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 (17 mm lang x 9 mm breit), mit Prägung „AR 60“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erleada wird angewendet:
- 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 Hormonanalogon (GnRHa) 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 ≥ Grad 3 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung bei einem Patienten auftritt, sollte die Einnahme besser unterbrochen als dauerhaft beendet werden. Sind die Symptome auf ≤ 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 (Child-Pugh-Klasse C) ist die empfohlene Dosis 120 mg (zwei 60 mg-Tabletten) oral als tägliche Einmalgabe (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, um sicherzustellen, dass die gesamte vorgesehene Dosis eingenommen wird. Die Tabletten dürfen nicht zerkleinert oder geteilt werden. Die Tabletten können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Einnahme von Erleada mit einem nicht sprudelnden Getränk oder weichen Nahrungsmittel

Für Patienten, die die Tabletten nicht unzerteilt schlucken können, kann Erleada wie folgt in Wasser ohne Kohlensäure dispergiert und dann mit einem der folgenden nicht sprudelnden Getränke oder weichen Nahrungsmitteln gemischt werden: Orangensaft, grüner Tee, Apfelmus, Trinkjoghurt oder zusätzliches Wasser:

1. Die gesamte verordnete Dosis von Erleada in einen Becher geben. Die Tabletten nicht zerdrücken oder teilen.
2. Etwa 20 ml (4 Teelöffel) Wasser ohne Kohlensäure hinzufügen, um sicherzustellen, dass die Tabletten vollständig im Wasser liegen.
3. 2 Minuten warten, bis die Tabletten zerfallen sind und sich verteilt haben, dann die Mischung umrühren.
4. 30 ml (6 Teelöffel oder 2 Esslöffel) von einem der folgenden nicht sprudelnden Getränke oder weichen Nahrungsmitteln hinzugeben: Orangensaft, grüner Tee, Apfelmus, Trinkjoghurt oder zusätzliches Wasser und die Mischung umrühren.
5. Die Mischung unverzüglich schlucken.
6. Den Becher mit ausreichend Wasser durchspülen und dieses Wasser dann unverzüglich trinken, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wird.
7. Das Arzneimittel-Nahrungsgemisch nicht zur späteren Verwendung aufbewahren.

Anwendung über eine transnasale Magensonde

Erleada kann auch über eine transnasale Magensonde (TN-Sonde) mit einem Durchmesser von 8 Charrière (French) oder größer wie folgt gegeben werden:

1. Die gesamte verordnete Dosis Erleada in eine Spritze geben (mindestens eine 50 ml Spritze verwenden) und 20 ml Wasser ohne Kohlensäure in die Spritze aufziehen.
2. 10 Minuten warten und dann kräftig schütteln, um den Inhalt vollständig zu verteilen.
3. Sofort über die TN-Sonde zuführen.
4. Die Spritze mit Wasser ohne Kohlensäure auffüllen und das Wasser zuführen. Den Vorgang wiederholen, bis keine Tablettenreste mehr in der Spritze oder der Magensonde sind.

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 0,6 % 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 und ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen

Bei mit Apalutamid behandelten Patienten traten ischämische Herzerkrankungen und ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen einschließlich zum Tod führende Ereignisse auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit der Patienten hatte kardiale/zerebrovaskuläre ischämische Risikofaktoren. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer ischämischen Herzerkrankung und ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankungen hin monitoriert werden. Die Behandlung von 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 Antikoagulanzien sollte vermieden werden. Wenn Erleada gemeinsam mit einem über CYP2C9 metabolisierbaren Antikoagulans (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.

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (*Severe cutaneous adverse reactions*, SCARs)

Nach der Markteinführung wurde in Verbindung mit der Behandlung mit Erleada über schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) und Stevens-Johnson Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) berichtet, welche lebensbedrohlich oder tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome des DRESS oder SJS/TEN hingewiesen werden. Wenn diese Symptome beobachtet werden, sollte Erleada sofort abgesetzt werden. Die Patienten sollten umgehend einen Arzt aufsuchen.

Die Behandlung mit Erleada darf bei Patienten, bei denen während der Einnahme von Erleada ein DRESS oder SJS/TEN aufgetreten ist, zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden. Eine alternative Behandlung sollte erwogen werden.

Interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD)

Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD), einschließlich tödlicher Fälle, wurden bei Patienten, die mit Apalutamid behandelt wurden, beobachtet. Bei akutem Auftreten und/oder unerklärlicher Verschlechterung von Lungensymptomen soll die Behandlung mit Apalutamid bis zur weiteren Abklärung dieser Symptome unterbrochen werden. Wenn eine ILD diagnostiziert wird, soll Apalutamid abgesetzt und bei Bedarf eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 240 mg Dosis (4 Tabletten), d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

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 potenzangepasstem aktiven 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 potenzangepasstem aktiven Metaboliten) verringerte sich die C_{max} um 22 %, während die AUC wiederrum 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 potientiellen 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 Verringerung 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. Lapatinib, 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.

Labortest-Interferenz

Bei Patienten unter Behandlung mit Apalutamid wurden im Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA) fälschlicherweise erhöhte Digoxin-Plasmakonzentrationen ermittelt, unabhängig davon, ob sie Digoxin erhielten. Daher sollten Digoxin-Plasmakonzentrationen, die mittels CMIA gemessen wurden, mit Vorsicht interpretiert und durch eine andere Art von Assay bestätigt werden, bevor Maßnahmen in Bezug auf die Digoxin-Dosierung ergriffen werden.

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, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund einer reproduktionstoxikologischen Studie an Tieren und seines Wirkmechanismus könnte Erleada den Fetus schädigen und zu einem Schwangerschaftsverlust führen, wenn es von einer schwangeren Frau eingenommen wird. Zur Anwendung von Erleada bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor.

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 %), verminderter Appetit (11 %) und Hypothyreose (8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien und/oder nach der Zulassung beobachteten Nebenwirkungen werden im Folgenden geordnet nach ihrer Häufigkeitskategorie aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 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 Nebenwirkungen absteigend nach dem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung und Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig: Neutropenie
	nicht bekannt: Agranulozytose
Endokrine Erkrankungen	häufig: Hypothyreose[a]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr häufig: verminderter Appetit
	häufig: Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie
Erkrankungen des Nervensystems	häufig: Dysgeusie, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen[b]
	gelegentlich: Krampfanfall[c] (siehe Abschnitt 4.4), Restless-Legs-Syndrom (RLS)
Herzerkrankungen	häufig: ischämische Herzerkrankung[d]
	nicht bekannt: QT-Zeitverlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	sehr häufig: Hitzewallung, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt: interstitielle Lungenerkrankung[e]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig: Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	sehr häufig: Hautausschlag[f]
	häufig: Pruritus, Alopezie
	gelegentlich: lichenoider Ausschlag
	nicht bekannt: Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)[e], Stevens-Johnson Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN)[e]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	sehr häufig: Fraktur[g], 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 transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall, zerebrovaskuläre Erkrankung, ischämischer Schlaganfall, Arteriosklerose der Arteria carotis, Stenose der Arteria carotis, Hemiparese, Lakunärinfarkt, lakunärer Schlaganfall, thrombotischer Hirninfarkt, vaskuläre Enzephalopathie, Kleinhirninfarkt, Hirninfarkt und zerebrale Ischämie

[c] Einschließlich Zungenbiss

[d] Einschließlich Angina pectoris, instabile Angina, Myokardinfarkt, akuter Myokardinfarkt, Koronararterienverschluss, Koronararterienstenose, akutes Koronarsyndrom, Atherosklerose der Koronararterie, abnormer kardialer Stresstest, erhöhtes Troponin, Myokardischämie

[e] Siehe Abschnitt 4.4

[f] Siehe unter „Hautausschlag“ in „Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen“

[g] 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, Fibulafraktur, Steißbeinfraktur, Beckenfraktur, Radiusfraktur, Fraktur des Brustbeins, Belastungsfraktur, traumatische Fraktur, Fraktur eines Halswirbels, Oberschenkelhalsfraktur, Tibiafraktur. Siehe unten.

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 Hautauschlägen betrug 83 Tage. Bei 78 % der Patienten bildete sich der Ausschlag 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 und ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen

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) starben 6 mit Apalutamid behandelte Patienten (0,5 %) und 2 mit Placebo behandelte Patienten (0,2 %) an einer ischämischen Herzerkrankung (siehe Abschnitt 4.4).

In der Studie SPARTAN mit einer medianen Exposition von 32,9 Monaten für Apalutamid und 11,5 Monaten für Placebo traten bei 4 % der mit Apalutamid behandelten Patienten und bei 1 % der mit Placebo behandelten Patienten ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen auf (siehe oben). In der Studie TITAN traten ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen bei einem ähnlichen Anteil von Patienten in der Apalutamid-Gruppe (1,5 %) und in der Placebo-Gruppe (1,5 %) auf. Studienübergreifend (SPARTAN und TITAN) starben 2 mit Apalutamid behandelte Patienten (0,2 %) und kein mit Placebo behandelter Patient an einer ischämischen zerebrovaskulären Erkrankung (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.

Reduktion des Prostata-spezifischen Antigens (PSA)

Apalutamid 240 mg täglich in Kombination mit ADT senkte das PSA bei 68 % der Patienten mit mHSPC in der TITAN-Studie auf nicht nachweisbare Werte (< 0,2 ng/ml) zu jedem Zeitpunkt, verglichen mit 32 % der Patienten, die ADT allein erhielten. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines nicht nachweisbaren PSA-Wertes betrug bei Patienten, die Apalutamid in Kombination mit ADT erhielten, 1,9 Monate. Apalutamid in Kombination mit einer ADT führte zu jedem Zeitpunkt bei 90 %

der Patienten zu einem PSA-Abfall von ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert, verglichen mit 55 % der Patienten, die nur eine ADT erhielten.

Apalutamid 240 mg täglich in Kombination mit ADT senkte das PSA bei 38 % der Patienten mit nmCRPC in der SPARTAN-Studie auf nicht nachweisbare Werte (< 0,2 ng/ml) zu jedem Zeitpunkt, verglichen mit keinem Patienten (0 %), der nur ADT erhielt. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines nicht nachweisbaren PSA-Wertes bei Patienten, die Apalutamid in Kombination mit ADT erhielten, betrug 2,8 Monate. Apalutamid in Kombination mit ADT führte zu jedem Zeitpunkt bei 90 % der Patienten zu einem PSA-Abfall von ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert, verglichen mit 2,2 % der Patienten, die nur eine ADT erhielten.

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 Viszeralmetastasen (z. B. Leber oder Lunge) vorlagen. Alle Patienten in der TITAN-Studie erhielten begleitend ein GnRH-Analogon 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 Tumorlast (*high- und low-volume mHSPC*) eingeschlossen werden. Eine hohe Tumorlast (*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 Tumorlast (*low-volume disease*) war definiert als das Vorliegen einer oder mehrerer Knochenmetastasen, die nicht den Kriterien der hohen Tumorlast (*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 Tumorlast 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 Prostataspezifischen 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 Wirksamkeitsendpunkte 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.

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

Endpunkt	**Erleada n = 525**	**Placebo n = 527**
Primäres Gesamtüberleben[a]		
Todesfälle (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Median, Monate (95 % KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95 % KI)[b]	0,671 (0,507; 0,890)	
p-Wert[c]	0,0053	
Aktualisiertes Gesamtüberleben[d]		
Todesfälle (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Median, Monate (95 % KI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Hazard Ratio (95 % KI)[b]	0,651 (0,534; 0,793)	
p-Wert[c,e]	< 0,0001	
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)[b]	0,484 (0,391; 0,600)	
p-Wert[c]	< 0,0001	

[a] Dies basiert auf der vorab festgelegten Zwischenanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten.

[b] Die Hazard-Ratio geht auf ein *stratified proportional hazards model* zurück. Eine Hazard Ratio < 1 favorisiert die aktive Behandlung.

[c] 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).

[d] Mediane Nachbeobachtungszeit von 44 Monaten.

[e] Dieser p-Wert ist nominal und wird nicht für formale statistische Tests verwendet.

NE = Nicht erreicht

Eine statistisch signifikate Verbesserung des OS und des rPFS zeigte sich in der primären Analyse bei Patienten, die randomisiert Erleada erhielten, im Vergleich zu Patienten, denen randomisiert Placebo gegeben wurde. Eine aktualisierte OS-Analyse wurde zum Zeitpunkt der abschließenden Studienanalyse durchgeführt, als 405 Todesfälle bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44 Monaten beobachtet wurden. Die Ergebnisse dieser aktualisierten Analyse stimmten mit denen der vordefinierten Zwischenanalyse überein. Die Verbesserung des OS wurde nachgewiesen, obwohl

39 % der Patienten im Placebo-Arm auf Erleada umgestellt wurden (*cross over*), wobei die mediane Behandlungsdauer bei Umstellung auf Erleada 15 Monate betrug.

Eine konsistente Verbesserung des rPFS wurde über alle Subgruppen hinweg beobachtet, einschließlich bei Patienten mit hoher oder niedriger Tumorlast (*high- or low-volume disease*), Metastasierungsstadium bei der Diagnose (M0 oder M1), 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).

Eine konsistente Verbesserung des OS wurde über alle Subgruppen hinweg beobachtet, einschließlich bei Patienten mit hoher oder niedriger Tumorlast (*high- or low-volume disease*), Metastasierungsstadium bei der Diagnose (M0 oder M1) und Gleason-Score bei Diagnose (≤ 7 vs. > 7).

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

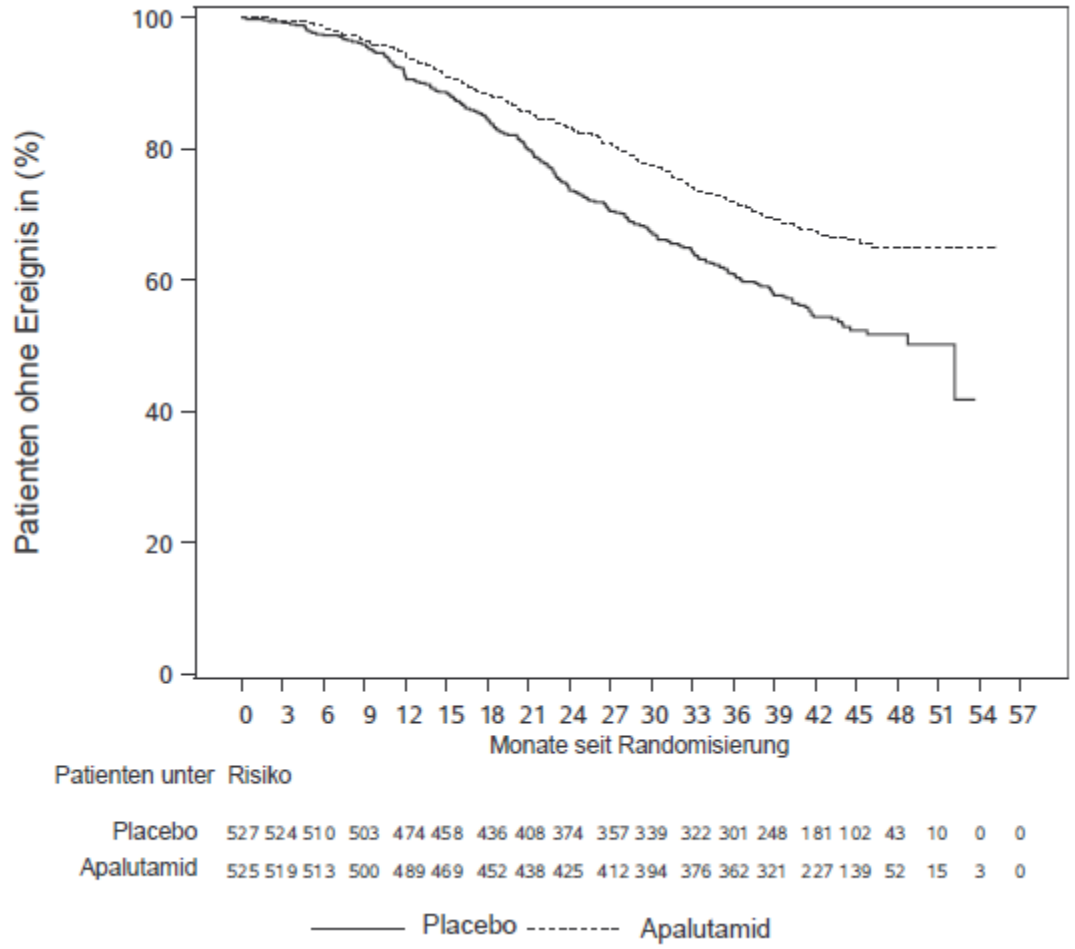
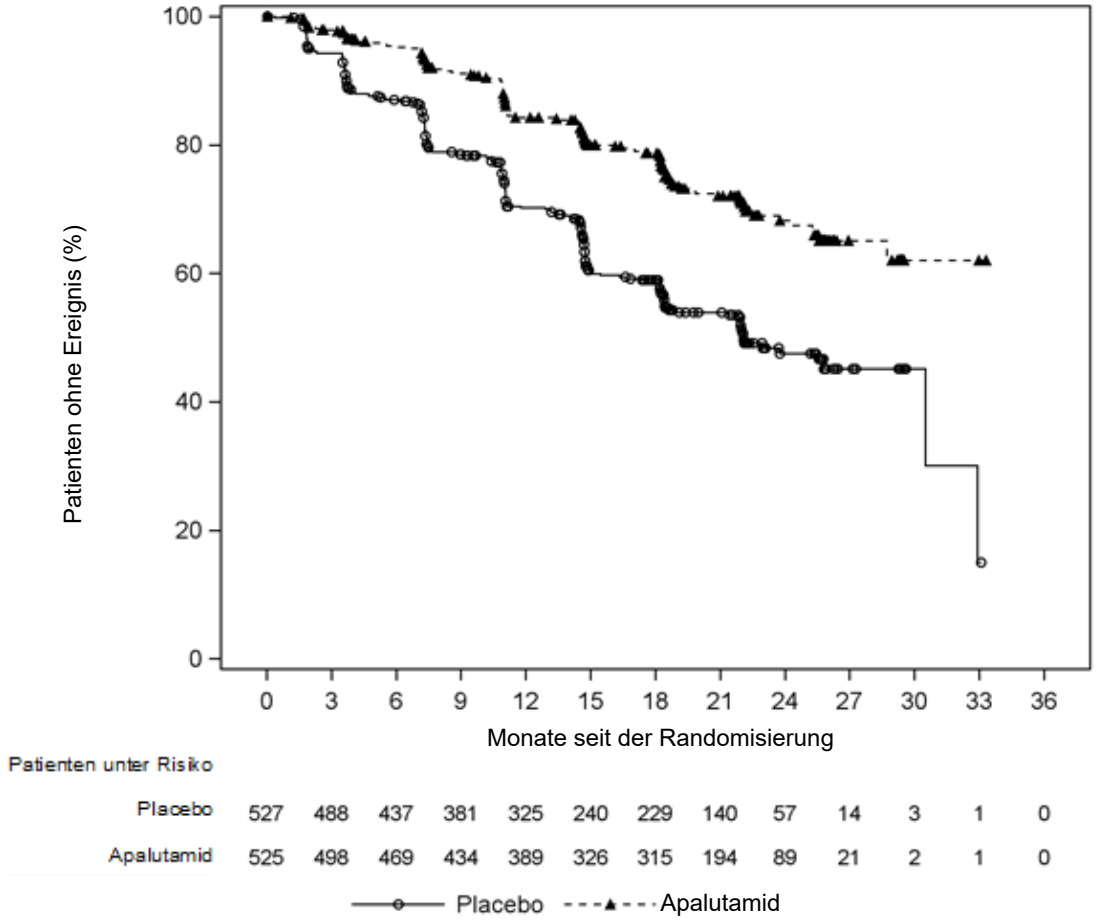


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das radiografische progressionsfreie Überleben (rPFS); Intent-to-treat mHSPC-Population (TITAN-Studie)



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.

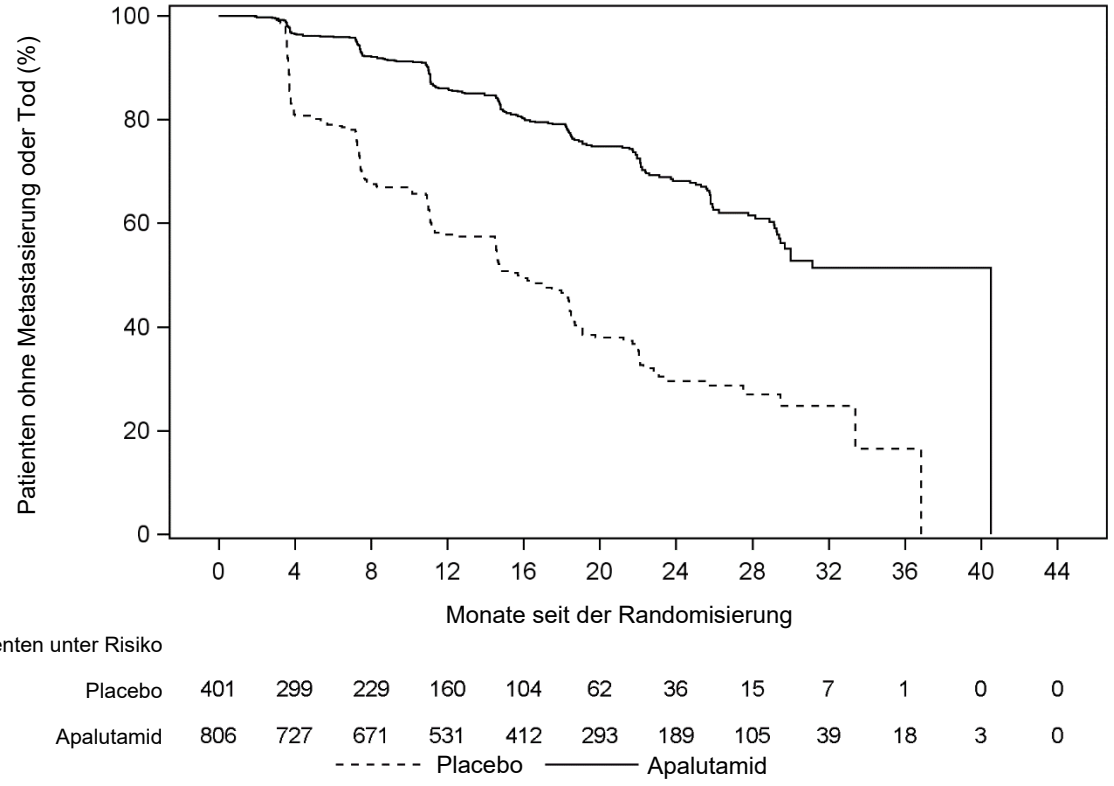
SPARTAN: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)

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 Prostataspezifischen 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 Bestrahlung 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). 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.

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

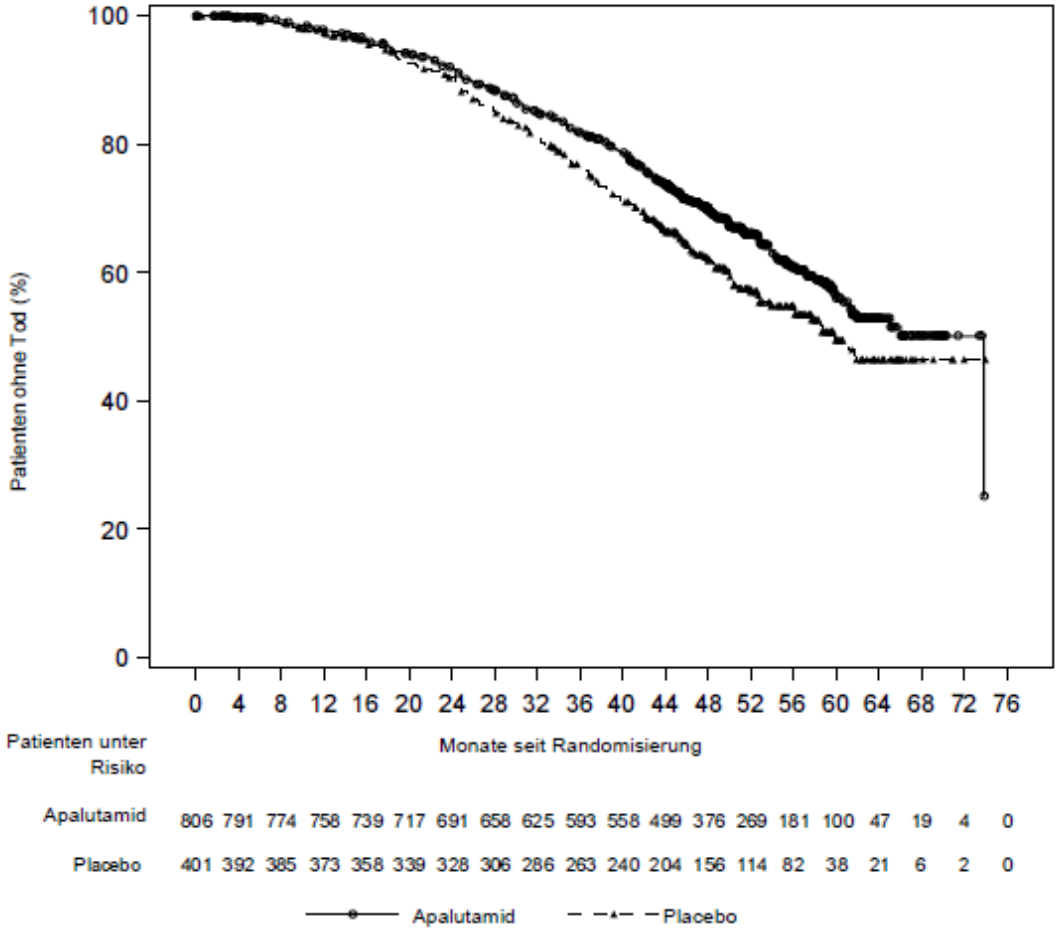


Unter Berücksichtigung aller Daten zeigten die mit Erleada und ADT behandelten Studienteilnehmer gegenüber den allein mit ADT Behandelten eine signifikante Verbesserung bei den folgenden sekundären Endpunkten: Zeit bis zur Metastasierung (HR = 0,28; 95 %-KI: 0,23; 0,34; p < 0,0001); progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) (HR = 0,30; 95 %-KI: 0,25; 0,36; p < 0,0001); Zeit bis zur symptomatischen Progression (HR = 0,57; 95 %-KI: 0,44; 0,73; p < 0,0001); Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) (HR = 0,78; 95 %-KI: 0,64; 0,96; p = 0,0161) und Zeit bis zur Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie (HR = 0,63; 95 %-KI: 0,49; 0,81; p = 0,0002).

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. Die Behandlung mit Erleada reduzierte das Risiko einer symptomatischen Progression um 43 % im Vergleich zu Placebo (HR = 0,567; 95 %-KI: 0,443; 0,725; p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zur symptomatischen Progression wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht.

Bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 52,0 Monaten zeigten die Ergebnisse, dass die Behandlung mit Erleada das Risiko zu versterben im Vergleich zu Placebo signifikant um 22 % reduzierte (HR = 0,784; 95 %-KI: 0,643; 0,956; 2-seitiges p = 0,0161). Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 73,9 Monate im Erleada-Arm und 59,9 Monate im Placebo-Arm. Das vorab festgelegte Signifikanzniveau ($p \leq 0,046$) wurde überschritten und statistische Signifikanz erreicht. Diese Verbesserung zeigte sich, obwohl 19 % der Patienten im Placebo-Arm Erleada als Folgetherapie erhielten.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) in der Studie ARN-509-003 bei abschließender Analyse



Die Behandlung mit Erleada reduzierte das Risiko für die Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie signifikant um 37 % im Vergleich zu Placebo (HR = 0,629; 95 %-KI: 0,489; 0,808; p = 0,0002) und zeigte damit eine statistisch signifikante Verbesserung für Erleada im Vergleich zu Placebo. Die mediane Zeit bis zur Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie wurde für beide Behandlungsarme nicht erreicht.

Das PFS-2, definiert als die Zeit bis zum Tod oder Fortschreiten der Erkrankung durch PSA, radiographische oder symptomatische Progression unter oder nach der ersten Folgetherapie war bei mit Erleada behandelten Studienteilnehmern im Vergleich zu den mit Placebo Behandelten länger. Die Ergebnisse zeigten eine 44 %ige Reduktion des PFS-2-Risikos unter Erleada im Vergleich zu Placebo (HR = 0,565, 95 %-KI: 0,471; 0,677; p < 0,0001).

Es gab keine nachteiligen Auswirkungen auf die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei zusätzlicher Anwendung von Erleada zur ADT und einen kleinen, aber klinisch nicht bedeutsamen Unterschied hinsichtlich der Änderung gegenüber Baseline zugunsten von Erleada, der bei der Beurteilung des *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P) Gesamtscores und bei Subskalen beobachtet wurde.

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* betrugen die mittleren Werte (CV %) für C_{max} und AUC für Apalutamid 6 µg/ml (28 %) bzw. 100 µg.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* betrugen die mittleren Werte (CV %) für C_{max} und AUC für den aktiven Hauptmetaboliten, N-Desmethylapalutamid, 5,9 µg/ml (18 %) bzw. 124 µg.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.

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 Haupteliminationssweg 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 m^2; N = 585) im Vergleich zu Teilnehmern mit einer normalen Nierenfunktion bei

Baseline (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2; N = 372) beobachtet. Die potenzielle Auswirkung schwerer Nierenfunktionsstörungen oder terminaler Niereninsuffizienz (eGFR ≤ 29 ml/min/1,73 m^2) 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.

Eine weitere Studie zu Leberfunktionsstörungen verglich die systemische Verfügbarkeit von Apalutamid und N-Desmethylapalutamid bei Teilnehmern mit schwerer Leberfunktionsstörung (N = 10, ChildPugh-Klasse C, mittlerer Wert = 10,9) bei Baseline gegenüber gesunden Kontrollteilnehmern mit normaler Leberfunktion (N = 8). Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 120 mg Apalutamid bei Studienteilnehmern mit schwerer Leberfunktionsstörung oder 240 mg Apalutamid bei Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion betrug die Dosis-normalisierte *Geometric Mean Ratio* (GMR) für AUC und C_{max} für ungebundenes Apalutamid bei Studienteilnehmern mit schwerer Leberfunktionsstörung 206 % bzw. 156 % (siehe Abschnitt 4.2).

Ethnische Zugehörigkeit

Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab keine klinisch relevanten Unterschiede der Pharmakokinetik von Apalutamid zwischen Weißen (Kaukasier, Hispanoamerikaner 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.
In einer 6-monatigen Studie an der männlichen, transgenen Maus (Tg.rasH2) war Apalutamid bei Dosierungen bis zu 30 mg/kg pro Tag nicht karzinogen, was für Apalutamid bzw. N-Desmethylapalutamid dem 1,2- bzw. 0,5-Fachen der klinischen Exposition (AUC) bei der empfohlenen klinischen Dosierung von 240 mg/Tag entspricht.

In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an männlichen Sprague-Dawley Ratten wurde Apalutamid in Dosen von 5, 15 und 50 mg/kg/Tag (das entspricht dem 0,2-; 0,7- bzw. 2,5-Fachen der AUC bei Patienten nach der empfohlenen Dosis von 240 mg) oral per Schlundsonde verabreicht. Es wurden neoplastische Befunde einschließlich einer erhöhten Inzidenz des Leydigzell-Adenoms und -Karzinoms des Hodens nach Dosen von 5 mg/kg/Tag oder höher, des Adenokarzinoms und Fibroadenoms der Brust bei 15 mg/kg/Tag oder 50 mg/kg/Tag und des Follikelzelladenoms der

Schilddrüse bei 50 mg/kg/Tag festgestellt. Diese Befunde wurden als spezifisch für Ratten und daher als nur begrenzt relevant für den Menschen angesehen.

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 -motiliät, 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.

In einer vorläufigen Studie zur embryofetalen Entwicklungstoxizität an Ratten verursachte Apalutamid eine Entwicklungstoxizität, als es während des Zeitraums der Organogenese (Gestationstage 6 bis 20) in oralen Dosierungen von 25, 50 oder 100 mg/kg KG/Tag angewendet wurde. Diese Dosierungen führten zu systemischen Expositionen, die ungefähr dem 2-, 4- bzw. 6-Fachen der Exposition des Menschen bei einer Dosierung von 240 mg/Tag entsprachen (gemessen an der AUC). Die Ergebnisse zeigten nicht-trächtige Weibchen bei Dosierungen von 100 mg/kg KG/Tag und embryofetale Letalität (Resorptionen) bei Dosierungen ≥ 50 mg/kg KG/Tag, verringerter fetaler Anogenitalabstand und eine missgebildete Hypophyse (abgerundete Form) bei Dosierungen ≥ 25 mg/kg KG/Tag. Skelettveränderungen (nicht-verknöcherte Phalangen, überzählige kurze thorakolumbale Rippen und/oder Anomalien des Zungenbeins) wurden ebenfalls bei Dosierungen ≥ 25 mg/kg KG/Tag festgestellt, ohne dass sich dies auf das mittlere Gewicht des Fetus auswirkte.

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 x H_2O (E172)
Macrogol
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße, 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 kindergesicherten 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 und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Januar 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig