

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Erleada 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje apalutamidum 60 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Lehce nažloutlé až šedavě zelené, podlouhlé potahované tablety (16,7 mm dlouhé x 8,7 mm široké), na jedné straně s vyraženým „AR 60“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Erleada je indikován:

- k léčbě dospělých mužů s nemetastazujícím, kastračně rezistentním karcinomem prostaty, u kterých je vysoké riziko rozvoje metastazujícího onemocnění (viz bod 5.1).
- k léčbě dospělých mužů s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty v kombinaci s androgen-deprivační terapií (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem apalutamid má být zahájena a kontrolována odbornými lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou karcinomu prostaty.

Dávkování

Doporučená dávka je 240 mg (čtyři 60 mg tablety) jako perorální denní dávka.

Farmakologická kastrace pomocí analoga gonadotropin uvolňujícího hormonu (gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa) musí během léčby pacientů, kteří nebyli kastrováni chirurgicky, pokračovat.

Pokud je dávka vynechána, je nutno ji užít, jakmile to bude možné ve stejný den a následující den se vrátit k obvyklému schématu. Další tablety nemají být užity pro nahrazení vynechaných tablet.

Pokud se u pacienta vyskytne toxicita \geq stupně 3 nebo netolerovatelný nežádoucí účinek, má být podávání přípravku spíše pozastaveno, než trvale vysazeno až do té doby, než se příznaky nezlepší na \leq stupeň 1 nebo na stupeň původní. Potom má být léčba obnovena ve stejné nebo snížené dávce (180 nebo 120 mg), pokud to bude potřeba. Ohledně nejčastějších nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutná opatrnost, protože apalutamid nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Jestliže byla léčba započata, je nutné pacienty sledovat s ohledem na nežádoucí účinky uvedené v bodu 4.8 a dávku snižte dle bodu 4.2 Dávkování a způsob podání.

Porucha funkce jater

U pacientů s výchozí lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A, respektive B) není úprava dávky potřebná.

Přípravek Erleada se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater vzhledem k tomu, že u této populace pacientů nejsou k dispozici žádné údaje a apalutamid je primárně vylučován játry (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U pediatrické populace nemá apalutamid žádné významné použití.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety je nutno polykat celé a lze je užívat bez ohledu na jídlo.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Epileptické záchvaty

Přípravek Erleada se nedoporučuje u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných predisponujících faktorů, včetně, ale ne výlučně, poranění mozku, nedávné cévní mozkové příhody (během 1 roku), primárních nádorů mozku nebo metastáz v mozku. Pokud se objeví během léčby přípravkem Erleada záchvaty, je nutno ji trvale ukončit. Riziko vzniku záchvatů může být zvýšeno u pacientů současně léčených přípravky, které snižují křečový práh.

Ve dvou randomizovaných studiích (SPARTAN a TITAN) se záchvaty objevily u 0,6 % pacientů léčených apalutamidem a u 0,2 % pacientů léčených placebem. Do těchto studií nebyli zařazováni pacienti se záchvaty v anamnéze nebo s predisponujícími faktory k záchvatům křečí.

S opakovaným podáním přípravku Erleada pacientům, u kterých se vyskytly záchvaty křečí, nejsou žádné klinické zkušenosti.

Pády a fraktury

U pacientů léčených apalutamidem se vyskytly pády a fraktury (viz bod 4.8). U pacientů má být před zahájením léčby přípravkem Erleada vyhodnocena možnost fraktur a rizika pádu a mají být dále sledováni a léčeni podle stanovených léčebných postupů. Je nutné zvážit užívání látek cílených na kost.

Ischemická choroba srdeční a ischemické cerebrovaskulární poruchy

U pacientů léčených apalutamidem se vyskytla ischemická choroba srdeční a ischemické cerebrovaskulární poruchy, včetně příhod vedoucích k úmrtí (viz bod 4.8). Většina pacientů měla srdeční rizikové faktory/rizikové faktory cerebrovaskulární ischemické choroby. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky ischemické choroby srdeční a ischemické cerebrovaskulární poruchy. Standardní péčí má být optimalizována léčba rizikových faktorů, jako je hypertenze, diabetes nebo dyslipidemie.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Apalutamid je silným induktorem enzymů a jeho podávání může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně používaných léčivých přípravků (viz bod 4.5). Při zahájení léčby apalutamidem je proto nutné provést revizi současně podávaných léčivých přípravků. Současnému podávání apalutamidu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty mnoha metabolizujících enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5) je obecně třeba se vyhnout, pokud je pro pacienta jejich terapeutický účinek velmi důležitý a pokud úpravu dávkování nelze snadno provést na základě sledování účinnosti nebo plasmatických koncentrací.

Je nutno se vyhnout současnému podávání apalutamidu s warfarinem a kumarinovými antikoagulancii. Pokud se přípravek Erleada podává současně s antikoagulanciem metabolizovaným prostřednictvím CYP2C9 (jako je warfarin nebo acenokumarol), je nutno provádět dodatečné sledování mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (viz bod 4.5).

Nedávné kardiovaskulární onemocnění

Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním v průběhu posledních 6 měsíců, včetně těžké/nestabilní anginy pectoris, infarktu myokardu, symptomatického městnavého srdečního selhání, arteriálních nebo žilních tromboembolických příhod (např. plicní embolie, cerebrovaskulární příhoda včetně tranzitorní ischemické ataky) nebo s klinicky významnými komorovými arytmiemi byli z klinických studií vyloučeni. Proto nebyla bezpečnost apalutamidu u těchto pacientů stanovena. Jestliže je přípravek Erleada předepsán, je nutné u pacientů s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním sledovat rizikové faktory, jako jsou hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie nebo jiné kardiometabolické poruchy (viz bod 4.8). Je-li to vhodné, mají být pacienti s uvedenými stavy po zahájení léčby přípravkem Erleada léčeni dle doporučených postupů.

Androgen-deprivační léčba může prodloužit QT interval

U pacientů, kteří mají v anamnéze rizikové faktory pro prodloužení QT intervalu a u pacientů současně léčených přípravky, které mohou interval QT prodloužit (viz bod 4.5), musí lékaři před zahájením léčby přípravkem Erleada vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně potenciálu k torsade de pointes.

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR, severe cutaneous adverse reactions)

Po uvedení přípravku na trh byly v souvislosti s léčbou přípravkem Erleada pozorovány případy SCAR zahrnujících lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a Stevensův-Johnsonův syndrom/toxickou epidermální nekrolýzu SJS/TEN, které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8).

Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích svědčících o DRESS nebo SJS/TEN. Pokud jsou tyto příznaky zpozorovány, má být léčba přípravkem Erleada okamžitě ukončena a pacienti mají vyhledat okamžitou lékařskou pomoc.

Léčba přípravkem Erleada nesmí být znovu zahájena u pacientů, u kterých se kdykoli během léčby přípravkem Erleada vyskytl DRESS nebo SJS/TEN, a má se zvážit alternativní léčba.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Eliminace apalutamidu a tvorba jeho aktivního metabolitu, N-desmethylapalutamidu, je v rovnovážném stavu podobnou měrou zprostředkována jak CYP2C8, tak CYP3A4. V důsledku lékových interakcí s inhibitory nebo induktory CYP2C8 nebo CYP3A4 se nepředpokládají žádné klinicky významné změny v jejich celkové expozici. Apalutamid je induktorem enzymů a transportérů a může vést ke zvýšené eliminaci mnoha běžně používaných léčivých přípravků.

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit expozice apalutamidu

Léčivé přípravky, které inhibují CYP2C8

CYP2C8 hraje roli v eliminaci apalutamidu a ve tvorbě jeho aktivního metabolitu. Ve studii lékových interakcí po současném podání 240 mg apalutamidu v jedné dávce s gemfibrozilem (silný inhibitor CYP2C8) poklesla C_{max} apalutamidu o 21 %, zatímco AUC se zvýšila o 68 %. Pro aktivní molekuly (součet apalutamidu a aktivního metabolitu s upravenou účinností) poklesla C_{max} o 21 %, zatímco se AUC zvýšila o 45 %. Pokud se přípravek Erleada podává současně se silným inhibitorem CYP2C8 (např. gemfibrozilem, klopido-grelem), není počáteční úprava dávky potřebná, nicméně snížení dávky přípravku Erleada je nutno zvážit na základě snášenlivosti (viz bod 4.2). U mírných nebo středně silných inhibitorů CYP2C8 se nepředpokládá, že by na expozici apalutamidu měly vliv.

Léčivé přípravky, které inhibují CYP3A4

CYP3A4 hraje roli v eliminaci apalutamidu a ve tvorbě jeho aktivního metabolitu. Ve studii lékových interakcí poklesla po současném podání přípravku Erleada v jednorázové dávce 240 mg s itraconazolem (silný inhibitor CYP3A4) C_{max} apalutamidu o 22 %, zatímco AUC byla podobná. Pro aktivní molekuly (součet apalutamidu a aktivního metabolitu s upravenou účinností) poklesla C_{max} o 22 %, zatímco AUC byla opět podobná. Pokud se přípravek Erleada podává současně se silným inhibitorem CYP3A4 (např. ketokonazolem, ritonavirem, klarithromycinem), není počáteční úprava dávky potřebná, nicméně snížení dávky přípravku Erleada je nutno zvážit na základě snášenlivosti (viz bod 4.2). U mírných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 se nepředpokládá, že by na expozici apalutamidu měly vliv.

Léčivé přípravky, které indukují CYP3A4 nebo CYP2C8

Účinky induktorů CYP3A4 nebo CYP2C8 na farmakokinetiku apalutamidu nebyly *in vivo* hodnoceny. Na základě výsledku studie lékových interakcí se silným inhibitorem CYP3A4 nebo silným CYP2C8 se u induktorů CYP3A4 nebo CYP2C8 nepředpokládá žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku apalutamidu a aktivních molekul, proto není potřeba žádná úprava dávky, jestliže je přípravek Erleada podáván spolu s induktory CYP3A4 nebo CYP2C8.

Potenciál apalutamidu ovlivnit expozice jiným léčivým přípravkům

Apalutamid je silným induktorem enzymů a zvyšuje syntézu mnoha enzymů a transportérů; proto se předpokládá interakce s mnoha běžnými léčivými přípravky, které jsou substráty enzymů nebo transportérů. Snížení plasmatických koncentrací může být podstatné a může vést ke ztrátě nebo snížení klinického účinku. Je zde rovněž riziko zvýšené tvorby aktivních metabolitů.

Enzymy metabolizující léčivé přípravky

Studie *in vitro* prokázaly, že apalutamid a N-desmethylapalutamid jsou středně silnými až silnými induktory CYP3A4 a CYP2B6, středně silnými inhibitory CYP2B6 a CYP2C8 a slabými inhibitory CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Apalutamid a N-desmethylapalutamid v terapeuticky relevantních koncentracích nemají vliv na CYP1A2 a CYP2D6. Vliv apalutamidu na substráty CYP2B6 nebyl *in vivo* hodnocen a čistý účinek není v současnosti známý. Jestliže jsou substráty CYP2B6 (např. efavirenz) podávány současně s přípravkem Erleada, je nutné sledovat nežádoucí účinky a vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plasmatických koncentrací.

U člověka je apalutamid silným induktorem CYP3A4 a CYP2C19 a slabým induktorem CYP2C9. Ve studii lékových interakcí za využití koktejlového přístupu vedlo současné podávání apalutamidu s jednorázovými perorálními dávkami citlivých substrátů CYP k 92% poklesu AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 85% poklesu AUC omeprazolu (substrát CYP2C19) a 46% poklesu AUC S-warfarinu (substrát CYP2C9). Apalutamid nezpůsobil klinicky významné změny expozice substrátu CYP2C8. Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které se primárně metabolizují prostřednictvím CYP3A4 (např. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (např. diazepam, omeprazol) nebo CYP2C9 (např. warfarin, fenytoin) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Tam, kde je to možné, se doporučuje náhrada těchto léčivých přípravků nebo je nutno vyhodnocovat ztrátu účinnosti, pokud se léčivý přípravek podává dál. Pokud se podává s warfarinem, sledujte během léčby přípravkem Erleada mezinárodní normalizovaný poměr.

Indukce CYP3A4 apalutamidem naznačuje, že aktivací jaderného pregnanového receptoru X (PXR) může být rovněž indukována UDP-glukuronosyltransferáza (UGT). Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které jsou substráty UGT (např. levothyroxin, kyselina valproová) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Pokud s přípravkem Erleada musí být substráty UGT podávány, je nutné vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plasmatických koncentrací.

Lékové transportéry

Bylo prokázáno, že apalutamid je klinicky slabým induktorem glykoproteinu P (P-gp), proteinu rezistence nádoru prsu (BCRP) a polypeptidu transportujícího organický aniont 1B1 (OATP1B1). Studie lékových interakcí za využití koktejlového přístupu prokázala, že současné podávání apalutamidu s jednorázovými perorálními dávkami citlivých substrátů transportérů vedlo k 30% poklesu AUC fexofenadinu (substrát P-gp) a 41% poklesu AUC rosuvastatinu (substrát BCRP/OATP1B1), ale nemělo žádný vliv na C_{max} . Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp (např. kolchicin, dabigatran-etexilát, digoxin), BCRP nebo OATP1B1 (např. lapatinib, methotrexát, rosuvastatin, repaglinid) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Pokud jsou substráty P-gp, BCRP nebo OATP1B1 podávány současně s přípravkem Erleada, je nutné vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plasmatických koncentrací.

Na základě údajů *in vitro* nelze vyloučit inhibici transportéru organického kationtu 2 (OCT2), transportéru organického aniontu 3 (OAT3) a extruzních transportérů léčiv a toxinů (multidrug and toxin extrusion - MATE) apalutamidem a jeho N-desmethyl metabolitem. Inhibice transportéru organického aniontu 1 (OAT1) nebyla *in vitro* pozorována.

Analog GnRH

U subjektů s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty léčených leuprolid-acetátem (analog GnRH) nemělo současné podávání apalutamidu žádný zjevný vliv na expozici leuprolidu v rovnovážném stavu.

Léčivé přípravky, které prodlužují interval QT

Jelikož léčba androgenní deprivace může prodlužovat QT interval, je nutno současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, o nichž je známo, že interval QT prodlužují, nebo s léčivými přípravky schopnými navodit torsade de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika (např. haloperidol) atd., pečlivě vyhodnotit (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Není známo, zda jsou apalutamid nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu. Přípravek Erleada může být pro vyvíjející se plod škodlivý. Pacienti žijící pohlavním životem s ženami ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Erleada a 3 měsíce po poslední dávce používat kondom spolu s další vysoce účinnou antikoncepční metodou.

Těhotenství

Erleada je kontraindikována u žen, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět (viz bod 4.3). Pokud se Erleada podá těhotné ženě, může, na základě reprodukční studie na zvířatech a jejího mechanismu účinku, vyvolat poškození plodu a ztrátu těhotenství. Ohledně používání přípravku Erleada v těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje.

Kojení

Není známo, zda se apalutamid/metabolity vylučují do lidského mléka. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Přípravek Erleada se nesmí užívat během kojení.

Fertilita

Na základě studií na zvířatech může přípravek Erleada u samců v plodném věku snížit fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Erleada nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně byly hlášeny epileptické záchvaty u pacientů užívajících přípravky Erleada. Pacienti mají být poučeni o riziku souvisejícím se schopností řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únava (26 %), kožní vyrážka (26 % jakéhokoli stupně a 6 % stupně 3 nebo 4), hypertenze (22 %), návaly horka (18 %), artralgie (17 %), průjem (16 %), pád (13 %) a snížení tělesné hmotnosti (13 %). Další významné nežádoucí účinky zahrnují fraktury (11 %) a hypotyreózu (8 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny dále podle kategorie frekvence. Kategorie frekvencí nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek a frekvence ^a
Endokrinní poruchy	časté: hypotyreóza ^b
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté: snížení chuti k jídlu časté: hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie
Poruchy nervového systému	časté: dysgeuzie, ischemické cerebrovaskulární poruchy ^c méně časté: epileptické záchvaty ^d (viz bod 4.4)
Srdeční poruchy	časté: ischemická choroba srdeční ^e není známo: prodloužení QT (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	velmi časté: návaly horka, hypertenze
Gastrointestinální poruchy	velmi časté: průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně	velmi časté: kožní vyrážka ^f časté: pruritus, alopecie není známo: léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ^{g, h} , Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza SJS/TEN) ^{g, h}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	velmi časté: fraktura ⁱ , artralgie časté: svalové spasmy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté: únava
Vyšetření	velmi časté: snížení tělesné hmotnosti
Poranění, otravy a procedurální komplikace	velmi časté: pád

^a Uvedené frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na placebem kontrolovaném období klinických studií

^b Zahrnuje hypotyreózu, zvýšení tyreotropního hormonu v krvi, pokles tyroxinu, autoimunitní tyroiditidu, pokles volného tyroxinu, pokles trijodtyroninu.

^c Zahrnuje tranzitorní ischemickou ataku, cerebrovaskulární příhodu, cerebrovaskulární poruchu, ischemickou mrtvici, arteriosklerózu karotid, stenózu karotické arterie, hemiparézu, lakunární infarkt, lakunární mrtvici, trombotický mozkový infarkt, vaskulární encefalopatii, cerebellární infarkt, cerebrální infarkt a cerebrální ischemii

^d Zahrnuje kousnutí do jazyka

^e Zahrnuje anginu pectoris, nestabilní anginu, infarkt myokardu, akutní infarkt myokardu, okluzi koronárních arterií, stenózu koronárních arterií, akutní koronární syndrom, arteriosklerózu koronární arterie, abnormální srdeční zátěžové testy, zvýšení troponinu, ischemii myokardu

^f Viz „kožní vyrážka“ pod „Popis vybraných nežádoucích účinků“

^g Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

^h Viz bod 4.4

ⁱ Zahrnuje frakturu žebra, frakturu bederního obratle, kompresivní frakturu páteře, frakturu páteře, frakturu nohy, frakturu proximálního konce femuru, frakturu humeru, frakturu hrudního obratle, frakturu horní končetiny, frakturu os sacrum, frakturu ruky, frakturu stydké kosti, frakturu acetabula, frakturu kotníku, kompresivní frakturu, frakturu kostální chrupavky, frakturu obličejových kostí, frakturu dolní končetiny, osteoporotickou frakturu, frakturu zápěstí, avulzní frakturu, frakturu fibuly, frakturu kostrče, frakturu pánve, frakturu radia, frakturu sternu, stresovou frakturu, traumatickou frakturu, frakturu krčního obratle, frakturu femorálního krčku, frakturu tibie. Viz níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kožní vyrážka

Kožní vyrážka související s apalutamidem byla nejčastěji popisována jako makulózní nebo makulopapulózní. Kožní vyrážka zahrnovala vyrážku, makulopapulózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, kopřivku, svědivou vyrážku, makulózní vyrážku, konjunktivitidu, erythema multiforme, papulózní vyrážku, kožní exfoliaci, genitální vyrážku, erytematózní vyrážku, stomatitidu, lékovou erupci, vředy v ústech, pustulózní vyrážku, puchýř, papuly, pemfigoid, kožní erozi, dermatitidu a vesikulózní vyrážku. Nežádoucí účinek kožní vyrážky byl hlášen u 26 % pacientů léčených apalutamidem. Kožní vyrážky stupně 3 (definované jako pokrývající > 30 % plochy povrchu těla) byly při léčbě apalutamidem hlášeny u 6 % pacientů.

Medián dní do nástupu kožní vyrážky byl 83 dní. U sedmdesáti osmi procent pacientů se vyrážka vyřešila s mediánem 78 dní. Použité léčivé přípravky zahrnovaly topické kortikosteroidy, perorální antihistaminika, přičemž 19 % pacientů dostávalo systémové kortikosteroidy. U pacientů s kožní vyrážkou došlo k přerušení podávání ve 28 % a ke snížení dávky ve 14 % (viz bod 4.2). Kožní vyrážka se vrátila u 59 % pacientů, kteří přerušili podávání. Kožní vyrážka vedla k ukončení léčby apalutamidem u 7 % pacientů, kteří byli kožní vyrážkou postiženi.

Pády a fraktury

Ve studii ARN-509-003 byly fraktury hlášeny u 11,7 % pacientů léčených apalutamidem a u 6,5 % pacientů léčených placebem. V obou léčebných skupinách došlo u poloviny pacientů k pádu během 7 dní před příhodou s frakturou. Pády byly hlášeny u 15,6 % pacientů léčených apalutamidem versus 9,0 % pacientů léčených placebem (viz bod 4.4).

Ischemická choroba srdeční a ischemické cerebrovaskulární poruchy

V randomizované studii (SPARTAN) u pacientů s nemetastazujícím, kastročně rezistentním karcinomem prostaty se u 4 % pacientů léčených apalutamidem a 3 % pacientů léčených placebem vyskytla ischemická choroba srdeční. V randomizované studii (TITAN) u pacientů s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty se ischemická choroba srdeční vyskytla u 4 % pacientů léčených apalutamidem a u 2 % pacientů léčených placebem. Ve studiích SPARTAN a TITAN zemřelo na ischemickou chorobu srdeční 6 pacientů (0,5 %) léčených apalutamidem a 2 pacienti (0,2 %) léčení placebem (viz bod 4.4).

Ve studii SPARTAN s mediánem expozice 32,9 měsíce u apalutamidu a 11,5 měsíce u placeba se ischemické cerebrovaskulární poruchy vyskytly u 4 % pacientů léčených apalutamidem a u 1 % pacientů léčených placebem (viz výše). Ve studii TITAN se ischemické cerebrovaskulární poruchy vyskytly u podobného podílu pacientů ve skupině s apalutamidem (1,5 %) a placebem (1,5 %). Ve studiích SPARTAN a TITAN na ischemickou cerebrovaskulární poruchu zemřeli 2 pacienti (0,2 %) léčení apalutamidem a žádný pacient léčený placebem (viz bod 4.4).

Hypotyreóza

Hypotyreóza byla hlášena u 8 % pacientů léčených apalutamidem a 2 % pacientů léčených placebem na základě vyhodnocování tyreotropního hormonu (TSH) každé 4 měsíce. Nedošlo k žádným příhodám stupně 3 nebo 4. Hypotyreóza se objevila u 30 % pacientů, kteří již dostávali tyroidní substituční léčbu ve skupině léčené apalutamidem a u 3 % pacientů ve skupině s placebem. U pacientů, kteří tyroidní substituční léčbu nedostávali, došlo k hypotyreóze u 7 % pacientů léčených apalutamidem a u 2 % pacientů léčených placebem. Tyroidní substituční léčba musí být tam, kde je to klinicky indikováno, zahájena nebo musí být upravena její dávka (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Na předávkování apalutamidem neexistuje žádné specifické antidotum. Při předávkování ukončete podávání přípravku Erleada, přijměte obecná podpůrná opatření do doby, než se klinická toxicita zmírní nebo vymizí. Nežádoucí účinky nebyly při předávkování dosud pozorovány, předpokládá se, že by takové účinky připomínaly nežádoucí účinky uvedené v bodě 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormonální léčiva používaná v onkologii, antiandrogeny, ATC kód: L02BB05.

Mechanismus účinku

Apalutamid je perorálně podávaný, selektivní inhibitor androgenového receptoru, který se váže přímo na ligand vázající doménu androgenového receptoru. Apalutamid zabraňuje nukleární translokaci androgenového receptoru, inhibuje vazbu DNA, brání transkripci zprostředkované androgenovým receptorem a na androgenovém receptoru nepůsobí agonistickou aktivitu. Léčba apalutamidem snižuje proliferaci nádorových buněk a zvyšuje apoptózu, což vede k silné protinádorové aktivitě. Hlavní metabolit, N-desmethylapalutamid, *in vitro* vykazuje jednu třetinu aktivity apalutamidu.

Srdeční elektrofyziologie

Účinek apalutamidu na QTc interval v dávce 240 mg jednou denně byl hodnocen u 45 pacientů s CRPC v otevřené, nekontrolované, multicentrické klinické jednoramenné studii zaměřené na QT. V rovnovážném stavu byla maximální průměrná QTcF změna proti výchozí hodnotě 12,4 ms (2stranná 90% horní CI: 16,0 ms). Analýza QT intervalu v souvislosti s expozicí léku prokázala na koncentraci závislé prodloužení QTcF u apalutamidu a jeho aktivního metabolitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost apalutamidu byla stanovena ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích fáze 3, studii ARN-509-003 (nemetastazující, kastročtě rezistentní karcinom prostaty) a 56021927PCR3002 (metastazující, hormon-senzitivní karcinom prostaty).

TITAN: metastazující, hormon-senzitivní karcinom prostaty

TITAN byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, mnohonárodní, multicentrická klinická studie, ve které bylo 1 052 pacientů s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty randomizováno (1:1) do skupiny léčené buď perorálním apalutamidem v dávce 240 mg jednou denně (n = 525) nebo placebem jednou denně (n = 527). Všichni pacienti museli mít alespoň jednu kostní metastázu při scintigrafii skeletu (značení techneciem ^{99m}). Pacienti byli vyloučeni, pokud měli metastázy omezeny buď na lymfatické uzliny nebo viscera (např. játra nebo plíce). Všichni pacienti ve studii

TITAN současně dostávali analog GnRH nebo předtím podstoupili bilaterální orchiektomii. Okolo 11 % pacientů bylo předtím léčeno docetaxelem (maximálně 6 cyklů, poslední dávka ≤ 2 měsíce před randomizací a zachovaná odpověď před randomizací). Vylučovací kritéria zahrnovala prokázané metastázy do mozku; předchozí léčbu jinými antiandrogeny příští generace (např. enzalutamid), inhibitory CYP17 (např. abirateron-acetát), imunoterapií (např. sipuleucel-T), radiofarmaceutiky nebo jinými terapiemi karcinomu prostaty, nebo záchvaty křečí nebo stav predisponující k záchvatům křečí v anamnéze. Pacienti byli stratifikováni podle Gleasonova skóre v době diagnózy, předchozího použití docetaxelu a regionu ve světě. Do studie byli zařazováni pacienti jak s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty s velkým objemem nádoru, tak pacienti s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty s malým objemem nádoru. Velkoobjemové onemocnění bylo definováno buď jako viscerální metastázy a alespoň 1 kostní léze nebo alespoň 4 kostní léze, přičemž alespoň 1 kostní léze byla mimo páteř nebo pánev. Nemoc s nízkým objemem byla definována jako přítomnost jedné nebo více kostních lézí, které nesplňují definici velkého objemu.

Následující demografické charakteristiky pacientů a výchozí charakteristiky nemoci byly mezi léčebnými větvemi vyváženy. Medián věku byl 68 let (rozmezí 43 až 94), přičemž 23 % pacientů byla ve věku 75 let a vyšším. Rasová distribuce byla 68 % běloši, 22 % Asiaté a 2 % černoši. Šedesát tři procent (63 %) pacientů mělo nádor s velkým objemem a 37 % mělo nádor s malým objemem. Šestnáct procent (16 %) pacientů předtím podstoupilo chirurgický zákrok, radioterapii prostaty nebo obojí. Většina pacientů měla Gleasonovo skóre 7 nebo vyšší (92 %). Šedesát osm procent (68 %) pacientů bylo předtím léčeno antiandrogenem první generace při nepřítomnosti metastáz. Ačkoli kritéria pro kastracní rezistenci nebyla stanovena na začátku studie, 94 % pacientů prokázalo pokles prostatického specifického antigenu (PSA) od zahájení terapie androgen-deprivační terapií (ADT) do první dávky apalutamidu nebo placeba. Všichni pacienti ve skupině léčené placebem s výjimkou jednoho měli při vstupu do studie skóre Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 nebo 1. U pacientů, kteří hodnocenou léčbu ukončili (n = 271 u placeba a n = 170 u přípravku Erleada), byla v obou ramenech nejčastějším důvodem ukončení progresse nemoci. V porovnání s pacienty léčenými přípravkem Erleada (54 %) dostával následnou protinádorovou léčbu větší podíl (73 %) pacientů léčených placebem.

Hlavními měřítky účinnosti ve studii bylo celkové přežití (OS) a přežití bez progresse nemoci dle radiologického vyšetření (radiographic progression-free survival - rPFS). Výsledky účinnosti ve studii TITAN jsou shrnuty v tabulce 2 a na obrázcích 1 a 2.

Tabulka 2: Souhrn výsledků účinnosti – populace všech léčených pacientů (ITT) s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty (TITAN)

Cílový parametr	Erleada n=525	Placebo n=527
Primární celkové přežití^a		
Úmrtí (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Medián, měsíce (95% interval spolehlivosti)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ^a	0,671 (0,507; 0,890)	
Hodnota p ^b	0,0053	
Aktualizované celkové přežití^d		
Úmrtí (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Medián, měsíce (95% interval spolehlivosti)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
Hodnota p ^{c,e}	< 0,0001	

Přežití bez progresu nemoci dle radiologického vyšetření		
Progrese nemoci nebo úmrtí (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Medián, měsíce (95% interval spolehlivosti)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
Hodnota p ^c	< 0,0001	

^a Založeno na předem specifikované předběžné analýze s mediánem doby pozorování 22 měsíců.

^b Poměr rizik je ze stratifikovaného proporčního modelu rizik. Poměr rizik <1 upřednostňuje aktivní léčbu.

^c Hodnota p je z log-rank testu stratifikovaného podle Gleasonova skóre v době diagnózy (≤ 7 vs. > 7), regionu (NA/EU vs. jiné země) a předchozího použití docetaxelu (Ano vs. Ne).

^d Medián doby pozorování 44 měsíců.

^e Tato hodnota p je nominální, místo aby byla použita k formálnímu statistickému testování.

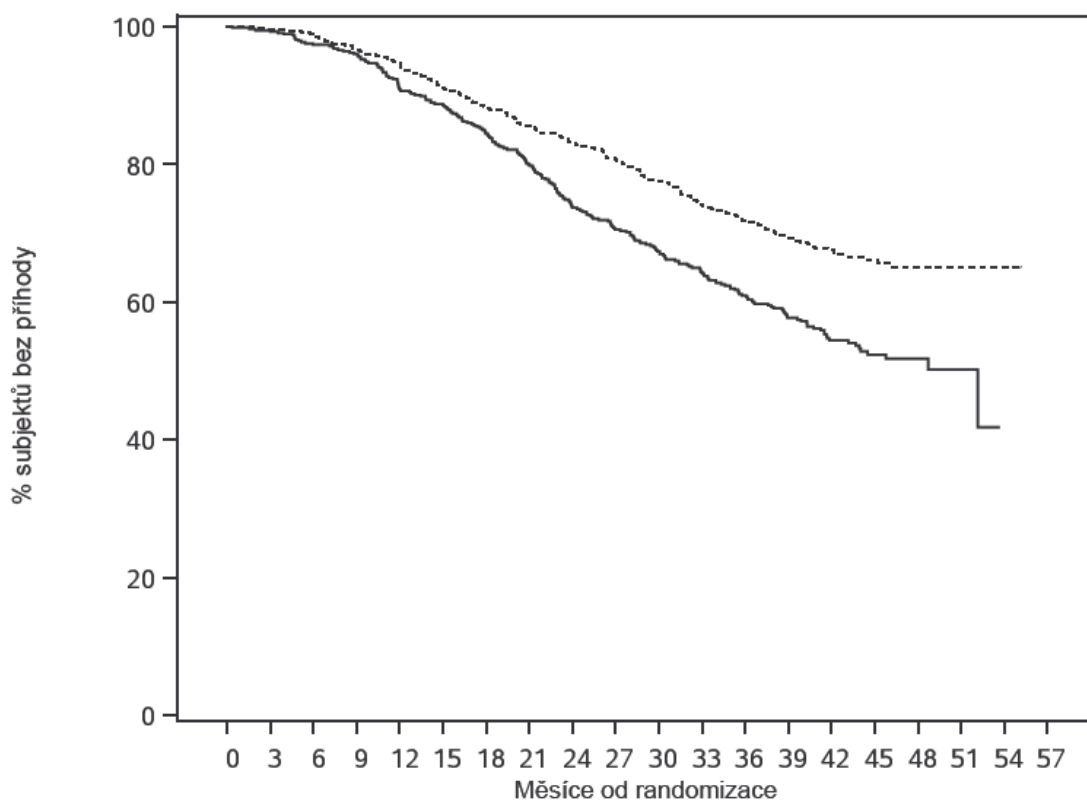
NE = nelze odhadnout

V porovnání s pacienty randomizovanými do skupiny léčené placebem byla u pacientů randomizovaných do skupiny léčené přípravkem Erleada prokázána statisticky významná zlepšení celkového přežití (OS) a rPFS v primární analýze. V době konečné analýzy studie, kdy bylo pozorováno 405 úmrtí při mediánu doby pozorování 44 měsíců, byla provedena aktualizovaná analýza OS. Výsledky této aktualizované analýzy byly konzistentní s výsledky předem specifikované předběžné analýzy. Zlepšení OS bylo prokázáno i přesto, že 39 % pacientů ze skupiny léčené placebem přešlo do skupiny léčené přípravkem Erleada, přičemž medián trvání léčby při přechodu na přípravek Erleada byl 15 měsíců.

Konzistentní zlepšení rPFS bylo pozorováno u všech podskupin pacientů včetně onemocnění s velkým nebo malým objemem nádoru, bez ohledu na přítomnost metastáz v době první diagnózy (M0 nebo M1), předchozí léčbu docetaxelem (ano nebo ne), věk (< 65 , ≥ 65 nebo ≥ 75 let, výchozí hodnotu PSA nad mediánem (ano nebo ne) a počet kostních lézí (≤ 10 nebo > 10).

Konzistentní zlepšení OS bylo pozorováno u všech podskupin pacientů včetně onemocnění s velkým nebo malým objemem nádoru, bez ohledu na přítomnost metastáz v době první diagnózy (M0 nebo M1) a Gleasonovo skóre v době diagnózy (≤ 7 vs. > 7).

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka aktualizovaného celkového přežití (OS), populace všech léčených pacientů s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty (TITAN)

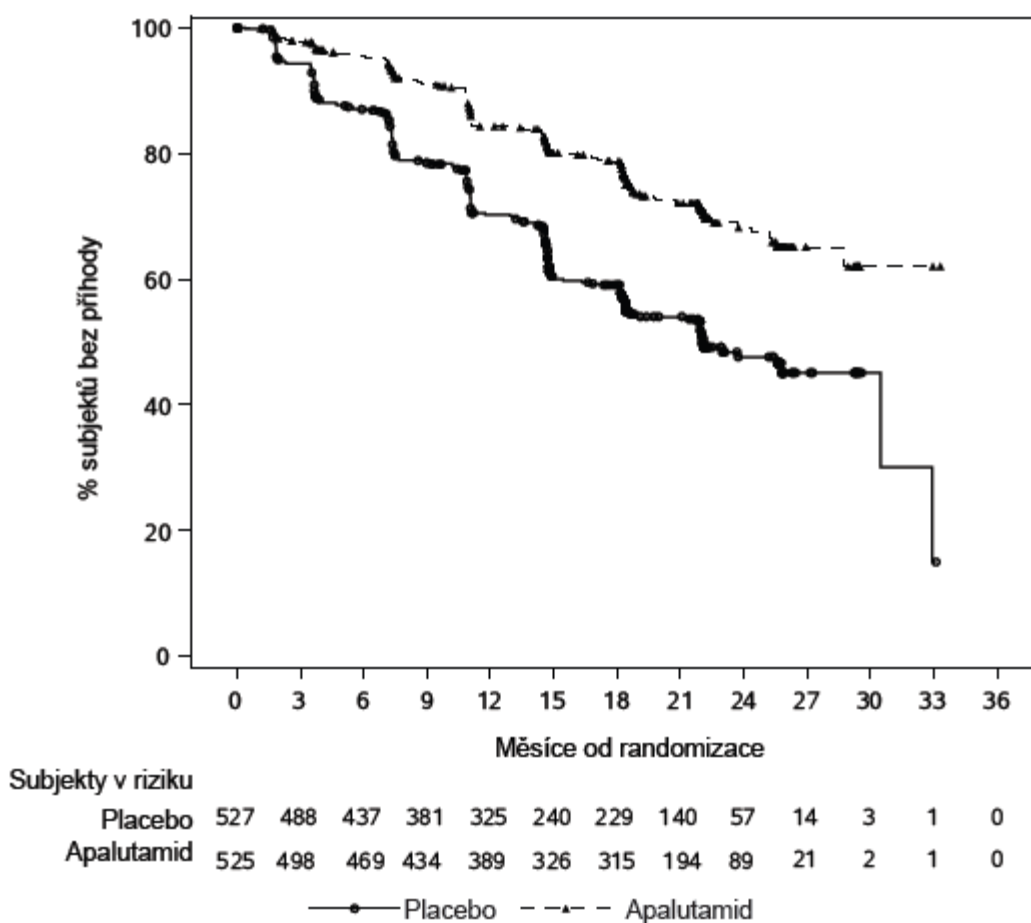


Subjekty v riziku

Placebo	527	524	510	503	474	458	436	408	374	357	339	322	301	248	181	102	43	10	0	0
Apalutamid	525	519	513	500	489	469	452	438	425	412	394	376	362	321	227	139	52	15	3	0

— Placebo - - - - - Apalutamid

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresu nemoci dle radiologického vyšetření (rPFS); populace všech léčených pacientů (ITT) s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty (TITAN)



Léčba přípravkem Erleada statisticky významně oddálila zahájení cytotoxické chemoterapie (poměr rizik = 0,391, interval spolehlivosti = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), což vedlo k 61% snížení rizika u subjektů v léčebné skupině v porovnání se skupinou placebovou.

SPARTAN: nemetastazující, kastračně rezistentní karcinom prostaty

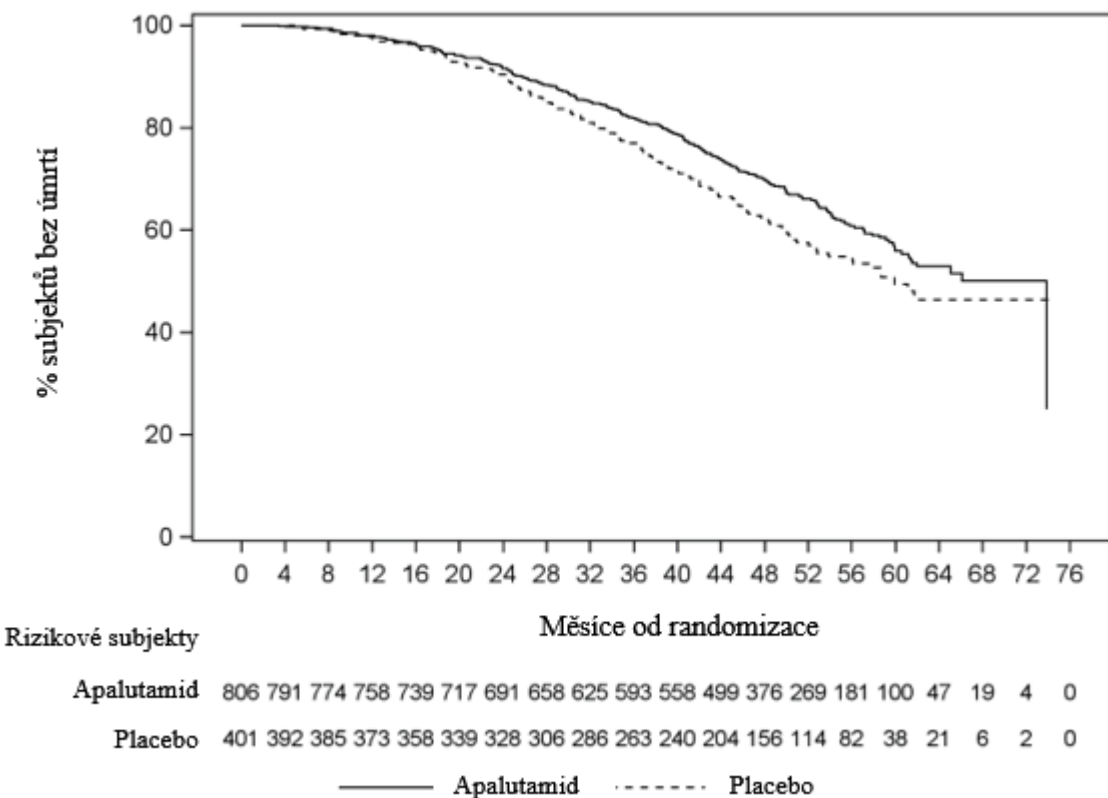
Celkem 1 207 subjektů s nemetastazujícím, kastračně rezistentním karcinomem prostaty bylo randomizováno v poměru 2:1 k léčbě buď apalutamidem perorálně v dávce 240 mg jednou denně v kombinaci s androgen-deprivační terapií (ADT) (farmakologická kastrace nebo předcházející chirurgická kastrace) nebo placebem s ADT v multicentrické, dvojitě zaslepené klinické studii (studie ARN-509-003). Zařazené subjekty měly dobu zdvojnásobení antigenu specifického pro prostatu (Prostate Specific Antigen (PSA) Doubling Time (PSADT)) ≤ 10 měsíců, což se považuje za vysoce rizikové s ohledem na bezprostřední metastazující onemocnění a úmrtí v důsledku karcinomu prostaty. Všechny subjekty, které nebyly chirurgicky kastrovány, dostávaly v průběhu studie kontinuálně ADT. Výsledky PSA byly zaslepeny a nebyly použity k ukončení léčby. Subjekty randomizované do jednoho z ramen měly v léčbě pokračovat do progresu nemoci definované zaslepenou centrální zobrazovací kontrolou (blinded central imaging review - BICR), zahájení nové léčby, nepřijatelné toxicity nebo ukončení účasti ve studii.

Vezmou-li se do úvahy všechny údaje, subjekty léčené přípravkem Erleada a ADT vykazovaly významná zlepšení v porovnání se subjekty léčenými samotným ADT ohledně následujících sekundárních cílových parametrů do vzniku metastáz (poměr rizik = 0,28; 95% CI: 0,23, 0,34; $p < 0,0001$), přežití do progresse nemoci (PFS) (poměr rizik = 0,30; 95% interval spolehlivosti: 0,25, 0,36; $p < 0,0001$); doba do symptomatické progresse (poměr rizik = 0,57; 95% interval spolehlivosti: 0,44, 0,73; $p < 0,0001$); celkové přežití (OS) (poměr rizik = 0,78; 95% interval spolehlivosti: 0,64, 0,96; $p = 0,0161$) a doba do zahájení cytotoxické chemoterapie (poměr rizik = 0,63; 95% interval spolehlivosti: 0,49, 0,81; $p = 0,0002$).

Doba do symptomatické progresse byla definována jako doba od randomizace do vzniku skeletálních příhod, bolesti/příznaků vyžadujících zahájení nové systémové protinádorové léčby nebo progresse lokálního nádoru v dané oblasti vyžadující ozařování/chirurgický zákrok. Zatímco celkový počet příhod byl malý, rozdíl mezi oběma rameny byl dostatečně velký, aby dosáhl statistické významnosti. Léčba přípravkem Erleada v porovnání s placebem snižovala riziko symptomatické progresse o 43 % (poměr rizik = 0,567; 95% interval spolehlivosti: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). Medián doby do symptomatické progresse nebyl dosažen v žádné léčebné skupině.

S mediánem doby následného pozorování 52,0 měsíce výsledky ukázaly, že v porovnání s placebem léčba přípravkem Erleada významně snížila riziko úmrtí o 22 % (poměr rizik = 0,784; 95% interval spolehlivosti: 0,643, 0,956; dvoustranná hodnota $p = 0,0161$). Medián OS byl 73,9 měsíce ve větvi léčené přípravkem Erleada a 59,9 měsíce ve větvi léčené placebem. Předem specifikovaná mez alfa ($p \leq 0,046$) byla překročena a bylo dosaženo statistické významnosti. Toto zlepšení bylo prokázáno navzdory tomu, že 19 % pacientů ve skupině léčené placebem dostávalo přípravek Erleada jako následnou terapii.

Obrázek 4: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (OS) ve studii ARN-509-003 při konečné analýze



Léčba přípravkem Erleada v porovnání s placebem významně snižovala riziko zahájení cytotoxické chemoterapie o 37 % (poměr rizik = 0,629; 95% interval spolehlivosti: 0,489, 0,808; $p = 0,0002$), což prokazuje statisticky významné zlepšení u přípravku Erleada v porovnání s placebem. Mediánu doby do zahájení cytotoxické chemoterapie nebylo v ani jedné z léčebných větví dosaženo.

PFS-2, definované jako doba do úmrtí nebo progresu onemocnění podle PSA, radiologické nebo symptomatické progresu během první následné léčby nebo po ní, bylo v porovnání se subjekty léčenými placebem delší u subjektů léčených přípravkem Erleada. Výsledky prokázaly 44% snížení rizika v PFS-2 u přípravku Erleada v porovnání s placebem (poměr rizik = 0,565, 95% interval spolehlivosti: 0,471, 0,677; $p < 0,0001$).

V analýze funkčního hodnocení nádorové terapie karcinomu prostaty (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate - FACT-P) ohledně celkového skóre a podstupnic nedošlo při přidání přípravku Erleada k ADT k žádným škodlivým účinkům na celkovou se zdravím související kvalitu života a byl pozorován malý, nikoli však klinicky významný rozdíl změny od výchozích hodnot ve prospěch přípravku Erleada.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Erleada u všech podskupin pediatrické populace v indikaci pokročilého karcinomu prostaty. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po opakovaném podávání jednou denně se v dávkovém rozmezí 30 až 480 mg expozice apalutamidu (C_{max} a plocha pod křivkou průběhu koncentrace [AUC]) zvyšovala úměrně s dávkou. Po podávání 240 mg jednou denně bylo rovnovážného stavu apalutamidu dosaženo za 4 týdny a střední hodnota akumulacího poměru byla přibližně 5násobná v porovnání s jedinou dávkou. V rovnovážném stavu byly střední hodnoty (CV %) C_{max} a AUC apalutamidu 6 $\mu\text{g/ml}$ (28 %), respektive 100 $\mu\text{g.h/ml}$ (32 %). Denní fluktuační plasmatických koncentrací apalutamidu byly nízké, s průměrnou hodnotou poměru maxima k minimu 1,63. Při opakovaném podání bylo pozorováno zvýšení zdánlivé clearance (CL/F), pravděpodobně v důsledku indukce vlastního metabolismu apalutamidu.

V rovnovážném stavu byly průměrné hodnoty (CV %) hodnot C_{max} a AUC hlavního aktivního metabolitu, N-desmethylapalutamidu, 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18 %), respektive 124 $\mu\text{g.h/ml}$ (19 %). N-desmethylapalutamid se v rovnovážném stavu vyznačuje plochým profilem průběhu koncentrace v čase s průměrnou hodnotou poměru maxima k minimu 1,27. Průměrná hodnota (CV %) poměru AUC metabolitu/mateřského léčiva pro N-desmethylapalutamid po opakovaném podání byla okolo 1,3 (21 %). Na základě systémové expozice, relativní potence a farmakokinetických vlastností N-desmethylapalutamid pravděpodobně přispíval ke klinické účinnosti apalutamidu.

Absorpce

Po perorálním podání byl medián doby do dosažení maximálních plasmatických koncentrací (t_{max}) 2 hodiny (rozmezí: 1 až 5 hodin). Průměrná hodnota absolutní perorální biologické dostupnosti je přibližně 100 %, což ukazuje na to, že apalutamid se po perorálním podání vstřebává kompletně.

Podání apalutamidu zdravým subjektům nalačno a s vysoce tučným jídlem nevedlo ke klinicky relevantním změnám C_{max} ani AUC. Medián doby do dosažení t_{max} byl jídlem oddálen asi o 2 hodiny (viz bod 4.2).

Apalutamid není za relevantních fyziologických podmínek pH ionizovatelný, proto se nepředpokládá, že by antacida (např. inhibitory protonové pumpy, antagonisté H₂-receptoru, antacida) ovlivňovala rozpustnost a biologickou dostupnost apalutamidu.

In vitro jsou apalutamid a jeho N-desmethylmetabolit substráty P-gp. Jelikož se apalutamid po perorálním podání kompletně vstřebává, P-gp absorpci apalutamidu neomezuje, a proto se nepředpokládá, že by inhibice nebo indukce P-gp měla na biologickou dostupnost apalutamidu vliv.

Distribuce

Průměrná hodnota zdánlivého distribučního objemu apalutamidu v rovnovážném stavu je okolo 276 litrů. Distribuční objem apalutamidu je větší než objem celkové tělesné vody, což ukazuje na rozsáhlou extravaskulární distribuci.

Apalutamid a N-desmethylapalutamid jsou z 96 %, respektive z 95 % navázány na plasmatické proteiny, přičemž jsou vázány zejména na sérový albumin bez závislosti na koncentraci.

Biotransformace

Po jednorázovém perorálním podání 240 mg apalutamidu značeného ¹⁴C, představoval apalutamid, aktivní metabolit, N-desmethylapalutamid, a neaktivní karboxylovaný metabolit většinu ¹⁴C-radioaktivity v plasmě, přičemž představovaly 45 %, 44 %, respektive 3 % celkové ¹⁴C-AUC.

Metabolizace je hlavní cestou eliminace apalutamidu. Metabolizuje se primárně prostřednictvím CYP2C8 a CYP3A4 za vzniku N-desmethylapalutamidu. Apalutamid a N-desmethylapalutamid se dále karboxylesterázou metabolizují na neaktivní karboxylovaný metabolit. Přispění CYP2C8 a CYP3A4 k metabolizaci apalutamidu se po jednorázové dávce odhaduje na 58 %, respektive 13 %, ale v rovnovážném stavu se očekává změna hladiny po opakované dávce apalutamidu z důvodu indukce CYP3A4.

Eliminace

Apalutamid, zejména ve formě metabolitů, se eliminuje primárně močí. Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značeného apalutamidu bylo 89 % radioaktivity zachyceno až 70 dní po podání dávky: 65 % bylo zachyceno v moči (1,2 % dávky jako nezměněný apalutamid a 2,7 % jako N-desmethylapalutamid) a 24 % bylo zachyceno ve stolici (1,5 % dávky jako nezměněný apalutamid a 2 % jako N-desmethylapalutamid).

Zdánlivá perorální clearance (CL/F) apalutamidu po jednorázovém podání je 1,3 l/h a v rovnovážném stavu po podávání jednou denně se zvyšuje na 2,0 l/h. Průměrná hodnota efektivního poločasu apalutamidu u pacientů je v rovnovážném stavu asi 3 dny.

In vitro údaje ukazují, že apalutamid a jeho N-desmethyl metabolit nejsou substráty BCRP, OATP1B1 ani OATP1B3.

Zvláštní populace

Vliv poruchy funkce ledvin, poruchy funkce jater, věku, rasy a dalších vnějších faktorů na farmakokinetiku apalutamidu je shrnut dále.

Porucha funkce ledvin

Studie apalutamidu zaměřená na poruchu funkce ledvin nebyla provedena. Na základě populační farmakokinetické analýzy za využití údajů z klinických studií u subjektů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty a zdravých subjektů nebyly u subjektů se stávající lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] mezi 30 a 89 ml/min/1,73 m²;

n=585) v porovnání se subjekty s výchozí normální funkcí ledvin (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²; n=372) žádné významné rozdíly v systémové expozici apalutamidu pozorovány. Potenciální vliv závažné poruchy funkce ledvin nebo onemocnění ledvin v terminálním stadiu (eGFR \leq 29 ml/min/1,73 m²) nebyl kvůli nedostatečným údajům stanoven.

Porucha funkce jater

Studie zaměřená na poruchu funkce jater porovnávala systémovou expozici apalutamidu a N-desmethylapalutamidu u subjektů s výchozí lehkou poruchou funkce jater (n=8, Child-Pughova třída A, střední hodnota skóre = 5,3) nebo se středně těžkou poruchou funkce jater (n=8, Child-Pughova třída B, střední hodnota skóre = 7,6) se zdravými kontrolami s normální funkcí jater (n=8). Po jedné perorální 240 mg dávce apalutamidu byl v porovnání se zdravými kontrolními subjekty poměr geometrické průměrné hodnoty (geometric mean ratio - GMR) AUC a C_{max} apalutamidu u subjektů s lehkou poruchou 95 %, respektive 102 %, a poměr geometrického průměru AUC a C_{max} apalutamidu u subjektů se středně těžkou poruchou byl 113 %, respektive 104 %. Ohledně pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) nejsou klinické ani farmakokinetické údaje o apalutamidu k dispozici.

Etnický původ a rasa

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyly ve farmakokinetice apalutamidu mezi bělochy (evropského původu, Hispánci nebo Latinoameričany, n=761), černochoy (Afričané nebo Afroameričané, n=71), Asiaty (nejaponci, n=58) a Japonci (n=58) žádné klinicky relevantní rozdíly.

Věk

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že věk (rozmezí: 18 až 94 let) nemá na farmakokinetiku apalutamidu klinicky významný vliv.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Apalutamid byl ve standardní baterii *in vitro* a *in vivo* testů negativní na genotoxicitu.

Apalutamid nebyl karcinogenní u samců transgenních myší (Tg.rasH2) v šestiměsíční studii v dávkách až 30 mg/kg denně, což je 1,2krát větší (pro apalutamid) a 0,5krát menší (pro N-desmethylapalutamid) expozice, než klinická expozice (AUC) při doporučené klinické dávce 240 mg/den.

Ve dvouleté studii karcinogenity u samců potkanů Sprague-Dawley byl apalutamid podáván perorální sondou v dávkách 5, 15 a 50 mg/kg/den (0,2; 0,7 a 2,5násobek AUC u pacientů (expozice u člověka při doporučené dávce 240 mg), v uvedeném pořadí). Byly zaznamenány neoplastické nálezy včetně zvýšené incidence adenomu a karcinomu varlat z Leydigových buněk při dávkách vyšších nebo rovných 5 mg/kg/den, adenokarcinomu a fibroadenomou mléčné žlázy při dávce 15 mg/kg/den nebo 50 mg/kg/den a adenomu štítné žlázy z folikulárních buněk při dávce 50 mg/kg/den. Tyto nálezy byly považovány za specifické pro potkany, a proto mají pro člověka omezený význam.

Na základě zjištění toxikologických studií opakovaných dávek, která byla konzistentní s farmakologickou aktivitou apalutamidu, je pravděpodobné, že samčí fertilita bude léčbou apalutamidem zhoršena. Ve studiích toxicity opakovaných dávek provedených na samcích potkanů a psů byla při dávkách odpovídajících na základě AUC expozicím přibližně stejným jako expozice u člověka pozorována atrofie, aspermie/hypospermie, degenerace a/nebo hyperplazie nebo hypertrofie reprodukčního systému.

Ve studii fertility u samců potkanů bylo po 4 týdnech podávání při dávkách odpovídajících AUC expozicím přibližně stejným jako expozice u člověka pozorováno snížení koncentrace a motility spermií, míry kopulací a fertility (při páření s neošetřenými samicemi) spolu se sníženými hmotnostmi sekundárních pohlavních žláz a nadvarlat. Vliv na samce potkanů byl po 8 týdnech od posledního podání apalutamidu reverzibilní.

V předběžné studii embryofetální vývojové toxicity na potkanech způsobil apalutamid vývojovou toxicitu, když byl podáván v perorálních dávkách 25, 50 nebo 100 mg/kg/den po celou dobu organogeneze (gestační dny 6 - 20). Tyto dávky vedly k systémovým expozicím přibližně 2násobným 4násobným a 6násobným, v tomto pořadí, na základě AUC, než je expozice u lidí při dávce 240 mg/den. Nález zahrnoval netěhotné samice při dávce 100 mg/kg/den a embryofetální letalitu (resorpce) při dávkách ≥ 50 mg/kg/den, sníženou anogenitální vzdálenost plodu a deformovanou hypofýzu (zaoblenější tvar) při dávce ≥ 25 mg/kg/den. Při dávkách ≥ 25 mg/kg/den byly také zaznamenány změny skeletu (neosisifikované falangy, nadpočetné/á krátké/á torakolumbální žebro/a a/nebo abnormality jazyky), aniž by to mělo vliv na průměrnou hmotnost plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl kroskarmelosy

Acetát-sukcinát hypromelosy

Magnesium-stearát

Mikrokrytalická celulóza

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza

Potahová vrstva tablety

Černý oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Makrogol

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá, neprůhledná lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem. Lahvička obsahuje 120 potahovaných tablet a celkem 6 g silikagelového vysoušedla.

Blistr z fólie z PVC-PCTFE s hliníkovou protlačovací fólií uzavřený v pouzdře.

- Jedna krabička na 28 dní obsahuje 112 potahovaných tablet ve 4 kartonových pouzdrech po 28 potahovaných tabletách.
- Jedna krabička na 30 dní obsahuje 120 potahovaných tablet v 5 kartonových pouzdrech po 24 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1342/001
EU/1/18/1342/002
EU/1/18/1342/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. ledna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

12/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.