

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Erleada 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg apalutamidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Lehce nažloutlé až šedavě zelené, podlouhlé potahované tablety (17 mm dlouhé x 9 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, kastročně rezistentním karcinomem prostaty (nmCRPC), u kterých je vysoké riziko rozvoje metastazujícího onemocnění (viz bod 5.1).
- k léčbě dospělých mužů s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC) v kombinaci s androgen-deprivační terapií (ADT) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba apalutamidem musí být zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou karcinomu prostaty.

Dávkování

Doporučená dávka je 240 mg (čtyři 60mg tablety) jako jedna 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. Kvůli nahrazení vynechané dávky se nemají užívat další tablety.

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 mg nebo 120 mg), pokud to bude potřeba. Nejčastější nežádoucí účinky (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 je léčba započata, je nutné pacienty sledovat s ohledem na nežádoucí účinky uvedené v bodu 4.8 a dávku snížit dle bodu 4.2 Dávkování a způsob podání.

Porucha funkce jater

U pacientů s výchozí lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (třída A, respektive B podle Childa a Pugh) 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 relevantní použití.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety je nutno polykat celé, aby se zajistilo, že se užije celá stanovená dávka. Tablety se nesmí drtit ani dělit. Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Užívání přípravku Erleada s neperlivým nápojem nebo tekutým jídlem

U pacientů, kteří nemohou spolknout celé tablety, lze přípravek Erleada rozpustit v neperlivé vodě a poté smíchat s jedním z následujících neperlivých nápojů nebo tekutých potravin: pomerančová šťáva, zelený čaj, jablečné pyré, jogurtový nápoj nebo další voda, a to následovně:

1. Celou předepsanou dávku přípravku Erleada vložte do šálku. Tablety nedrťte ani nedělte.
2. Přidejte přibližně 20 ml (4 čajové lžičky) neperlivé vody, aby byly tablety úplně ve vodě.
3. Počkejte 2 minuty, dokud se tablety nerozpadnou a nerozptýlí, potom směs promíchejte.
4. Přidejte 30 ml (6 čajových lžiček nebo 2 polévkové lžíce) jednoho z následujících neperlivých nápojů nebo tekutých potravin: pomerančová šťáva, zelený čaj, jablečné pyré, jogurtový nápoj nebo další voda a směs promíchejte.
5. Směs ihned spolkněte.
6. Šálek vypláchněte dostatečným množstvím vody, abyste se ujistil, že užijete celou dávku, a ihned ji vypijte.
7. Neuchovávejte směs přípravku s jídlem k pozdějšímu užití.

Podání nasogastrickou sondou

Přípravek Erleada lze také podat nasogastrickou sondou (NG sondou) o velikosti 8 French nebo větší, a to následovně:

1. Celou předepsanou dávku přípravku Erleada vložte do válce injekční stříkačky (použijte alespoň 50ml injekční stříkačku) a do injekční stříkačky natáhněte 20 ml neperlivé vody.
2. Počkejte 10 minut a pak silně protřepejte, aby se obsah úplně dispergoval.
3. Ihned podejte nasogastrickou sondou.
4. Injekční stříkačku znovu naplňte neperlivou vodou a podejte. Postup opakujte, dokud v injekční stříkačce ani v nasogastrické sondě nezůstane žádný zbytek tablety.

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 rizikové faktory srdeční/cerebrovaskulární ischemické choroby. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky ischemické choroby srdeční a ischemické cerebrovaskulární poruchy. Standardní péči 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,

kteří 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 plazmatických 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 venózních 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, musí 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. Má se zvážit alternativní léčba.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD, *interstitial lung disease*)

U pacientů léčených apalutamidem byly pozorovány případyILD, včetně fatálních případů. V případě akutního nástupu a/nebo neobjasněného zhoršení plicních symptomů má být léčba apalutamidem přerušena až do dalšího vyšetření těchto symptomů. Pokud je diagnostikovánoILD, má být léčba apalutamidem ukončena a podle potřeby zahájena vhodná léčba (viz bod 4.8).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 240 mg (4 tablety), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 účinné frakce (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, klopidogrelem), není počáteční úprava dávky potřebná, nicméně snížení dávky přípravku Erleada je nutno zvážit na základě snášenlivosti (viz bod 4.2). U slabých 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 po současném podání přípravku Erleada v jedné dávce 240 mg s itraconazolem (silný inhibitor CYP3A4) poklesla C_{max} apalutamidu o 22 %, zatímco AUC byla podobná. Pro účinné frakce (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 slabých 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 výsledků studie lékových interakcí se silným inhibitorem CYP3A4 nebo silným inhibitorem CYP2C8 se u induktorů CYP3A4 nebo CYP2C8 nepředpokládá žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku apalutamidu a účinných frakcí. 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 plazmatických 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 substrátu k udržení optimálních plazmatických 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 (INR).

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 substrátu k udržení optimálních plazmatických koncentrací.

Lékové transportéry

Bylo prokázáno, že apalutamid je klinicky slabým induktorem P-glykoproteinu (P-gp), proteinu rezistence nádoru prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) a polypeptidu 1B1 transportujícího organický aniont (*organic anion transporting polypeptide 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 substrátu k udržení optimálních plazmatických 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 leuprorelin-acetátem (analog GnRH) nemělo současné podávání apalutamidu žádný zjevný vliv na expozici leuprorelinu v rovnovážném stavu.

Léčivé přípravky, které prodlužují interval QT

Jelikož androgen-deprivační terapie může prodlužovat QT interval, je nutno současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT, 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. Nejsou k dispozici žádné údaje o používání přípravku Erleada v těhotenství.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Erleada nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně u pacientů užívajících přípravek Erleada byly hlášeny epileptické záchvaty. Pacienti mají být poučeni o tomto riziku v souvislosti 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 a/nebo po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže 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 seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek a frekvence
Endokrinní poruchy	časté: hypotyreóza ^a
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté: snížení chuti k jídlu časté: hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie
Poruchy nervového systému	časté: dysgeuzie, ischemické cerebrovaskulární poruchy ^b méně časté: epileptické záchvaty ^c (viz bod 4.4), syndrom neklidných nohou
Srdeční poruchy	časté: ischemická choroba srdeční ^d není známo: prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	velmi časté: návaly horka, hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	není známo: intersticiální plicní onemocnění ^f
Gastrointestinální poruchy	velmi časté: průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	velmi časté: kožní vyrážka ^c časté: pruritus, alopecie není známo: léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ^f , Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN) ^f
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	velmi časté: fraktura ^e , 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 Zahnuje hypotyreózu, zvýšení tyreotropního hormonu v krvi, pokles tyroxinu, autoimunitní tyroiditidu, pokles volného tyroxinu, pokles trijodtyroninu.
 - ^b Zahnuje tranzitorní ischemickou ataku, cerebrovaskulární příhodu, cerebrovaskulární poruchu, ischemickou mrtvici, arteriosklerózu karotid, stenózu karotické arterie, hemiparézu, lakunární infarkt, lakunární mrtvici, trombotický mozkový infarkt, vaskulární encefalopatii, cerebelární infarkt, cerebrální infarkt a cerebrální ischemii
 - ^c Zahnuje kousnutí do jazyka
 - ^d Zahnuje 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
 - ^e Viz „kožní vyrážka“ v odstavci „Popis vybraných nežádoucích účinků“
 - ^f Viz bod 4.4
 - ^g Zahnuje frakturu žebra, frakturu bederního obratle, kompresivní frakturu páteře, frakturu páteře, frakturu nohy, frakturu celkového proximálního 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 distálního předloktí, avulzní frakturu, frakturu fibuly, frakturu kostřeče, 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 78 % pacientů se vyrážka vyřešila s mediánem 78 dní. Použité léčivé přípravky zahrnovaly topické kortikosteroidy, perorální antihistaminika, a 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 u 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 u 2 % pacientů léčených placebem na základě vyhodnocování tyreotropního hormonu (TSH) každé 4 měsíce. Nedošlo k žádným nežádoucím 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 je třeba ukončit podávání přípravku Erleada a přijmout obecná podpůrná opatření do doby, než se klinická toxicita zmírní nebo vymizí. Nežádoucí účinky nebyly při předávkování dosud pozorovány, předpokládá se, že by tyto účinky byly podobné nežádoucím účinkům uvedeným 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 postrádá 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 změna QTcF oproti výchozí hodnotě 12,4 ms (2stranný 90% horní CI: 16,0 ms). Analýza QT intervalu v souvislosti s expozicí léku naznačila 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, kastračně rezistentní karcinom prostaty) a 56021927PCR3002 (metastazující, hormon-senzitivní karcinom prostaty).

TITAN: metastazující, hormon-senzitivní karcinom prostaty (mHSPC)

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 ^{99m} techneciem). 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. Přibližně 11 % pacientů bylo předtím léčeno docetaxelem (maximálně 6 cyklů, poslední dávka ≤ 2 měsíce před randomizací a zachovaná odpověď před randomizací). Kritéria pro vyloučení zahrnovala prokázané metastázy v mozku; předchozí léčbu jinými antiandrogeny nové generace (např. enzalutamid), inhibitory CYP17 (např. abirateron-acetát), imunoterapií (např. sipuleucel-T), radiofarmaky nebo jinými terapiemi karcinomu prostaty, nebo záchvaty křečí či stav predisponující k záchvatům křečí v anamnéze. Pacienti byli stratifikováni podle Gleasonova skóre dle diagnózy, předchozího použití docetaxelu a regionu ve světě. Do studie byli zařazeni jak pacienti s velkým objemem mHSPC, tak pacienti s malým objemem mHSPC. Nádor s velkým objemem byl definován buď jako viscerální metastázy a alespoň 1 kostní léze nebo alespoň 4 kostní léze, přičemž alespoň 1 kostní léze byla mimo páteř nebo pánev. Nádor s malým objemem byl definován jako přítomnost jedné nebo více kostních lézí, které nesplňují definici velkého objemu.

Následující demografické charakteristiky pacientů a výchozí charakteristiky nemoci byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 68 let (rozmezí 43 až 94 let), přičemž 23 % pacientů byla ve věku 75 let a vyšším. Rasová distribuce byla 68 % běloši, 22 % Asijci 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 kastrační rezistenci nebyla stanovena na začátku studie, 94 % pacientů prokázalo pokles prostatického specifického antigenu (*prostate specific antigen*, PSA) od zahájení androgen-deprivační terapie (*androgen deprivation therapy*, ADT) do první dávky apalutamidu nebo placeba. Všichni pacienti s výjimkou jednoho pacienta ve skupině léčené placebem měli při vstupu do studie skóre výkonnostního stavu 0 nebo 1 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). U pacientů, kteří hodnocenou léčbu ukončili (n = 271 u placeba a n = 170 u přípravku Erleada), byla v obou ramenech nejčastějším důvodem ukončení léčby progres

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 (*overall survival*, OS) a přežití bez progresu 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 podle původního léčebného záměru (*intent-to-treat*, ITT), pacienti 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)	
p-hodnota ^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)	
p-hodnota ^{c,e}	< 0,0001	
Přežití bez progresu 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)	
p-hodnota ^c	< 0,0001	

^a Založeno na předem specifikované průběžné analýze s mediánem doby sledování 22 měsíců.

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

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

^d Medián doby sledování 44 měsíců.

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

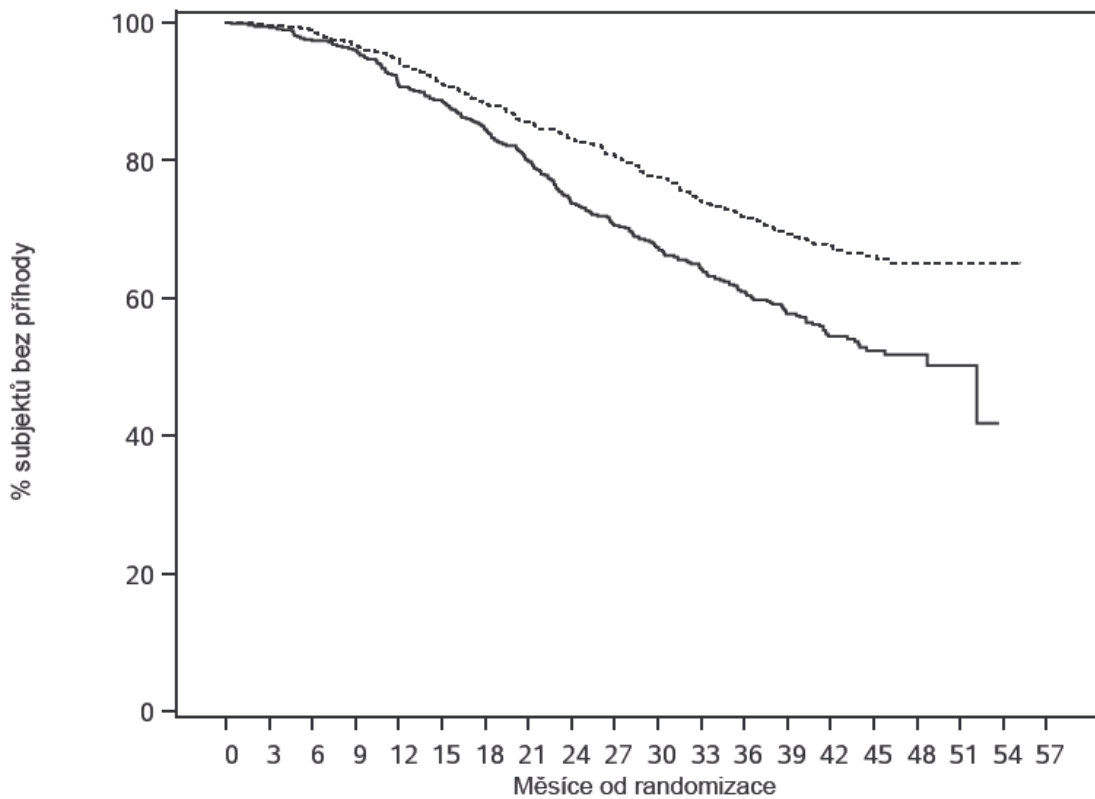
NE = nelze odhadnout

V porovnání s pacienty randomizovanými do skupiny léčené placebem byla u pacientů randomizovaných do skupiny léčené přípravkem Erleada prokázána statisticky významná zlepšení OS a rPFS v primární analýze. V době konečné analýzy studie, kdy bylo pozorováno 405 úmrtí při mediánu doby sledování 44 měsíců, byla provedena aktualizovaná analýza OS. Výsledky této aktualizované analýzy byly konzistentní s výsledky předem specifikované průběžné analýzy. Zlepšení OS bylo prokázáno i přesto, že 39 % pacientů z ramene léčeného placebem přešlo do ramene léčeného 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 let, ≥ 65 let, 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: Kaplanova-Meierova křivka aktualizovaného celkového přežití (OS), populace podle původního léčebného záměru (ITT), pacienti s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty (TITAN)

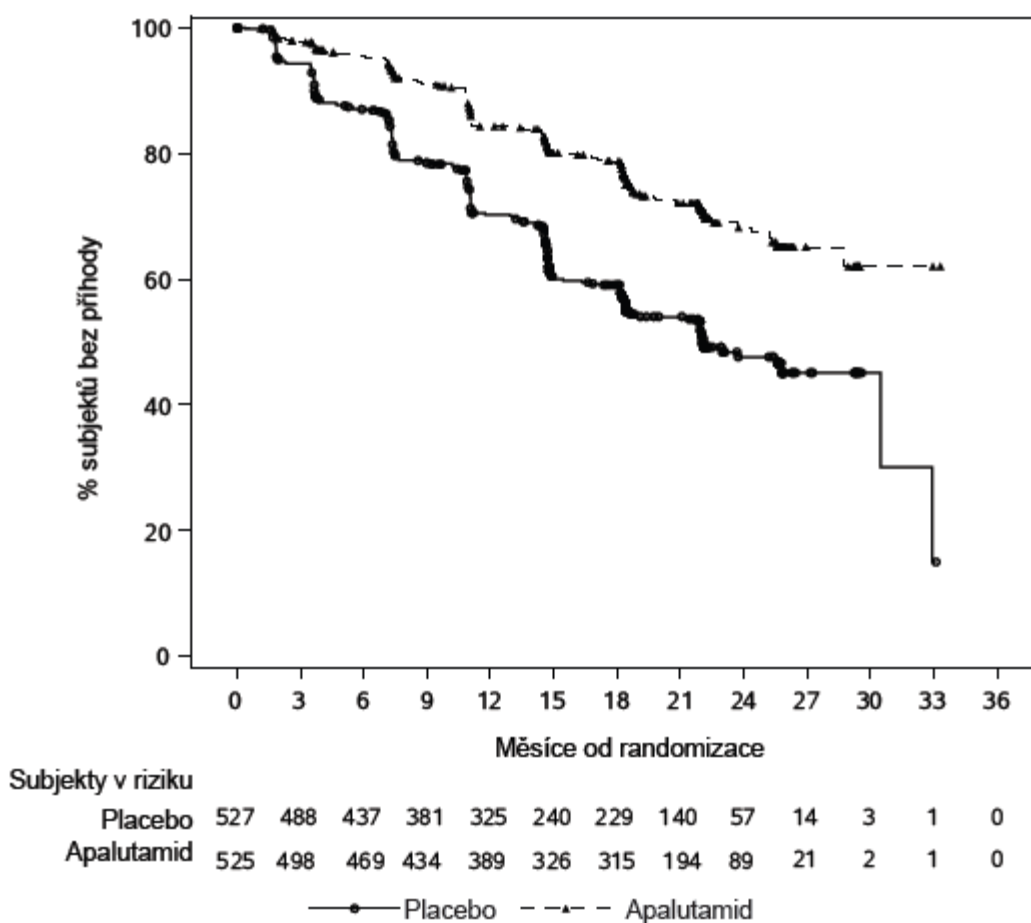


Subjekty v riziku

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: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresu dle radiologického vyšetření (rPFS); populace podle původního léčebného záměru (ITT), pacienti 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 léčebném ramenu v porovnání s placebovým ramenem.

SPARTAN: nemetastazující, kastračně rezistentní karcinom prostaty (nmCRPC)

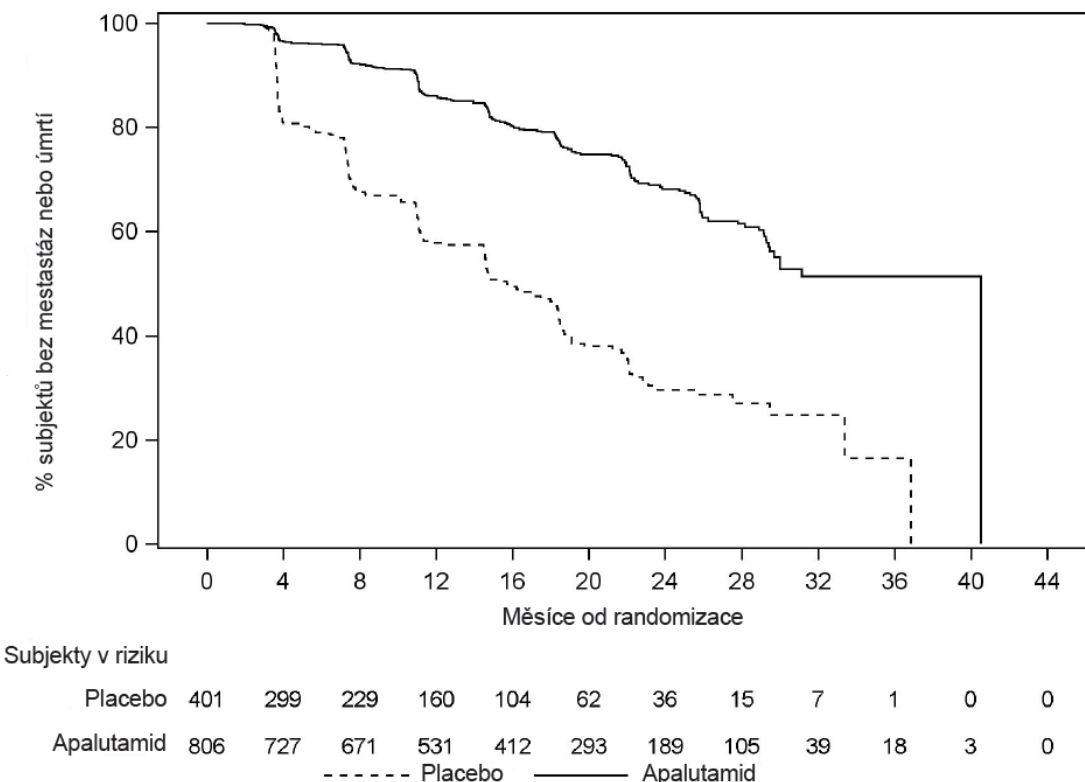
Celkem 1 207 subjektů s nemetastazujícím, kastračně rezistentním karcinomem prostaty bylo randomizováno v poměru 2:1 k léčbě buď apalutamidem perorálně v dávce 240 mg jednou denně v kombinaci s androgen-deprivační terapií (ADT) (farmakologická kastrace nebo předcházející chirurgická kastrace), nebo placebem s ADT v multicentrické, dvojitě zaslepené klinické studii (studie ARN-509-003). Zařazené subjekty měly dobu zdvojnásobení prostatického specifického antigenu (*Prostate Specific Antigen 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.

Mezi léčebnými rameny byly vyváženy následující demografické charakteristiky pacientů a výchozí charakteristiky onemocnění. Medián věku byl 74 let (rozmezí 48 až 97 let), přičemž 26 % subjektů bylo ve věku 80 let nebo více. Rasová distribuce byla 66 % běloši, 5,6 % černoši, 12 % Asijci a 0,2 % jiná rasa. Sedmdesát sedm procent (77 %) subjektů v obou léčebných ramenech podstoupilo předchozí chirurgický zákrok prostaty nebo radioterapii prostaty. Většina subjektů měla Gleasonovo skóre 7 nebo vyšší (81 %). Patnáct procent (15 %) subjektů mělo při zařazení do studie pánevní uzliny < 2 cm. Sedmdesát tři procent (73 %) subjektů bylo předtím léčeno antiandrogenem první generace; 69 % subjektů dostávalo bikalutamid a 10 % subjektů dostávalo flutamid. U všech zařazených subjektů bylo zaslepenou centrální zobrazovací kontrolou potvrzeno, že nemoc nemetastazuje, a při zařazení do studie mělo skóre výkonostního stavu 0 nebo 1 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Primárním cílovým parametrem bylo přežití do vzniku první metastázy (*metastasis-free survival*, MFS) definované jako doba od randomizace do doby prvního průkazu vzdálené metastázy v kostech nebo měkké tkáni potvrzené zaslepenou centrální zobrazovací kontrolou (BICR) nebo do úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastalo dříve. Léčba přípravkem Erleada významně zlepšovala MFS. Přípravek Erleada snižoval v porovnání s placebem relativní riziko vzdálené metastázy nebo úmrtí o 70 % (poměr rizik = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Medián MFS u přípravku Erleada byl 41 měsíců a u placebo byl 16 měsíců (viz obrázek 3). Konzistentní zlepšení MFS pro přípravek Erleada bylo pozorováno u všech specifikovaných podskupin, včetně věku, rasy, regionu, stavu uzlin, předchozího počtu hormonálních terapií, výchozí hodnoty PSA, času zdvojnásobení PSA, stavu výchozí hodnoty ECOG a užívání přípravků šetřících kosti.

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka přežití do první metastázy (MFS) ve studii ARN-509-003

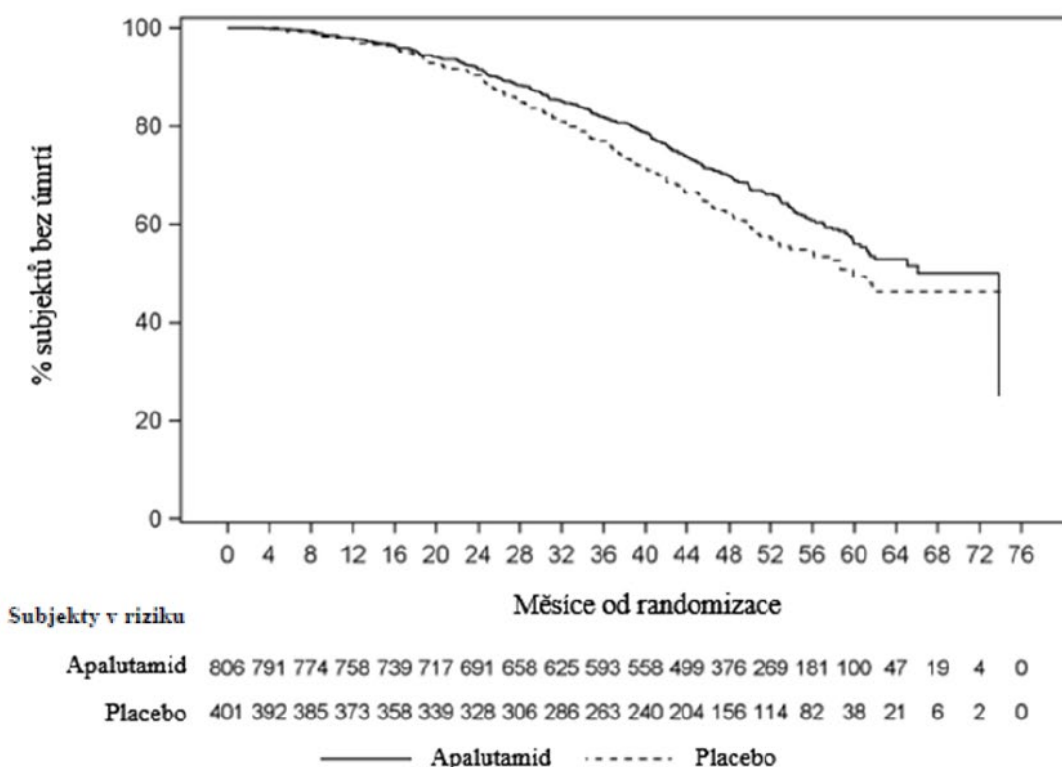


Vezmou-li se v úvahu všechny údaje, subjekty léčené přípravkem Erleada a ADT vykazovaly významná zlepšení v porovnání se subjekty léčenými samotným ADT ohledně následujících sekundárních cílových parametrů doby do vzniku metastáz (poměr rizik = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), přežití do progresu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

Doba do symptomatické progresu byla definována jako doba od randomizace do vzniku skeletálních příhod, bolesti/příznaků vyžadujících zahájení nové systémové protinádorové léčby nebo progresu 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 progresu o 43 % (poměr rizik = 0,567; 95% interval spolehlivosti: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Medián doby do symptomatické progresu nebyl dosažen v žádné léčebné skupině.

S mediánem doby následného sledování 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 p-hodnota = 0,0161). Medián OS byl 73,9 měsíce v ramenu léčeném přípravkem Erleada a 59,9 měsíce v ramenu léčeném 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 v ramenu léčeném placebem dostávalo přípravek Erleada jako následnou terapii.

Obrázek 4: Kaplanova-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 dosaženo v ani jednom z léčebných ramen.

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 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 pediatrické populace 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 koncentrace v čase [AUC]) zvyšovala úměrně s dávkou. Po podávání 240 mg jednou denně bylo rovnovážného stavu apalutamidu dosaženo za 4 týdny a průměrná míra akumulace byla přibližně 5násobná v porovnání s jedinou dávkou. V rovnovážném stavu byly průměrné hodnoty (CV %) C_{\max} a AUC apalutamidu 6 $\mu\text{g/ml}$ (28 %), respektive 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (32 %). Denní fluktuační plasmatických koncentrací apalutamidu byly nízké, s průměrnou hodnotou poměru vrcholové a nejnižší hladiny léčiva 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 %) C_{\max} a AUC hlavního aktivního metabolitu, N-desmethylapalutamidu, 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18 %), respektive 124 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (19 %). N-desmethylapalutamid se v rovnovážném stavu vyznačuje plochým profilem průběhu koncentrace v čase s průměrnou hodnotou poměru vrcholové a nejnižší hladiny léčiva 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-desmethylapalutamidu pravděpodobně přispíval ke klinické účinnosti apalutamidu.

Absorpce

Po perorálním podání byl medián doby do dosažení vrcholových 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 ionizovatelný za relevantních fyziologických podmínek pH, proto se nepředpokládá, že by látky snižující aciditu (např. inhibitory protonové pumpy, antagonisté H_2 -receptoru, antacida) ovlivňovaly rozpustnost a biologickou dostupnost apalutamidu.

In vitro jsou apalutamid a jeho N-desmethyl metabolit 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 vliv na biologickou dostupnost apalutamidu.

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 ^{14}C představoval apalutamid, aktivní metabolit N-desmethylapalutamid a neaktivní karboxylovaný metabolit většinu ^{14}C -radioaktivity v plazmě, přičemž představovaly 45 %, 44 % a 3 % celkové ^{14}C -AUC, v daném pořadí.

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 míry přispění z důvodu indukce CYP3A4 po opakované dávce apalutamidu.

Eliminace

Apalutamid, zejména ve formě metabolitů, se eliminuje primárně močí. Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značeného apalutamidu bylo 89 % radioaktivity zachyceno až za 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 eliminačního 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 ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n=372) pozorovány žádné významné rozdíly v systémové expozici apalutamidu. Potenciální vliv těžké poruchy funkce ledvin nebo onemocnění ledvin v terminálním stadiu (eGFR ≤ 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, třída A dle Childa a Pugh, průměrná hodnota skóre = 5,3) nebo se středně těžkou poruchou funkce jater (n=8, třída B dle Childa a Pugh, průměrná hodnota skóre = 7,6) se zdravými kontrolami s normální funkcí jater (n=8). Po jedné perorální 240mg dávce apalutamidu byl v porovnání se zdravými kontrolními subjekty poměr geometrického průměru (*geometric mean ratio*, GMR) AUC a C_{max} apalutamidu u subjektů s lehkou poruchou funkce 95 %, respektive 102 %, a poměr geometrického průměru AUC a C_{max} apalutamidu u subjektů se středně těžkou poruchou funkce byl 113 %, respektive 104 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) nejsou klinické ani farmakokinetické údaje o apalutamidu k dispozici.

Etnický původ a rasa

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyly ve farmakokinetice apalutamidu mezi bělochy (kavkazského původu, Hispánci nebo Latinoameričany, n=761), černochoy (Afričané nebo Afroameričané, n=71), Asijci (mimo Japonců, 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 1,2násobek (pro apalutamid) a 0,5násobek (pro N-desmetylapalutamid) klinické expozice (AUC) při doporučené klinické dávce 240 mg/den.

Ve dvouleté studii kancerogenity 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 po opakovaném podávání je pravděpodobné, že samčí fertilita bude léčbou apalutamidem zhoršena; tato zjištění byla konzistentní s farmakologickou aktivitou apalutamidu. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání 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 na základě AUC expozicím přibližně stejným jako expozice u člověka pozorováno snížení koncentrace a motility spermií, míry kopulací a fertility (při páření s neléčenými 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 u potkanů 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 přibližně 2násobným, 4násobným a 6násobným systémovým expozicím, v tomto pořadí, na základě AUC, než je expozice u člověka při dávce 240 mg/den. Nálezy zahrnovaly negravidní samice při dávce 100 mg/kg/den a embryofetální letalitu (resorpce) při dávkách ≥ 50 mg/kg/den, sníženou fetální anogenitální vzdálenost 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 kroskarmelózy
Acetát-sukcinát hypromelózy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza
Silicifikovaná mikrokrystalická 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 teplotní 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 s dětským bezpečnostním uzávěrem.

- Krabička na 28 dní obsahuje 112 potahovaných tablet ve 4 papírových pouzdrech po 28 potahovaných tabletách.
- Krabička na 30 dní obsahuje 120 potahovaných tablet v 5 papírových pouzdrech po 24 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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
Datum posledního prodloužení registrace: 22. září 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

04/2024

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