## 1. NÁZOV LIEKU

Erleada 60 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 60 mg apalutamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).
Mierne žltkasté až sivozelené oválne, filmom obalené tablety (17 mm dlhé x 9 mm široké) s vyrazeným označením „AR 60“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Erleada je indikovaná:

- dospelým mužom na liečbu nemetastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer), u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia (pozri časť 5.1).
- dospelým mužom na liečbu metastatického, hormonálne citlivého karcinómu prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénnou deprivačnou liečbou (ADT, z angl. androgen deprivation therapy) (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba apalutamidom sa má začať a vykonávať pod dohľadom špecializovaného lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny prostaty.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 240 mg (štyri 60 mg tablety) ako jednorazová perorálna denná dávka.

U pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, má počas liečby pokračovať lieková kastrácia analógom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRHa).

Ak dôjde k vynechaniu dávky, dávka sa má podať čo najskôr v ten istý deň s návratom k normálnemu rozvrhu užívania nasledujúci deň. Nemajú sa užívať tablety navyše, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Ak sa u pacienta vyvinie toxicita ≥ 3. stupňa alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia, dávkovanie sa má pozastaviť a liečba sa nemá opätovne začať, kým príznaky toxicity nedosiahnu ≤ 1. stupeň alebo východiskový stupeň, potom sa má pokračovať v rovnakej alebo zníženej dávke (180 mg alebo 120 mg), ak je to opodstatnené. Najčastejšie nežiaduce reakcie nájdete v časti 4.8.

*Špeciálne skupiny pacientov*

*Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.1 a 5.2).

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pretože apalutamid nebol skúmaný v tejto populácii pacientov (pozri časť 5.2). Ak sa začne liečba, u pacientov sa má sledovať výskyt nežiaducich reakcií uvedených v časti 4.8 a dávka znížiť podľa časti 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania.

*Porucha funkcie pečene*

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky.

Erleada sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, pretože pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje a apalutamid sa primárne eliminuje pečeňou (pozri časť 5.2).

*Pediatrická populácia*

Použitie apalutamidu sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.
Tablety sa majú prehltnúť celé, aby sa zabezpečilo, že sa užije celá stanovená dávka. Tablety sa nemajú drviť ani deliť. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

## 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť (pozri časť 4.6).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Záchvat

Erleada sa neodporúča u pacientov s anamnézou záchvatov alebo iných predispozičných faktorov, vrátane ale nielen existujúceho poškodenia mozgu, nedávnej mozgovej príhody (do jedného roka), primárnych mozgových nádorov alebo mozgových metastáz. Ak sa počas liečby Erleadou vyskytne záchvat, liečba sa má natrvalo prerušiť. Riziko záchvatu môže byť zvýšené u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré znižujú prahovú hodnotu záchvatov.

V dvoch randomizovaných štúdiách (SPARTAN a TITAN) sa záchvat vyskytol u 0,6 % pacientov užívajúcich apalutamid a u 0,2 % pacientov liečených placebom. Z účasti na týchto štúdiách boli vylúčení pacienti s anamnézou záchvatov alebo s predispozičnými faktormi pre záchvaty.

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s opätovným podávaním Erleady pacientom, u ktorých sa vyskytol záchvat.

Pády a zlomeniny

U pacientov užívajúcich apalutamid sa vyskytli pády a zlomeniny (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť posúdení z hľadiska rizika zlomenín a pádov pred začatím liečby Erleadou a majú byť naďalej

sledovaní; majú sa liečiť podľa stanovených liečebných postupov a má sa zvážiť použitie liekov cielených na zachovanie kostí.

Ischemická choroba srdca a ischemické cerebrovaskulárne poruchy

U pacientov liečených apalutamidom sa vyskytla ischemická choroba srdca a ischemické cerebrovaskulárne poruchy vrátane udalostí vedúcich k smrti (pozri časť 4.8). Väčšina pacientov mala rizikové faktory spojené s chorobou srdca/ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky ischemickej choroby srdca a ischemického cerebrovaskulárneho ochorenia. Manažment rizikových faktorov, ako je hypertenzia, diabetes alebo dyslipidémia sa má optimalizovať podľa štandardu starostlivosti.

Súbežné užívanie s inými liekmi

Apalutamid je silný induktor enzýmov a môže viesť k strate účinnosti mnohých bežne používaných liekov (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby apalutamidom sa má preto vykonať kontrola súbežne podávaných liekov. Súbežnému používaniu apalutamidu a liekov, ktoré sú citlivými substrátmi mnohých metabolizujúcich enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5), sa má vo všeobecnosti vyhnúť, ak má ich terapeutický účinok veľký význam pre pacienta a ak nie je možné ľahko vykonať úpravy dávky na základe monitorovania účinnosti alebo plazmatických koncentrácií.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu apalutamidu s warfarínom a antikoagulanciami kumarínového typu. Ak sa Erleada podáva súbežne s antikoagulanciami metabolizovanými CYP2C9 (ako je warfarín alebo acenokumarol), má sa vykonať dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) (pozri časť 4.5).

Nedávne kardiovaskulárne ochorenie

Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením za posledných 6 mesiacov vrátane závažnej/nestabilnej angíny pektoris, infarktu myokardu, symptomatického kongestívneho zlyhania srdca, arteriálnych alebo venóznych tromboembolických príhod (napr. pľúcna embólia, cerebrovaskulárna príhoda vrátane prechodných ischemických záchvatov) alebo klinicky významných ventrikulárnych arytmií boli vylúčení z klinických štúdií. Z toho dôvodu nebola bezpečnosť apalutamidu u týchto pacientov preukázaná. Ak je predpísaná Erleada, pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením majú byť sledovaní z hľadiska rizikových faktorov, ako je hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia alebo iné kardiometabolické poruchy (pozri časť 4.8). Pokiaľ je to potrebné, po začatí liečby Erleadou majú byť pacienti liečení podľa stanovených liečebných postupov.

Androgénna deprivačná terapia môže predlžovať QT interval

U pacientov s anamnézou alebo s rizikovými faktormi predĺženia QT a u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5), majú lekári zvážiť pomer prínosu a rizika vrátane potenciálneho rizika *Torsade de pointes* pred začatím liečby Erleadou.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs, severe cutaneous adverse reactions)

Po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s liečbou Erleadou pozorované hlásenia SCARs vrátane liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) a Stevensov-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nektrolýzy (SJS/TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch svedčiacich o DRESS alebo SJS/TEN. Ak sa tieto príznaky spozorujú, liečba Erleadou sa má okamžite ukončiť a pacienti majú vyhľadať okamžitú lekársku pomoc.

Liečba Erleadou sa nesmie znovu začať u pacientov, u ktorých sa vyskytli DRESS alebo SJS/TEN kedykoľvek počas liečby Erleadou a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Intersticiálne ochorenie pľúc (ILD, Interstitial Lung Disease)

U pacientov boli v súvislosti s liečbou apalutamidom pozorované hlásenia ILD vrátane fatálnych prípadov. V prípade akútneho nástupu a/alebo nevysvetliteľného zhoršenia pľúcnych príznakov sa má liečba apalutamidom prerušiť až do ďalšieho vyšetrenia týchto príznakov. V prípade diagnostikovania ILD sa má liečba apalutamidom ukončiť a podľa potreby sa má začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 240 mg dávke (4 tablety), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Eliminácia apalutamidu a tvorba jeho aktívneho metabolitu, N-demetyl apalutamidu, je sprostredkovaná tak CYP2C8, ako aj CYP3A4 v podobnom rozsahu v rovnovážnom stave. Neočakávajú sa klinicky významné zmeny ich celkovej expozície v dôsledku liekovej interakcie s inhibítormi alebo induktormi CYP2C8 alebo CYP3A4. Apalutamid je induktorom enzýmov a transportérov a môže viesť k zvýšeniu eliminácie mnohých bežne používaných liekov.

Možný účinok iných liekov na expozíciu apalutamidu

*Lieky, ktoré inhibujú CYP2C8*

CYP2C8 zohráva úlohu pri eliminácii apalutamidu a pri tvorbe jeho aktívneho metabolitu. V štúdii liekových interakcií sa hodnota $C_{max}$ apalutamidu znížila o 21 %, zatiaľ čo hodnota AUC sa zvýšila o 68 % po súbežnom podaní jednorazovej dávky apalutamidu 240 mg a gemfibrozilu (silný inhibítor CYP2C8). Pre aktívne zložky (súčet apalutamidu a aktívneho metabolitu s upravenou silou) hodnota $C_{max}$ klesla o 21 %, zatiaľ čo AUC sa zvýšila o 45 %. Pri súbežnom podávaní Erleady so silným inhibítorom CYP2C8 (napr. gemfibrozil, klopidogrel) nie je potrebná úprava úvodnej dávky, má sa však zvážiť zníženie dávky Erleady na základe znášanlivosti (pozri časť 4.2). Neočakáva sa, že mierne alebo stredne silné inhibítory CYP2C8 ovplyvnia expozíciu apalutamidu.

*Lieky, ktoré inhibujú CYP3A4*

CYP3A4 zohráva úlohu pri eliminácii apalutamidu a pri tvorbe jeho aktívneho metabolitu. V štúdii liekových interakcií sa hodnota $C_{max}$ apalutamidu znížila o 22 %, zatiaľ čo hodnota AUC bola podobná po súbežnom podaní jednorazovej dávky Erleady 240 mg a itrakonazolu (silný inhibítor CYP3A4). Pre aktívne zložky (súčet apalutamidu a aktívneho metabolitu s upravenou silou) hodnota $C_{max}$ klesla o 22 %, zatiaľ čo AUC bola opäť podobná. Pri súbežnom podávaní Erleady so silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ketokonazol, ritonavir, klaritromycín) nie je potrebná úprava úvodnej dávky, má sa však zvážiť zníženie dávky Erleady na základe znášanlivosti (pozri časť 4.2). Neočakáva sa, že mierne alebo stredne silné inhibítory CYP3A4 ovplyvnia expozíciu apalutamidu.

*Lieky, ktoré indukujú CYP3A4 alebo CYP2C8*

Účinky induktorov CYP3A4 alebo CYP2C8 na farmakokinetiku apalutamidu neboli hodnotené *in vivo*. Na základe výsledkov štúdie liekových interakcií so silným inhibítorom CYP3A4 alebo silným inhibítorom CYP2C8 sa nepredpokladá, že induktory CYP3A4 alebo CYP2C8 majú klinicky významné vplyvy na farmakokinetiku apalutamidu a aktívnych zložiek, preto nie je potrebná úprava dávky, keď sa Erleada podáva súbežne s induktormi CYP3A4 alebo CYP2C8.

Možný účinok apalutamidu na expozíciu iných liekov

Apalutamid je silný induktor enzýmov a zvyšuje syntézu mnohých enzýmov a transportérov; preto sa očakáva interakcia s mnohými bežnými liekmi, ktoré sú substrátmi enzýmov alebo transportérov. Zníženie plazmatických koncentrácií môže byť podstatné a môže viesť k strate alebo zníženiu klinického účinku. Existuje aj riziko zvýšenej tvorby aktívnych metabolitov.

*Enzýmy metabolizujúce lieky*

Štúdie *in vitro* ukázali, že apalutamid a N-demetyl apalutamid sú stredne silnými až silnými induktormi CYP3A4 a CYP2B6, miernymi inhibítormi CYP2B6 a CYP2C8 a slabými inhibítormi CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Apalutamid a N-demetyl apalutamid neovplyvňujú CYP1A2 a CYP2D6 v terapeuticky relevantných koncentráciách. Účinok apalutamidu na substráty CYP2B6 nebol hodnotený *in vivo* a čistý účinok nie je v súčasnosti známy. Keď sa s Erleadou podávajú substráty CYP2B6 (napr. efavirenz), má sa sledovať nežiaduca reakcia a vyhodnocovať strata účinnosti substrátu, a môže byť potrebná úprava dávky substrátu na udržanie optimálnych plazmatických koncentrácií.

U ľudí je apalutamid silným induktorom CYP3A4 a CYP2C19 a slabým induktorom CYP2C9. V štúdii liekových interakcií s použitím koktailového prístupu súbežné podávanie apalutamidu s jednorazovými perorálnymi dávkami citlivých substrátov CYP viedlo k 92 % zníženiu hodnoty AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 85 % zníženiu hodnoty AUC omeprazolu (substrát CYP2C19), a 46 % zníženiu hodnoty AUC S-warfarínu (substrát CYP2C9). Apalutamid nespôsobil klinicky významné zmeny v expozícii substrátu CYP2C8. Súbežné užívanie Erleady s liekmi, ktoré sú primárne metabolizované CYP3A4 (napr. darunavir, felodipín, midazolam, simvastatín), CYP2C19 (napr. diazepam, omeprazol) alebo CYP2C9 (napr. warfarín, fenytoín), môže viesť k nižšej expozícii týmto liekom. Ak je to možné, odporúča sa nahradiť tieto lieky alebo sa má vyhodnotiť strata účinnosti, ak sa v podávaní lieku pokračuje. Ak sa podáva s warfarínom, počas liečby Erleadou sa má monitorovať INR.

Indukcia CYP3A4 apalutamidom naznačuje, že UDP-glukuronozyltransferáza (UGT) môže byť tiež indukovaná aktiváciou nukleárneho pregnanového X receptora (PXR). Súbežné podávanie Erleady s liekmi, ktoré sú substrátmi UGT (napr. levotyroxín, kyselina valproová), môže viesť k nižšej expozícii týmto liekom. Keď sa s Erleadou podávajú substráty UGT, má sa vyhodnotiť strata účinnosti substrátu a môže byť nutná úprava dávky substrátu na udržanie optimálnych plazmatických koncentrácií.

*Transportéry liekov*

Klinicky sa zistilo, že apalutamid je slabým induktorom P-glykoproteínu (P-gp), proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) a polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1). V štúdii liekových interakcií s použitím koktailového prístupu sa ukázalo, že súbežné podávanie apalutamidu s jednorazovými perorálnymi dávkami citlivých substrátov transportérov viedlo k 30 % zníženiu hodnoty AUC fexofenadínu (substrát P-gp) a 41 % zníženiu hodnoty AUC rosuvastatínu (substrát BCRP/OATP1B1), ale nemalo žiadny vplyv na hodnotu $C_{max}$. Súbežné užívanie Erleady s liekmi, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. kolchicín, dabigatran etexilát, digoxín), BCRP alebo OATP1B1 (napr. lapatinib, metotrexát, rosuvastatín, repaglinid), môže viesť k nižšej expozícii týchto liekov. Keď sa s Erleadou podávajú substráty P-gp, BCRP alebo OATP1B1, má sa vyhodnotiť strata účinnosti substrátu a môže byť nutná úprava dávky substrátu na udržanie optimálnych plazmatických koncentrácií.

Na základe údajov *in vitro* sa nedá vylúčiť inhibícia transportéra organických katiónov 2 (OCT2), transportéra organických katiónov 3 (OAT3) a proteínov extrudujúcich viaceré lieky a toxíny (MATE) apalutamidom a jeho N-demetylovým metabolitom. *In vitro* neboli pozorované žiadne inhibície transportéra organických aniónov 1 (OAT1).

*Analóg GnRH*

U pacientov s mHSPC, ktorí dostávali leuprolidacetát (analóg GnRH), nemalo súbežné podávanie apalutamidu žiadny zjavný vplyv na expozíciu leuprolidu v rovnovážnom stave.

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Vzhľadom na to, že androgénna deprivačná terapia môže predlžovať QT interval, súbežné podávanie Erleady s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, alebo s liekmi schopnými vyvolať Torsade de pointes, ako sú antiarytmiká triedy IA (napríklad chinidín, disopyramid) alebo triedy III (napríklad amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacín, antipsychotiká (napr. haloperidol) atď., má byť starostlivo zvážené (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Nie je známe, či apalutamid alebo jeho metabolity sú prítomné v ejakuláte. Erleada môže byť škodlivá pre vyvíjajúci sa plod. Pacienti, ktorí sexuálne žijú so ženami vo fertilnom veku, majú používať kondóm spolu s ďalšou vysoko účinnou antikoncepčnou metódou počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke Erleady.

Gravidita

Erleada je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť (pozri časť 4.3). Na základe reprodukčnej štúdie na zvieratách a svojho mechanizmu účinku môže Erleada spôsobiť poškodenie plodu a zánik gravidity, keď sa podáva tehotnej žene. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní Erleady u tehotných žien.

Dojčenie

Nie je známe, či sa apalutamid alebo metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Erleada sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Na základe štúdií na zvieratách môže Erleada znížiť plodnosť mužov s reprodukčným potenciálom (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Erleada nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov užívajúcich Erleadu boli však zaznamenané záchvaty. Pacienti majú byť informovaní o tomto riziku v súvislosti s vedením vozidiel alebo s obsluhou strojov.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú únava (26 %), kožná vyrážka (26 % akýkoľvek stupeň a 6 % 3. alebo 4. stupeň), hypertenzia (22 %), návaly horúčavy (18 %), artralgia (17 %), hnačka ( 16 %), pády (13 %) a úbytok hmotnosti (13 %). Ďalšie dôležité nežiaduce reakcie zahŕňajú zlomeniny (11 %) a hypotyreózu (8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií a/alebo po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie**

| **Trieda orgánových systémov** | **Nežiaduca reakcia a frekvencia výskytu** |
|---|---|
| **Poruchy endokrinného systému** | časté: hypotyreóza[a] |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** | veľmi časté: zníženie chuti do jedla |
| | časté: hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia |
| **Poruchy nervového systému** | časté: dysgeúzia, ischemické cerebrovaskulárne poruchy[b] |
| | menej časté: záchvat[c] (pozri časť 4.4), syndróm nepokojných nôh |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | časté: ischemická choroba srdca[d] |
| | neznáme: predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5) |
| **Poruchy ciev** | veľmi časté: návaly horúčavy, hypertenzia |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | neznáme: intersticiálne ochorenie pľúc[f] |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** | veľmi časté: hnačka |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** | veľmi časté: kožná vyrážka[e] |
| | časté: svrbenie, alopécia |
| | neznáme: lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)[f], Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN)[f] |

| | |
|---|---|
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** | veľmi časté: zlomenina[g], artralgia |
| | časté: svalové kŕče |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** | veľmi časté: únava |
| **Laboratórne a funkčné vyšetrenia** | veľmi časté: úbytok hmotnosti |
| **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu** | veľmi časté: pád |

[a] Zahŕňa hypotyreózu, zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, zníženie hladiny tyroxínu, autoimunitnú tyroiditídu, zníženie hladiny voľného tyroxínu, zníženie trijódtyronínu

[b] Zahŕňa tranzientný ischemický atak, cerebrovaskulárnu príhodu, cerebrovaskulárnu poruchu, ischemickú cievnu mozgovú príhodu, karotickú artériosklerózu, stenózu karotickej artérie, hemiparézu, lakunárny infarkt, lakunárnu mozgovú príhodu, trombotický mozgový infarkt, vaskulárnu encefalopatiu, cerebelárny infarkt, mozgový infarkt a mozgovú ischémiu.

[c] Zahŕňa hryzenie do jazyka

[d] Zahŕňa angínu pektoris, nestabilnú angínu, infarkt myokardu, akútny infarkt myokardu, oklúziu koronárnej artérie, stenózu koronárnej artérie, akútny koronárny syndróm, artériosklerózu koronárnych artérií, abnormálne výsledky srdcového záťažového testu, zvýšenú hladinu troponínu, ischémiu myokardu

[e] Pozri časť „Kožná vyrážka“ v časti „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

[f] Pozri časť 4.4

[g] Zahŕňa zlomeninu rebier, zlomeninu bedrových stavcov, kompresnú zlomeninu chrbtice, zlomeninu chrbtice, zlomeninu chodidla, zlomeninu bedrového kĺbu, zlomeninu humeru, zlomeninu hrudníkových stavcov, zlomeninu hornej končatiny, zlomeninu krížovej kosti, zlomeninu ruky, zlomeninu lonovej kosti, zlomeninu acetabula, zlomeninu členku, kompresnú zlomeninu, zlomeninu rebrových chrupaviek, zlomeninu tvárových kostí, zlomeninu dolných končatín, osteoporotickú zlomeninu, zlomeninu zápästia, zlomeninu avulzie, zlomeninu fibuly, zlomeninu kostrče, zlomeninu panvy, zlomeninu rádia, zlomeninu sterna, únavovú zlomeninu, traumatickú zlomeninu, zlomeninu krčných stavcov, zlomeninu krčka stehnovej kosti, zlomeninu tíbie. Pozri nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Kožná vyrážka*

Kožná vyrážka spojená s apalutamidom bola najčastejšie opísaná ako makulárna alebo makulopapulárna. Kožná vyrážka zahŕňala vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, žihľavku, svrbiacu vyrážku, makulárnu vyrážku, konjunktivitídu, multiformný erytém, papulárnu vyrážku, exfoliáciu kože, vyrážku na genitáliách, erytematóznu vyrážku, stomatitídu, liekovú erupciu, ulceráciu v ústach, pustulárnu vyrážku, pľuzgier, papulu, pemfigoid, kožnú eróziu, dermatitídu a pľuzgierovitú vyrážku. Nežiaduce reakcie v podobe kožnej vyrážky boli hlásené u 26 % pacientov liečených apalutamidom. Pri liečbe apalutamidom boli kožné vyrážky 3. stupňa (definované ako pokrytie > 30 % plochy povrchu tela [BSA]) hlásené u 6 % pacientov.

Medián počtu dní do nástupu kožnej vyrážky bol 83 dní. U 78 percent pacientov bol problém s vyrážkou vyriešený s mediánom 78 dní do vyriešenia. Používané lieky zahŕňali lokálne kortikosteroidy, perorálne antihistaminiká a 19 % pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy. U pacientov s kožnou vyrážkou došlo k prerušeniu podávania u 28 % pacientov a k zníženiu dávky u 14 % pacientov (pozri časť 4.2). Kožná vyrážka sa opakovane vyskytla u 59 % pacientov, ktorí mali prerušenie dávky. Kožná vyrážka viedla k ukončeniu liečby apalutamidom u 7 % pacientov, u ktorých sa vyskytla kožná vyrážka.

*Pády a zlomeniny*

V štúdii ARN-509-003 bola zlomenina hlásená u 11,7 % pacientov liečených apalutamidom a u 6,5 % pacientov liečených placebom. Polovica pacientov zaznamenala pád v priebehu 7 dní pred výskytom zlomeniny v obidvoch liečebných skupinách. Pády boli hlásené u 15,6 % pacientov liečených apalutamidom oproti 9,0 % pacientov liečených placebom (pozri časť 4.4).

*Ischemická choroba srdca a ischemické cerebrovaskulárne poruchy*

V randomizovanej štúdii (SPARTAN) skúmajúcej pacientov s nmCRPC sa ischemická choroba srdca vyskytla u 4 % pacientov liečených apalutamidom a u 3 % pacientov s placebom. V randomizovanej

štúdii (TITAN) skúmajúcej pacientov s mHSPC sa ischemická choroba srdca vyskytla u 4 % pacientov liečených apalutamidom a u 2 % pacientov s placebom. V rámci štúdií SPARTAN a TITAN 6 pacienti (0,5 %) liečení apalutamidom a 2 pacienti (0,2 %) liečení placebom zomreli na ischemickú chorobu srdca (pozri časť 4.4).

V štúdii SPARTAN s priemernou expozíciou 32,9 mesiaca pre apalutamid a 11,5 mesiaca pre placebo sa vyskytli ischemické cerebrovaskulárne poruchy u 4 % pacientov liečených apalutamidom a 1 % pacientov liečených placebom (pozri vyššie). V štúdii TITAN sa ischemické cerebrovaskulárne poruchy vyskytli u podobného podielu pacientov v skupinách s apalutamidom (1,5 %) a placebom (1,5 %). V rámci štúdií SPARTAN a TITAN na ischemickú cerebrovaskulárnu poruchu zomreli 2 pacienti (0,2 %) liečení apalutamidom a žiadny pacient liečený placebom (pozri časť 4.4).

*Hypotyreóza*

Hypotyreóza bola hlásená u 8 % pacientov liečených apalutamidom a u 2 % pacientov liečených placebom na základe hodnotenia hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) každé 4 mesiace. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce udalosti 3. alebo 4. stupňa. Hypotyreóza sa vyskytla u 30 % pacientov, ktorí už dostávali substitučnú terapiu štítnej žľazy v skupine s apalutamidom a u 3 % pacientov v skupine s placebom. U pacientov, ktorí neužívali substitučnú terapiu štítnej žľazy, sa hypotyreóza vyskytla u 7 % pacientov liečených apalutamidom a u 2 % pacientov liečených placebom. Keď je substitučná terapia štítnej žľazy klinicky indikovaná, má sa s ňou začať alebo má byť upravená jej dávka (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

### 4.9 Predávkovanie

Nie je známe žiadne špecifické antidotum na predávkovanie apalutamidom. V prípade predávkovania sa má ukončiť podávanie Erleady a vykonať všeobecné podporné opatrenia, až kým klinická toxicita nebude znížená alebo nepominie. Nežiaduce reakcie v prípade predávkovania neboli doteraz pozorované, očakáva sa však, že takéto reakcie sa budú podobať nežiaducim reakciám uvedeným v časti 4.8.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba, antiandrogény, ATC kód: L02BB05

Mechanizmus účinku

Apalutamid je perorálne podávaný selektívny inhibítor androgénneho receptora (AR), ktorý sa viaže priamo na doménu AR viažucu ligand. Apalutamid bráni nukleárnej translokácii AR, inhibuje väzbu DNA, bráni transkripcii sprostredkovanej AR a chýba mu aktivita agonistu androgénneho receptora. Liečba apalutamidom znižuje proliferáciu nádorových buniek a zvyšuje apoptózu, čo vedie k silnej protinádorovej aktivite. Jeden z hlavných metabolitov, N-demetyl apalutamid, vykazoval jednu tretinu aktivity apalutamidu *in vitro*.

Kardiálna elektrofyziológia

Účinok apalutamidu 240 mg jedenkrát denne na QTc interval bol hodnotený v otvorenej, nekontrolovanej, multicentrickej, jednoramennej klinickej štúdii zameranej na QT u 45 pacientov s CRPC. V rovnovážnom stave bola maximálna priemerná zmena QTcF oproti východiskovej hodnote 12,4 ms (2-stranná 90 % horná IS 16,0 ms). Analýza vplyvu expozície na QT naznačila nárast QTcF v závislosti od koncentrácie apalutamidu a jeho aktívneho metabolitu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť apalutamidu bola stanovená v dvoch randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3, v štúdii ARN-509-003 (nmCRPC) a 56021927PCR3002 (mHSPC).

*TITAN: Metastatický, hormonálne citlivý karcinóm prostaty (mHSPC)*

TITAN bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, mnohonárodná, multicentrická klinická štúdia, v ktorej bolo 1 052 pacientov s mHSPC (1:1) randomizovaných, aby dostávali perorálne buď apalutamid v dávke 240 mg jedenkrát denne (N = 525) alebo placebo jedenkrát denne (N = 527). Vyžadovalo sa, aby mali všetci pacienti najmenej jednu kostnú metastázu potvrdenú kostným skenom Technetium $^{99m}$. Pacienti boli vylúčení, ak bola oblasť metastáz obmedzená buď na lymfatické uzliny alebo vnútorné orgány (napr. pečeň alebo pľúca). Všetci pacienti v štúdii TITAN dostávali súbežne analóg GnRH alebo mali predchádzajúcu bilaterálnu orchiektómiu. Približne 11 % pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu docetaxelom (maximum 6 cyklov, posledná dávka ≤ 2 mesiace pred randomizáciou a zachovaná odpoveď pred randomizáciou). Vylučovacie kritériá zahŕňali známe mozgové metastázy; predchádzajúcu liečbu inými antiandrogénmi novej generácie (napr. enzalutamid), inhibítormi CYP17 (napr. abiraterón acetát), imunoterapiou (napr. sipuleucel-T), rádiofarmakami alebo inými spôsobmi liečby karcinómu prostaty; anamnézu záchvatu alebo stavu, ktorý môže byť predispozíciou na záchvat. Pacienti boli stratifikovaní podľa Gleasonovho skóre pri stanovení diagnózy, predchádzajúceho použitia docetaxelu a podľa regiónu sveta. Do tejto štúdie boli zaradení pacienti s veľkoobjemovým aj maloobjemovým mHSPC. Veľkoobjemové ochorenie bolo definované buď ako viscerálne metastázy a najmenej 1 kostná lézia alebo najmenej 4 kostné lézie s minimálne 1 kostnou léziou mimo chrbtice alebo panvy. Maloobjemové ochorenie bolo definované ako prítomnosť kostnej lézie (lézií), ktoré nespĺňali definíciu veľkoobjemového ochorenia.

Pacienti boli rozdelení do liečebných skupín rovnomerne podľa nasledujúcich demografických charakteristík a východiskových charakteristík ochorenia. Medián veku bol 68 rokov (rozmedzie 43 až 94) a 23 % pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo viac. Rasová distribúcia bola 68 % belosi, 22 % Aziati a 2 % černosi. Šesťdesiattri percent (63 %) pacientov malo veľkoobjemové ochorenie a 37 % malo maloobjemové ochorenie. Šestnásť percent (16 %) pacientov podstúpilo predchádzajúci chirurgický zákrok, rádioterapiu prostaty alebo oboje. Väčšina pacientov mala Gleasonovo skóre 7 alebo viac (92 %). Šesťdesiatosem percent (68 %) pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu antiandrogénom prvej generácie v nemetastatickom prostredí. Napriek tomu, že v úvode neboli stanovené kritériá pre kastračnú rezistenciu, 94 % pacientov preukázalo pokles prostatického špecifického antigénu (PSA) od začatia androgénnej deprivačnej liečby (ADT) do prvej dávky apalutamidu alebo placeba. Všetci pacienti okrem jedného zo skupiny s placebom mali pri vstupe do štúdie skóre výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 alebo 1. Medzi pacientmi, ktorí prerušili skúšanú liečbu (N = 271 pre placebo a N = 170 pre Erleadu), bola v oboch skupinách najčastejším dôvodom prerušenia progresia ochorenia. Väčší podiel (73 %) pacientov s placebom dostal následnú protinádorovú liečbu v porovnaní s pacientmi liečenými Erleadou (54 %).

Hlavnými mierami účinnosti použitými v štúdii boli celkové prežívanie (OS) a prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS). Výsledky účinnosti zo štúdie TITAN sú zhrnuté v tabuľke 2 a na obrázkoch 1 a 2.

**Tabuľka 2: Súhrn výsledkov účinnosti – populácia ITT s mHSPC (TITAN)**

| Cieľový ukazovateľ | Erleada N = 525 | Placebo N = 527 |
|---|---|---|
| **Primárne celkové prežívanie[a]** | | |
| Úmrtia (%) | 83 (16 %) | 117 (22 %) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | NO (NO, NO) | NO (NO, NO) |
| Pomer rizika (95 % IS)[b] | 0,671 (0,507; 0,890) | |
| Hodnota p[c] | 0,0053 | |
| **Aktualizované celkové prežívanie[d]** | | |
| Úmrtia (%) | 170 (32 %) | 235 (45 %) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | NO (NO, NO) | 52 (42; NO) |
| Pomer rizika (95 % IS)[b] | 0,651 (0,534; 0,793) | |
| hodnota p[c,e] | < 0,0001 | |
| **Prežívanie bez rádiografickej progresie** | | |
| Progresia ochorenia alebo smrť (%) | 134 (26 %) | 231 (44 %) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | NO (NO, NO) | 22,08 (18,46; 32,92) |
| Pomer rizika (95 % IS)[b] | 0,484 (0,391; 0,600) | |
| Hodnota p[c] | < 0,0001 | |

[a] Je založené na vopred špecifikovanej predbežnej analýze s mediánom času sledovania 22 mesiacov.

[b] Pomer rizika je zo stratifikovaného modelu proporcionálnych rizík. Pomer rizika < 1 uprednostňuje aktívnu liečbu.

[c] Hodnota p je z log-rank testu stratifikovaného podľa Gleasonovho skóre pri stanovení diagnózy (≤ 7 verzus > 7), regiónu (NA/EU verzus iné krajiny) a predchádzajúceho použitia docetaxelu (áno verzus nie).

[d] Medián času sledovania 44 mesiacov.

[e] Táto hodnota p je nominálna hodnota namiesto použitia na formálne štatistické testovanie.

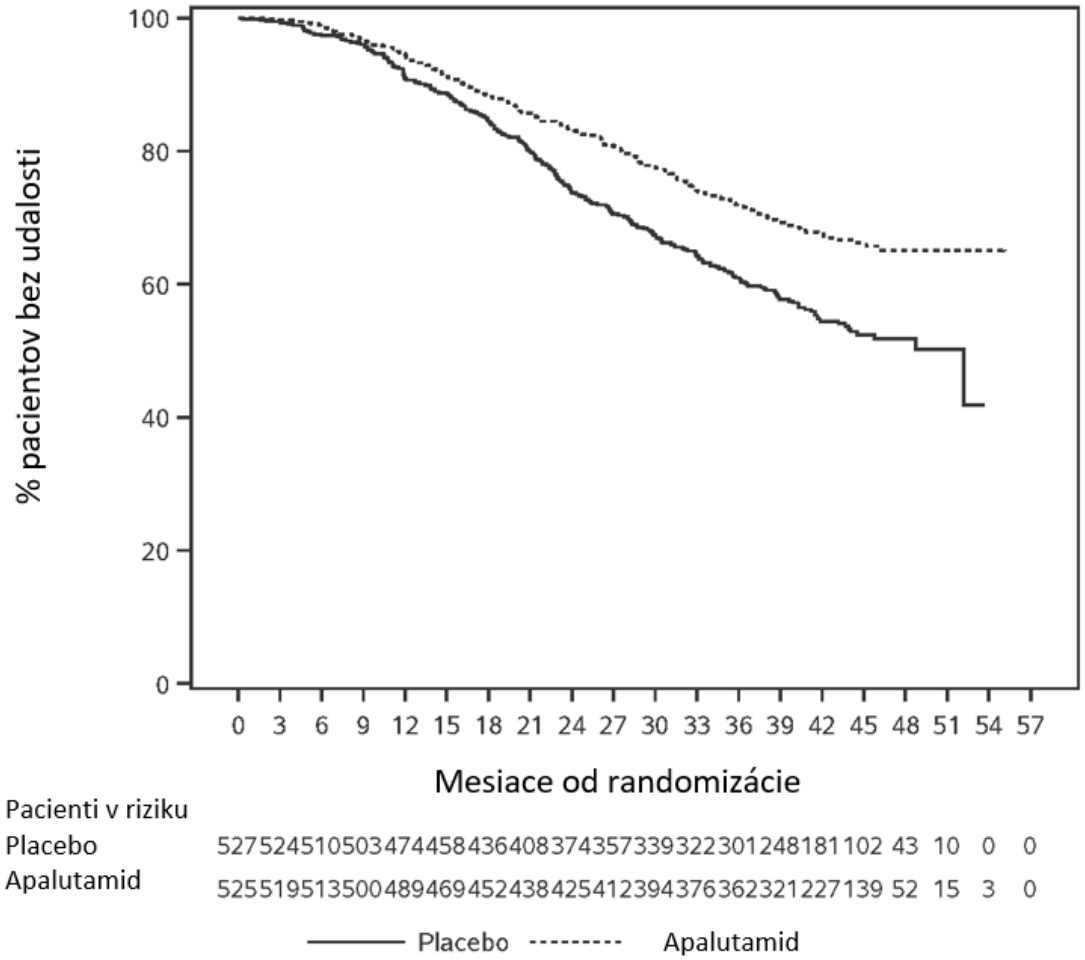
NO = nemožno odhadnúť

Štatisticky významné zlepšenie OS a rPFS sa preukázalo u pacientov randomizovaných na liečbu Erleadou v porovnaní s pacientmi randomizovanými na placebo v primárnej analýze. Aktualizovaná analýza OS sa vykonala v čase záverečnej analýzy štúdie, keď sa pozorovalo 405 úmrtí s mediánom sledovania 44 mesiacov. Výsledky z tejto aktualizovanej analýzy boli v súlade s výsledkami z vopred špecifikovanej predbežnej analýzy. Zlepšenie OS sa preukázalo, aj keď 39 % pacientov v skupine s placebom prešlo na liečbu Erleadou s mediánom liečby 15 mesiacov po prechode na Erleadu.

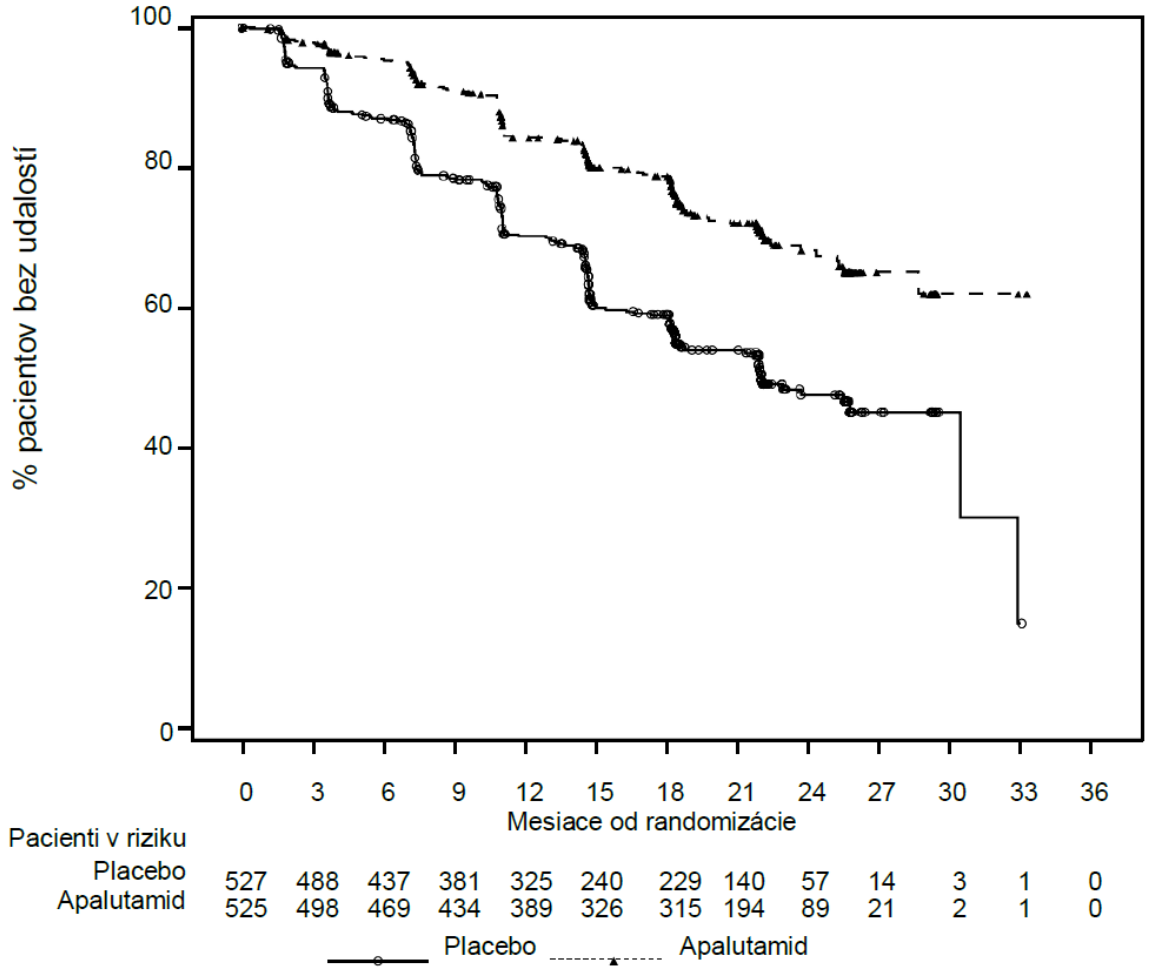
Konzistentné zlepšenie rPFS sa pozorovalo vo všetkých podskupinách pacientov vrátane veľkoobjemového alebo maloobjemového ochorenia, štádia metastáz pri stanovení diagnózy (M0 alebo M1), predchádzajúceho použitia docetaxelu (áno alebo nie), veku (< 65, ≥ 65 alebo ≥ 75 rokov), východiskovej hodnoty PSA nad mediánom (áno alebo nie) a počtu kostných lézií (≤ 10 alebo > 10).

Konzistentné zlepšenie OS bolo pozorované vo všetkých podskupinách pacientov vrátane veľkoobjemového alebo maloobjemového ochorenia, štádia metastáz pri stanovení diagnózy (M0 alebo M1) a Gleasonovho skóre pri stanovení diagnózy (≤ 7 vs > 7).

**Obrázok 1: Kaplanov-Meierov diagram aktualizovaného celkového prežívania (OS); populácia ITT s mHSPC (TITAN)**



**Obrázok 2: Kaplanov-Meierov diagram prežívania bez rádiografickej progresie (rPFS); populácia ITT s mHSPC (TITAN)**




Liečba Erleadou štatisticky významne oneskorila začatie cytotoxickej chemoterapie (HR = 0,391, IS = 0,274, 0,558; p < 0,0001), čo viedlo k 61 % zníženiu rizika pre subjekty v liečebnom ramene v porovnaní s placebom.

*SPARTAN: Nemetastatický karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu (nmCRPC)*

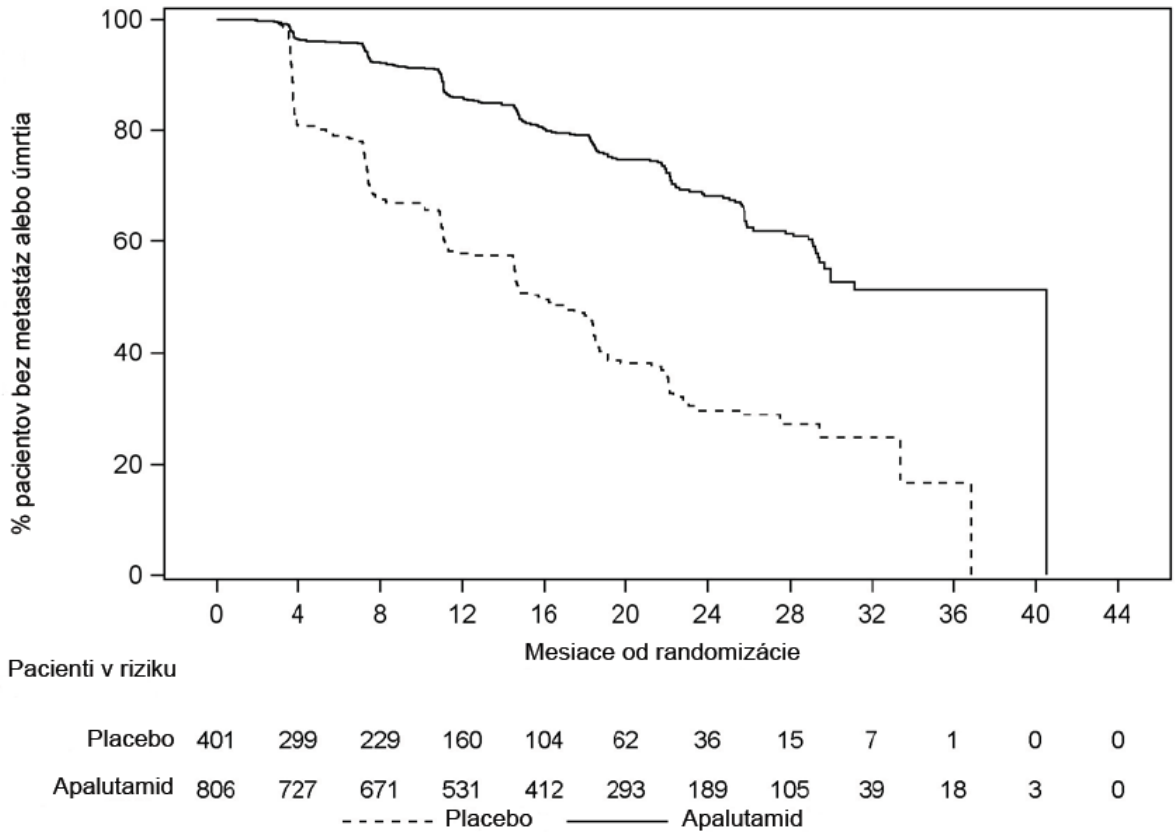
Celkovo bolo 1 207 subjektov s nmCRPC randomizovaných v pomere 2:1 a následne dostávali buď apalutamid perorálne v dávke 240 mg jedenkrát denne v kombinácii s androgénnou deprivačnou liečbou (ADT) (medikamentóznou kastráciou alebo predchádzajúcou chirurgickou kastráciou) alebo placebom v kombinácii s ADT v multicentrickej, dvojito zaslepenej klinickej štúdii (štúdia ARN-509-003). Pacienti zaradení do štúdie mali čas do zdvojnásobenia prostatického špecifického antigénu (PSADT) ≤ 10 mesiacov, a preto sa považujú za osoby s vysokým rizikom bezprostredného metastatického ochorenia a úmrtia na rakovinu prostaty. Všetci pacienti, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, dostávali ADT nepretržite počas celej štúdie. Výsledky PSA boli zaslepené a neboli použité na ukončenie liečby. Pacienti randomizovaní do oboch liečebných skupín mali pokračovať v liečbe až do progresie ochorenia definovanej zaslepeným centrálnym zobrazovacím hodnotením (BICR), do iniciácie novej liečby, neprijateľnej toxicity alebo odstúpenia zo štúdie.

Pacienti boli rozdelení medzi liečebné skupiny rovnomerne podľa nasledujúcich demografických charakteristík a východiskových charakteristík ochorenia. Medián veku bol 74 rokov (rozsah 48 až 97) a 26 % pacientov bolo vo veku 80 rokov alebo viac. Rozdelenie podľa rasy bolo 66 % belosi, 5,6 % černosi, 12 % ázijská rasa a 0,2 % iná. Sedemdesiatsedem percent (77 %) pacientov v oboch liečebných skupinách malo predtým operáciu alebo rádioterapiu prostaty. Väčšina pacientov mala Gleasonovo skóre 7 alebo viac (81 %). Pätnásť percent (15 %) pacientov malo na začiatku štúdie

< 2 cm panvové lymfatické uzliny. Sedemdesiattri percent (73 %) pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu antiandrogénom prvej generácie; 69 % pacientov dostalo bikalutamid a 10 % pacientov dostávalo flutamid. Všetci zaradení pacienti boli potvrdení ako nemetastatickí zaslepeným centrálnym zobrazovacím hodnotením a pri zaradení do štúdie mali výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 alebo 1.

Prežitie bez metastáz (MFS) bolo primárnym koncovým ukazovateľom definovaným ako čas od randomizácie až po prvý dôkaz vzdialených metastáz v kostiach alebo mäkkých tkanivách potvrdených BICR alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr. Liečba Erleadou výrazne zlepšila MFS. Erleada znížila relatívne riziko vzdialených metastáz alebo úmrtia o 70 % v porovnaní s placebom (HR = 0,30; 95 % IS: 0,24; 0,36; p < 0,0001). Stredná hodnota MFS pre Erleadu bola 41 mesiacov a pre placebo bola 16 mesiacov (pozri obrázok 3). Konzistentné zlepšenie MFS bolo s Erleadou pozorované vo všetkých vopred definovaných podskupinách, vrátane veku, rasy, pôvodu, nodálneho stavu, predchádzajúceho počtu hormonálnych liečob, východiskovej hodnoty PSA, času zdvojnásobenia PSA, východiskovej hodnoty ECOG a použitia liekov na zachovanie kostí.

**Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka prežitia bez metastáz (MFS) v štúdii ARN-509-003**



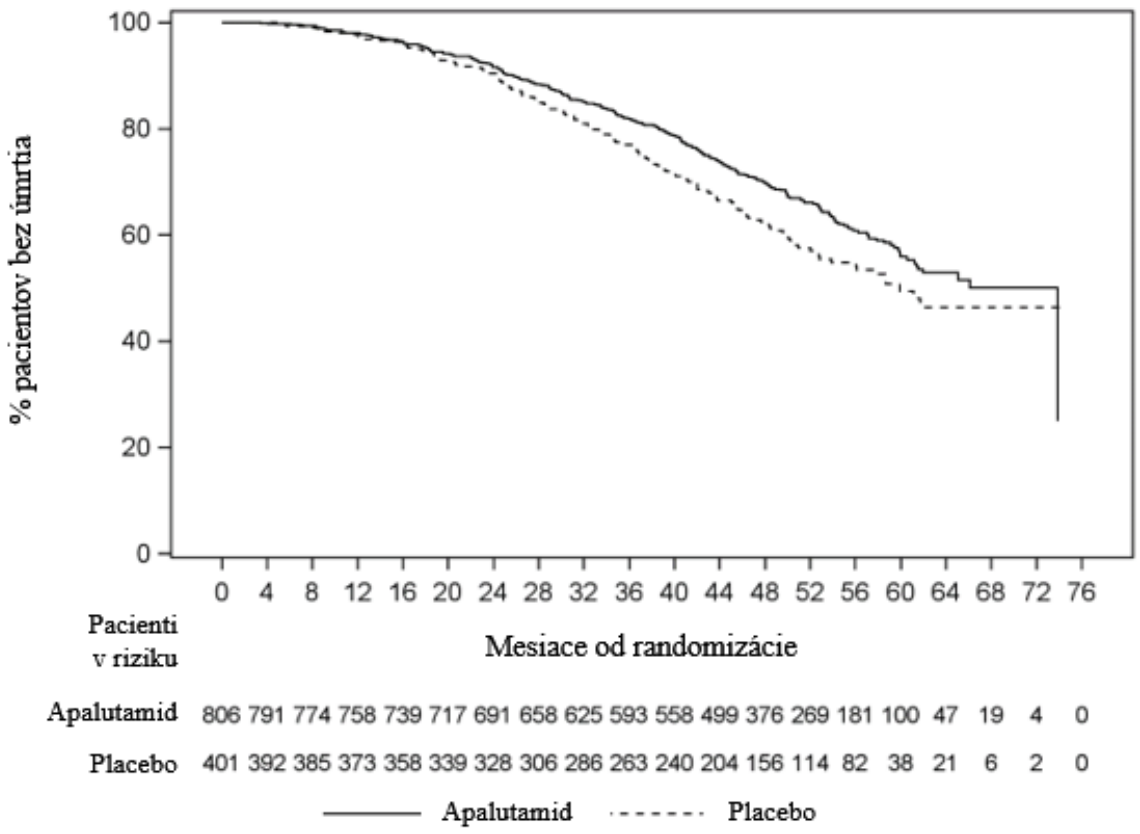

Pri zohľadnení všetkých dát, pacienti liečení Erleadou a ADT vykazovali významné zlepšenie oproti pacientom liečeným samotným ADT pre nasledujúce sekundárne koncové ukazovatele: čas do metastáz (HR = 0,28, 95 % IS: 0,23; 0,34, p < 0,0001), prežitie bez progresie (PFS) (HR = 0,30, 95 % IS: 0,25, 0,36; p < 0,0001); čas do symptomatickej progresie (HR = 0,57, 95 % IS: 0,44, 0,73; p < 0,0001) celkové prežitie (OS) (HR = 0,78, 95 % IS: 0,64, 0,96; p = 0,0161) a čas do začatia cytotoxickej chemoterapie (HR = 0,63; 95 % IS: 0,49; 0,81; p = 0,0002).

Čas do symptomatickej progresie bol definovaný ako čas od randomizácie po vznik udalosti súvisiacej so skeletom, bolesť/príznaky vyžadujúce iniciáciu novej systémovej protinádorovej liečby alebo lokálnu/regionálnu nádorovú progresiu vyžadujúcu rádioterapiu/chirurgický zákrok. Napriek tomu, že celkový počet prípadov bol malý, rozdiel medzi dvoma skupinami bol dostatočne veľký na to, aby dosiahol štatistický význam. Liečba Erleadou znížila riziko symptomatickej progresie o 43 %

v porovnaní s placebom (HR = 0,567; 95 % IS: 0,443; 0,725; p < 0,0001). Medián času do symptomatickej progresie nebol dosiahnutý ani v jednej z liečebných skupín.

Pri mediáne doby sledovania 52,0 mesiacov výsledky ukázali, že liečba Erleadou významne znížila riziko úmrtia o 22 % v porovnaní s placebom (HR = 0,784; 95 % IS: 0,643; 0,956; obojstranný p = 0,0161). Medián OS bol 73,9 mesiaca pre rameno s Erleadou a 59,9 mesiaca pre rameno s placebom. Vopred určená hranica alfa (p ≤ 0,046) bola prekročená a bola dosiahnutá štatistická významnosť. Toto zlepšenie sa preukázalo, aj keď 19 % pacientov v ramene s placebom dostávalo Erleadu ako následnú liečbu.

**Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežitia (OS) v štúdii ARN-509-003 pri záverečnej analýze**




Liečba Erleadou významne znížila riziko začatia cytotoxickej chemoterapie o 37 % v porovnaní s placebom (HR = 0,629; 95% IS: 0,489; 0,808; p = 0,0002) a ukázala štatisticky významné zlepšenie liečby Erleadou oproti placebu. Medián času do začatia cytotoxickej chemoterapie nebol dosiahnutý ani v jednom liečebnom ramene.

PFS-2, definované ako čas do úmrtia alebo progresie ochorenia stanovenej na základe PSA, rádiograficky alebo symptomatickej progresie pri alebo po prvej následnej liečbe bolo dlhšie u pacientov liečených Erleadou v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo. Výsledky preukázali 44 % zníženie rizika PFS-2 pri liečbe Erleadou oproti placebu (HR = 0,565, 95 % IS: 0,471; 0,677; p < 0,0001).

Neboli pozorované žiadne škodlivé účinky na celkovú kvalitu života z hľadiska zdravia pri pridaní Erleady k ADT a malé, avšak nie klinicky významné, rozdiely v zmene oproti východiskovému stavu v prospech Erleady pri analýze celkového skóre a podškál Funkčného hodnotenia liečby karcinómu – prostata (FACT-P).

<u>Pediatrická populácia</u>

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Erleadou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre pokročilé štádium karcinómu prostaty. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po opakovanom dávkovaní jedenkrát denne sa expozícia apalutamidu ($C_{max}$ a plocha pod krivkou koncentrácie [AUC]) zvýšila proporcionálne k dávke v rozmedzí dávok od 30 do 480 mg. Po podaní 240 mg jedenkrát denne bol ustálený stav apalutamidu dosiahnutý po 4 týždňoch a priemerný akumulačný pomer bol približne 5-násobný v porovnaní s jednorazovou dávkou. Pri rovnovážnom stave boli priemerné hodnoty (CV %) $C_{max}$ a AUC pre apalutamid 6 µg/ml (28 %) a 100 µg.h/ml (32 %) v uvedenom poradí. Denné výkyvy v plazmatických koncentráciách apalutamidu boli nízke, priemerný pomer maximálnej a minimálnej koncentrácie bol 1,63. Zvýšenie zdanlivého klírensu (CL/F) sa pozorovalo pri opakovanom podávaní, pravdepodobne v dôsledku indukcie vlastného metabolizmu apalutamidu.

Pri rovnovážnom stave boli priemerné hodnoty (CV %) $C_{max}$ a AUC pre hlavný aktívny metabolit, N-demetyl apalutamid, 5,9 µg/ml (18 %) a 124 µg.h/ml (19 %) v uvedenom poradí. N-demetyl-apalutamid je charakterizovaný rovným profilom priebehu koncentrácie v čase v rovnovážnom stave s priemerným pomerom maximálnej a minimálnej koncentrácie 1,27. Priemerný pomer (CV %) AUC metabolitu k pôvodnému lieku pre N-demetyl apalutamid po podaní opakovanej dávky bol asi 1,3 (21 %). Na základe systémovej expozície, relatívnej sily a farmakokinetických vlastností N-demetyl-apalutamid pravdepodobne prispieva ku klinickej aktivite apalutamidu.

<u>Absorpcia</u>

Po perorálnom podaní bol medián času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ($t_{max}$) 2 hodiny (rozsah: 1 až 5 hodín). Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je približne 100 %, čo znamená, že apalutamid sa po perorálnom podaní úplne absorbuje.

Podávanie apalutamidu zdravým jedincom nalačno a s jedlom s vysokým obsahom tuku neviedlo k žiadnym klinicky významným zmenám $C_{max}$ a AUC. Medián času do dosiahnutia $t_{max}$ bol s jedlom oneskorený približne o 2 hodiny (pozri časť 4.2).

Apalutamid nie je ionizovateľný za príslušných fyziologických podmienok pH, preto sa neočakáva, že látky znižujúce kyselinu (napr. inhibítor protónovej pumpy, antagonista $H_2$ receptorov, antacidum) budú ovplyvňovať rozpustnosť a biologickú dostupnosť apalutamidu.

*In vitro* apalutamid a jeho metabolit N-demetyl sú substrátmi pre P-gp. Keďže apalutamid sa po perorálnom podaní úplne absorbuje, P-gp neobmedzuje absorpciu apalutamidu, a preto sa neočakáva, že inhibícia alebo indukcia P-gp bude ovplyvňovať biologickú dostupnosť apalutamidu.

<u>Distribúcia</u>

Priemerný zdanlivý distribučný objem pri rovnovážnom stave apalutamidu je asi 276 litrov. Distribučný objem apalutamidu je väčší ako objem celkovej vody v tele, čo poukazuje na rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu.

Apalutamid a N-demetyl apalutamid sú na 96 % resp. 95 %, v uvedenom poradí viazané na plazmatické bielkoviny a prevažne sa viažu na sérový albumín bez závislosti od koncentrácie.

<u>Biotransformácia</u>

Po jednorazovom perorálnom podaní apalutamidu 240 mg označeného rádioaktívnym uhlíkom $^{14}C$, apalutamid, aktívny metabolit N-demetyl apalutamid a inaktívny metabolit v podobe karboxylovej kyseliny predstavovali väčšinu rádioaktivity $^{14}C$ v plazme a predstavovali 45 %, 44 % a 3 % celkovej hodnoty AUC rádioaktívneho uhlíka $^{14}C$ v uvedenom poradí.

Metabolizmus je hlavnou cestou eliminácie apalutamidu. Primárne sa metabolizuje prostredníctvom CYP2C8 a CYP3A4 za vzniku N-demetyl apalutamidu. Apalutamid a N-demetyl apalutamid sa ďalej metabolizujú karboxylesterázou za vzniku neaktívneho metabolitu karboxylovej kyseliny. Prispievanie CYP2C8 a CYP3A4 k metabolizmu apalutamidu sa odhaduje na 58 % a 13 % po jednorazovej dávke, ale očakáva sa, že úroveň prispievania sa bude meniť v rovnovážnom stave v dôsledku indukcie CYP3A4 apalutamidom po opakovanej dávke.

Eliminácia

Apalutamid, hlavne vo forme metabolitov, sa eliminuje primárne močom. Po jednorazovom perorálnom podaní rádioaktívne označeného apalutamidu sa 89 % rádioaktivity zistilo do 70 dní po podaní dávky: 65 % sa zistilo v moči (1,2 % dávky ako nezmenený apalutamid a 2,7 % ako N-demetyl apalutamid) a 24 % sa zistilo v stolici (1,5 % dávky ako nezmenený apalutamid a 2 % ako N-demetyl apalutamid).

Hodnota zdanlivého perorálneho klírensu (CL/F) apalutamidu je po jednorazovom podaní 1,3 l/h a v rovnovážnom stave po dávkovaní jedenkrát denne sa zvyšuje na 2,0 l/h. Priemerný účinný polčas pre apalutamid u pacientov je približne 3 dni pri rovnovážnom stave.

Údaje *in vitro* naznačujú, že apalutamid a jeho metabolit N-demetyl nie sú substrátmi pre BCRP, OATP1B1 alebo OATP1B3.

Osobitné populácie

Účinky poruchy funkcie obličiek, poruchy funkcie pečene, veku, rasy a iných vonkajších faktorov na farmakokinetické vlastnosti apalutamidu sú zhrnuté nižšie.

*Porucha funkcie obličiek*

Štúdia zameraná na poruchu funkcie obličiek pri liečbe apalutamidom sa neuskutočnila. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy s použitím údajov z klinických štúdií u pacientov s karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu (CRPC) a zdravých jedincov nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel v systémovej expozícii apalutamidu u pacientov s existujúcou miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] medzi 30 až 89 ml/min/1,73 $m^2$, N = 585) v porovnaní s jedincami s východiskovou normálnou funkciou obličiek (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 $m^2$, N = 372). Potenciálny účinok ťažkej poruchy funkcie obličiek alebo ochorenia obličiek v terminálnom štádiu (eGFR ≤ 29 ml/min/1,73 $m^2$) nebol stanovený z dôvodu nedostatočných údajov.

*Porucha funkcie pečene*

Štúdia zameraná na poruchu funkcie pečene porovnávala systémovú expozíciu apalutamidu a N-demetyl apalutamidu u pacientov s východiskovou miernou poruchou funkcie pečene (N = 8, trieda A podľa Childa-Pugha, priemerné skóre = 5,3) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (N = 8, trieda B podľa Childa-Pugha, priemerné skóre = 7,6) v porovnaní s kontrolnými zdravými jedincami s normálnou funkciou pečene (N = 8). Po jednorazovej perorálnej dávke 240 mg apalutamidu bol priemerný geometrický pomer (GMR) pre AUC a $C_{max}$ pre apalutamid u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene 95 % resp. 102 % a GMR pre AUC a $C_{max}$ apalutamidu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bol 113 % resp. 104 % v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami. Klinické a farmakokinetické údaje pre apalutamid nie sú k dispozícii pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).

*Etnický pôvod a rasa*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neboli žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach apalutamidu medzi belochmi (belosi alebo hispánci alebo

latinoameričania, N = 761), černochmi (s africkým pôvodom alebo afro-americkým, N = 71), aziatmi (okrem Japonska, N = 58 ) a Japoncami (N = 58).

*Vek*

Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že vek (rozsah: 18 až 94 rokov) nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti apalutamidu.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Apalutamid bol negatívny z hľadiska genotoxicity v štandardnej sérii testov *in vitro* a *in vivo*. Apalutamid nebol karcinogénny u samcov transgénnych myší (Tg.rasH2) v 6-mesačnej štúdii pri dennej dávke až 30 mg/kg, čo predstavuje 1,2-násobok apalutamidu a 0,5-násobok N-desmetyl-apalutamidu, klinická expozícia (AUC) pri odporúčanej klinickej dávke 240 mg/deň.

V 2-ročnej štúdii karcinogenity u samcov potkanov Sprague-Dawley sa apalutamid podával perorálne cez sondu v dávkach 5, 15 a 50 mg/kg/deň (0,2, 0,7 a 2,5-násobok AUC u pacientov (expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke 240 mg), v tomto poradí). Zaznamenali sa neoplastické nálezy vrátane zvýšenej incidencie testikulárneho adenómu a karcinómu Leydigových buniek pri dávkach vyšších alebo rovných 5 mg/kg/deň, adenokarcinómu a fibroadenómu mliečnej žľazy pri dávke 15 mg/kg/deň alebo 50 mg/kg/deň a adenómu folikulárnych buniek štítnej žľazy pri dávke 50 mg/kg/deň. Tieto zistenia sa považovali za špecifické pre potkany, a preto majú obmedzený význam pre ľudí.

Mužská fertilita je pravdepodobne zhoršená liečbou apalutamidom na základe zistení v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní, ktoré sú v súlade s farmakologickou aktivitou apalutamidu. V štúdiách toxicity sa po opakovanom podávaní u samcov potkanov a psov pozorovali atrofia, aspermia/hypospermia, degenerácia a/alebo hyperplázia alebo hypertrofia v reprodukčnom systéme v dávkach zodpovedajúcich expozíciám približne rovnakým ako expozícia u ľudí na základe AUC.

V štúdii fertility u samcov potkanov sa po 4 týždňoch dávkovania v dávkach zodpovedajúcich expozíciám približne rovnakým ako expozícia u ľudí na základe AUC pozorovalo zníženie koncentrácie a pohyblivosti spermií, miera kopulácie a fertility (po párení s neliečenými samicami) spolu so zníženou hmotnosťou sekundárnych pohlavných žliaz a nadsemenníkov. Účinky na samcov potkanov boli reverzibilné po 8 týždňoch od posledného podania apalutamidu.

V predbežnej štúdii embryofetálnej vývojovej toxicity u potkanov spôsobil apalutamid vývojovú toxicitu, keď sa podával perorálne v dávkach 25, 50 alebo 100 mg/kg/deň počas obdobia organogenézy (6. - 20. gestačný deň). Na základe AUC viedli tieto dávky približne k 2-, 4- a 6-násobným systémovým expozíciám, v tomto poradí, oproti expozícii u ľudí pri dávke 240 mg/deň. Nálezy zahŕňali negravidné samice pri dávke 100 mg/kg/deň a embryofetálnu letalitu (resorpcie) pri dávke ≥ 50 mg/kg/deň, zníženú anogenitálnu vzdialenosť u plodu a deformovanú hypofýzu (oblejší tvar) pri dávke ≥ 25 mg/kg/deň. Zmeny kostry (neosifikované články prstov, nadpočetné krátke torakolumbálne rebro (rebrá) a/alebo abnormality jazylky) boli tiež zaznamenané pri dávkach ≥ 25 mg/kg/deň bez toho, aby to malo za následok vplyv na priemernú hmotnosť plodu.

# 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

## 6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Sodná soľ kroskarmelózy
Acetátosukcinát hypromelózy
Stearát horečnatý
Mikrokryštalická celulóza

Mikrokryštalická celulóza (silicifikovaná)

Filmový obal

Čierny oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Makrogol
Polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela nepriehľadná fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom. Jedna fľaša obsahuje 120 filmom obalených tabliet a celkovo 6 g silikagélového vysúšadla.

Fóliový blister PVC-PCTFE prekrytý hliníkovou pretláčacou fóliou uzavretý vo vnútri puzdra odolnom proti otvoreniu deťmi.

- Jedna škatuľa na 28 dní obsahuje 112 filmom obalených tabliet v 4 kartónových puzdrách po 28 filmom obalených tabliet.
- Jedna škatuľa na 30 dní obsahuje 120 filmom obalených tabliet v 5 kartónových puzdrách po 24 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

EU/1/18/1342/003

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. januára 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. septembra 2023

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

## 1. NÁZOV LIEKU

Erleada 240 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 240 mg apalutamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).
Modrosivé až sivé, oválne filmom obalené tablety (21 mm dlhé x 10 mm široké), s vyrazeným označením „E240“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Erleada je indikovaná:

- dospelým mužom na liečbu nemetastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer), u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia (pozri časť 5.1).
- dospelým mužom na liečbu metastatického, hormonálne citlivého karcinómu prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénnou deprivačnou liečbou (ADT, z angl. androgen deprivation therapy) (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba apalutamidom sa má začať a vykonávať pod dohľadom špecializovaného lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny prostaty.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 240 mg (jedna 240 mg tableta) ako jednorazová perorálna denná dávka.

U pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, má počas liečby pokračovať lieková kastrácia analógom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRHa).

Ak dôjde k vynechaniu dávky, dávka sa má podať čo najskôr v ten istý deň s návratom k normálnemu rozvrhu užívania nasledujúci deň. Nemajú sa užívať tablety navyše, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Ak sa u pacienta vyvinie toxicita ≥ 3. stupňa alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia, dávkovanie sa má pozastaviť a liečba sa nemá opätovne začať, kým príznaky toxicity nedosiahnu ≤ 1. stupeň alebo východiskový stupeň, potom sa má pokračovať v rovnakej alebo zníženej dávke (180 mg alebo 120 mg), ak je to opodstatnené. Najčastejšie nežiaduce reakcie nájdete v časti 4.8.

*Špeciálne skupiny pacientov*

*Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.1 a 5.2).

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pretože apalutamid nebol skúmaný v tejto populácii pacientov (pozri časť 5.2). Ak sa začne liečba, u pacientov sa má sledovať výskyt nežiaducich reakcií uvedených v časti 4.8 a dávka znížiť podľa časti 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania.

*Porucha funkcie pečene*

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky.

Erleada sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, pretože pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje a apalutamid sa primárne eliminuje pečeňou (pozri časť 5.2).

*Pediatrická populácia*

Použitie apalutamidu sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.
Tableta sa má prehltnúť celá, aby sa zabezpečilo, že sa užije celá stanovená dávka. Tableta sa nesmie drviť ani deliť. Tableta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

*Užívanie Erleady s neperlivým nápojom alebo tekutým jedlom*

U pacientov, ktorí nemôžu prehltnúť celú tabletu, sa Erleada môže rozpustiť v neperlivej vode a potom zmiešať s jedným z nasledujúcich neperlivých nápojov alebo tekutých potravín: pomarančový džús, zelený čaj, jablkové pyré alebo jogurt na pitie, a to nasledovne:

1. Vložte celú tabletu Erleady 240 mg do pohára. Tabletu nedrvte ani nedeľte.
2. Pridajte približne 10 ml (2 čajové lyžičky) neperlivej vody, aby bola tableta úplne vo vode.
3. Počkajte 2 minúty, kým sa tableta nerozpadne a nerozptýli, potom zmes premiešajte.
4. Pridajte 30 ml (6 čajových lyžičiek alebo 2 polievkové lyžice) jedného z nasledujúcich neperlivých nápojov alebo tekutých potravín; pomarančový džús, zelený čaj, jablkové pyré alebo jogurt na pitie a zmes premiešajte.
5. Zmes okamžite prehltnite.
6. Pohár vypláchnite dostatočným množstvom vody, aby ste sa uistili, že ste užili celú dávku, a ihneď ho vypite.
7. Zmes lieku a jedla neuchovávajte na neskoršie použitie.

*Podávanie nazogastrickou výživovou sondou*

Erleada 240 mg tableta sa môže podávať aj cez nazogastrickú výživovú sondu (NG sondu) s veľkosťou 8 francúzskych jednotiek alebo väčšou takto:

1. Do valca injekčnej striekačky vložte jednu 240 mg tabletu (použite aspoň 20 ml injekčnú striekačku) a do striekačky natiahnite 10 ml nesýtenej vody.
2. Počkajte 10 minút a potom silno pretrepte, aby sa obsah úplne rozptýlil.
3. Okamžite podajte cez NG výživovú sondu.
4. Znovu naplňte striekačku nesýtenou vodou a podajte. Opakujte, kým v striekačke alebo výživovej sonde nezostanú žiadne zvyšky tabliet.

## 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť (pozri časť 4.6).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Záchvat

Erleada sa neodporúča u pacientov s anamnézou záchvatov alebo iných predispozičných faktorov, vrátane ale nielen existujúceho poškodenia mozgu, nedávnej mozgovej príhody (do jedného roka), primárnych mozgových nádorov alebo mozgových metastáz. Ak sa počas liečby Erleadou vyskytne záchvat, liečba sa má natrvalo prerušiť. Riziko záchvatu môže byť zvýšené u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré znižujú prahovú hodnotu záchvatov.

V dvoch randomizovaných štúdiách (SPARTAN a TITAN) sa záchvat vyskytol u 0,6 % pacientov užívajúcich apalutamid a u 0,2 % pacientov liečených placebom. Z účasti na týchto štúdiách boli vylúčení pacienti s anamnézou záchvatov alebo s predispozičnými faktormi pre záchvaty.

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s opätovným podávaním Erleady pacientom, u ktorých sa vyskytol záchvat.

Pády a zlomeniny

U pacientov užívajúcich apalutamid sa vyskytli pády a zlomeniny (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť posúdení z hľadiska rizika zlomenín a pádov pred začatím liečby Erleadou a majú byť naďalej sledovaní; majú sa liečiť podľa stanovených liečebných postupov a má sa zvážiť použitie liekov cielených na zachovanie kostí.

Ischemická choroba srdca a ischemické cerebrovaskulárne poruchy

U pacientov liečených apalutamidom sa vyskytla ischemická choroba srdca a ischemické cerebrovaskulárne poruchy vrátane udalostí vedúcich k smrti (pozri časť 4.8). Väčšina pacientov mala rizikové faktory spojené s chorobou srdca/ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky ischemickej choroby srdca a ischemického cerebrovaskulárneho ochorenia. Manažment rizikových faktorov, ako je hypertenzia, diabetes alebo dyslipidémia sa má optimalizovať podľa štandardu starostlivosti.

Súbežné užívanie s inými liekmi

Apalutamid je silný induktor enzýmov a môže viesť k strate účinnosti mnohých bežne používaných liekov (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby apalutamidom sa má preto vykonať kontrola súbežne podávaných liekov. Súbežnému používaniu apalutamidu a liekov, ktoré sú citlivými substrátmi mnohých metabolizujúcich enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5), sa má vo všeobecnosti vyhnúť, ak má ich terapeutický účinok veľký význam pre pacienta a ak nie je možné ľahko vykonať úpravy dávky na základe monitorovania účinnosti alebo plazmatických koncentrácií.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu apalutamidu s warfarínom a antikoagulanciami kumarínového typu. Ak sa Erleada podáva súbežne s antikoagulanciami metabolizovanými CYP2C9 (ako je warfarín alebo acenokumarol), má sa vykonať dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) (pozri časť 4.5).

Nedávne kardiovaskulárne ochorenie

Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením za posledných 6 mesiacov vrátane závažnej/nestabilnej angíny pektoris, infarktu myokardu, symptomatického kongestívneho zlyhania

srdca, arteriálnych alebo venóznych tromboembolických príhod (napr. pľúcna embólia, cerebrovaskulárna príhoda vrátane prechodných ischemických záchvatov) alebo klinicky významných ventrikulárnych arytmií boli vylúčení z klinických štúdií. Z toho dôvodu nebola bezpečnosť apalutamidu u týchto pacientov preukázaná. Ak je predpísaná Erleada, pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením majú byť sledovaní z hľadiska rizikových faktorov, ako je hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia alebo iné kardiometabolické poruchy (pozri časť 4.8). Pokiaľ je to potrebné, po začatí liečby Erleadou majú byť pacienti liečení podľa stanovených liečebných postupov.

Androgénna deprivačná terapia môže predlžovať QT interval

U pacientov s anamnézou alebo s rizikovými faktormi predĺženia QT a u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5), majú lekári zvážiť pomer prínosu a rizika vrátane potenciálneho rizika Torsade de pointes pred začatím liečby Erleadou.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs, severe cutaneous adverse reactions)

Po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s liečbou Erleadou pozorované hlásenia SCARs vrátane liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) a Stevensov-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nektrolýzy (SJS/TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch svedčiacich o DRESS alebo SJS/TEN. Ak sa tieto príznaky spozorujú, liečba Erleadou sa má okamžite ukončiť a pacienti majú vyhľadať okamžitú lekársku pomoc.

Liečba Erleadou sa nesmie znovu začať u pacientov, u ktorých sa vyskytli DRESS alebo SJS/TEN kedykoľvek počas liečby Erleadou a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Intersticiálne ochorenie pľúc (ILD, Interstitial Lung Disease)

U pacientov boli v súvislosti s liečbou apalutamidom pozorované hlásenia ILD vrátane fatálnych prípadov. V prípade akútneho nástupu a/alebo nevysvetliteľného zhoršenia pľúcnych príznakov sa má liečba apalutamidom prerušiť až do ďalšieho vyšetrenia týchto príznakov. V prípade diagnostikovania ILD sa má liečba apalutamidom ukončiť a podľa potreby sa má začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 240 mg dávke (1 tableta), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Eliminácia apalutamidu a tvorba jeho aktívneho metabolitu, N-demetyl apalutamidu, je sprostredkovaná tak CYP2C8, ako aj CYP3A4 v podobnom rozsahu v rovnovážnom stave. Neočakávajú sa klinicky významné zmeny ich celkovej expozície v dôsledku liekovej interakcie s inhibítormi alebo induktormi CYP2C8 alebo CYP3A4. Apalutamid je induktorom enzýmov a transportérov a môže viesť k zvýšeniu eliminácie mnohých bežne používaných liekov.

Možný účinok iných liekov na expozíciu apalutamidu

*Lieky, ktoré inhibujú CYP2C8*

CYP2C8 zohráva úlohu pri eliminácii apalutamidu a pri tvorbe jeho aktívneho metabolitu. V štúdii liekových interakcií sa hodnota $C_{max}$ apalutamidu znížila o 21 %, zatiaľ čo hodnota AUC sa zvýšila o 68 % po súbežnom podaní jednorazovej dávky apalutamidu 240 mg a gemfibrozilu (silný inhibítor CYP2C8). Pre aktívne zložky (súčet apalutamidu a aktívneho metabolitu s upravenou silou) hodnota

$C_{max}$ klesla o 21 %, zatiaľ čo AUC sa zvýšila o 45 %. Pri súbežnom podávaní Erleady so silným inhibítorom CYP2C8 (napr. gemfibrozil, klopidogrel) nie je potrebná úprava úvodnej dávky, má sa však zvážiť zníženie dávky Erleady na základe znášanlivosti (pozri časť 4.2). Neočakáva sa, že mierne alebo stredne silné inhibítory CYP2C8 ovplyvnia expozíciu apalutamidu.

*Lieky, ktoré inhibujú CYP3A4*

CYP3A4 zohráva úlohu pri eliminácii apalutamidu a pri tvorbe jeho aktívneho metabolitu. V štúdii liekových interakcií sa hodnota $C_{max}$ apalutamidu znížila o 22 %, zatiaľ čo hodnota AUC bola podobná po súbežnom podaní jednorazovej dávky Erleady 240 mg a itrakonazolu (silný inhibítor CYP3A4). Pre aktívne zložky (súčet apalutamidu a aktívneho metabolitu s upravenou silou) hodnota $C_{max}$ klesla o 22 %, zatiaľ čo AUC bola opäť podobná. Pri súbežnom podávaní Erleady so silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ketokonazol, ritonavir, klaritromycín) nie je potrebná úprava úvodnej dávky, má sa však zvážiť zníženie dávky Erleady na základe znášanlivosti (pozri časť 4.2). Neočakáva sa, že mierne alebo stredne silné inhibítory CYP3A4 ovplyvnia expozíciu apalutamidu.

*Lieky, ktoré indukujú CYP3A4 alebo CYP2C8*

Účinky induktorov CYP3A4 alebo CYP2C8 na farmakokinetiku apalutamidu neboli hodnotené *in vivo*. Na základe výsledkov štúdie liekových interakcií so silným inhibítorom CYP3A4 alebo silným inhibítorom CYP2C8 sa nepredpokladá, že induktory CYP3A4 alebo CYP2C8 majú klinicky významné vplyvy na farmakokinetiku apalutamidu a aktívnych zložiek, preto nie je potrebná úprava dávky, keď sa Erleada podáva súbežne s induktormi CYP3A4 alebo CYP2C8.

Možný účinok apalutamidu na expozíciu iných liekov

Apalutamid je silný induktor enzýmov a zvyšuje syntézu mnohých enzýmov a transportérov; preto sa očakáva interakcia s mnohými bežnými liekmi, ktoré sú substrátmi enzýmov alebo transportérov. Zníženie plazmatických koncentrácií môže byť podstatné a môže viesť k strate alebo zníženiu klinického účinku. Existuje aj riziko zvýšenej tvorby aktívnych metabolitov.

*Enzýmy metabolizujúce lieky*

Štúdie *in vitro* ukázali, že apalutamid a N-demetyl apalutamid sú stredne silnými až silnými induktormi CYP3A4 a CYP2B6, miernymi inhibítormi CYP2B6 a CYP2C8 a slabými inhibítormi CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Apalutamid a N-demetyl apalutamid neovplyvňujú CYP1A2 a CYP2D6 v terapeuticky relevantných koncentráciách. Účinok apalutamidu na substráty CYP2B6 nebol hodnotený *in vivo* a čistý účinok nie je v súčasnosti známy. Keď sa s Erleadou podávajú substráty CYP2B6 (napr. efavirenz), má sa sledovať nežiaduca reakcia a vyhodnocovať strata účinnosti substrátu, a môže byť potrebná úprava dávky substrátu na udržanie optimálnych plazmatických koncentrácií.

U ľudí je apalutamid silným induktorom CYP3A4 a CYP2C19 a slabým induktorom CYP2C9. V štúdii liekových interakcií s použitím koktailového prístupu súbežné podávanie apalutamidu s jednorazovými perorálnymi dávkami citlivých substrátov CYP viedlo k 92 % zníženiu hodnoty AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 85 % zníženiu hodnoty AUC omeprazolu (substrát CYP2C19), a 46 % zníženiu hodnoty AUC S-warfarínu (substrát CYP2C9). Apalutamid nespôsobil klinicky významné zmeny v expozícii substrátu CYP2C8. Súbežné užívanie Erleady s liekmi, ktoré sú primárne metabolizované CYP3A4 (napr. darunavir, felodipín, midazolam, simvastatín), CYP2C19 (napr. diazepam, omeprazol) alebo CYP2C9 (napr. warfarín, fenytoín), môže viesť k nižšej expozícii týmto liekom. Ak je to možné, odporúča sa nahradiť tieto lieky alebo sa má vyhodnotiť strata účinnosti, ak sa v podávaní lieku pokračuje. Ak sa podáva s warfarínom, počas liečby Erleadou sa má monitorovať INR.

Indukcia CYP3A4 apalutamidom naznačuje, že UDP-glukuronozyltransferáza (UGT) môže byť tiež indukovaná aktiváciou nukleárneho pregnanového X receptora (PXR). Súbežné podávanie Erleady s liekmi, ktoré sú substrátmi UGT (napr. levotyroxín, kyselina valproová), môže viesť k nižšej

expozícii týmto liekom. Keď sa s Erleadou podávajú substráty UGT, má sa vyhodnotiť strata účinnosti substrátu a môže byť nutná úprava dávky substrátu na udržanie optimálnych plazmatických koncentrácií.

*Transportéry liekov*

Klinicky sa zistilo, že apalutamid je slabým induktorom P-glykoproteínu (P-gp), proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) a polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1). V štúdii liekových interakcií s použitím koktailového prístupu sa ukázalo, že súbežné podávanie apalutamidu s jednorazovými perorálnymi dávkami citlivých substrátov transportérov viedlo k 30 % zníženiu hodnoty AUC fexofenadínu (substrát P-gp) a 41 % zníženiu hodnoty AUC rosuvastatínu (substrát BCRP/OATP1B1), ale nemalo žiadny vplyv na hodnotu $C_{max}$. Súbežné užívanie Erleady s liekmi, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. kolchicín, dabigatran etexilát, digoxín), BCRP alebo OATP1B1 (napr. lapatinib, metotrexát, rosuvastatín, repaglinid), môže viesť k nižšej expozícii týchto liekov. Keď sa s Erleadou podávajú substráty P-gp, BCRP alebo OATP1B1, má sa vyhodnotiť strata účinnosti substrátu a môže byť nutná úprava dávky substrátu na udržanie optimálnych plazmatických koncentrácií.

Na základe údajov *in vitro* sa nedá vylúčiť inhibícia transportéra organických katiónov 2 (OCT2), transportéra organických katiónov 3 (OAT3) a proteínov extrudujúcich viaceré lieky a toxíny (MATE) apalutamidom a jeho N-demetylovým metabolitom. *In vitro* neboli pozorované žiadne inhibície transportéra organických aniónov 1 (OAT1).

*Analóg GnRH*

U pacientov s mHSPC, ktorí dostávali leuprolidacetát (analóg GnRH), nemalo súbežné podávanie apalutamidu žiadny zjavný vplyv na expozíciu leuprolidu v rovnovážnom stave.

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Vzhľadom na to, že androgénna deprivačná terapia môže predlžovať QT interval, súbežné podávanie Erleady s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, alebo s liekmi schopnými vyvolať Torsade de pointes, ako sú antiarytmiká triedy IA (napríklad chinidín, disopyramid) alebo triedy III (napríklad amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacín, antipsychotiká (napr. haloperidol) atď., má byť starostlivo zvážené (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Nie je známe, či apalutamid alebo jeho metabolity sú prítomné v ejakuláte. Erleada môže byť škodlivá pre vyvíjajúci sa plod. Pacienti, ktorí sexuálne žijú so ženami vo fertilnom veku, majú používať kondóm spolu s ďalšou vysoko účinnou antikoncepčnou metódou počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke Erleady.

Gravidita

Erleada je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť (pozri časť 4.3). Na základe reprodukčnej štúdie na zvieratách a svojho mechanizmu účinku môže Erleada spôsobiť poškodenie plodu a zánik gravidity, keď sa podáva tehotnej žene. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní Erleady u tehotných žien.

Dojčenie

Nie je známe, či sa apalutamid alebo metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Erleada sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Na základe štúdií na zvieratách môže Erleada znížiť plodnosť mužov s reprodukčným potenciálom (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Erleada nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov užívajúcich Erleadu boli však zaznamenané záchvaty. Pacienti majú byť informovaní o tomto riziku v súvislosti s vedením vozidiel alebo s obsluhou strojov.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú únava (26 %), kožná vyrážka (26 % akýkoľvek stupeň a 6 % 3. alebo 4. stupeň), hypertenzia (22 %), návaly horúčavy (18 %), artralgia (17 %), hnačka ( 16 %), pády (13 %) a úbytok hmotnosti (13 %). Ďalšie dôležité nežiaduce reakcie zahŕňajú zlomeniny (11 %) a hypotyreózu (8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií a/alebo po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie**

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduca reakcia a frekvencia výskytu |
|---|---|

| | |
|---|---|
| **Poruchy endokrinného systému** | časté: hypotyreóza[a] |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** | veľmi časté: zníženie chuti do jedla |
| | časté: hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia |
| **Poruchy nervového systému** | časté: dysgeúzia, ischemické cerebrovaskulárne poruchy[b] |
| | menej časté: záchvat[c] (pozri časť 4.4), syndróm nepokojných nôh |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | časté: ischemická choroba srdca[d] |
| | neznáme: predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5) |
| **Poruchy ciev** | veľmi časté: návaly horúčavy, hypertenzia |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | neznáme: intersticiálne ochorenie pľúc[f] |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** | veľmi časté: hnačka |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** | veľmi časté: kožná vyrážka[e] |
| | časté: svrbenie, alopécia |
| | neznáme: lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)[f], Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN)[f] |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** | veľmi časté: zlomenina[g], artralgia |
| | časté: svalové kŕče |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** | veľmi časté: únava |
| **Laboratórne a funkčné vyšetrenia** | veľmi časté: úbytok hmotnosti |
| **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu** | veľmi časté: pád |

[a] Zahŕňa hypotyreózu, zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, zníženie hladiny tyroxínu, autoimunitnú tyroiditídu, zníženie hladiny voľného tyroxínu, zníženie trijódtyronínu

[b] Zahŕňa tranzientný ischemický atak, cerebrovaskulárnu príhodu, cerebrovaskulárnu poruchu, ischemickú cievnu mozgovú príhodu, karotickú artériosklerózu, stenózu karotickej artérie, hemiparézu, lakunárny infarkt, lakunárnu mozgovú príhodu, trombotický mozgový infarkt, vaskulárnu encefalopatiu, cerebelárny infarkt, mozgový infarkt a mozgovú ischémiu.

[c] Zahŕňa hryzenie do jazyka

[d] Zahŕňa angínu pektoris, nestabilnú angínu, infarkt myokardu, akútny infarkt myokardu, oklúziu koronárnej artérie, stenózu koronárnej artérie, akútny koronárny syndróm, artériosklerózu koronárnych artérií, abnormálne výsledky srdcového záťažového testu, zvýšenú hladinu troponínu, ischémiu myokardu

[e] Pozri časť „Kožná vyrážka“ v časti „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

[f] Pozri časť 4.4

[g] Zahŕňa zlomeninu rebier, zlomeninu bedrových stavcov, kompresnú zlomeninu chrbtice, zlomeninu chrbtice, zlomeninu chodidla, zlomeninu bedrového kĺbu, zlomeninu humeru, zlomeninu hrudníkových stavcov, zlomeninu hornej končatiny, zlomeninu krížovej kosti, zlomeninu ruky, zlomeninu lonovej kosti, zlomeninu acetabula, zlomeninu členku, kompresnú zlomeninu, zlomeninu rebrových chrupaviek, zlomeninu tvárových kostí, zlomeninu dolných končatín, osteoporotickú zlomeninu, zlomeninu zápästia, zlomeninu avulzie, zlomeninu fibuly, zlomeninu kostrče, zlomeninu panvy, zlomeninu rádia, zlomeninu sterna, únavovú zlomeninu, traumatickú zlomeninu, zlomeninu krčných stavcov, zlomeninu krčka stehnovej kosti, zlomeninu tíbie. Pozri nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Kožná vyrážka*

Kožná vyrážka spojená s apalutamidom bola najčastejšie opísaná ako makulárna alebo makulopapulárna. Kožná vyrážka zahŕňala vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, žihľavku, svrbiacu vyrážku, makulárnu vyrážku, konjunktivitídu, multiformný erytém, papulárnu vyrážku, exfoliáciu kože, vyrážku na genitáliách, erytematóznu vyrážku, stomatitídu, liekovú erupciu, ulceráciu v ústach, pustulárnu vyrážku, pľuzgier, papulu, pemfigoid, kožnú eróziu, dermatitídu a pľuzgierovitú vyrážku. Nežiaduce reakcie v podobe kožnej vyrážky boli hlásené u 26 % pacientov liečených apalutamidom. Pri liečbe apalutamidom boli kožné vyrážky 3. stupňa (definované ako pokrytie > 30 % plochy povrchu tela [BSA]) hlásené u 6 % pacientov.

Medián počtu dní do nástupu kožnej vyrážky bol 83 dní. U 78 percent pacientov bol problém s vyrážkou vyriešený s mediánom 78 dní do vyriešenia. Používané lieky zahŕňali lokálne kortikosteroidy, perorálne antihistaminiká a 19 % pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy. U pacientov s kožnou vyrážkou došlo k prerušeniu podávania u 28 % pacientov a k zníženiu dávky u 14 % pacientov (pozri časť 4.2). Kožná vyrážka sa opakovane vyskytla u 59 % pacientov, ktorí mali prerušenie dávky. Kožná vyrážka viedla k ukončeniu liečby apalutamidom u 7 % pacientov, u ktorých sa vyskytla kožná vyrážka.

*Pády a zlomeniny*

V štúdii ARN-509-003 bola zlomenina hlásená u 11,7 % pacientov liečených apalutamidom a u 6,5 % pacientov liečených placebom. Polovica pacientov zaznamenala pád v priebehu 7 dní pred výskytom zlomeniny v obidvoch liečebných skupinách. Pády boli hlásené u 15,6 % pacientov liečených apalutamidom oproti 9,0 % pacientov liečených placebom (pozri časť 4.4).

*Ischemická choroba srdca a ischemické cerebrovaskulárne poruchy*

V randomizovanej štúdii (SPARTAN) skúmajúcej pacientov s nmCRPC sa ischemická choroba srdca vyskytla u 4 % pacientov liečených apalutamidom a u 3 % pacientov s placebom. V randomizovanej štúdii (TITAN) skúmajúcej pacientov s mHSPC sa ischemická choroba srdca vyskytla u 4 % pacientov liečených apalutamidom a u 2 % pacientov s placebom. V rámci štúdií SPARTAN a TITAN 6 pacienti (0,5 %) liečení apalutamidom a 2 pacienti (0,2 %) liečení placebom zomreli na ischemickú chorobu srdca (pozri časť 4.4).

V štúdii SPARTAN s priemernou expozíciou 32,9 mesiaca pre apalutamid a 11,5 mesiaca pre placebo sa vyskytli ischemické cerebrovaskulárne poruchy u 4 % pacientov liečených apalutamidom a 1 % pacientov liečených placebom (pozri vyššie). V štúdii TITAN sa ischemické cerebrovaskulárne poruchy vyskytli u podobného podielu pacientov v skupinách s apalutamidom (1,5 %) a placebom (1,5 %). V rámci štúdií SPARTAN a TITAN na ischemickú cerebrovaskulárnu poruchu zomreli 2 pacienti (0,2 %) liečení apalutamidom a žiadny pacient liečený placebom (pozri časť 4.4).

*Hypotyreóza*

Hypotyreóza bola hlásená u 8 % pacientov liečených apalutamidom a u 2 % pacientov liečených placebom na základe hodnotenia hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) každé 4 mesiace. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce udalosti 3. alebo 4. stupňa. Hypotyreóza sa vyskytla u 30 % pacientov, ktorí už dostávali substitučnú terapiu štítnej žľazy v skupine s apalutamidom a u 3 % pacientov v skupine s placebom. U pacientov, ktorí neužívali substitučnú terapiu štítnej žľazy, sa hypotyreóza vyskytla u 7 % pacientov liečených apalutamidom a u 2 % pacientov liečených placebom. Keď je substitučná terapia štítnej žľazy klinicky indikovaná, má sa s ňou začať alebo má byť upravená jej dávka (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

## 4.9 Predávkovanie

Nie je známe žiadne špecifické antidotum na predávkovanie apalutamidom. V prípade predávkovania sa má ukončiť podávanie Erleady a vykonať všeobecné podporné opatrenia, až kým klinická toxicita

nebude znížená alebo nepominie. Nežiaduce reakcie v prípade predávkovania neboli doteraz pozorované, očakáva sa však, že takéto reakcie sa budú podobať nežiaducim reakciám uvedeným v časti 4.8.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba, antiandrogény, ATC kód: L02BB05

Mechanizmus účinku

Apalutamid je perorálne podávaný selektívny inhibítor androgénneho receptora (AR), ktorý sa viaže priamo na doménu AR viažucu ligand. Apalutamid bráni nukleárnej translokácii AR, inhibuje väzbu DNA, bráni transkripcii sprostredkovanej AR a chýba mu aktivita agonistu androgénneho receptora. Liečba apalutamidom znižuje proliferáciu nádorových buniek a zvyšuje apoptózu, čo vedie k silnej protinádorovej aktivite. Jeden z hlavných metabolitov, N-demetyl apalutamid, vykazoval jednu tretinu aktivity apalutamidu *in vitro*.

Kardiálna elektrofyziológia

Účinok apalutamidu 240 mg jedenkrát denne na QTc interval bol hodnotený v otvorenej, nekontrolovanej, multicentrickej, jednoramennej klinickej štúdii zameranej na QT u 45 pacientov s CRPC. V rovnovážnom stave bola maximálna priemerná zmena QTcF oproti východiskovej hodnote 12,4 ms (2-stranná 90 % horná IS 16,0 ms). Analýza vplyvu expozície na QT naznačila nárast QTcF v závislosti od koncentrácie apalutamidu a jeho aktívneho metabolitu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť apalutamidu bola stanovená v dvoch randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3, v štúdii ARN-509-003 (nmCRPC) a 56021927PCR3002 (mHSPC).

*TITAN: Metastatický, hormonálne citlivý karcinóm prostaty (mHSPC)*

TITAN bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, mnohonárodná, multicentrická klinická štúdia, v ktorej bolo 1 052 pacientov s mHSPC (1:1) randomizovaných, aby dostávali perorálne buď apalutamid v dávke 240 mg jedenkrát denne (N = 525) alebo placebo jedenkrát denne (N = 527). Vyžadovalo sa, aby mali všetci pacienti najmenej jednu kostnú metastázu potvrdenú kostným skenom Technetium $^{99m}$. Pacienti boli vylúčení, ak bola oblasť metastáz obmedzená buď na lymfatické uzliny alebo vnútorné orgány (napr. pečeň alebo pľúca). Všetci pacienti v štúdii TITAN dostávali súbežne analóg GnRH alebo mali predchádzajúcu bilaterálnu orchiektómiu. Približne 11 % pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu docetaxelom (maximum 6 cyklov, posledná dávka ≤ 2 mesiace pred randomizáciou a zachovaná odpoveď pred randomizáciou). Vylučovacie kritériá zahŕňali známe mozgové metastázy; predchádzajúcu liečbu inými antiandrogénmi novej generácie (napr. enzalutamid), inhibítormi CYP17 (napr. abiraterón acetát), imunoterapiou (napr. sipuleucel-T), rádiofarmakami alebo inými spôsobmi liečby karcinómu prostaty; anamnézu záchvatu alebo stavu, ktorý môže byť predispozíciou na záchvat. Pacienti boli stratifikovaní podľa Gleasonovho skóre pri stanovení diagnózy, predchádzajúceho použitia docetaxelu a podľa regiónu sveta. Do tejto štúdie boli zaradení pacienti s veľkoobjemovým aj maloobjemovým mHSPC. Veľkoobjemové ochorenie bolo definované buď ako viscerálne metastázy a najmenej 1 kostná lézia alebo najmenej 4 kostné lézie s minimálne 1 kostnou léziou mimo chrbtice alebo panvy. Maloobjemové ochorenie bolo definované ako prítomnosť kostnej lézie (lézií), ktoré nespĺňali definíciu veľkoobjemového ochorenia.

Pacienti boli rozdelení do liečebných skupín rovnomerne podľa nasledujúcich demografických charakteristík a východiskových charakteristík ochorenia. Medián veku bol 68 rokov (rozmedzie 43 až 94) a 23 % pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo viac. Rasová distribúcia bola 68 % belosi, 22 %

Aziati a 2 % černosi. Šesťdesiattri percent (63 %) pacientov malo veľkoobjemové ochorenie a 37 % malo maloobjemové ochorenie. Šestnásť percent (16 %) pacientov podstúpilo predchádzajúci chirurgický zákrok, rádioterapiu prostaty alebo oboje. Väčšina pacientov mala Gleasonovo skóre 7 alebo viac (92 %). Šesťdesiatosem percent (68 %) pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu antiandrogénom prvej generácie v nemetastatickom prostredí. Napriek tomu, že v úvode neboli stanovené kritériá pre kastračnú rezistenciu, 94 % pacientov preukázalo pokles prostatického špecifického antigénu (PSA) od začatia androgénnej deprivačnej liečby (ADT) do prvej dávky apalutamidu alebo placeba. Všetci pacienti okrem jedného zo skupiny s placebom mali pri vstupe do štúdie skóre výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 alebo 1. Medzi pacientmi, ktorí prerušili skúšanú liečbu (N = 271 pre placebo a N = 170 pre Erleadu), bola v oboch skupinách najčastejším dôvodom prerušenia progresia ochorenia. Väčší podiel (73 %) pacientov s placebom dostal následnú protinádorovú liečbu v porovnaní s pacientmi liečenými Erleadou (54 %).

Hlavnými mierami účinnosti použitými v štúdii boli celkové prežívanie (OS) a prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS). Výsledky účinnosti zo štúdie TITAN sú zhrnuté v tabuľke 2 a na obrázkoch 1 a 2.

**Tabuľka 2: Súhrn výsledkov účinnosti – populácia ITT s mHSPC (TITAN)**

| **Cieľový ukazovateľ** | **Erleada N = 525** | **Placebo N = 527** |
|---|---|---|
| **Primárne celkové prežívanie[a]** | | |
| Úmrtia (%) | 83 (16 %) | 117 (22 %) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | NO (NO, NO) | NO (NO, NO) |
| Pomer rizika (95 % IS)[b] | 0,671 (0,507; 0,890) | |
| Hodnota p[c] | 0,0053 | |
| **Aktualizované celkové prežívanie[d]** | | |
| Úmrtia (%) | 170 (32 %) | 235 (45 %) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | NO (NO, NO) | 52 (42; NO) |
| Pomer rizika (95 % IS)[b] | 0,651 (0,534; 0,793) | |
| hodnota p[c,e] | < 0,0001 | |
| **Prežívanie bez rádiografickej progresie** | | |
| Progresia ochorenia alebo smrť (%) | 134 (26 %) | 231 (44 %) |
| Medián, mesiace (95 % IS) | NO (NO, NO) | 22,08 (18,46; 32,92) |
| Pomer rizika (95 % IS)[b] | 0,484 (0,391; 0,600) | |
| Hodnota p[c] | < 0,0001 | |

[a] Je založené na vopred špecifikovanej predbežnej analýze s mediánom času sledovania 22 mesiacov.

[b] Pomer rizika je zo stratifikovaného modelu proporcionálnych rizík. Pomer rizika < 1 uprednostňuje aktívnu liečbu.

[c] Hodnota p je z log-rank testu stratifikovaného podľa Gleasonovho skóre pri stanovení diagnózy (≤ 7 verzus > 7), regiónu (NA/EU verzus iné krajiny) a predchádzajúceho použitia docetaxelu (áno verzus nie).

[d] Medián času sledovania 44 mesiacov.

[e] Táto hodnota p je nominálna hodnota namiesto použitia na formálne štatistické testovanie.

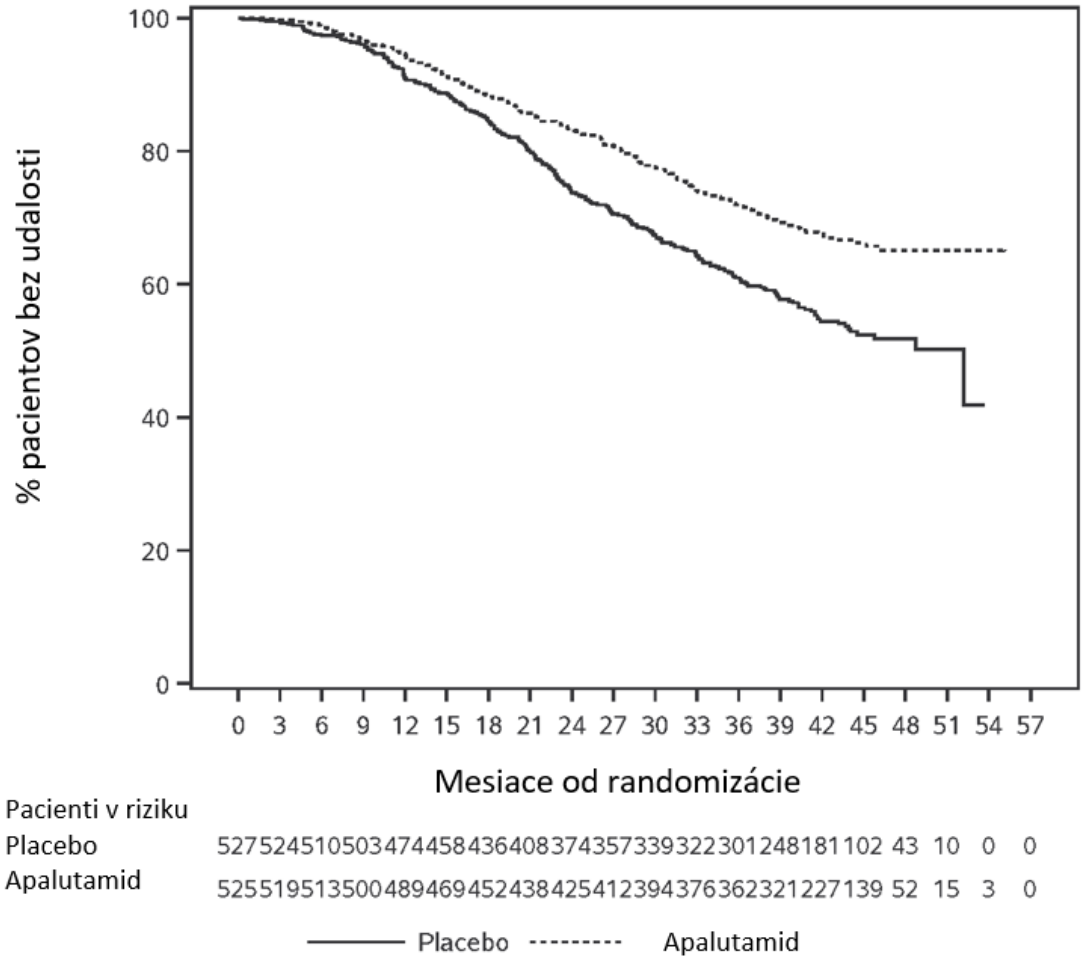
NO = nemožno odhadnúť

Štatisticky významné zlepšenie OS a rPFS sa preukázalo u pacientov randomizovaných na liečbu Erleadou v porovnaní s pacientmi randomizovanými na placebo v primárnej analýze. Aktualizovaná analýza OS sa vykonala v čase záverečnej analýzy štúdie, keď sa pozorovalo 405 úmrtí s mediánom sledovania 44 mesiacov. Výsledky z tejto aktualizovanej analýzy boli v súlade s výsledkami z vopred špecifikovanej predbežnej analýzy. Zlepšenie OS sa preukázalo, aj keď 39 % pacientov v skupine s placebom prešlo na liečbu Erleadou s mediánom liečby 15 mesiacov po prechode na Erleadu.

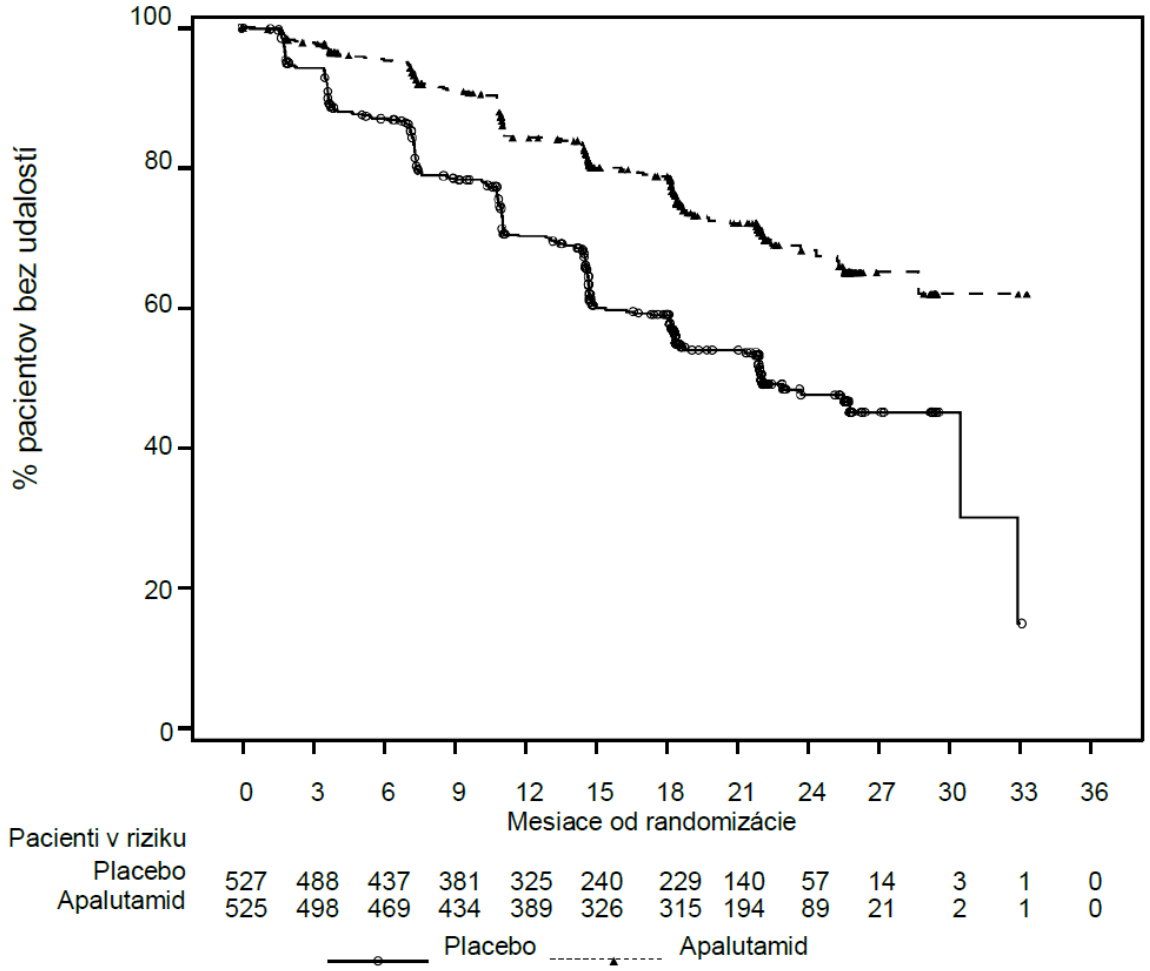
Konzistentné zlepšenie rPFS sa pozorovalo vo všetkých podskupinách pacientov vrátane veľkoobjemového alebo maloobjemového ochorenia, štádia metastáz pri stanovení diagnózy (M0 alebo M1), predchádzajúceho použitia docetaxelu (áno alebo nie), veku (< 65, ≥ 65 alebo ≥ 75 rokov), východiskovej hodnoty PSA nad mediánom (áno alebo nie) a počtu kostných lézií (≤ 10 alebo > 10).

Konzistentné zlepšenie OS bolo pozorované vo všetkých podskupinách pacientov vrátane veľkoobjemového alebo maloobjemového ochorenia, štádia metastáz pri stanovení diagnózy (M0 alebo M1) a Gleasonovho skóre pri stanovení diagnózy (≤ 7 vs > 7).

**Obrázok 1: Kaplanov-Meierov diagram aktualizovaného celkového prežívania (OS); populácia ITT s mHSPC (TITAN)**



**Obrázok 2: Kaplanov-Meierov diagram prežívania bez rádiografickej progresie (rPFS); populácia ITT s mHSPC (TITAN)**




Liečba Erleadou štatisticky významne oneskorila začatie cytotoxickej chemoterapie (HR = 0,391, IS = 0,274, 0,558; p < 0,0001), čo viedlo k 61 % zníženiu rizika pre subjekty v liečebnom ramene v porovnaní s placebom.

*SPARTAN: Nemetastatický karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu (nmCRPC)*

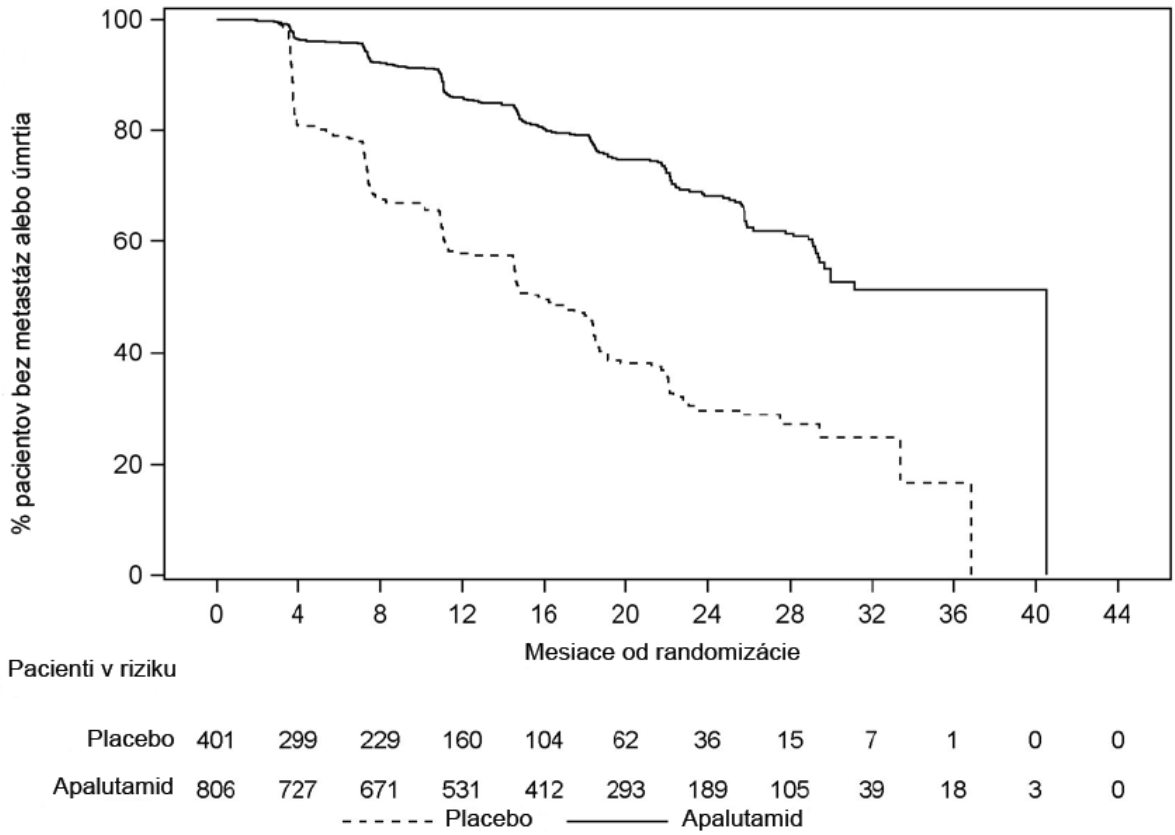
Celkovo bolo 1 207 subjektov s nmCRPC randomizovaných v pomere 2:1 a následne dostávali buď apalutamid perorálne v dávke 240 mg jedenkrát denne v kombinácii s androgénnou deprivačnou liečbou (ADT) (medikamentóznou kastráciou alebo predchádzajúcou chirurgickou kastráciou) alebo placebom v kombinácii s ADT v multicentrickej, dvojito zaslepenej klinickej štúdii (štúdia ARN-509-003). Pacienti zaradení do štúdie mali čas do zdvojnásobenia prostatického špecifického antigénu (PSADT) ≤ 10 mesiacov, a preto sa považujú za osoby s vysokým rizikom bezprostredného metastatického ochorenia a úmrtia na rakovinu prostaty. Všetci pacienti, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, dostávali ADT nepretržite počas celej štúdie. Výsledky PSA boli zaslepené a neboli použité na ukončenie liečby. Pacienti randomizovaní do oboch liečebných skupín mali pokračovať v liečbe až do progresie ochorenia definovanej zaslepeným centrálnym zobrazovacím hodnotením (BICR), do iniciácie novej liečby, neprijateľnej toxicity alebo odstúpenia zo štúdie.

Pacienti boli rozdelení medzi liečebné skupiny rovnomerne podľa nasledujúcich demografických charakteristík a východiskových charakteristík ochorenia. Medián veku bol 74 rokov (rozsah 48 až 97) a 26 % pacientov bolo vo veku 80 rokov alebo viac. Rozdelenie podľa rasy bolo 66 % belosi, 5,6 % černosi, 12 % ázijská rasa a 0,2 % iná. Sedemdesiatsedem percent (77 %) pacientov v oboch liečebných skupinách malo predtým operáciu alebo rádioterapiu prostaty. Väčšina pacientov mala Gleasonovo skóre 7 alebo viac (81 %). Pätnásť percent (15 %) pacientov malo na začiatku štúdie

< 2 cm panvové lymfatické uzliny. Sedemdesiattri percent (73 %) pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu antiandrogénom prvej generácie; 69 % pacientov dostalo bikalutamid a 10 % pacientov dostávalo flutamid. Všetci zaradení pacienti boli potvrdení ako nemetastatickí zaslepeným centrálnym zobrazovacím hodnotením a pri zaradení do štúdie mali výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 alebo 1.

Prežitie bez metastáz (MFS) bolo primárnym koncovým ukazovateľom definovaným ako čas od randomizácie až po prvý dôkaz vzdialených metastáz v kostiach alebo mäkkých tkanivách potvrdených BICR alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr. Liečba Erleadou výrazne zlepšila MFS. Erleada znížila relatívne riziko vzdialených metastáz alebo úmrtia o 70 % v porovnaní s placebom (HR = 0,30; 95 % IS: 0,24; 0,36; p < 0,0001). Stredná hodnota MFS pre Erleadu bola 41 mesiacov a pre placebo bola 16 mesiacov (pozri obrázok 3). Konzistentné zlepšenie MFS bolo s Erleadou pozorované vo všetkých vopred definovaných podskupinách, vrátane veku, rasy, pôvodu, nodálneho stavu, predchádzajúceho počtu hormonálnych liečob, východiskovej hodnoty PSA, času zdvojnásobenia PSA, východiskovej hodnoty ECOG a použitia liekov na zachovanie kostí.

**Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka prežitia bez metastáz (MFS) v štúdii ARN-509-003**



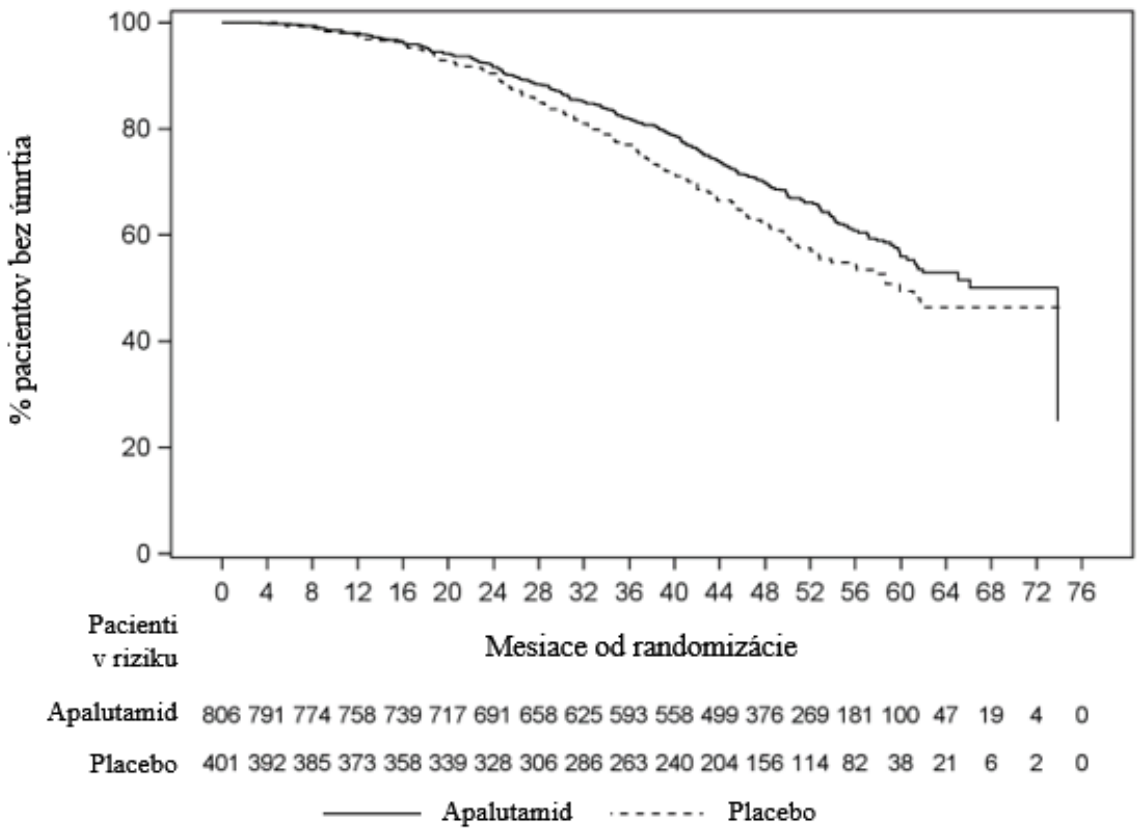

Pri zohľadnení všetkých dát, pacienti liečení Erleadou a ADT vykazovali významné zlepšenie oproti pacientom liečeným samotným ADT pre nasledujúce sekundárne koncové ukazovatele: čas do metastáz (HR = 0,28, 95 % IS: 0,23; 0,34, p < 0,0001), prežitie bez progresie (PFS) (HR = 0,30, 95 % IS: 0,25, 0,36; p < 0,0001); čas do symptomatickej progresie (HR = 0,57, 95 % IS: 0,44, 0,73; p < 0,0001) celkové prežitie (OS) (HR = 0,78, 95 % IS: 0,64, 0,96; p = 0,0161) a čas do začatia cytotoxickej chemoterapie (HR = 0,63; 95 % IS: 0,49; 0,81; p = 0,0002).

Čas do symptomatickej progresie bol definovaný ako čas od randomizácie po vznik udalosti súvisiacej so skeletom, bolesť/príznaky vyžadujúce iniciáciu novej systémovej protinádorovej liečby alebo lokálnu/regionálnu nádorovú progresiu vyžadujúcu rádioterapiu/chirurgický zákrok. Napriek tomu, že celkový počet prípadov bol malý, rozdiel medzi dvoma skupinami bol dostatočne veľký na to, aby dosiahol štatistický význam. Liečba Erleadou znížila riziko symptomatickej progresie o 43 %

v porovnaní s placebom (HR = 0,567; 95 % IS: 0,443; 0,725; p < 0,0001). Medián času do symptomatickej progresie nebol dosiahnutý ani v jednej z liečebných skupín.

Pri mediáne doby sledovania 52,0 mesiacov výsledky ukázali, že liečba Erleadou významne znížila riziko úmrtia o 22 % v porovnaní s placebom (HR = 0,784; 95 % IS: 0,643; 0,956; obojstranný p = 0,0161). Medián OS bol 73,9 mesiaca pre rameno s Erleadou a 59,9 mesiaca pre rameno s placebom. Vopred určená hranica alfa (p ≤ 0,046) bola prekročená a bola dosiahnutá štatistická významnosť. Toto zlepšenie sa preukázalo, aj keď 19 % pacientov v ramene s placebom dostávalo Erleadu ako následnú liečbu.

**Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežitia (OS) v štúdii ARN-509-003 pri záverečnej analýze**




Liečba Erleadou významne znížila riziko začatia cytotoxickej chemoterapie o 37 % v porovnaní s placebom (HR = 0,629; 95% IS: 0,489; 0,808; p = 0,0002) a ukázala štatisticky významné zlepšenie liečby Erleadou oproti placebu. Medián času do začatia cytotoxickej chemoterapie nebol dosiahnutý ani v jednom liečebnom ramene.

PFS-2, definované ako čas do úmrtia alebo progresie ochorenia stanovenej na základe PSA, rádiograficky alebo symptomatickej progresie pri alebo po prvej následnej liečbe bolo dlhšie u pacientov liečených Erleadou v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo. Výsledky preukázali 44 % zníženie rizika PFS-2 pri liečbe Erleadou oproti placebu (HR = 0,565, 95 % IS: 0,471; 0,677; p < 0,0001).

Neboli pozorované žiadne škodlivé účinky na celkovú kvalitu života z hľadiska zdravia pri pridaní Erleady k ADT a malé, avšak nie klinicky významné, rozdiely v zmene oproti východiskovému stavu v prospech Erleady pri analýze celkového skóre a podškál Funkčného hodnotenia liečby karcinómu – prostata (FACT-P).

<u>Pediatrická populácia</u>

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Erleadou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre pokročilé štádium karcinómu prostaty. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po opakovanom dávkovaní jedenkrát denne sa expozícia apalutamidu ($C_{max}$ a plocha pod krivkou koncentrácie [AUC]) zvýšila proporcionálne k dávke v rozmedzí dávok od 30 do 480 mg. Po podaní 240 mg jedenkrát denne bol ustálený stav apalutamidu dosiahnutý po 4 týždňoch a priemerný akumulačný pomer bol približne 5-násobný v porovnaní s jednorazovou dávkou. Pri rovnovážnom stave boli priemerné hodnoty (CV %) $C_{max}$ a AUC pre apalutamid 6 µg/ml (28 %) a 100 µg.h/ml (32 %) v uvedenom poradí. Denné výkyvy v plazmatických koncentráciách apalutamidu boli nízke, priemerný pomer maximálnej a minimálnej koncentrácie bol 1,63. Zvýšenie zdanlivého klírensu (CL/F) sa pozorovalo pri opakovanom podávaní, pravdepodobne v dôsledku indukcie vlastného metabolizmu apalutamidu.

Pri rovnovážnom stave boli priemerné hodnoty (CV %) $C_{max}$ a AUC pre hlavný aktívny metabolit, N-demetyl apalutamid, 5,9 µg/ml (18 %) a 124 µg.h/ml (19 %) v uvedenom poradí. N-demetyl-apalutamid je charakterizovaný rovným profilom priebehu koncentrácie v čase v rovnovážnom stave s priemerným pomerom maximálnej a minimálnej koncentrácie 1,27. Priemerný pomer (CV %) AUC metabolitu k pôvodnému lieku pre N-demetyl apalutamid po podaní opakovanej dávky bol asi 1,3 (21 %). Na základe systémovej expozície, relatívnej sily a farmakokinetických vlastností N-demetyl-apalutamid pravdepodobne prispieva ku klinickej aktivite apalutamidu.

Absorpcia

Po perorálnom podaní bol medián času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ($t_{max}$) 2 hodiny (rozsah: 1 až 5 hodín). Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je približne 100 %, čo znamená, že apalutamid sa po perorálnom podaní úplne absorbuje.

Podávanie apalutamidu zdravým jedincom nalačno a s jedlom s vysokým obsahom tuku neviedlo k žiadnym klinicky významným zmenám $C_{max}$ a AUC. Medián času do dosiahnutia $t_{max}$ bol s jedlom oneskorený približne o 2 hodiny (pozri časť 4.2).

Apalutamid nie je ionizovateľný za príslušných fyziologických podmienok pH, preto sa neočakáva, že látky znižujúce kyselinu (napr. inhibítor protónovej pumpy, antagonista $H_2$ receptorov, antacidum) budú ovplyvňovať rozpustnosť a biologickú dostupnosť apalutamidu.

*In vitro* apalutamid a jeho metabolit N-demetyl sú substrátmi pre P-gp. Keďže apalutamid sa po perorálnom podaní úplne absorbuje, P-gp neobmedzuje absorpciu apalutamidu, a preto sa neočakáva, že inhibícia alebo indukcia P-gp bude ovplyvňovať biologickú dostupnosť apalutamidu.

Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem pri rovnovážnom stave apalutamidu je asi 276 litrov. Distribučný objem apalutamidu je väčší ako objem celkovej vody v tele, čo poukazuje na rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu.

Apalutamid a N-demetyl apalutamid sú na 96 % resp. 95 %, v uvedenom poradí viazané na plazmatické bielkoviny a prevažne sa viažu na sérový albumín bez závislosti od koncentrácie.

Biotransformácia

Po jednorazovom perorálnom podaní apalutamidu 240 mg označeného rádioaktívnym uhlíkom $^{14}C$, apalutamid, aktívny metabolit N-demetyl apalutamid a inaktívny metabolit v podobe karboxylovej kyseliny predstavovali väčšinu rádioaktivity $^{14}C$ v plazme a predstavovali 45 %, 44 % a 3 % celkovej hodnoty AUC rádioaktívneho uhlíka $^{14}C$ v uvedenom poradí.

Metabolizmus je hlavnou cestou eliminácie apalutamidu. Primárne sa metabolizuje prostredníctvom CYP2C8 a CYP3A4 za vzniku N-demetyl apalutamidu. Apalutamid a N-demetyl apalutamid sa ďalej metabolizujú karboxylesterázou za vzniku neaktívneho metabolitu karboxylovej kyseliny. Prispievanie CYP2C8 a CYP3A4 k metabolizmu apalutamidu sa odhaduje na 58 % a 13 % po jednorazovej dávke, ale očakáva sa, že úroveň prispievania sa bude meniť v rovnovážnom stave v dôsledku indukcie CYP3A4 apalutamidom po opakovanej dávke.

Eliminácia

Apalutamid, hlavne vo forme metabolitov, sa eliminuje primárne močom. Po jednorazovom perorálnom podaní rádioaktívne označeného apalutamidu sa 89 % rádioaktivity zistilo do 70 dní po podaní dávky: 65 % sa zistilo v moči (1,2 % dávky ako nezmenený apalutamid a 2,7 % ako N-demetyl apalutamid) a 24 % sa zistilo v stolici (1,5 % dávky ako nezmenený apalutamid a 2 % ako N-demetyl apalutamid).

Hodnota zdanlivého perorálneho klírensu (CL/F) apalutamidu je po jednorazovom podaní 1,3 l/h a v rovnovážnom stave po dávkovaní jedenkrát denne sa zvyšuje na 2,0 l/h. Priemerný účinný polčas pre apalutamid u pacientov je približne 3 dni pri rovnovážnom stave.

Údaje *in vitro* naznačujú, že apalutamid a jeho metabolit N-demetyl nie sú substrátmi pre BCRP, OATP1B1 alebo OATP1B3.

Osobitné populácie

Účinky poruchy funkcie obličiek, poruchy funkcie pečene, veku, rasy a iných vonkajších faktorov na farmakokinetické vlastnosti apalutamidu sú zhrnuté nižšie.

*Porucha funkcie obličiek*

Štúdia zameraná na poruchu funkcie obličiek pri liečbe apalutamidom sa neuskutočnila. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy s použitím údajov z klinických štúdií u pacientov s karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu (CRPC) a zdravých jedincov nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel v systémovej expozícii apalutamidu u pacientov s existujúcou miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] medzi 30 až 89 ml/min/1,73 $m^2$, N = 585) v porovnaní s jedincami s východiskovou normálnou funkciou obličiek (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 $m^2$, N = 372). Potenciálny účinok ťažkej poruchy funkcie obličiek alebo ochorenia obličiek v terminálnom štádiu (eGFR ≤ 29 ml/min/1,73 $m^2$) nebol stanovený z dôvodu nedostatočných údajov.

*Porucha funkcie pečene*

Štúdia zameraná na poruchu funkcie pečene porovnávala systémovú expozíciu apalutamidu a N-demetyl apalutamidu u pacientov s východiskovou miernou poruchou funkcie pečene (N = 8, trieda A podľa Childa-Pugha, priemerné skóre = 5,3) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (N = 8, trieda B podľa Childa-Pugha, priemerné skóre = 7,6) v porovnaní s kontrolnými zdravými jedincami s normálnou funkciou pečene (N = 8). Po jednorazovej perorálnej dávke 240 mg apalutamidu bol priemerný geometrický pomer (GMR) pre AUC a $C_{max}$ pre apalutamid u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene 95 % resp. 102 % a GMR pre AUC a $C_{max}$ apalutamidu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bol 113 % resp. 104 % v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami. Klinické a farmakokinetické údaje pre apalutamid nie sú k dispozícii pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).

*Etnický pôvod a rasa*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neboli žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach apalutamidu medzi belochmi (belosi alebo hispánci alebo

latinoameričania, N = 761), černochmi (s africkým pôvodom alebo afro-americkým, N = 71), aziatmi (okrem Japonska, N = 58 ) a Japoncami (N = 58).

*Vek*

Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že vek (rozsah: 18 až 94 rokov) nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti apalutamidu.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Apalutamid bol negatívny z hľadiska genotoxicity v štandardnej sérii testov *in vitro* a *in vivo*. Apalutamid nebol karcinogénny u samcov transgénnych myší (Tg.rasH2) v 6-mesačnej štúdii pri dennej dávke až 30 mg/kg, čo predstavuje 1,2-násobok apalutamidu a 0,5-násobok N-desmetyl-apalutamidu, klinická expozícia (AUC) pri odporúčanej klinickej dávke 240 mg/deň.

V 2-ročnej štúdii karcinogenity u samcov potkanov Sprague-Dawley sa apalutamid podával perorálne cez sondu v dávkach 5, 15 a 50 mg/kg/deň (0,2, 0,7 a 2,5-násobok AUC u pacientov (expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke 240 mg), v tomto poradí). Zaznamenali sa neoplastické nálezy vrátane zvýšenej incidencie testikulárneho adenómu a karcinómu Leydigových buniek pri dávkach vyšších alebo rovných 5 mg/kg/deň, adenokarcinómu a fibroadenómu mliečnej žľazy pri dávke 15 mg/kg/deň alebo 50 mg/kg/deň a adenómu folikulárnych buniek štítnej žľazy pri dávke 50 mg/kg/deň. Tieto zistenia sa považovali za špecifické pre potkany, a preto majú obmedzený význam pre ľudí.

Mužská fertilita je pravdepodobne zhoršená liečbou apalutamidom na základe zistení v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní, ktoré sú v súlade s farmakologickou aktivitou apalutamidu. V štúdiách toxicity sa po opakovanom podávaní u samcov potkanov a psov pozorovali atrofia, aspermia/hypospermia, degenerácia a/alebo hyperplázia alebo hypertrofia v reprodukčnom systéme v dávkach zodpovedajúcich expozíciám približne rovnakým ako expozícia u ľudí na základe AUC.

V štúdii fertility u samcov potkanov sa po 4 týždňoch dávkovania v dávkach zodpovedajúcich expozíciám približne rovnakým ako expozícia u ľudí na základe AUC pozorovalo zníženie koncentrácie a pohyblivosti spermií, miera kopulácie a fertility (po párení s neliečenými samicami) spolu so zníženou hmotnosťou sekundárnych pohlavných žliaz a nadsemenníkov. Účinky na samcov potkanov boli reverzibilné po 8 týždňoch od posledného podania apalutamidu.

V predbežnej štúdii embryofetálnej vývojovej toxicity u potkanov spôsobil apalutamid vývojovú toxicitu, keď sa podával perorálne v dávkach 25, 50 alebo 100 mg/kg/deň počas obdobia organogenézy (6. - 20. gestačný deň). Na základe AUC viedli tieto dávky približne k 2-, 4- a 6-násobným systémovým expozíciám, v tomto poradí, oproti expozícii u ľudí pri dávke 240 mg/deň. Nálezy zahŕňali negravidné samice pri dávke 100 mg/kg/deň a embryofetálnu letalitu (resorpcie) pri dávke ≥ 50 mg/kg/deň, zníženú anogenitálnu vzdialenosť u plodu a deformovanú hypofýzu (oblejší tvar) pri dávke ≥ 25 mg/kg/deň. Zmeny kostry (neosifikované články prstov, nadpočetné krátke torakolumbálne rebro (rebrá) a/alebo abnormality jazylky) boli tiež zaznamenané pri dávkach ≥ 25 mg/kg/deň bez toho, aby to malo za následok vplyv na priemernú hmotnosť plodu.

# 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

## 6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Sodná soľ kroskarmelózy
Acetátosukcinát hypromelózy
Stearát horečnatý
Mikrokryštalická celulóza (silicifikovaná)

Filmový obal

Glycerol monokaprilokaprát
Čierny oxid železitý (E172)
Polyvinylalkohol
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol a polyvinylalkohol vrúbľovaný, kopolymér

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom. Jedna fľaša obsahuje 30 filmom obalených tabliet a celkovo 2 g silikagélového vysúšadla.

Priehľadný blister z PVC-PCTFE fólie prekrytý hliníkovou pretláčacou fóliou uzavretý vo vnútri puzdra odolnom proti otvoreniu deťmi..

- Jedna škatuľa na 28 dní obsahuje 28 filmom obalených tabliet v 2 kartónových puzdrách po 14 filmom obalených tabliet.
- Jedna škatuľa na 30 dní obsahuje 30 filmom obalených tabliet v 3 kartónových puzdrách po 10 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/004
EU/1/18/1342/005
EU/1/18/1342/006

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. januára 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. septembra 2023

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.