

Interakcje lekowe – Apalutamid i Darolutamid

CP-568093

Data opracowania: październik 2024 r.

Johnson&Johnson
Innovative Medicine

Spis treści

Czynniki wpływające na
metabolizm leków

Wpływ żywności na
działanie inhibitorów
receptorów
androgenowych
(ARPI)

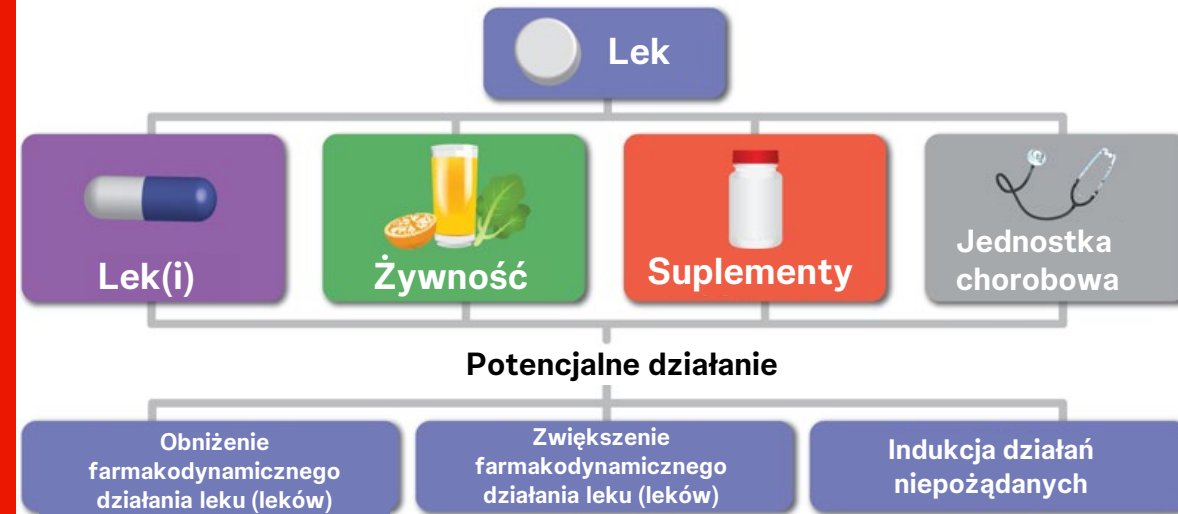
Potencjalne interakcje
lekowe (DDI) związane
z apalutamidem (APA)
oraz darolutamidem
(DARO)

Podsumowanie

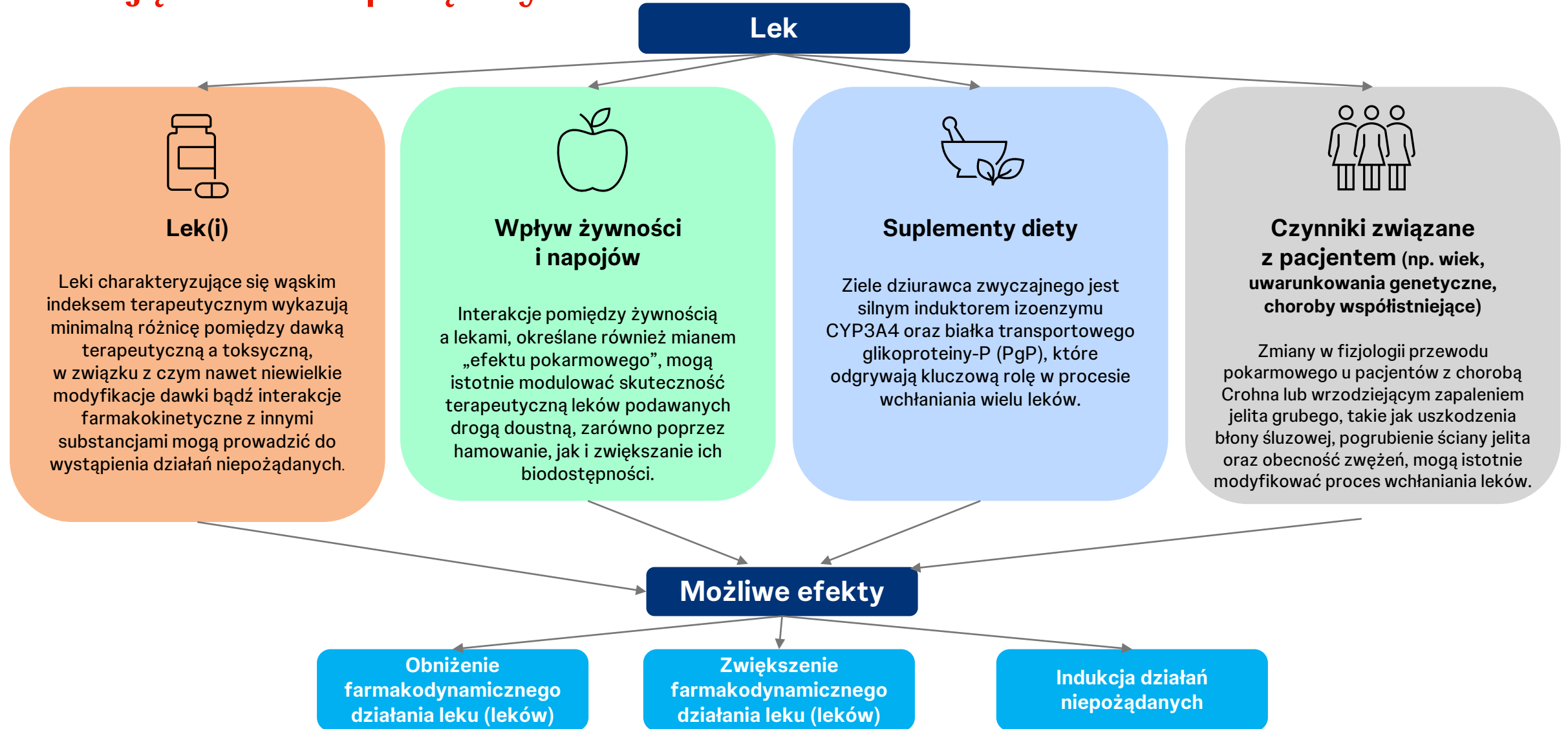
Czynniki wpływające na metabolizm leków



Interakcje lekowe



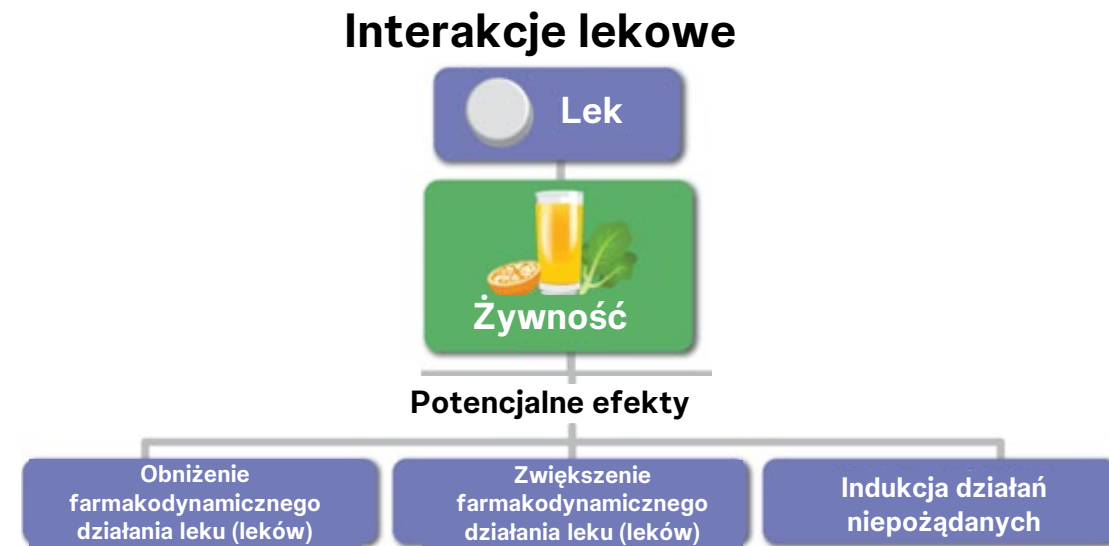
Różnorodne mechanizmy interakcji lekowych mogą skutkować zarówno zmniejszeniem, jak i zwiększeniem farmakodynamicznego działania leku, a także indukcją działań niepożądanych





Wpływ żywności na działanie inhibitorów receptorów androgenowych (ARPI)

Johnson&Johnson
Innovative Medicine

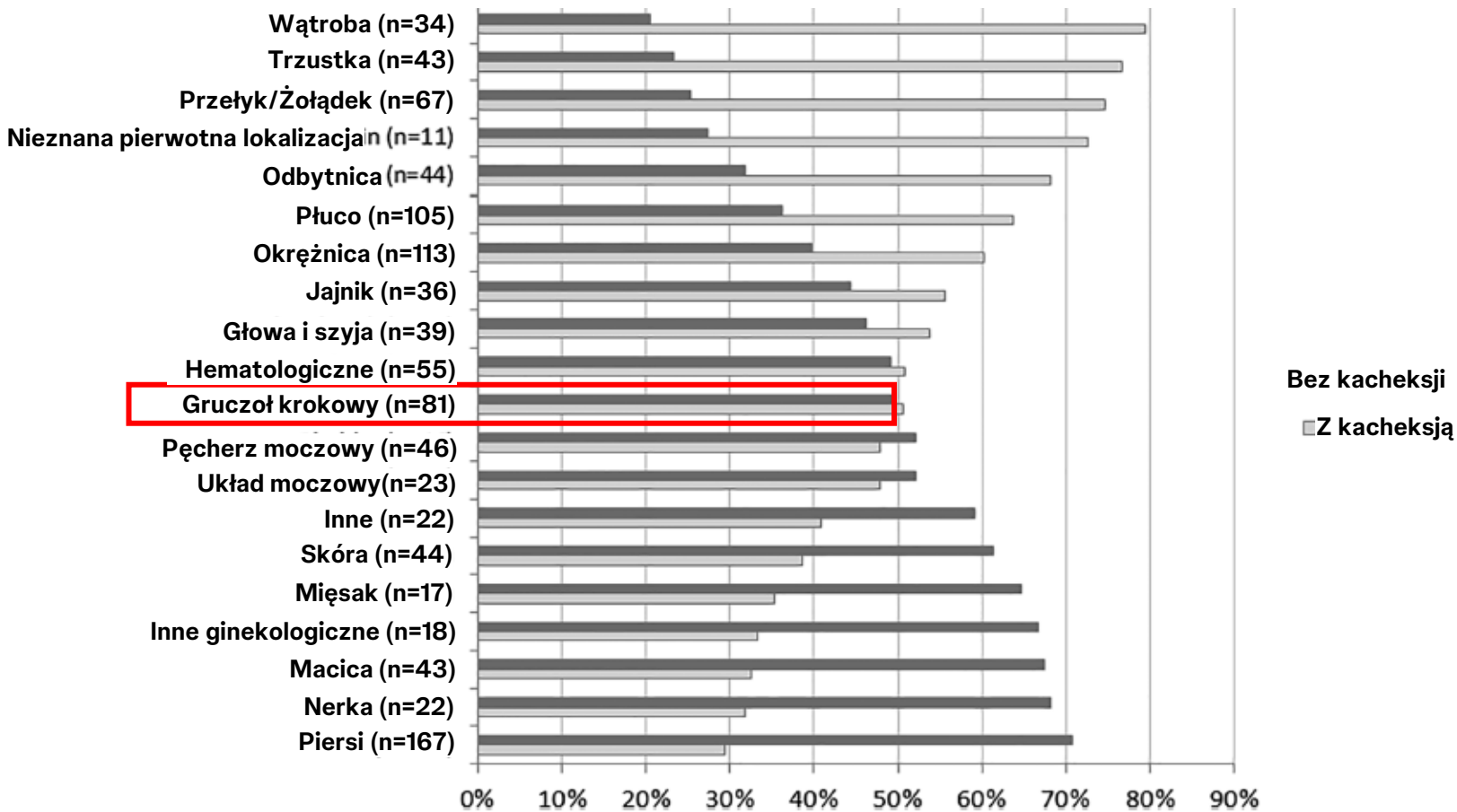


Częstość występowania kacheksji w populacji starszych pacjentów z chorobą nowotworową

Kacheksja nowotworowa stanowi złożony zespół wyniszczenia metabolicznego, charakteryzujący się istotną utratą masy ciała, anoreksją, astenią oraz niedokrwistością¹



Kacheksja w populacji starszych pacjentów z chorobą nowotworową



- **Rak gruczołu krokowego** stanowi jednostkę chorobową typową dla **populacji geriatrycznej** – u około 60% pacjentów rozpoznanie stawiane jest po ukończeniu 65. roku życia.²
- **Zaburzenia stanu odżywienia** stanowią powszechny problem kliniczny wśród chorych nowotworowych, przy czym ich występowanie jest szczególnie nasilone w **populacji osób starszych**.³
- Na podstawie francuskiego **badania ankietowego** obejmującego 1030 pacjentów onkologicznych stwierdzono, że **ograniczone spożycie pokarmu** ($\leq 2/3$ zwyczajowego spożycia w ostatnich posiłkach) występowało u **23,3%** respondentów³
- W analizowanej grupie pacjentów z **rakiem gruczołu krokowego** częstość występowania **kacheksji** wyniosła **50,6%** (n = 41)³

Rysunek 2 Częstość występowania kacheksji w zależności od lokalizacji nowotworu.

Niektóre inhibitory receptora androgenowego (ARPI) wykazują zależność farmakokinetyczną od przyjmowania pokarmu



Zależność pomiędzy częstością podawania a wpływem spożycia pokarmu

	Apalutamid ¹	Abirateron ²	Darolutamid ³	Enzalutamid ⁴
Efektywny okres półtrwania	~3 dni	~15 godzin	~20 godzin	~5,8 dnia
Częstość podawania	raz na dobę	raz na dobę	dwa razy na dobę	raz na dobę
Interakcja z żywnością	Lek należy przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku	Nie należy przyjmować leku z posiłkiem	Lek należy przyjmować z posiłkiem	Lek należy przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku

- **Biodostępność darolutamidu wykazuje wzrost o 2,0–2,5 x w przypadku podania leku wraz z posiłkiem³**
- **Podanie octanu abirateronu w obecności pokarmu, w porównaniu do podania w stanie na czczo, prowadzi do zwiększenia średniej ekspozycji systemowej abirateronu (AUC) nawet 10 x oraz maksymalnego stężenia (C_{max}) do 17x, przy czym stopień wzrostu jest zależny od zawartości tłuszczu w spożywanym posiłku.²**

1. EMA - Apalutamide EPAR. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_en.pdf

2. EMA - Abiraterone EPAR. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_en.pdf

3. EMA - Darolutamide EPAR. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_en.pdf

4. EMA - Enzalutamide EPAR. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_en.pdf

5. E. Podgoršek et al. Clin Pharmacokinet. 2023 Aug;62(8):1049-1061

W terapii mHSPC apalutamid stanowi jedyny dostępny inhibitor szlaku receptora androgenowego (ARPI) podawany w postaci pojedynczej tabletki raz na dobę, którego farmakokinetyka nie ulega modyfikacji w zależności od spożycia pokarmu. Ponadto, apalutamid charakteryzuje się możliwością stosowania alternatywnych metod podawania

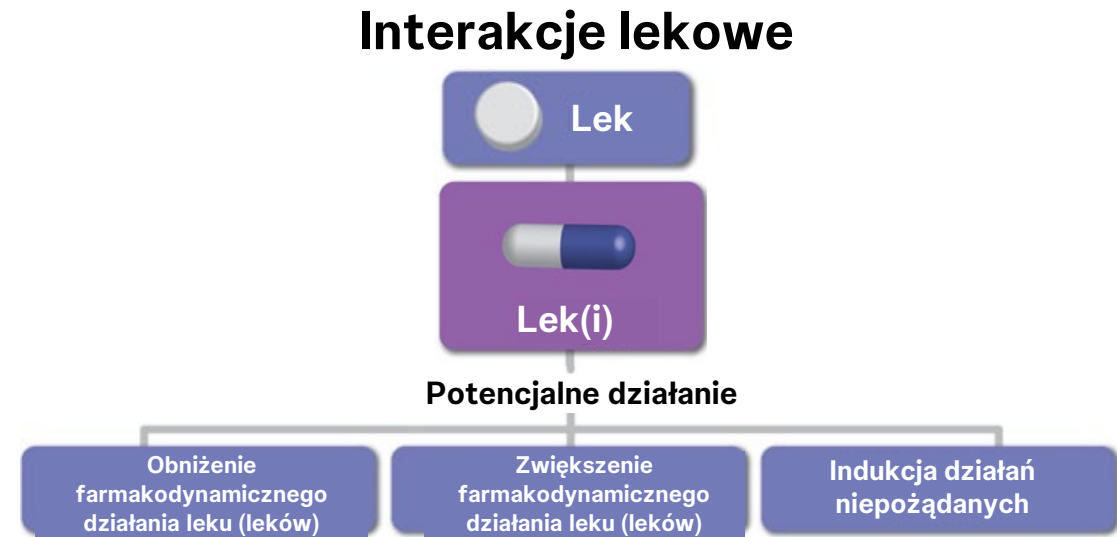


	Apalutamid ¹		Abirateron ²			Darolutamid ³	Enzalutamid ⁴	
Dostępne dawki	240 mg	60 mg	1000 mg	500 mg	250 mg	300 mg	80 mg	40 mg
Liczba tabletek na dobę	1	4	1	2	4	4	2	4
Częstość podawania	raz na dobę		raz na dobę			dwa razy na dobę	raz na dobę	
Brak interakcji z pożywieniem	✓		✗ Należy przyjmować bez pokarmu			✗ Należy przyjmować z pokarmem	✓	
Brak konieczności stosowania kortykosteroidów oraz związanej z tym kontroli klinicznej	✓		✗			✓	✓	
	✓		✓			✗	✓	
Brak konieczności zastosowania chemioterapii	✓		✗			✗	✗	
Alternatywne metody podania leku*								

*W przypadku pacjentów, u których występują trudności z połykaniem tabletek w całości, apalutamid może zostać uprzednio rozproszony w niegazowanej wodzie, a następnie podany po wymieszaniu z jednym z następujących niegazowanych napojów lub pokarmów o miękkiej konsystencji: sokiem pomarańczowym, zieloną herbata, musem jabłkowym, jogurtem pitnym bądź dodatkową objętością wody.¹



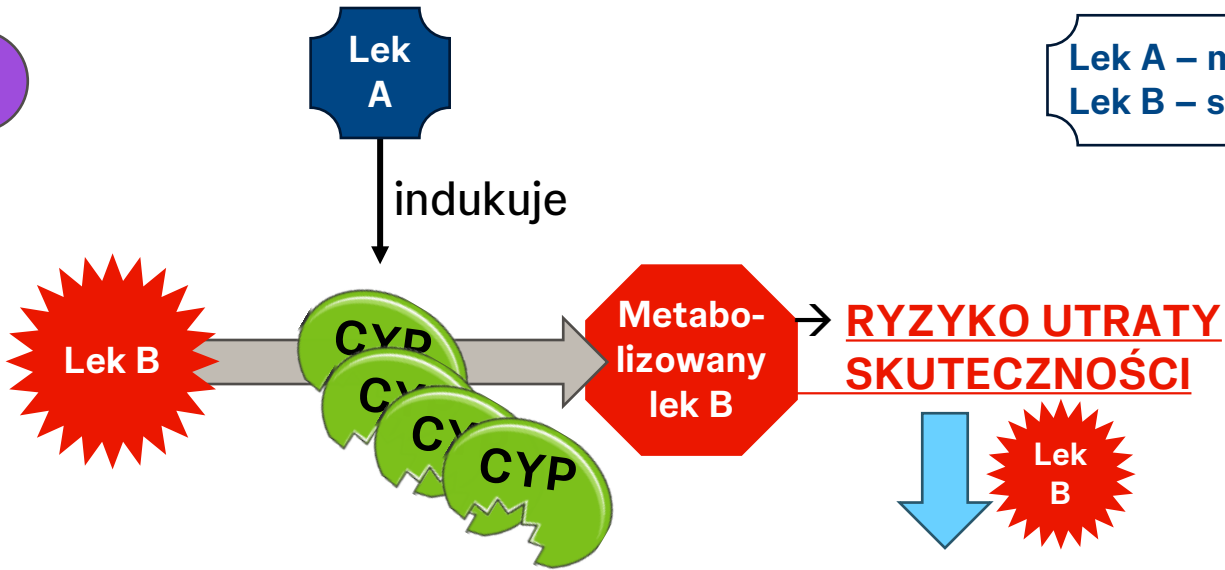
Charakterystyka potencjalnych interakcji lekowych (DDI) związanych ze stosowaniem apalutamidu i darolutamidu



Jednoczesne stosowanie więcej niż jednego leku może wiązać się z ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych (DDI)

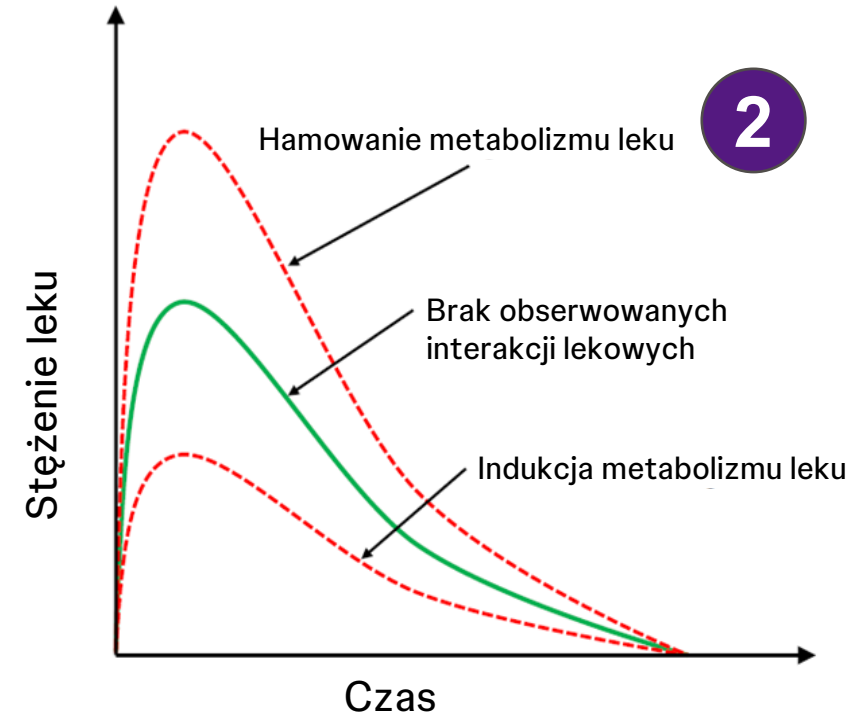
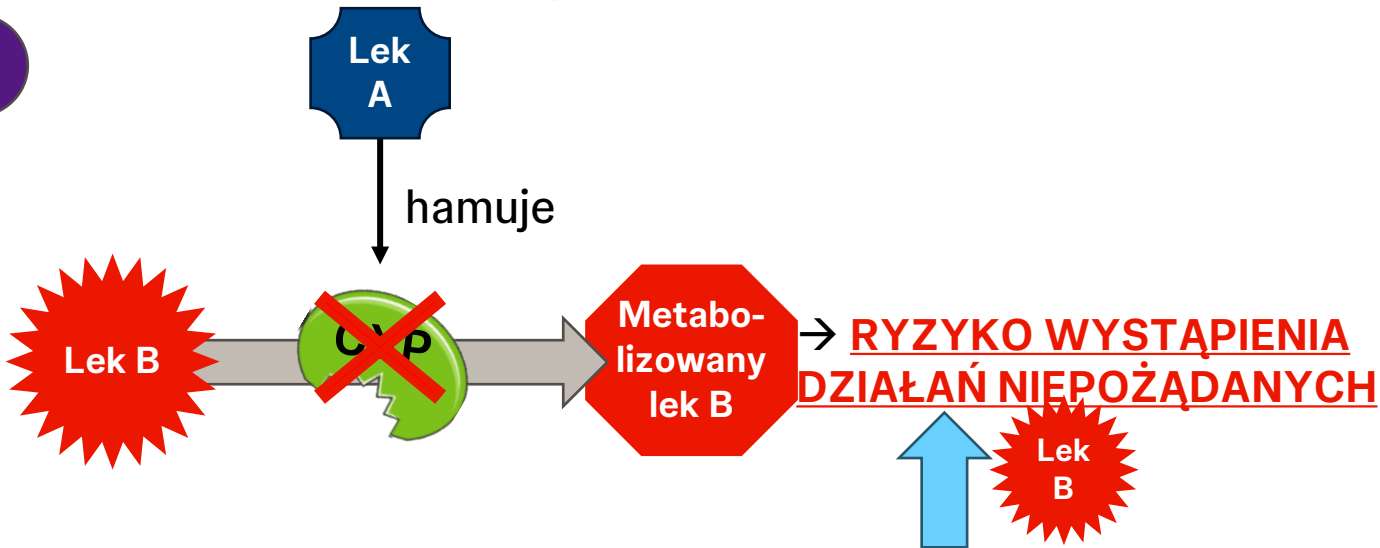


1



Lek A – modulator interakcji (tzw. „sprawca”)
Lek B – substrat interakcji (tzw. „ofiara”)

2



2

1

Jakie jest potencjalne ryzyko interakcji lekowych związanych z apalutamidem oraz darolutamidem?



Inhibitory szlaku receptora androgenowego (ARPI) jako „sprawcy” interakcji lekowych: potencjalne implikacje dla skuteczności terapeutycznej oraz ryzyka toksyczności



APA i DARO jako „sprawcy”

Lek	Substrat („ofiara”)	Induktor	Inhibitor
Apalutamid ¹	CYP2C8, 3A4	CYP3A4, 2B6, 2C9, 2C19	-
Darolutamid ²	CYP3A4, UGT1A9, 1A1	-	BCRP, OATP1B1, 1B3



Leki podawane jednocześnie, które są substratami enzymów metabolizujących apalutamid/darolutamid, powinny być poddane ocenie pod kątem **potencjalnej utraty działania farmakologicznego**^{1,3}



W przypadku jednoczesnego stosowania leków będących substratami omawianych enzymów metabolizujących, zaleca się **monitorowanie pacjenta pod kątem wystąpienia działań niepożądanych oraz objawów toksyczności**^{2,4}

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada; 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nubeqa; 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi; 4. Charakterystyka Produktu Zytiga

APA i DARO jako substraty („ofiary”) interakcji lekowych: interakcje wynikające z jednoczesnego stosowania leków



Induktory/inhibitory	APALUTAMID ¹	DAROLUTAMID ³
Inhibitor CYP3A4 (ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna)	↑	↑
Inhibitor CYP2C8 (gemfibrozyl, klopidoogrel)	↑	/
Induktory CYP3A4 (ryfampicyna)	/	↓
Induktory P-gp (ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital)	/	↓

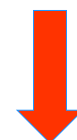
Na podstawie Lopez-Campos i in., J. Pers. Med 2021⁵



Niewielkie zwiększenie efektu farmakodynamicznego pomimo podwyższonej ekspozycji na ARPI → niski potencjał toksyczności



Znacząca intensyfikacja efektu farmakodynamicznego wraz ze wzrostem ekspozycji na ARPI → wysoki potencjał toksyczności

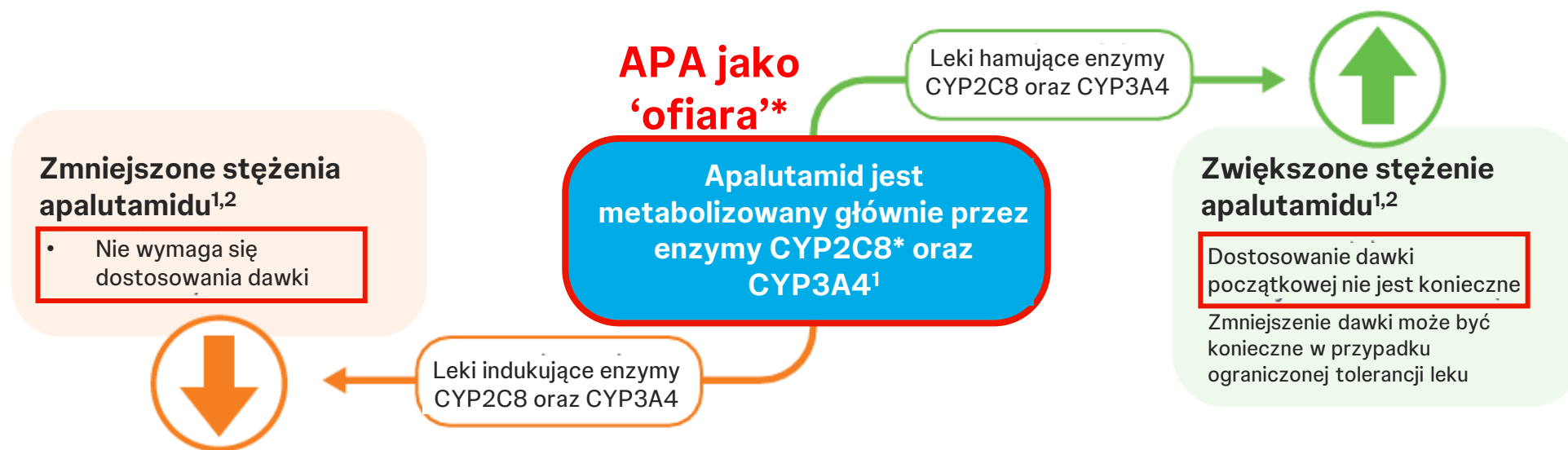


Pomimo zachowanego silnego efektu farmakodynamicznego, obniżona ekspozycja na ARPI → wysokie ryzyko obniżenia skuteczności terapeutycznej

Potencjalne interakcje lekowe (DDI) z apalutamidem oraz związane z nimi ryzyko?



Apalutamid pełni rolę przede wszystkim ‘sprawcy’ interakcji lekowych, a nie ‘ofiary’¹⁻³



- Apalutamid cechuje się stosunkowo wysokim indeksem terapeutycznym**, co oznacza szeroki zakres stężeń terapeutycznych i znaczący margines bezpieczeństwa pomiędzy dawką skuteczną a dawkami potencjalnie wywołującymi działania niepożądane.³
- Dostosowanie dawki apalutamidu nie jest wymagane podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami lub induktorami izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2C8, ponieważ przewidywany zakres interakcji nie wpływa istotnie na profil bezpieczeństwa ani skuteczność terapeutyczną tego leku.²**

Apalutamid pełni rolę przede wszystkim ‘sprawcy’ interakcji lekowych, a nie ‘ofiary’^{1,2}



APA jako ‘sprawca’

Apalutamid jest silnym induktorem CYP3A4 oraz CYP2C19¹

Apalutamid jest również słabym induktorem CYP2C9 oraz transporterów P-gp, BCRP i OATP1B1¹



Obniżona ekspozycja farmakokinetyczna leków, które są głównie metabolizowane przez lub stanowią substraty wymienionych enzymów i transporterów^{1,2}

CYP3A4, CYP2C19 oraz CYP2C9: zaleca się, jeśli to możliwe, zastąpienie leków metabolizowanych przez te enzymy; w przypadku kontynuacji terapii należy monitorować potencjalną utratę aktywności farmakologicznej

P-gp, BCRP, OATP1B1 oraz UGT*: w przypadku konieczności jednoczesnego stosowania innych leków zaleca się zachowanie ostrożności oraz monitorowanie ewentualnej utraty skuteczności terapeutycznej

- Jednoczesne stosowanie apalutamidu z substratami enzymów CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 oraz transporterów P-gp, BCRP lub OATP1B1 może skutkować obniżeniem ekspozycji na te leki, prowadząc do zmniejszenia ich skuteczności farmakologicznej.²
- W związku z tym zaleca się wdrożenie odpowiednich strategii minimalizujących ryzyko interakcji farmakokinetycznych.²



Nie przewiduje się klinicznie istotnych zmian farmakokinetycznych apalutamidu, gdy jest on substratem interakcji lekowych^{1,2}

Wpływ produktów leczniczych na apalutamid

- Eliminacja apalutamidu oraz generowanie jego aktywnego metabolitu, N-desmetyloapalutamidu, są w stanie stacjonarnym katalizowane w podobnym stopniu przez izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4.¹
- **Nie przewiduje się klinicznie istotnych zmian w całkowitej ekspozycji apalutamidu ani jego metabolitu w wyniku interakcji lekowych z inhibitorami lub induktorami CYP2C8 bądź CYP3A4.**^{1,2}

Enzym CYP	Klasy terapeutyczne produktów leczniczych stosowanych jednocześnie / przykłady substancji czynnych ^a	Przewidywane efekty	Zalecenia dotyczące dawkowania
Inhibitory CYP2C8	<u>Leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi:</u> gemfibrozyl	Nie oczekuje się, by łagodne lub umiarkowane inhibitory CYP2C8 wpływały na ekspozycję na apalutamid	Nie ma konieczności dostosowania dawki
	<u>Leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi:</u> kłopidogrel	Oczekuje się, że jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP2C8 zwiększy ekspozycję apalutamidu w stanie stacjonarnym	Nie ma konieczności dostosowania dawki. Należy rozważyć zmniejszenie dawki APA na podstawie tolerancji
Inhibitory CYP3A4	<u>Leki przeciwgrzybicze:</u> itraconazol, ketokonazol	Nie oczekuje się, by łagodne lub umiarkowane inhibitory CYP3A4 wpływały na ekspozycję na apalutamid	Nie ma konieczności dostosowania dawki
	<u>Leki przeciwwirusowe:</u> rytonawir, <u>Antybiotyki:</u> klarytromycyna	Oczekuje się, że jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 zwiększy ekspozycję apalutamidu w stanie stacjonarnym	Nie ma konieczności dostosowania dawki. Należy rozważyć zmniejszenie dawki APA na podstawie tolerancji
Induktory CYP2C8 lub CYP3A4	<u>Antybiotyki:</u> ryfampicyna	Nie należy spodziewać się by induktory CYP3A4 lub CYP2C8 miały znaczący klinicznie wpływ na farmakokinetykę apalutamidu i czynnych frakcji (nie badano tego w warunkach <i>in vivo</i>)	Nie ma konieczności dostosowania dawki

^a Większość potencjalnych interakcji lekowych wymienionych w zestawieniu nie została dotychczas formalnie oceniona w badaniach klinicznych. Lista ma charakter poglądowy i zawiera jedynie wybrane przykłady substancji, które mogą potencjalnie ulegać interakcjom; nie stanowi ona kompletnego wykazu.



Interakcje lekowe z udziałem apalutamidu jako czynnika modyfikującego farmakokinetykę mogą wpływać na leki należące do różnych klas terapeutycznych, potencjalnie prowadząc do zmniejszenia ich aktywności farmakologicznej^{1,2}

- Apalutamid jest induktorem enzymów i transporterów i może prowadzić do zwiększenia eliminacji wielu często stosowanych produktów leczniczych.¹
- Główne zalecenia: **rozważenie substytucji leków będących substratami tych szlaków metabolicznych lub - w przypadku braku takiej możliwości - monitorowanie skuteczności terapeutycznej oraz potencjalnej utraty aktywności farmakologicznej.**^{1,2}

Enzym CYP	Klasy terapeutyczne produktów leczniczych stosowanych jednocześnie / przykłady substancji czynnych ^a	Przewidywane efekty	Zalecenia dotyczące dawkowania
Substrat CYP3A4	<u>Leki nasenne</u> : midazolam, alprazolam, zolpidem <u>Leki przeciwnadciśnieniowe</u> : amlodypina, felodypina <u>Leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi</u> : atorwastatyna, symwastatyna <u>Leki stosowane w zaburzeniach erekcji</u> : sildenafil, wardenafil <u>Leki przeciwzakrzepowe</u> : apiksaban, rywaroksaban, tikagrelor <u>Leki przeciwnowotworowe</u> : kabacytaksel <u>Antybiotyki</u> : klarytromycyna	Silna indukcja enzymatyczna wywołana przez APA wiąże się z podwyższonym ryzykiem zmniejszenia ekspozycji na jednocześnie stosowany lek	W sytuacjach, gdy to możliwe, rekomenduje się substytucję leku stosowanego jednocześnie. W przypadku konieczności kontynuacji terapii tym lekiem zaleca się ocenę ryzyka zmniejszenia jego skuteczności terapeutycznej
Substrat CYP2C19	<u>Inhibitory pompy protonowej</u> : omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol <u>Leki przeciwlękowe</u> : diazepam	Silna indukcja enzymatyczna wywołana przez APA wiąże się z podwyższonym ryzykiem zmniejszenia ekspozycji na jednocześnie stosowany lek	W sytuacjach, gdy to możliwe, rekomenduje się substytucję leku stosowanego jednocześnie. W przypadku konieczności kontynuacji terapii tym lekiem zaleca się ocenę ryzyka zmniejszenia jego skuteczności terapeutycznej
Substrat CYP2C9	<u>Leki przeciwzakrzepowe</u> : warfaryna ^b <u>Leki przeciwbólowe</u> : celekoksyb <u>Leki przeciwpadaczkowe</u> : fenytoina <u>Leki przeciwcukrzycowe</u> : glimepiryd, tolbutamide <u>Leki przeciwnadciśnieniowe</u> : irbesartan, losartan	Słaba indukcja enzymatyczna wywołana przez APA może wiązać się z możliwością zmniejszenia ekspozycji na jednocześnie stosowany lek	W sytuacjach, gdy to możliwe, rekomenduje się substytucję leku stosowanego jednocześnie. W przypadku konieczności kontynuacji terapii tym lekiem zaleca się ocenę ryzyka zmniejszenia jego skuteczności terapeutycznej
Substrat CYP2C8	<u>Leki przeciwcukrzycowe</u> : repaglinid ^c , pioglitazone	Minimalny efekt wywołany przez APA	Nie ma konieczności dostosowania dawki
Substrat UGT	<u>Leki stosowane w zaburzeniach tarczycy</u> : lewotyroksyna <u>Leki przeciwpadaczkowe</u> : kwas walproinowy	Możliwość zmniejszenia ekspozycji na jednocześnie stosowany lek	Należy zachować ostrożność i ocenić ryzyko utraty aktywności leku stosowanego jednocześnie w przypadku kontynuacji terapii
Substrat glikoproteiny P (P-gp)	<u>Leki przeciwhistaminowe</u> : feksofenadyna <u>Leki przeciwzapalne (leczenie dny moczanej)</u> : kolchicina <u>Leki przeciwartymiczne</u> : digoksyna <u>Leki przeciwzakrzepowe</u> : eteksylan dabigatranu	Słaba indukcja enzymatyczna wywołana przez APA może wiązać się z możliwością zmniejszenia ekspozycji na jednocześnie stosowany lek	Należy zachować ostrożność i ocenić ryzyko utraty aktywności leku stosowanego jednocześnie w przypadku kontynuacji terapii
Substraty OATP1B1 i BCRP	<u>Lek zmniejszający stężenie lipidów we krwi</u> : rozuwastatyna <u>Leki przeciwnowotworowe / inne</u> : lapatynib, metotreksat	Słaba indukcja enzymatyczna wywołana przez APA może wiązać się z możliwością zmniejszenia ekspozycji na jednocześnie stosowany lek	Należy zachować ostrożność i ocenić ryzyko utraty aktywności leku stosowanego jednocześnie w przypadku kontynuacji terapii

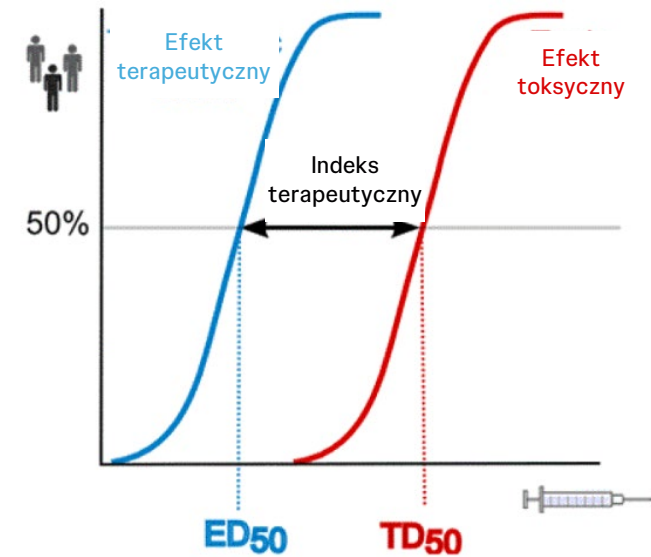
^a Większość potencjalnych interakcji lekowych wymienionych w zestawieniu nie została dotychczas formalnie oceniona w badaniach klinicznych. Lista ma charakter poglądowy i zawiera jedynie wybrane przykłady substancji, które mogą potencjalnie ulegać interakcjom; nie stanowi ona kompletnego wykazu. ^b Należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (INR) podczas rozpoczynania i zakończenia leczenia apalutamidem; ^c Stanowi także substrat dla transportera OATP1B1



Kliniczne znaczenie metabolicznych interakcji lekowych (DDI) uzależnione jest od wielkości zmiany stężenia danego leku oraz od szerokości jego indeksu terapeutycznego¹

- Wiele teoretycznych interakcji lekowych (DDI) nie ma istotnego znaczenia klinicznego, ponieważ nie prowadzi do klinicznie istotnych działań niepożądanych¹
- Kliniczne znaczenie metabolicznej interakcji lekowej zależy od:¹
 - zakresu zmiany stężenia leku
 - indeksu terapeutycznego danego leku – interakcje są szczególnie istotne w przypadku leków o wąskim oknie terapeutycznym¹
 - Przykładowo, apalutamid charakteryzuje się stosunkowo szerokim indeksem terapeutycznym, co oznacza, że istnieje znaczny margines między dawką terapeutyczną a dawką mogącą wywoływać działania niepożądane.²

Koncepcja indeksu terapeutycznego



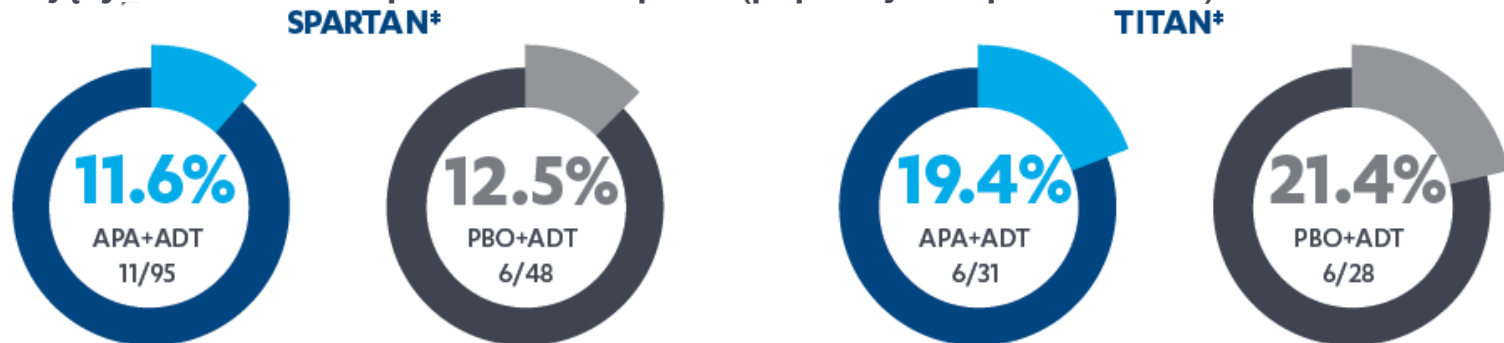
ED50=dawka wymagana do uzyskania efektu terapeutycznego u 50% populacji
TD50=dawka, przy której obserwuje się działanie toksyczne u 50% populacji
TDM=terapeutyczne monitorowanie stężenia leku



Analiza *post hoc* wskazuje, że doustne leki przeciwzakrzepowe (OAC) mogą być stosowane jednocześnie z apalutamidem (APA) w razie konieczności, jednak wymaga to odpowiedniego monitorowania

- Powszechnie stosowane doustne leki przeciwzakrzepowe (OAC) są metabolizowane przez enzymy CYP3A4, CYP2C19 oraz CYP2C9, dlatego jednoczesne podawanie apalutamidu (APA) może prowadzić do zmniejszenia ich ekspozycji.^{1,2}
- W miarę możliwości zaleca się substytucję tych leków, a w przypadku konieczności kontynuacji terapii należy ocenić ryzyko utraty ich skuteczności.¹
- Przeprowadzono analizę *post hoc* badań SPARTAN (N=1207) oraz TITAN (N=1052) w celu oceny wpływu jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych (OAC)[†] wraz z apalutamidem (Apa) na częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.²

Częstość występowania zakrzepowych i zatorowych zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe (populacja bezpieczeństwa)^{†,2}



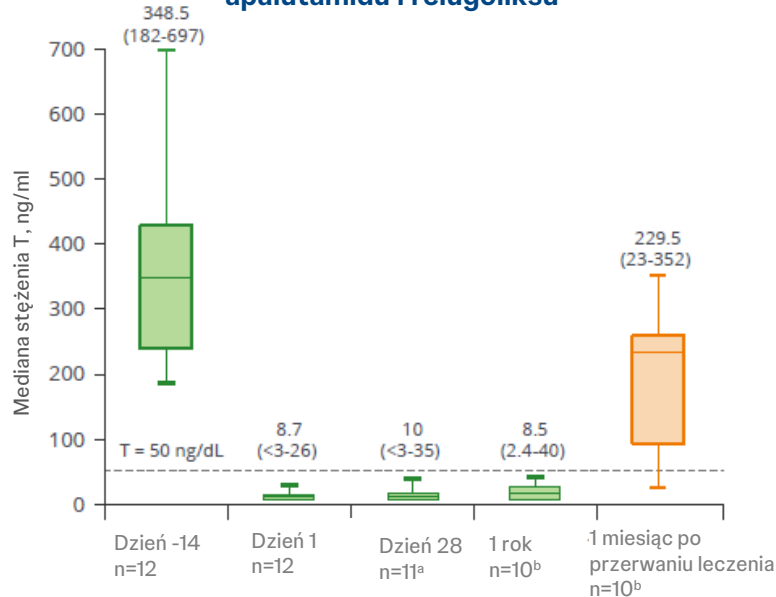
SPARTAN (n=1,207)
TITAN (n=1,052)

- U pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem gruczołu krokowego (PCa), którzy byli leczeni jednocześnie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (OAC)[†], częstość występowania zakrzepowych i zatorowych zdarzeń niepożądanych (TEAE) była podobna u pacjentów stosujących apalutamid w skojarzeniu z terapią antyandrogenową (APA+ADT) oraz u pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z terapią antyandrogenową (PBO+ADT) w badaniach klinicznych SPARTAN i TITAN fazy III.²
- Analiza *post hoc* wskazuje, że w razie konieczności możliwe jest stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych wraz z apalutamidem, przy czym zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta.²



Podanaliza APA-RP wykazała, że po 12 miesiącach jednoczesnego stosowania apalutamidu i relugoliksu w zatwierdzonych standardowych dawkach, utrzymywano kastracyjne stężenia testosteronu^{1,2}

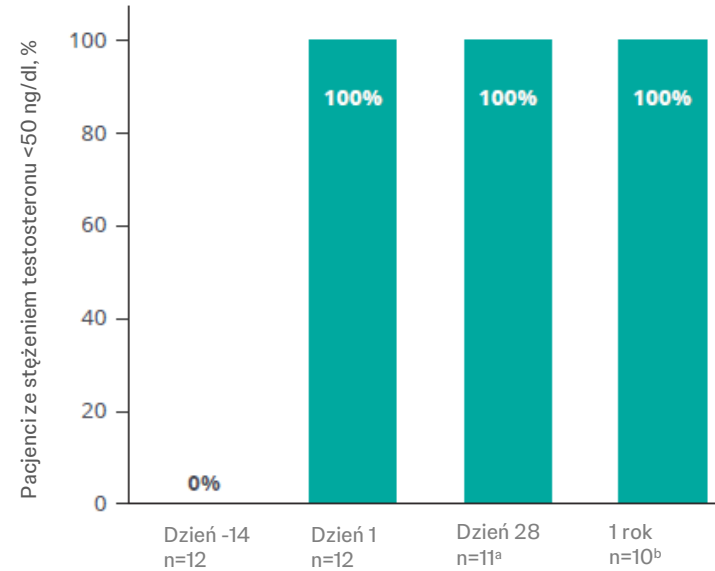
Mediana (zakres) stężeń testosteronu podczas jednoczesnego stosowania apalutamidu i relugoliksu



^aU jednego pacjenta brakowało oznaczenia stężenia testosteronu. ^bDwóch pacjentów wycofało się z badania.

Dane przedstawiono w formie opisowej.

Odsetek kastracji w ciągu 12 miesięcy



^aU jednego pacjenta brakowało oznaczenia stężenia testosteronu. ^bDwóch pacjentów wycofało się z badania.

Dane przedstawiono w formie opisowej.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) w trakcie 12-miesięcznego leczenia apalutamidem i relugoliksem

TEAE, n (%)	Populacja ogólna N=12
	Apa + relugoliks
Każde	12 (100)
Stopnia 3-4	6 (50)
Ciężkie	3 (25)
TEAE prowadzące do przerwania , wstrzymania leczenia lub redukcji dawki	2 (17)
TEAE prowadzące do zgonu	0
TEAE występujące u ≥ 2 pacjentów	
Zmęczenie	5 (42)
Uderzenie gorąca	5 (42)
Wysypka	3 (25)
COVID-19	3 (25)
Ból mięśni	2 (17)
Ból pleców	2 (17)
Ból głowy	2 (17)

^cTEAE oceniano zgodnie z Klasyfikacją Częstości i Nasilenia Zdarzeń Niepożądanych wersja 5.0

- Po 12 miesiącach jednoczesnego stosowania apalutamidu i relugoliksu w zatwierdzonych standardowych dawkach, kastracyjne stężenia testosteronu utrzymywały się u wszystkich ocenianych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (HR-LPC), którzy ukończyli terapię (n = 10)[†]. U 8 z 10 pacjentów nastąpił powrót stężenia testosteronu do wartości powyżej 50 ng/ml w ciągu miesiąca od zakończenia leczenia. Obserwacja pozostałych pacjentów jest w toku.^{1,2}
- U żadnego z pacjentów nie zaistniała potrzeba zwiększenia dawki relugoliksu, a wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z dotychczas znanym profilem bezpieczeństwa obu leków.^{1,2}

Jakie są potencjalne interakcje lekowe (DDI) z darolutamidem oraz związane z nimi ryzyko?



Wpływ darolutamidu na inne produkty lecznicze (jako czynnika wywołującego interakcje)¹



Lek	Inhibitor
Darolutamid	BCRP, OATP1B1, 1B3



Pacjentów należy **monitorować pod kątem działań niepożądanych** podczas jednoczesnego stosowania leków będących substratami tych enzymów¹

Substraty BCRP[‡]

Należy unikać jednoczesnego stosowania leków będących substratami BCRP, o ile jest to możliwe. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania należy częściej monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych oraz rozważyć zmniejszenie dawki leku będącego substratem BCRP

- Rosuwastatyn
- Atorwastatyna
- Sulfasalazyn
- Fluwastatyna
- Symwastatyna

Substraty OATP1B1 i OATP1B[§]

W przypadku jednoczesnego stosowania z produktem NUBEQA należy częściej monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych oraz rozważyć zmniejszenie dawek tych leków

- Leki z grupy statyn
- Bosentan
- Digoksyna
- Docetaksel
- Enalapryl
- Feksofenadyna
- Glyburid
- Metotreksat
- Paklitaksel
- Repaglinid
- Walsartan

- Podawanie produktu NUBEQA w skojarzeniu z docetakselem nie powodowało klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce NUBEQA ani docetakselu u pacjentów z przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (mHSPC). Nie zaobserwowano również klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce NUBEQA podczas stosowania w skojarzeniu z docetakselem¹

W przypadku jednoczesnego stosowania NUBEQA z lekami będącymi substratami BCRP, OATP1B1 lub OATP1B3 należy zapoznać się z informacją o ich stosowaniu zawartą w ChPL lub ulotce odpowiednich produktów leczniczych.¹

[‡]NUBEQA zwiększa ekspozycję na leki będące substratami BCRP, co może prowadzić do **zwiększonego ryzyka wystąpienia związanych z nimi działań toksycznych**. W przypadku jednoczesnego stosowania z produktem NUBEQA należy zapoznać się z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego danego substratu BCRP.

[§]Jednoczesne stosowanie produktu NUBEQA może prowadzić do **zwiększenia stężenia** leków będących substratami transporterów OATP1B1 lub OATP1B3 **w osoczu**.

Wpływ innych leków na darolutamid (rola „ofiary” interakcji)^{1,2}



Induktory/inhibitory	DAROLUTAMID
Inhibitor CYP3A4 (ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna)	↑
Inhibitor CYP2C8 (gemfibrozyl, kłopidogrel)	/
Induktory CYP3A4 (ryfampicyna)	↓
Induktory P-gp (ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital)	↓



Silne działanie prowadzące do zwiększonej ekspozycji na ARPI → **wysokie ryzyko toksyczności²**

Silne działanie prowadzące do zmniejszenia ekspozycji na ARPI → **wysokie ryzyko utraty skuteczności.²**

Na podstawie Lopez-Campos i in., J. Pers. Med 2021²

Induktory glikoproteiny P (P-gp) oraz silne lub umiarkowane induktory CYP3A4*

Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków

- Karbamazepina
- Ryfampicyna
- Deksametazon
- Ziele dziurawca
- Bozentan
- Elfawirenz
- Etrawiryna
- Modafinil

Inhibitory P-gp i silne inhibitory CYP3A4†

Pacjentów należy częściej monitorować pod kątem działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu NUBEQA i w razie potrzeby dostosować jego dawkowanie

- Kobicystat
- Itrakonazol
- Rytonawir
- Telitromycyna
- Klarytromycyna
- Koniwaptan
- Ketokonazol
- Sakwinawir
- Diltiazem
- Indynawir
- Pozakonazol
- Telaprewir
- Sok grejpfrutowy

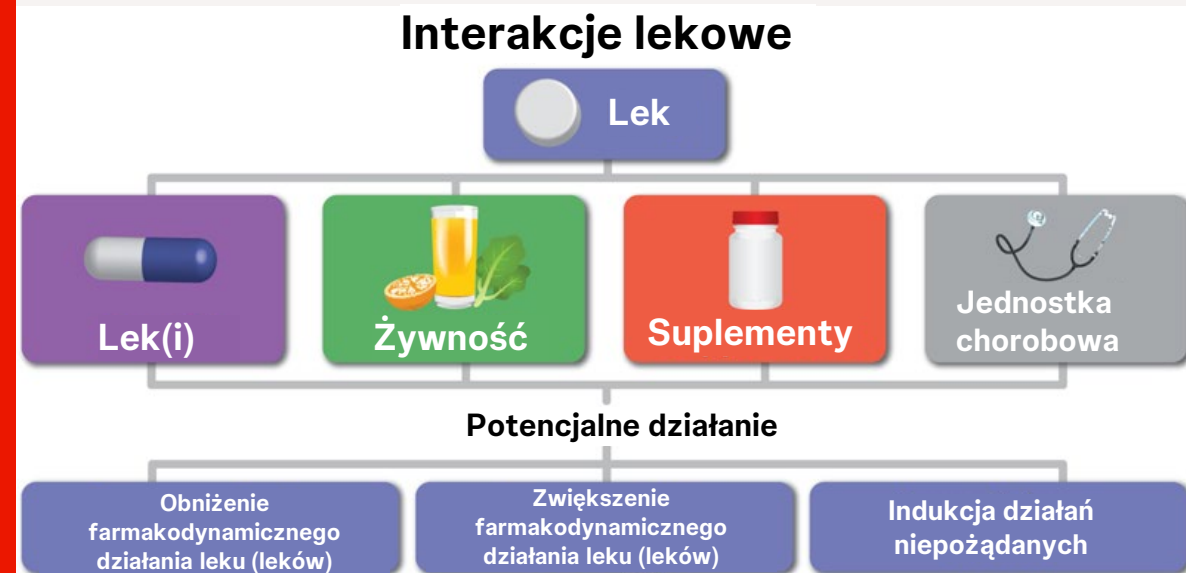
- Podawanie produktu NUBEQA w skojarzeniu z docetakselem nie powodowało klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce NUBEQA ani docetakselu u pacjentów z przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (mHSPC). Nie zaobserwowano również klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce NUBEQA podczas stosowania w skojarzeniu z docetakselem¹

W przypadku jednoczesnego stosowania NUBEQA z lekami będącymi substratami BCRP, OATP1B1 lub OATP1B3 należy zapoznać się z informacją o ich stosowaniu zawartą w ChPL lub ulotce odpowiednich produktów leczniczych.¹

* Zmniejsza ekspozycję na darolutamid, co może prowadzić do **osłabienia działania produktu NUBEQA**.

† Zwiększa ekspozycję na darolutamid, co **może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu NUBEQA**.

Podsumowanie



Podsumowanie

Interakcje z innymi lekami, żywnością, suplementami diety lub schorzeniami współistniejącymi mogą wpływać na skuteczność leczenia, prowadząc do zwiększenia lub zmniejszenia działania farmakologicznego oraz nasilenia działań niepożądanych.¹

Apalutamid przyjmuje się raz na dobę z posiłkiem lub bez.² Dla porównania, biodostępność darolutamidu zwiększa się 2,0- do 2,5-krotnie w przypadku podania z posiłkiem, dlatego zaleca się stosowanie darolutamidu dwa razy na dobę, podczas posiłku.³

Jednoczesne stosowanie leków może wiązać się z ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych interakcji lekowych (DDI), jednak wiele interakcji teoretycznych nie ma znaczenia klinicznego, ponieważ nie prowadzi do klinicznie istotnych działań niepożądanych.⁴

Nie przewiduje się klinicznie istotnych zmian w ekspozycji, gdy apalutamid (APA) pełni rolę leku podatnego na interakcje.^{2,5} Z kolei, gdy apalutamid (APA) działa jako lek wywołujący interakcje, może wpływać na farmakokinetykę leków należących do różnych klas terapeutycznych, co może skutkować zmniejszeniem ich skuteczności klinicznej.^{2,6}

Jednoczesne stosowanie apalutamidu (APA) z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (OAC) jest możliwe, jednak wymaga odpowiedniego monitorowania.⁷ Podczas jednoczesnej terapii apalutamidem i relugoliksem, stosowanymi w zatwierdzonych standardowych dawkach, utrzymywano kastracyjne stężenia testosteronu.⁸

Gdy darolutamid (NUBEQA) pełni rolę leku podatnego na interakcje farmakokinetyczne, istnieje ryzyko zmniejszenia jego ekspozycji, co może skutkować obniżeniem skuteczności terapeutycznej.³ Gdy darolutamid (DARO) pełni rolę leku wywołującego interakcje, zaleca się zwiększoną czujność w monitorowaniu pacjentów pod kątem działań niepożądanych związanych z równocześnie stosowanymi lekami będącymi substratami transporterów BCRP i OATP1B1 oraz OATP1B3 (np. rozuwastatyna, atorwastatyna).³

Skróty

- **ADT**=terapia deprywacji androgenowej
- **AE**=zdarzenie niepożądane
- **ALP**= fosfataza alkaliczna
- **APA**=apalutamid
- **ARI**= inhibitory receptora androgenowego
- **AUC**= pole pod krzywą
- **BCRP**= białko oporności na raka piersi
- **BMD**=gęstość mineralna kości
- **BMI**= wskaźnik masy ciała
- **BP**= bisfosfonian
- **BSA**=powierzchnia ciała
- **BTT**=inhibitor metabolizmu kość
- **CI**= przedział ufności
- **CM**= leki stosowane jednocześnie
- **CRPC**= rak gruczołu krokowego oporny na kastrację
- **CTX**=C-końcowy usieczony telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I
- **CYP**= cytochrom P450
- **CYP3A4**= cytochrom P450 3A4
- **CYP2C9**=cytochrom P450 2C9
- **CYP2C10**= cytochrom P450 2C19
- **CYP2C8**= cytochrom P450 2C8
- **CYP3A4**= cytochrom P450 3A4
- **DEXA**=absorpcjometria rentgenowska z podwójną energią
- **DNB**=denosumab
- **EPAR**=Europejski publiczny raport oceniający
- **GEM**=gemfibrozyl
- **GMR**=geometryczny wskaźnik średni
- **GnRH**= hormon uwalniający gonadotropinę
- **HR**= współczynnik ryzyka
- **HRQoL**=jakość życia zależna od zdrowia
- **HSPC**= rak gruczołu krokowego wrażliwy na hormony
- **HS**= wrażliwy na hormony
- **ITRA**= itrakonazol
- **M0**= nieprzerzutowy
- **M1**= przerzutowy
- **mCSPC**=rak gruczołu krokowego z przerzutami wrażliwy na kastrację
- **MFS**=mięsak miofibroblastyczny
- **mHSPC**= rak gruczołu krokowego z przerzutami wrażliwy na hormony
- **MXA**=morfometryczna absorpcjometria rentgenowska
- **NCI-CTCAE**= Wspólna Terminologia Kryteriów Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute
- **NHT**=neoadjuwantowa terapia hormonalna
- **nmCRPC**= rak gruczołu krokowego bez przerzutów, oporny na kastrację
- **NMR**=jądrowy rezonans magnetyczny
- **OATP1B1**=białko transportujące organiczne aniony typu B1
- **OS**= przeżycie całkowite
- **P1NP**=N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I
- **PAM**= frakcja farmakologicznie czynna
- **PCa**= rak gruczołu krokowego
- **PFS2**= przeżycie bez drugiej progresji choroby
- **P-gp**= glikoproteina P 1
- **PTH**=parathormon
- **PY**= pacjento-lata
- **QoL**=jakość życia
- **rPFS**=czas przeżycia bez progresji radiologicznej
- **ChPL**= Charakterystyka Produktu Leczniczego
- **SRE**= zdarzenie związane z układem kostnym
- **TEAEs**= zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
- **UGT**=urydynowe transferazy glukuronylowe
- **ZA**=kwas zoledronowy