্লেখ পাওয়া যায়, এ ধরনের রোগীদের তাই ভালোভাবে পর্যবেক্ষণে রাখা প্রয়োজন। ৩য় গ্রেড বা ৪র্থ গ্রেডের ঘটনা দেখা দিলে চিকিৎসা বন্ধ করা উচিত।

অ্যাপালুটামাইডের প্রয়োগের ফলে পতন ও হাড়ভাঙার ঘটনার উল্লেখ পাওয়া যায়। এ কারণে হাড়ভাঙার সম্ভাবনা আছে এমন রোগীদের অ্যাপালুটামাইড প্রয়োগের সময় সর্বোচ্চ সতর্কতা অবলম্বন করতে হবে। চিকিৎসা চলাকালীন সময়ে ঋঁচুনি দেখা দিলে চিকিৎসা সম্পূর্ণ বন্ধ করতে হবে। এছাড়া এর কার্যপ্রণালী থেকে দেখা যায়, এটি গর্ভবতী নারীদের উপর ক্ষতিকর প্রভাব ফেলে।

পার্শ্ব-প্রতিক্রিয়া

অ্যাপালুটামাইডের সাধারণ পার্শ্বপ্রতিক্রিয়ার মধ্যে রয়েছে দুর্বলতা, ক্লান্তিভাব, গিটে ব্যথা, পেশী দুর্বল বা শক্ত হয়ে যাওয়া, ডায়রিয়া, বমিভাব, ক্ষুধামন্দা, ওজন হ্রাস ইত্যাদি। এছাড়া গুরুত্বপূর্ণ পার্শ্বপ্রতিক্রিয়ার মধ্যে ঋঁচুনি, অজ্ঞান হয়ে যাওয়া, হাত, পা

বা পায়ের পাতা ফুলে যাওয়া, হঠাৎ পতন, বৃকে ব্যথা, র‍্যাশ ইত্যাদি দেখা যায়।

অন্যান্য ঔষুধের সাথে প্রতিক্রিয়া

অ্যাপালুটামাইড অন্যান্য ঔষুধের উপর উল্লেখযোগ্য প্রতিক্রিয়া প্রদর্শন করে। অন্যান্য ঔষুধের উপর অ্যাপালুটামাইডের প্রভাবের মধ্যে, অ্যাপালুটামাইড সিওয়াইপি-৩এ৪, সিওয়াইপি-২সি৯, সিওয়াইপি-২সি১৯, ইউডিপি-গ্লুকোরোনোসাইন্ট্রাক্সফারেজ, প্যারাগ্লাইকোপ্রোটিন, এবিসিগি২, ওএটিপি-১বি১ এর সাবস্ট্রেটের প্রভাবকে বাধাগ্রস্ত করে। অন্যদিকে, শক্তিশালী সিওয়াইপি ২সি৮ বা সিওয়াইপি ৩এ৪ প্রতিবন্ধক, অ্যাপালুটামাইড বা এর সক্রিয় মেটাবোলাইট, এনডেসমিথাইল অ্যাপালুটামাইডের লেভেল বৃদ্ধি করতে পারে। তবে মৃদু সিওয়াইপি-২সি৮ বা সিওয়াইপি-৩এ৪ প্রতিবন্ধক এ ধরনের কাজে সমর্থ নয়।

বিশেষ জনগোষ্ঠীর উপর প্রভাব

গর্ভাবস্থায়

গর্ভবতী নারীদের ক্ষেত্রে অ্যাপালুটামাইড সম্পূর্ণরূপে নিষিদ্ধ। এর কার্যপ্রণালী অনুসারে, গর্ভাবস্থায় এর প্রয়োগ ভ্রূণের ভ্রাবহ ক্ষতি করতে পারে।

মাতৃদুগ্ধ প্রদানের সময়

অ্যাপালুটামাইড মাতৃদুগ্ধের সাথে নিঃসৃত হয় কিনা এ ব্যাপারে স্পষ্ট কোন ডাটা পাওয়া যায়নি। তবে সম্পূর্ণ ঋঁকিমুক্ত থাকার জন্য এ সময় অ্যাপালুটামাইড গ্রহণ করা থেকে বিরত থাকা উচিত।

প্রজননক্ষম রোগীর ক্ষেত্রে

জন্মনিয়ন্ত্রণ

অ্যাপালুটামাইডের কার্যপ্রণালী এবং প্রাণীদেহে পরীক্ষা থেকে প্রাপ্ত তথ্য অনুযায়ী, চিকিৎসা চলাকালীন সময় থেকে চিকিৎসা শেষ হওয়ার তিন মাস পর পর্যন্ত পুরুষ রোগীদের জন্মনিয়ন্ত্রণ পদ্ধতি গ্রহণ করা উচিত।

ব্যবহৃত

অ্যাপালুটামাইড প্রজননক্ষম পুরুষের প্রজনন ক্ষমতাকে বাধাগ্রস্ত করে।

সংরক্ষন

আলো থেকে দূরে শুষ্ক স্থানে ও ৩০° সে এর নিচে রাখুন। শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

সরবরাহ

প্রোস্টাজেন ট্যাবলেট ৪ প্রতিটি এইচডিপি কন্টেইনার এ আছে ৩০ টি ট্যাবলেট যার প্রতিটিতে রয়েছে অ্যাপালুটামাইড আইএনএন ৬০ মি. গ্রা.।

প্রস্তুতকারক:

এভারেস্ট ফার্মাসিউটিক্যালস লিমিটেড

বিসিক শিল্প এলাকা, কাঁচপুর, নারায়ণগঞ্জ, বাংলাদেশ