

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erleada[®] 60 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 60 mg Apalutamid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Leicht gelbliche bis graugrüne Filmtabletten von länglicher Form (16,7 mm lang × 8,7 mm breit), mit Prägung „AR 60“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erleada ist indiziert:

- zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).
- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Apalutamid sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung des Prostatakarzinoms initiiert und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 240 mg (vier 60 mg Tabletten) oral als tägliche Einmalgabe.

Bei der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, soll die medizinische Kastration mit einem Gonadotropin-freisetzenden Hormonanalogen (GnRH_a) fortgeführt werden.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, ist diese am selben Tag so bald wie möglich nachzuholen und am nächsten Tag wieder zum üblichen Einnahmeplan zurückzukehren. Es dürfen keine zusätzlichen Tabletten eingenommen werden, um die versäumte Einnahme zu ersetzen.

Wenn eine Toxizität \geq Grad 3 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung bei einem Patienten auftritt, sollte die Einnahme besser unterbrochen als dauerhaft beendet werden. Sind die Symptome auf \leq Grad 1 oder den ursprünglichen Schweregrad abgeklungen, sollte der Patient wieder zu seinem üblichen Einnahmeplan oder, wenn erforderlich, zu einer verringerten Dosierung (180 mg oder 120 mg) zurückkehren.

Für die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Da Apalutamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht wurde, ist bei dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2). Ab Behandlungsbeginn sollten Patienten hinsichtlich der in Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen beobachtet und die Dosis gemäß Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ reduziert werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) zum Ausgangszeitpunkt ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von Erleada nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patientenpopulation vorliegen und Apalutamid primär hepatisch eliminiert wird (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Apalutamid bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen unzerteilt geschluckt werden und können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Krampfanfälle

Erleada wird bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder einer entsprechenden Prädisposition wie unter anderem vorliegende Hirnverletzung, Schlaganfall innerhalb des letzten Jahres, primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen, nicht empfohlen. Wenn während der Behandlung mit Erleada ein Krampfanfall auftritt, sollte die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden. Das Risiko für einen Krampfanfall kann bei Patienten erhöht sein, die Begleitmedikamente erhalten, welche die Krampfschwelle herabsetzen.

In zwei randomisierten Studien (SPARTAN und TITAN) traten Krampfanfälle bei 0,4 % der Patienten, die Apalutamid erhielten, und bei 0,2 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder einer Prädisposition

für Krampfanfälle waren von diesen Studien ausgeschlossen.

Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur erneuten Anwendung von Erleada bei Patienten, die einen Krampfanfall erlitten haben.

Stürze und Frakturen

Bei Patienten, die Apalutamid erhielten, traten Stürze und Frakturen auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten im Hinblick auf ein erhöhtes Fraktur- und Sturzrisiko evaluiert werden, bevor mit der Behandlung mit Erleada begonnen wird und entsprechend den geltenden Leitlinien fortlaufend überwacht und behandelt werden. Die Anwendung von osteoprotektiven Wirkstoffen sollte in Erwägung gezogen werden.

Ischämische Herzerkrankung

Bei mit Apalutamid behandelten Patienten traten ischämische Herzerkrankungen einschließlich zum Tod führende Ereignisse auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit der Patienten hatte kardiale Risikofaktoren. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer ischämischen Herzerkrankung hin überwacht werden. Die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes oder Dyslipidämie, soll gemäß dem Versorgungsstandard optimiert werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Apalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zur Verringerung der Wirksamkeit vieler häufig verwendeter Arzneimittel führen (siehe Abschnitt 4.5). Deshalb sollte zu Beginn der Behandlung mit Apalutamid eine Überprüfung der bestehenden Begleitmedikation erfolgen. Die gleichzeitige Anwendung von Apalutamid mit Arzneimitteln, die empfindliche Substrate für viele metabolisierende Enzyme oder für Transporter sind (siehe Abschnitt 4.5), sollte generell vermieden werden, wenn deren therapeutischer Effekt für den Patienten von großer Wichtigkeit ist und wenn Dosisanpassungen nicht einfach durch Monitorierung der Wirksamkeit oder der Plasmaspiegel erfolgen können.

Die gleichzeitige Anwendung von Apalutamid mit Warfarin und Cumarin-ähnlichen Antikoagulantien sollte vermieden werden. Wenn Erleada gemeinsam mit einem über CYP2C9 metabolisierbaren Antikoagulant (wie Warfarin oder Acenocoumarol) angewendet wird, muss eine zusätzliche Überwachung des INR-Wertes (International Normalized Ratio) erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Kürzlich aufgetretene kardiovaskuläre Erkrankung

Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung in den vergangenen 6 Monaten, unter anderem schwere/instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse (z. B. Lungenarterienembolie, Schlaganfall einschließlich transitorischer ischämischer Attacken) sowie mit klinisch relevanten ventrikulären Arrhythmien waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher ist die Sicherheit von Apalutamid bei diesen Patienten nicht erwiesen. Wenn Erleada verordnet

wird, sollten Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung hinsichtlich Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie oder andere kardio-metabolische Störungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Falls erforderlich, sollten Patienten hinsichtlich dieser Erkrankungen bei Initiierung einer Erleada-Therapie entsprechend den geltenden Leitlinien behandelt werden.

Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern

Bei Patienten mit einer QT-Zeitverlängerung in der Anamnese oder mit Risikofaktoren für eine QT-Zeitverlängerung und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollten Ärzte vor Anwendung von Erleada das Nutzen-Risiko-Verhältnis, einschließlich des Potenzials für Torsade-de-Pointes, abschätzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Elimination von Apalutamid und die Bildung seines aktiven Metaboliten N-Desmethylapalutamid erfolgt im Steady-State gleichermaßen sowohl durch CYP2C8 als auch durch CYP3A4. Als Folge der Arzneimittelwechselwirkung mit Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 oder CYP3A4 werden keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Bioverfügbarkeit erwartet. Apalutamid selbst ist ein Induktor von Enzymen und Transportern und kann zu einer Steigerung der Elimination vieler häufig verwendeter Arzneimittel führen.

Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Apalutamid

Arzneimittel, die CYP2C8 hemmen

CYP2C8 spielt eine Rolle bei der Elimination von Apalutamid und bei der Bildung seines aktiven Metaboliten. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie verringerte sich nach gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis von 240 mg Apalutamid mit Gemfibrozil (starker CYP2C8-Inhibitor) die C_{max} von Apalutamid um 21 %, während die AUC um 68 % stieg. Für die aktiven Bestandteile (Summe aus Apalutamid und potenziertes aktives Metaboliten) verringerte sich die C_{max} um 21 %, während die AUC um 45 % zunahm. Es ist keine initiale Dosisanpassung erforderlich, wenn Erleada gleichzeitig mit einem starken CYP2C8-Inhibitor (z. B. Gemfibrozil, Clopidogrel) gegeben wird, allerdings sollte eine Verringerung der Erleada-Dosis auf Grundlage der Verträglichkeit erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Es wird nicht erwartet, dass sich leichte oder moderate Inhibitoren von CYP2C8 auf die Verfügbarkeit von Apalutamid auswirken.

Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen

CYP3A4 spielt eine Rolle bei der Elimination von Apalutamid und bei der Bildung seines aktiven Metaboliten. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie verringerte sich nach der gleichzeitigen Gabe einer Einzeldosis von 240 mg Erleada mit Itraconazol (starker CYP3A4-Inhibitor) die C_{max} von Apalutamid um 22 %, während die AUC ähnlich blieb. Für die aktiven Bestandteile

(Summe aus Apalutamid und potenziertes aktives Metaboliten) verringerte sich die C_{max} um 22 %, während die AUC wiederum ähnlich blieb. Es ist keine initiale Dosisanpassung erforderlich, wenn Erleada gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (z. B. Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) angewendet wird, allerdings sollte eine Verringerung der Erleada-Dosis auf Grundlage der Verträglichkeit erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Es wird nicht erwartet, dass sich leichte oder moderate Inhibitoren von CYP3A4 auf die Verfügbarkeit von Apalutamid auswirken.

Arzneimittel, die CYP3A4 oder CYP2C8 induzieren

Die Wirkung von CYP3A4- oder CYP2C8-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Apalutamid wurde *in vivo* nicht untersucht. Auf Grundlage der Ergebnisse von Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit einem starken CYP3A4-Inhibitor oder einem starken CYP2C8-Inhibitor wird nicht erwartet, dass CYP3A4- oder CYP2C8-Induktoren klinisch relevante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Apalutamid und der aktiven Bestandteile haben. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Erleada gleichzeitig mit CYP3A4- oder CYP2C8-Induktoren angewendet wird.

Möglicher Einfluss von Apalutamid auf die Verfügbarkeit anderer Arzneimittel

Apalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und steigert die Synthese vieler Enzyme und Transporter. Deshalb werden Interaktionen mit vielen häufig verwendeten Arzneimitteln erwartet, die Substrate von Enzymen oder Transportern sind. Die Verringerung der Plasmakonzentration kann beträchtlich sein und zum Verlust oder einer Reduzierung der klinischen Wirksamkeit führen. Es besteht auch das Risiko der erhöhten Bildung aktiver Metaboliten.

Arzneistoff-metabolisierende Enzyme

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Apalutamid und N-Desmethylapalutamid moderate bis starke CYP3A4- und CYP2B6-Induktoren, moderate CYP2B6- und CYP2C8-Inhibitoren sowie schwache CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Inhibitoren sind. Apalutamid und N-Desmethylapalutamid wirken sich in therapeutisch relevanten Konzentrationen nicht auf CYP1A2 und CYP2D6 aus. Die Wirkung von Apalutamid auf CYP2B6-Substrate wurde *in vivo* nicht untersucht und die klinische Auswirkung ist derzeit nicht bekannt. Wenn Substrate von CYP2B6 (z. B. Efavirenz) zusammen mit Erleada angewendet werden, sollte eine Überwachung hinsichtlich eventueller Nebenwirkungen und eines potentiellen Wirksamkeitsverlusts des Substrats erfolgen. Eine Dosisanpassung des Substrats zur Erhaltung optimaler Plasmakonzentrationen kann erforderlich sein.

Beim Menschen ist Apalutamid ein starker Induktor von CYP3A4 und CYP2C19 und ein schwacher Induktor von CYP2C9. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie (Cocktail-Approach) führte die gleichzeitige Gabe von Apalutamid mit oralen Einzeldosen sensitiver CYP-Substrate zu einer 92%-igen Verringerung der AUC von Midazolam (CYP3A4-Substrat), einer 85%-igen Verrin-

gerung der AUC von Omeprazol (CYP2C19-Substrat) und einer 46%-igen Verringerung der AUC von S-Warfarin (CYP2C9-Substrat). Apalutamid verursachte keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Verfügbarkeit des CYP2C8-Substrats. Die gleichzeitige Anwendung von Erleada mit Arzneimitteln, die primär über CYP3A4 (z. B. Darunavir, Felodipin, Midazolam, Simvastatin), CYP2C19 (z. B. Diazepam, Omeprazol) oder CYP2C9 (z. B. Warfarin, Phenytoin) metabolisiert werden, kann zu einer geringeren Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen. Wenn möglich wird eine Substitution dieser Arzneimittel empfohlen. Wenn diese Arzneimittel weiterhin gegeben werden, sollte eine Beurteilung hinsichtlich eines möglichen Wirksamkeitsverlusts erfolgen. Bei gleichzeitiger Gabe mit Warfarin sollte der INR-Wert während der Erleada-Behandlung überwacht werden.

Die Induktion von CYP3A4 durch Apalutamid legt nahe, dass UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) durch die Aktivierung des nukleären Pregnan-X-Rezeptors (PXR) ebenfalls induziert werden kann. Die gleichzeitige Gabe von Erleada mit Arzneimitteln, die Substrate von UGT sind (z. B. Levothyroxin, Valproinsäure), kann zu einer verringerten Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen. Wenn Substrate von UGT gleichzeitig mit Erleada gegeben werden, sollte eine Beurteilung des Wirksamkeitsverlusts des Substrats erfolgen. Eine Dosisanpassung des Substrats zur Erhaltung optimaler Plasmakonzentrationen kann erforderlich sein.

Arzneistofftransporter

Apalutamid ist klinisch nachweislich ein schwacher Induktor des P-Glycoproteins (P-gp), des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP) und des organischen Anion-Transporterpolypeptids 1B1 (OATP1B1). In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie (Cocktail-Approach) führte die gleichzeitige Gabe von Apalutamid mit oralen Einzeldosen sensitiver Transporter-Substrate zu einer 30%-igen Verringerung der AUC von Fexofenadin (P-gp-Substrat) und zu einer 41%-igen Verringerung der AUC von Rosuvastatin (BCRP/OATP1B1-Substrat), hatte aber keine Auswirkungen auf die C_{max} . Die gleichzeitige Gabe von Erleada mit Arzneimitteln, die Substrate von P-gp (z. B. Colchicin, Dabigatranetexilat, Digoxin), BCRP oder OATP1B1 (z. B. Lapatinitib, Methotrexat, Rosuvastatin, Repaglinid) sind, kann zu einer verringerten Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen. Wenn Substrate von P-gp, BCRP oder OATP1B1 gleichzeitig mit Erleada gegeben werden, sollte eine Beurteilung des Wirksamkeitsverlusts des Substrats erfolgen. Eine Dosisanpassung des Substrats zur Erhaltung optimaler Plasmakonzentrationen kann erforderlich sein.

In-vitro-Daten zeigen, dass eine Inhibition des organischen Kationtransporters 2 (OCT2), des organischen Aniontransporters 3 (OAT3) und der Multidrug and Toxin Extrusions (MATEs) durch Apalutamid und seinen N-Desmethyl-Metaboliten nicht ausgeschlossen werden können. Es wurde keine *in-vitro*-Inhibition des organischen Aniontransporters 1 (OAT1) beobachtet.

GnRH-Analogon

Bei mit Leuprolidacetat (einem GnRH-Analogon) behandelten mHSPC-Patienten hatte die gleichzeitige Anwendung von Apalutamid keinen erkennbaren Effekt auf die *Steady-State* Exposition von Leuprolid.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern
Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Erleada mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die Torsade-de-Pointes verursachen können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika (z. B. Haloperidol) usw. sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Apalutamid oder seine Metaboliten in das Sperma übergehen. Erleada könnte den sich entwickelnden Fetus schädigen. Patienten, die Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter haben, sollen während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Einnahme von Erleada ein Kondom in Verbindung mit einer weiteren hochwirksamen Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Erleada ist bei Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten (siehe Abschnitt 4.3), kontraindiziert. Aufgrund seines Wirkmechanismus könnte Erleada den Fetus schädigen, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird. Zur Anwendung von Erleada bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor. Es wurden keine reproduktionstoxikologischen Studien zu Erleada an Tieren durchgeführt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apalutamid/seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Erleada soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Erleada die Fertilität von zeugungsfähigen Männern vermindern kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Erleada hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde bei Patienten unter Anwendung von Erleada über Krampfanfälle berichtet. Patienten sollten auf dieses Risiko im Hinblick auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hingewiesen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Ermüdung (26 %), Hautausschlag (26 % alle Schweregrade und 6 % Grad 3 oder 4), Hypertonie (22 %), Hitzewallung (18 %), Arthralgie (17 %), Diarrhö (16 %), Sturz (13 %) und Gewichtsverlust (13 %). Zu weiteren wichtigen Nebenwirkungen gehören Frakturen (11 %) und Hypothyreose (8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen werden im Folgenden geordnet nach ihrer Häufigkeitskategorie aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeiten sind die unerwünschten Wirkungen absteigend nach dem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Hautausschlag

Der mit Apalutamid assoziierte Hautausschlag wurde am häufigsten als makulös oder makulo-papulös beschrieben. Der Hautausschlag trat auf als Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, Urtikaria, Ausschlag mit Pruritus, makulöser Ausschlag, Konjunktivitis, Erythema multiforme, papulöser Ausschlag, Exfoliation der Haut, genitaler Ausschlag, erythematöser Ausschlag, Stomatitis, Arzneimittel induzierter Ausschlag, Ulzeration der Mundschleimhaut, pustulöser Ausschlag, Blasen, Papeln, Pemphigoid, Hauterosion, Dermatitis und vesikulärer Ausschlag. Die Nebenwirkung Hautausschlag trat bei 26 % der mit Apalutamid behandelten Patienten auf. Über Hautausschläge von Grad 3 (definiert als > 30 % der Körperoberfläche bedeckend) wurden bei 6 % der mit Apalutamid behandelten Patienten berichtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hautausschlägen betrug 83 Tage. Bei 78 % der Patienten bildete sich der Ausschlag

Tabelle 1: In klinischen Studien aufgetretene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung und Häufigkeit
Endokrine Erkrankungen	häufig: Hypothyreose ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr häufig: verminderter Appetit
	häufig: Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie
Erkrankungen des Nervensystems	häufig: Dysgeusie
	gelegentlich: Krampfanfall ^b (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen	häufig: ischämische Herzerkrankung ^c
	nicht bekannt: QT-Zeitverlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	sehr häufig: Hitzewallung, Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig: Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	sehr häufig: Hautausschlag ^d
	häufig: Pruritus
	nicht bekannt: toxische epidermale Nekrolyse ^e
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	sehr häufig: Fraktur ^f , Arthralgie
	häufig: Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig: Ermüdung
Untersuchungen	sehr häufig: Gewichtsverlust
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	sehr häufig: Sturz

^a einschließlich Hypothyreose, Thyreotropin (TSH) im Blut erhöht, Thyroxin erniedrigt, Autoimmunthyreoiditis, freies Thyroxin erniedrigt, Triiodthyronin erniedrigt

^b einschließlich Zungenbiss

^c Beinhaltet Angina pectoris, instabile Angina, Myokardinfarkt, akuter Myokardinfarkt, Koronararterienverschluss, Koronararterienstenose, akutes Koronarsyndrom, Atherosklerose der Koronararterie, abnormer kardialer Stresstest, erhöhtes Troponin, Myokardischämie

^d siehe unter Hautausschlag in „Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen“

^e Nebenwirkung nach Markteinführung

^f einschließlich Rippenfraktur, Fraktur eines Lendenwirbels, Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Wirbelfraktur, Fraktur des Fußes, Fraktur der Hüfte, Humerusfraktur, Fraktur eines Brustwirbels, Fraktur einer oberen Extremität, Kreuzbeinfraktur, Fraktur der Hand, Schambeinfraktur, Acetabulumfraktur, Knöchelfraktur, Kompressionsfraktur, Rippenknorpelfraktur, Frakturen von Gesichtsknochen, Fraktur einer unteren Extremität, Osteoporosefraktur, Handgelenksfraktur, Avulsionsfraktur, Fibulafaktur, Steißbeinfraktur, Beckenfraktur, Radiusfraktur, Fraktur des Brustbeins, Belastungsfraktur, traumatische Fraktur, Fraktur eines Halswirbels, Ober-schenkelhalsfraktur, Tibiafraktur. Siehe unten.

wieder zurück, welches im Median 78 Tage dauerte. Zu den zur Therapie verwendeten Arzneimitteln gehörten topische Kortikosteroide und orale Antihistaminika; 19 % der Patienten erhielten systemische Kortikosteroide. Bei Patienten mit Hautausschlag erfolgte bei 28 % eine Therapieunterbrechung und bei 14 % eine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2). Der Hautausschlag trat bei 59 % der Patienten mit einer Therapieunterbrechung erneut auf. Der Hautausschlag führte bei 7 % der Patienten, bei denen er aufgetreten war, zu einem Abbruch der Behandlung mit Apalutamid.

Stürze und Frakturen

In der Studie ARN-509-003 wurden bei 11,7 % der mit Apalutamid behandelten Patienten und bei 6,5 % der mit Placebo behandelten Patienten über Frakturen berichtet. In beiden Behandlungsgruppen erlitt die Hälfte der Patienten innerhalb von 7 Tagen vor der Fraktur einen Sturz. Über Stürze wurden bei 15,6 % der mit Apalutamid behandelten Patienten und bei 9,0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ischämische Herzerkrankung

In einer randomisierten Studie (SPARTAN) mit nmCRPC-Patienten trat bei 4 % der mit Apalutamid behandelten Patienten und bei 3 % der mit Placebo behandelten Patienten eine ischämische Herzerkrankung auf. In einer randomisierten Studie (TITAN) mit mHSPC-Patienten trat bei 4 % der mit Apalutamid behandelten Patienten und bei 2 % der mit Placebo behandelten Patienten eine ischämische Herzerkrankung auf. Studienübergreifend (SPARTAN und TITAN) verstarben 6 (0,5 %) mit Apalutamid behandelte Patienten und 2 (0,2 %) mit Placebo behandelte Patienten an einer ischämischen Herzerkrankung (siehe Abschnitt 4.4).

Hypothyreose

Bei 8 % der mit Apalutamid behandelten Patienten und bei 2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde über eine Hypothyreose berichtet, basierend auf der Bestimmung des Thyreotropins (TSH) alle 4 Monate. Es gab keine Nebenwirkungen Grad 3 oder 4. Hypothyreose trat im Apalutamid-Arm bei 30 % und im Placebo-Arm bei 3 % der Patienten auf, die bereits eine Schilddrüsenhormonersatztherapie erhielten. Bei Patienten, die keine Schilddrüsenhormonersatztherapie erhielten, trat Hypothyreose bei 7 % der mit Apalutamid behandelten Patienten und bei 2 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Wenn klinisch erforderlich, sollte eine Schilddrüsenhormonersatztherapie begonnen werden oder eine Dosisanpassung erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein spezifisches Gegenmittel für eine Apalutamid-Überdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung soll die Anwendung von Erleada gestoppt und allgemein unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, bis die klinischen Toxizitätserscheinungen abgeklungen oder beseitigt sind. Es wurden noch keine Nebenwirkungen im Fall einer Überdosierung beobachtet. Es wird jedoch angenommen, dass diese Reaktionen den in Abschnitt 4.8 aufgelisteten Nebenwirkungen ähnlich sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Antiandrogene, ATC-Code: L02BB05

Wirkmechanismus

Apalutamid ist ein oral anzuwendender selektiver Androgenrezeptor(AR)-Inhibitor, der direkt an die Liganden-bindende Domäne des AR bindet. Apalutamid verhindert die nukleäre Translokation des AR, hemmt die DNA-Bindung, hemmt die AR-vermittelte Transkription und zeigt keine agonistische Aktivität am Androgenrezeptor. Die Behandlung mit Apalutamid vermindert die Proliferation der Tumorzellen und steigert die Apoptose, wodurch es zu einer ausgeprägten antitumoralen Aktivität kommt. Ein Hauptmetabolit, N-Desmethylapalutamid zeigte *in vitro* ein Drittel der Aktivität von Apalutamid.

Kardiale Elektrophysiologie

In einer offenen, nicht kontrollierten, multizentrischen, einarmigen Studie bei 45 Patienten mit CRPC wurde die Wirkung von 240 mg Apalutamid einmal täglich auf das QTc-Intervall untersucht. Im Steady-State betrug die maximale mittlere QTcF-Veränderung gegenüber Baseline 12,4 ms (zweiseitiges oberes 90 %-KI: 16,0 ms). Eine Expositions-QT-Analyse legte einen konzentrationsabhängigen Anstieg des QTcF für Apalutamid und seinen aktiven Metaboliten nahe.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid wurde in zwei randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien (ARN-509-003 für nmCRPC und 56021927PCR3002 für mHSPC) nachgewiesen.

TITAN: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)

Die TITAN-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multinationale, multizentrische klinische Studie, in der 1.052 mHSPC-Patienten im Verhältnis 1 : 1 randomisiert wurden. Sie erhielten entweder einmal täglich 240 mg Apalutamid oral (n = 525) oder einmal täglich Placebo (n = 527). Alle Patienten mussten mindestens eine Knochenmetastase in der Technetium ^{99m} Skelettszintigraphie aufweisen. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn nur isolierte Lymphknoten- oder Visceralmetastasen (z. B. Leber oder Lunge) vorlagen. Alle Patienten in der TITAN-Studie erhielten begleitend ein GnRH-Analo-

gon oder hatten sich zuvor einer bilateralen Orchiektomie unterzogen. Etwa 11 % der Patienten erhielten zuvor eine Behandlung mit Docetaxel (maximal 6 Zyklen, letzte Dosis ≤ 2 Monate vor Randomisierung und anhaltendes Ansprechen). Zu den Ausschlusskriterien gehörten: bekannte Hirnmetastasen; vorherige Behandlung mit anderen Antiandrogenen der nächsten Generation (z. B. Enzalutamid), CYP17-Inhibitoren (z. B. Abirateronacetat), Immuntherapie (z. B. Sipuleucel-T), Radiopharmazeutika oder andere Prostatakarzinombehandlungen; oder Krampfanfälle in der Anamnese oder Zustand mit einer möglichen Prädisposition für Krampfanfälle. Die Patienten wurden nach Gleason-Score bei Diagnose, vorheriger Anwendung von Docetaxel und Herkunft stratifiziert. In die Studie konnten Patienten mit hoher als auch niedriger Tumormast (high- und low-volume mHSPC) eingeschlossen werden. Eine hohe Tumormast (high-volume disease) war definiert als Vorliegen einer vizeralen Metastasierung mit zugleich mindestens einer Knochenmetastase oder mindestens 4 Knochenmetastasen mit mindestens einer Knochenmetastase außerhalb der Wirbelsäule oder des Beckens. Eine niedrige Tumormast (low-volume disease) war definiert als das Vorliegen einer oder mehrerer Knochenmetastasen, die nicht den Kriterien der hohen Tumormast (high-volume disease) entsprachen.

Die folgenden demografischen Patientendaten und Erkrankungsmerkmale bei Studienbeginn waren in beiden Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt. Das mediane Alter betrug 68 Jahre (Bereich 43-94). 23 % der Patienten waren 75 Jahre oder älter. Die ethnische Zugehörigkeit war wie folgt verteilt: 68 % Kaukasier, 22 % Asiaten und 2 % Schwarze. Die Tumormast war bei 63 % der Patienten hoch (high-volume disease) und bei 37 % der Patienten niedrig (low-volume disease). 16 % der Patienten hatten sich zuvor einer Operation oder einer Radiotherapie der Prostata oder beidem unterzogen. Die Mehrheit der Patienten (92 %) hatte einen Gleason-Score von 7 oder höher. Eine vorherige Behandlung mit einem Antiandrogen der ersten Generation bei einer nicht-metastasierenden Erkrankung erhielten 68 % der Patienten. Obwohl die Kriterien der Kastrationsresistenz bei Studienbeginn nicht überprüft wurden, zeigten 94 % der Patienten von Einleitung der Androgendeprivationstherapie (ADT) bis zur ersten Dosis Apalutamid oder Placebo einen Abfall des Prostata-spezifischen Antigens (PSA). Alle Patienten (mit Ausnahme von einem in der Placebo-Gruppe) hatten bei Eintritt in die Studie einen Performance-Status gemäß der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) von 0 oder 1. Der häufigste Grund für das Absetzen der Studienbehandlung in beiden Armen (n = 170 für Erleada und n = 271 für Placebo) war die Progression der Erkrankung. Im Vergleich zu Patienten unter Erleada (54 %) erhielten mehr Patienten unter Placebo (73 %) eine nachfolgende medikamentöse antitumorale Therapie.

Die co-primären Wirksamkeitseindpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben

(overall survival, OS) und das radiografisch progressionsfreie Überleben (radiographic progression-free survival, rPFS). Die Ergebnisse für die Wirksamkeit in der TITAN-Studie sind in Tabelle 2 sowie in den Abbildungen 1 und 2 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 2

Eine statistisch signifikante Verbesserung beim OS und beim rPFS zeigte sich für Patienten, die Erleada erhielten, im Vergleich zu Patienten, denen Placebo verabreicht wurde. Eine konsistente Verbesserung des rPFS wurde über alle Subgruppen hinweg beobachtet, einschließlich Patienten mit hoher oder niedriger Tumormast (high- or low-volume disease), vorheriger Anwendung von Docetaxel (Ja vs Nein), Alter (< 65, ≥ 65 oder ≥ 75 Jahre), PSA-Wert bei Baseline oberhalb des Medians (Ja oder Nein) und Anzahl der Knochenmetastasen (≤ 10 oder > 10).

Siehe Abbildung 1 und 2 auf Seite 6

Die Behandlung mit Erleada verzögerte die Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie statistisch signifikant (Hazard Ratio = 0,391; KI = 0,274, 0,588; $p < 0,0001$). Dies führte bei Patienten im Behandlungsarm zu einer Risikoreduktion um 61 % im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm.

SPARTAN: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)

Insgesamt 1.207 Studienteilnehmer mit nmCRPC wurden 2:1 randomisiert und erhielten in einer multizentrischen, doppelblinden klinischen Studie (Studie ARN-509-003) entweder Apalutamid oral in einer Dosis von 240 mg einmal täglich in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) (medikamentöse Kastration oder vorherige chirurgische Kastration) oder Placebo mit ADT. Die eingeschlossenen Patienten hatten eine Verdopplungszeit des Prostata-spezifischen Antigens (PSADT) von ≤ 10 Monaten. Daher wurde bei ihnen ein hohes Risiko für eine unmittelbar drohende Metastasierung und Tod aufgrund von Prostatakrebs angenommen. Alle nicht chirurgisch kastrierten Studienteilnehmer erhielten während der Studie durchgängig eine fortlaufende ADT. Die PSA-Ergebnisse waren verblindet und wurden nicht als Grund für einen Behandlungsabbruch verwendet. Die Studienteilnehmer in beiden Armen setzten die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung festgestellt durch eine verblindete zentrale Bildgebungsbewertung (blinded central imaging review, BICR), Beginn einer neuen Behandlung, nicht akzeptabler Toxizität oder Studienabbruch fort.

Die folgenden demografischen Angaben zu den Patienten und den Krankheitsmerkmalen bei Baseline waren in beiden Behandlungsarmen ausgewogen. Das mediane Alter betrug 74 Jahre (Bereich 48-97); 26 % der Studienteilnehmer waren 80 Jahre oder älter. Die Verteilung der ethnischen Zugehörigkeit war: 66 % kaukasisch, 5,6 % schwarz, 12 % asiatisch und 0,2 % andere. Siebenundsiebzig Prozent (77 %) der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen hatten zuvor eine Operation oder eine Be-

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit für die Intent-to-treat mHSPC-Population (TITAN-Studie)

Endpunkt	Erleada n = 525	Placebo n = 527
Gesamtüberleben		
Todesfälle (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Median, Monate (95 % KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95 % KI) ^a	0,671 (0,507; 0,890)	
p-Wert ^b	0,0053	
Radiografisches progressionsfreies Überleben		
Radiografische Progression der Erkrankung oder Tod (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Median, Monate (95 % KI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Hazard Ratio (95 % KI) ^a	0,484 (0,391; 0,600)	
p-Wert ^b	< 0,0001	

^a Die Hazard-Ratio geht auf ein stratified proportional hazards model zurück. Eine Hazard Ratio < 1 favorisiert die aktive Behandlung.

^b p-Wert berechnet mit einem Log-Rank-Test stratifiziert nach Gleason-Score bei Diagnose (≤ 7 vs. > 7), Region (Nordamerika/EU vs. andere Länder) und vorheriger Anwendung von Docetaxel (Ja vs. Nein)
NE = Nicht erreicht

strahlung der Prostata. Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte einen Gleason-Score von 7 oder höher (81 %). Fünfzehn Prozent (15 %) der Studienteilnehmer hatten bei Studieneintritt Beckenlymphknoten von < 2 cm. Dreiundsiebzig Prozent (73 %) der Studienteilnehmer hatten zuvor eine Behandlung mit einem Antiandrogen der ersten Generation, 69 % der Studienteilnehmer Bicalutamid und 10 % der Studienteilnehmer Flutamid erhalten. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren nicht metastasiert, beurteilt anhand der verblindeten zentralen Bildgebungsbewertung, und hatten einen ECOG PS (Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group) von 0 oder 1 bei Studieneintritt.

Primärer Endpunkt war metastasenfreies Überleben (metastasis-free survival, MFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Nachweises von BICR-bestätigten Fernmetastasen in Knochen oder Weichteilen oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Behandlung mit Erleada verbesserte das metastasenfreie Überleben signifikant. Erleada verminderte das relative Risiko für Fernmetastasen oder Tod im Vergleich zu Placebo um 70 % (HR = 0,30; 95 %-KI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Das mediane MFS betrug 41 Monate unter Erleada und 16 Monate unter Placebo (siehe Abbildung 3 auf Seite 7). Unter Erleada wurde eine konsistente Verbesserung des MFS für alle vordefinierten Subgruppen beobachtet, wie Alter, ethnische Zugehörigkeit, Region, Lymphknotenstatus, Anzahl der früheren Hormontherapien, PSA-Wert bei Baseline, PSA-Verdopplungszeit, ECOG-Status bei Baseline und Anwendung von osteoprotektiven Wirkstoffen.

Die mit Erleada und ADT behandelten Studienteilnehmer zeigten gegenüber den allein mit ADT Behandelten eine signifikante

Verbesserung bei den folgenden sekundären Endpunkten: Zeit bis zur Metastasierung (HR = 0,28; 95 %-KI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) (HR = 0,30; 95 %-KI: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$); Zeit bis zur symptomatischen Progression (HR = 0,45; 95 %-KI: 0,32; 0,63; $p < 0,0001$); und einen Trend beim Gesamtüberleben (overall survival, OS) (HR = 0,70; 95 %-KI: 0,47; 1,04; $p = 0,0742$).

Die Zeit bis zur symptomatischen Progression war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten von skelettbezogenen Ereignissen, Schmerzen/Symptomen, welche die Einleitung einer neuen systemischen Krebsbehandlung erforderten oder einer lokalen/regionalen Tumorprogression, die eine Bestrahlung/Operation erforderte. Obwohl die Gesamtzahl der Ereignisse gering war, war die Differenz zwischen beiden Armen ausreichend groß, um statistische Signifikanz zu erreichen. Im Apalutamid-Arm kam es bei 64 Patienten (7,9 %) zu einer symptomatischen Progression im Vergleich zu 63 Patienten (16 %) im Placeboarm. Die Hazard-Ratio betrug 0,447 (95 %-KI: 0,315; 0,634), was der vordefinierten O'Brien-Fleming-Typ-Wirksamkeitsgrenze für Signifikanz entsprach, $p < 0,00008$. Die mediane Zeit bis zur symptomatischen Progression wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht.

Im Apalutamid-Arm starben 62 Patienten (7,7 %) im Vergleich zu 42 Patienten (10,5 %) im Placeboarm. Das mediane Überleben wurde im Apalutamid-Arm nicht erreicht im Vergleich zu 39,03 Monaten mit einem 95 %-KI von (39,03; NB) im Placebo-Arm. Statistische Signifikanz für das Gesamtüberleben wurde in der vordefinierten Interimsanalyse nicht erreicht.

Das Überleben nach der ersten Progression (Post-progression survival, PFS-2, definiert als die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter der ersten Folgetherapie

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS); Intent-to-treat mHSPC-Population (TITAN-Studie)

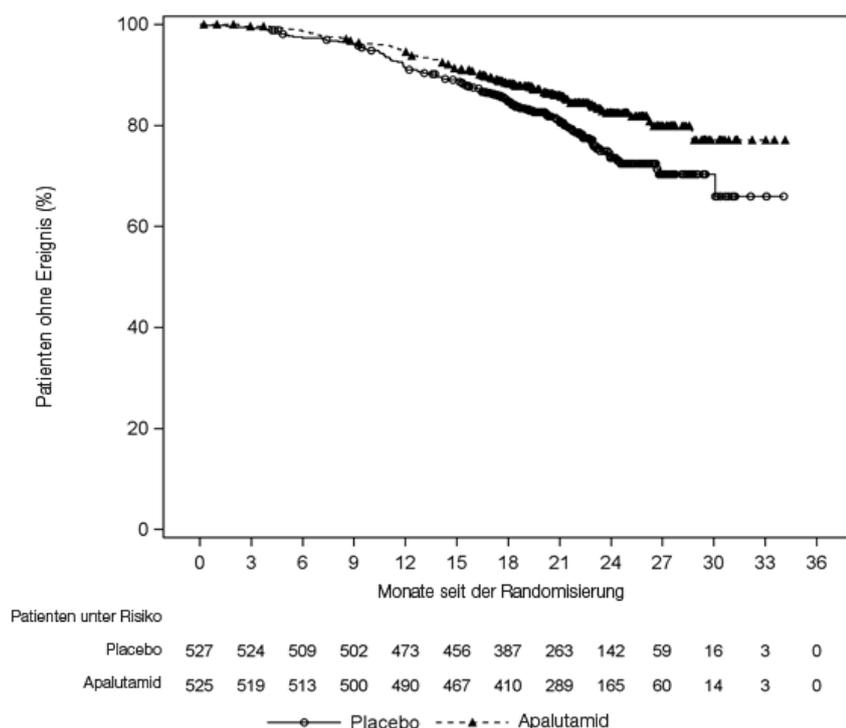
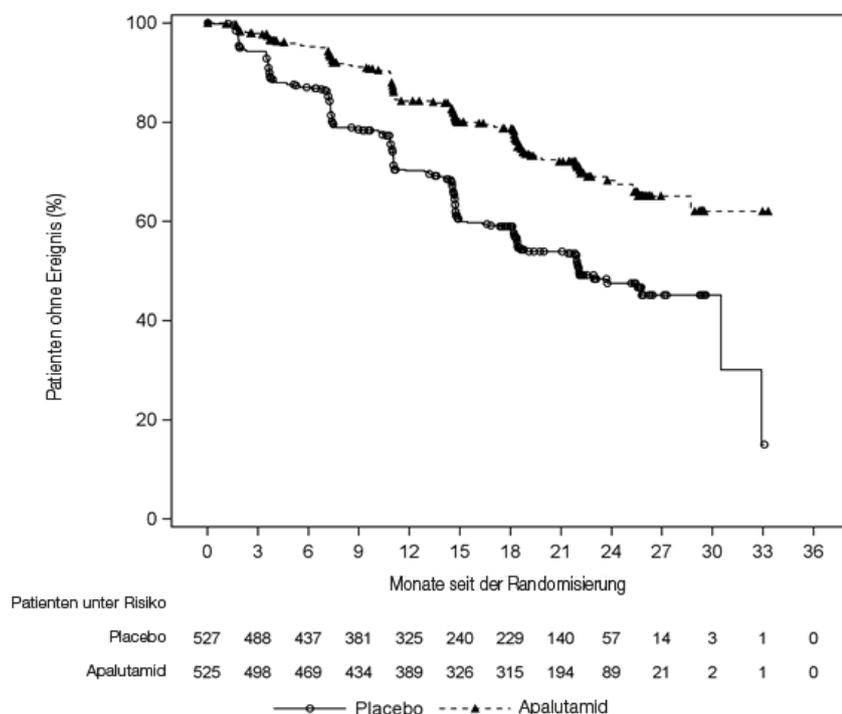


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das radiografische progressionsfreie Überleben (rPFS); Intent-to-treat mHSPC-Population (TITAN-Studie)



oder bis zum Tod) war bei mit Erleada behandelten Studienteilnehmern im Vergleich zu den mit Placebo Behandelten länger (HR = 0,489; 95 %-KI: 0,361; 0,662; $p < 0,0001$).

Hinsichtlich einer Veränderung seit der Baseline-Beurteilung des Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern unter Erleada und ADT gegenüber denen unter Placebo und ADT, weder bei der Gesamtbewertung noch bei einzelnen Subskalen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Erleada eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zu fortgeschrittenem Prostatakrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

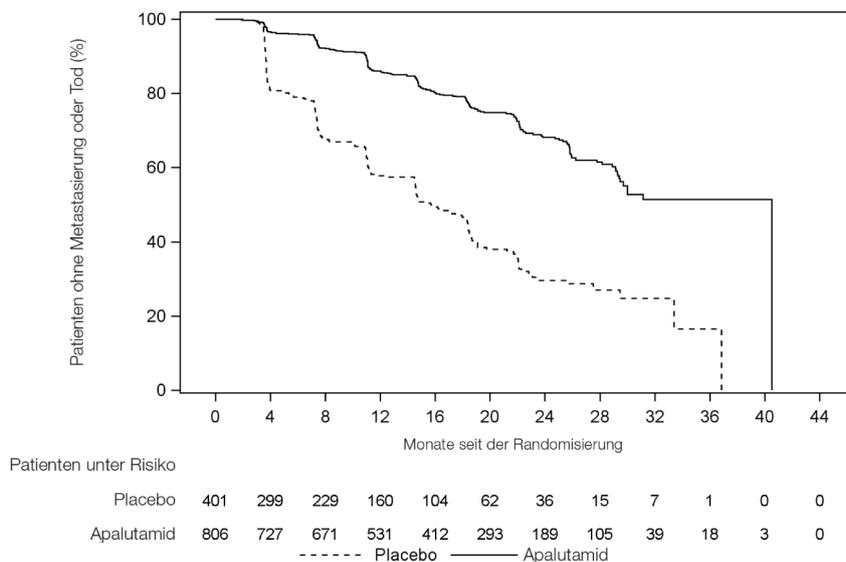
Nach wiederholter einmal täglicher Gabe stieg die Apalutamid-Verfügbarkeit (C_{max} und Area Under the Curve [AUC]) dosisproportional entsprechend dem Dosisbereich von 30 bis 480 mg an. Nach der Anwendung von 240 mg einmal täglich wurde nach 4 Wochen der Steady-State von Apalutamid erreicht. Dabei akkumulierte Apalutamid im Mittel auf etwa das Fünffache im Vergleich zu einer Einzeldosis. Im Steady-State betragen die mittleren Werte (CV %) für C_{max} und AUC für Apalutamid 6 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) bzw. 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (32 %). Die täglichen Schwankungen der Apalutamid-Plasmakonzentrationen waren gering, bei einem mittleren Verhältnis von Spitzen- zu Talkonzentration von 1,63. Bei wiederholter Gabe wurde ein Anstieg der apparenten Clearance (CL/F) beobachtet, wahrscheinlich aufgrund der Induktion des Metabolismus von Apalutamid selbst.

Im Steady-State betragen die mittleren Werte (CV %) für C_{max} und AUC für den aktiven Hauptmetaboliten, N-Desmethylapalutamid, 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18 %) bzw. 124 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (19 %). N-Desmethylapalutamid ist charakterisiert durch ein niedriges Konzentrationszeitprofil im Steady-State mit einem mittleren Verhältnis von Spitzen- zu Talkonzentration von 1,27. Das mittlere (CV %) AUC-Verhältnis von Metabolit zur Ausgangssubstanz für N-Desmethylapalutamid nach wiederholter Anwendung betrug etwa 1,3 (21 %). Basierend auf systemischer Verfügbarkeit, relativer Potenz und pharmakokinetischer Eigenschaften ist es wahrscheinlich, dass N-Desmethylapalutamid einen Beitrag zur klinischen Aktivität von Apalutamid leistet.

Resorption

Nach oraler Anwendung betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmakonzentration (t_{max}) 2 Stunden (Bereich: 1 bis 5 Stunden). Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt etwa 100 %, was darauf hindeutet, dass Apalutamid nach oraler Anwendung vollständig resorbiert wird.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für metastasenfreies Überleben (MFS) in der Studie ARN-509-003



Die Anwendung von Apalutamid bei gesunden Studienteilnehmern unter Nüchternbedingungen und mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu keiner klinisch relevanten Veränderung von C_{max} und AUC. Die mediane Zeit bis zum Erreichen von t_{max} wurde durch eine Mahlzeit um etwa 2 Stunden verzögert (siehe Abschnitt 4.2).

Apalutamid ist unter relevanten physiologischen pH-Bedingungen nicht ionisierbar. Deshalb wird nicht erwartet, dass säurereduzierende Wirkstoffe (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H_2 -Rezeptorantagonisten, Antazida) die Löslichkeit und Bioverfügbarkeit von Apalutamid beeinflussen.

In vitro sind Apalutamid und sein Metabolit N-Desmethylapalutamid Substrate des P-gp. Da Apalutamid nach oraler Anwendung vollständig resorbiert wird, schränkt P-gp die Resorption von Apalutamid nicht ein, deshalb wird nicht erwartet, dass die Inhibition oder Induktion von P-gp die Bioverfügbarkeit von Apalutamid beeinflussen.

Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Apalutamid im Steady-State beträgt etwa 276 l. Das Verteilungsvolumen von Apalutamid ist größer als das Volumen der Gesamtkörperflüssigkeit, was auf eine weitgehend extravaskuläre Verteilung hindeutet.

Apalutamid und N-Desmethylapalutamid sind zu 96 % bzw. 95 % an Plasmaproteine gebunden. Sie binden konzentrationsunabhängig hauptsächlich an Serumalbumin.

Biotransformation

Nach Anwendung einer einzelnen oralen Dosis von 240 mg ^{14}C -Apalutamid waren Apalutamid, sein aktiver Metabolit N-Desmethylapalutamid und ein inaktiver Carbonsäure-Metabolit mit 45 %, 44 % bzw. 3 % der gesamten ^{14}C -AUC für den größten Teil der ^{14}C -Radioaktivität im Plasma verantwortlich.

Der Haupteliminationsweg von Apalutamid ist die Metabolisierung. Es wird hauptsächlich durch CYP2C8 und CYP3A4 zu N-Desmethylapalutamid metabolisiert. Apalutamid und N-Desmethylapalutamid werden zusätzlich durch Carbonsäureesterase weiter zu einem inaktiven Carbonsäure-Metaboliten metabolisiert. Der Anteil von CYP2C8 und CYP3A4 bei der Metabolisierung von Apalutamid wird nach einer Einzeldosis auf 58 % bzw. 13 % geschätzt, aber im Steady-State wird auf Grund der Induktion von CYP3A4 durch Apalutamid nach wiederholter Gabe mit einer Veränderung dieser Anteile gerechnet.

Elimination

Apalutamid wird, hauptsächlich in Form von Metaboliten, in erster Linie renal eliminiert. Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis radioaktiv markierten Apalutamids wurden 89 % der Radioaktivität bis zu 70 Tage nach Anwendung wieder ausgeschieden: 65 % im Urin (1,2 % der Dosis als unverändertes Apalutamid und 2,7 % als N-Desmethylapalutamid) und 24 % im Stuhl (1,5 % der Dosis als unverändertes Apalutamid und 2 % als N-Desmethylapalutamid).

Nach einer Einzeldosis betrug die apparente orale Clearance (CL/F) von Apalutamid 1,3 l/h und erhöhte sich auf 2,0 l/h im Steady-State nach einmal täglicher Gabe. Die mittlere effektive Halbwertszeit von Apalutamid bei Patienten beträgt im Steady-State etwa 3 Tage.

In vitro-Daten legen nahe, dass Apalutamid und sein Metabolit N-Desmethylapalutamid keine Substrate von BCRP, OATP1B1 oder OATP1B3 sind.

Besondere Patientengruppen

Die Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen, Alter, ethnischer Zugehörigkeit und anderen extrinsischen Faktoren auf die Pharmakokinetik

von Apalutamid sind im Folgenden zusammengefasst.

Nierenfunktionsstörung

Es wurde keine Studie mit Apalutamid bezogen auf Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Eine pharmakokinetische Populationsanalyse wurde unter Verwendung von Daten aus klinischen Studien mit Teilnehmern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) und gesunden Teilnehmern durchgeführt. Auf dieser Grundlage wurde kein signifikanter Unterschied bei der systemischen Exposition von Apalutamid bei Teilnehmern mit vorbestehender leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] zwischen 30 und 89 ml/min/1,73 m², N = 585) im Vergleich zu Teilnehmern mit einer normalen Nierenfunktion bei Baseline (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²; N = 372) beobachtet. Die potenzielle Auswirkung schwerer Nierenfunktionsstörungen oder terminaler Niereninsuffizienz (eGFR \leq 29 ml/min/1,73 m²) wurde wegen unzureichender Daten nicht bestimmt.

Leberfunktionsstörung

Eine Studie zu Leberfunktionsstörungen verglich die systemische Verfügbarkeit von Apalutamid und N-Desmethylapalutamid bei Teilnehmern mit leichter Leberfunktionsstörung (N = 8, Child-Pugh-Klasse A, mittlerer Wert = 5,3) oder moderater Leberfunktionsstörung (N = 8, Child-Pugh-Klasse B, mittlerer Wert = 7,6) bei Baseline gegenüber gesunden Kontrollteilnehmern mit normaler Leberfunktion (N = 8). Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 240 mg Apalutamid betrug die Geometric Mean Ratio (GMR) für AUC und C_{max} für Apalutamid bei Studienteilnehmern mit leichter Leberfunktionsstörung 95 % bzw. 102 % und die GMR für AUC und C_{max} für Apalutamid bei Studienteilnehmern mit moderater Leberfunktionsstörung 113 % bzw. 104 %, jeweils im Vergleich zu gesunden Kontrollteilnehmern. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine klinischen und pharmakokinetischen Daten für Apalutamid vor.

Ethnische Zugehörigkeit

Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab keine klinisch relevanten Unterschiede der Pharmakokinetik von Apalutamid zwischen Weißen (Kaukasier, Hispano-amerikaner oder Latinos; N = 761), Schwarzen (afrikanischer Herkunft oder Afroamerikaner; N = 71), Asiaten (ohne Japaner; N = 58) und Japanern (N = 58).

Alter

Eine populationspharmakokinetischen Analyse zeigte, dass das Alter (Bereich: 18 bis 94 Jahre) keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Apalutamid hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Apalutamid war in Bezug auf Genotoxizität in einem Standardset von *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests negativ.

Es wurden keine Langzeituntersuchungen an Tieren durchgeführt, um das karzinogene Potenzial von Apalutamid zu untersuchen.

Pharmakologisch bedingt wird die männliche Fertilität wahrscheinlich durch die Behandlung mit Apalutamid beeinträchtigt; darauf weisen die Ergebnisse toxikologischer Studien bei wiederholter Anwendung hin. In Toxizitätsstudien an männlichen Ratten und Hunden wurde bei wiederholter Anwendung von auf der AUC basierenden humantherapeutischen Dosierungen Atrophie, Aspermie/Hypospermie, Degeneration und/oder Hyperplasie oder Hypertrophie im Reproduktionssystem beobachtet.

In einer Fertilitätsstudie an männlichen Ratten wurde nach 4-wöchiger Gabe von Dosierungen im humantherapeutischen Bereich basierend auf der AUC eine Verminderung der Spermakonzentration und -motilität, der Kopulations- und Fertilitätsraten (bei der Paarung mit unbehandelten Weibchen) beobachtet. Dies war einhergehend mit vermindertem Gewicht der sekundären Geschlechtsdrüsen und der Nebenhoden. Die Effekte an männlichen Ratten waren 8 Wochen nach der letzten Anwendung von Apalutamid reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Hypromelloseacetatsuccinat
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Mikrokristalline Cellulose,
Siliciumdioxid-beschichtet

Filmüberzug

Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Macrogol
Poly(vinylalkohol) (teilweise hydrolysiert)
Talkum
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel gilt keine besondere Lagerungstemperatur.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß, undurchsichtige Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Polypropylen(PP)-Verschluss. Jede Flasche enthält 120 Filmtabletten und insgesamt 6 g Kieselgel als Trockenmittel.

PVC-PCTFE-Folienblisterpackung mit einer Durchdrückfolie aus Aluminium, versiegelt in einer Walletpackung.

- Jeder 28-Tage Karton enthält 112 Filmtabletten in 4 Papp-Walletpackungen mit je 28 Filmtabletten.

- Jeder 30-Tage Karton enthält 120 Filmtabletten in 5 Papp-Walletpackungen mit je 24 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1342/001 – 112 Filmtabletten
(4 Papp-Walletpackungen mit
je 28 Filmtabletten)
EU/1/18/1342/002 – 120 Filmtabletten
(5 Papp-Walletpackungen mit
je 24 Filmtabletten)
EU1/18/1342/003 – 120 Filmtabletten
(Flasche)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Januar 2019

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt