

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 60 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид (apalutamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бледожълтеникави до сивкаво-зелени, продълговати филмирани таблетки (с дължина 17 mm и ширина 9 mm), с вдлъбнато релефно означение "AR 60" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Erleada е показан за:

- лечение на неметастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата (nmCRPC) при възрастни мъже с висок риск от развитие на метастатична болест (вж. точка 5.1).
- лечение на метастатичен, чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (mHSPC) при възрастни мъже, в комбинация с андроген-депривационна терапия (androgen deprivation therapy, ADT) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с апалутамид трябва да бъде започнато и проследявано от лекар специалист с опит в лечението на рак на простатата.

Дозировка

Препоръчителната доза е 240 mg (четири таблетки от 60 mg) като перорална единична дневна доза.

Медикаментозната кастрация с аналог на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRHа) трябва да продължи по време на лечението при пациенти, които не са оперативно кастрирани.

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме възможно най-скоро в същия ден с връщане към обичайния график на следващия ден. Не трябва да се приемат допълнителни таблетки, за да се компенсира пропуснатата доза.

Ако пациентът получи токсичност степен ≥ 3 или непоносима нежелана реакция, приложението трябва по-скоро да се отложи, отколкото да се преустанови трайно, до подобрение на симптомите до степен ≤ 1 или до първоначалната степен, след което лечението трябва да се поднови със същата или с намалена доза (180 mg или 120 mg), ако е необходимо. За най-честите нежелани реакции (вижте точка 4.8).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане, тъй като апалутамид не е проучван при тази популация пациенти (вж. точка 5.2). Ако се започне лечение, пациентите трябва да се проследяват за нежеланите реакции, изброени в точка 4.8, и дозата да се намали според точка 4.2 Дозировка и начин на приложение.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh клас А и В) на изходно ниво.

За пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С) препоръчителната доза е 120 mg (две таблетки от 60 mg), прилагани перорално веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на апалутамид в педиатричната популация.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките трябва да се гълтат цели, за да е сигурно, че ще се приеме цялата предписана доза. Таблетките не трябва да се разтрошават или разделят. Таблетките може да се приемат със или без храна.

Прием на Erleada с негазирана напитка или мека храна

За пациентите, които не могат да гълтат таблетките цели, Erleada може да се разтвори в негазирана вода и след това да се смеси с една от следните негазирани напитки или меки храни: портокалов сок, зелен чай, ябълково пюре, айрян или допълнително вода, както следва:

1. Поставете цялата предписана доза Erleada в чаша. Не разтрошавайте и не разделяйте таблетките.
2. Добавете около 20 ml (4 чаени лъжички) негазирана вода, за да се уверите, че таблетките са изцяло потопени във вода.
3. Изчакайте 2 минути, докато таблетките се разпаднат напълно, след което разбъркайте сместа.
4. Добавете 30 ml (6 чаени лъжички или 2 супени лъжици) от една от следните негазирани напитки или меки храни: портокалов сок, зелен чай, ябълково пюре, айрян или допълнително вода и разбъркайте сместа.
5. Погълнете сместа незабавно.
6. Изплакнете чашата с достатъчно вода, за да сте сигурни, че е приета цялата доза, и я изпийте веднага.
7. Не оставяйте лекарствения продукт/хранителната смес за по-късна употреба.

Прилагане чрез назогастрална сонда за хранене

Erleada може да се прилага и чрез назогастрална сонда за хранене (NG сонда) 8 FR или по-голяма по следния начин:

1. Поставете цялата предписана доза Erleada в цилиндъра на спринцовка (използвайте спринцовка с обем най-малко 50 ml) и изтеглете 20 ml негазирана вода в спринцовката.
2. Изчакайте 10 минути и след това разклатете енергично, за да се диспергира напълно съдържимото.
3. Приложете незабавно през NG сонда за хранене.
4. Напълнете отново спринцовката с негазирана вода и приложете. Повтаряйте, докато в спринцовката или в сондата за хранене не остане никаква утайка от таблетката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Жени, които са бременни или могат да забременеят (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гърч

Erleada не се препоръчва при пациенти с анамнеза за гърчове или други предразполагащи фактори, включително, но без ограничение до подлежащо мозъчно увреждане, скорошен инсулт (в рамките на една година), първични мозъчни тумори или мозъчни метастази. Ако се развие гърч по време на лечение с Erleada, лечението трябва трайно да се преустанови. Рискът от гърч може да бъде повишен при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които понижават гърчовия праг.

В две рандомизирани проучвания (SPARTAN и TITAN) гърч възниква при 0,6% от пациентите, получаващи апалутамид, и при 0,2% от пациентите, лекувани с плацебо. В тези проучвания пациенти с анамнеза за гърч или фактори, предразполагащи към гърч, са изключвани.

Няма клиничен опит с повторно приложение на Erleada на пациенти, които са получили гърч.

Падане и фрактури

Падане и фрактури възникват при пациенти, получаващи апалутамид (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат оценени за риск от фрактури и падане преди започване на Erleada и да продължат да бъдат проследявани и лекувани според установените ръководства за лечение, като се има предвид прилагането на средства, насочени към костите.

Ишемична болест на сърцето и ишемични мозъчносъдови нарушения

При пациенти, лекувани с апалутамид, възникват ишемична болест на сърцето и ишемични мозъчносъдови нарушения, включително събития, водещи до смърт (вж. точка 4.8). Повечето пациенти са имали рискови фактори за сърдечни/мозъчносъдови нарушения. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на ишемична болест на сърцето и ишемични мозъчносъдови нарушения. Овластяването на рисковите фактори, като хипертония, диабет или дислипидемия, трябва да се оптимизира според стандартните грижи.

Едновременна употреба с други лекарствени продукти

Апалутамид е мощен ензимен индуктор и може да доведе до загуба на ефикасност на много, често използвани лекарствени продукти (вж. точка 4.5). Поради това, когато се започва лечение с апалутамид, трябва да се извърши преглед на едновременно прилаганите лекарствени

продукти. Като цяло трябва да се избягва едновременно употреба на апалутамид с лекарствени продукти, които са чувствителни субстрати на много метаболизиращи ензими или транспортери (вж. точка 4.5), ако техният терапевтичен ефект е от голямо значение за пациента и ако корекция на дозата не може да се извърши лесно въз основа на проследяване на ефикасността или плазмените концентрации.

Едновременно приложение на апалутамид с варфарин и кумаринови антикоагуланти трябва да се избягва. Ако Erleada се прилага едновременно с антикоагулант, метаболизиран чрез CYP2C9 (като варфарин или аценокумарол), трябва да се извършва допълнително проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) (вж. точка 4.5).

Скорошно сърдечносъдово заболяване

Пациенти с клинично значимо сърдечносъдово заболяване през последните 6 месеца, включително тежка/нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт, симптоматична застойна сърдечна недостатъчност, артериални или венозни тромбоемболични събития (напр. белодробна емболия, мозъчносъдов инцидент, включително преходни исхемични атаки) или клинично значими камерни аритмии, са изключвани от клиничните проучвания. Поради това безопасността на апалутамид при тези пациенти не е установена. Ако се предписва Erleada, пациентите с клинично значимо сърдечносъдово заболяване трябва да се проследяват за рискови фактори, като напр. хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия или други кардиометаболитни нарушения (вж. точка 4.8). Ако е подходящо, след започване на Erleada, пациентите трябва да се лекуват според установените ръководства за лечение на тези заболявания.

Андроген-депривационната терапия може да удължи QT интервала

При пациенти с анамнеза или рискови фактори за удължаване на QT интервала и при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала (вж. точка 4.5), лекарите трябва да оценят съотношението полза/риск, включително потенциала за torsade de pointes, преди започване на Erleada.

Тежки кожни нежелани реакции (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

Постмаркетингови съобщения за SCARs, включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) и синдром на Stevens Johnson/токсична епидермална некролиза (SJS/TEN), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални (вж. точка 4.8) са наблюдавани, свързани с лечение с Erleada.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаци и симптоми, предполагащи DRESS или SJS/TEN. Ако се наблюдават тези симптоми, лечението с Erleada трябва да се преустанови незабавно и пациентите трябва да потърсят незабавна медицинска консултация.

Erleada никога повече не трябва да се подновява при пациенти, получили DRESS или SJS/TEN по някое време докато са приемали Erleada, и трябва да се обмисли алтернативно лечение.

Интерстициална белодробна болест (Interstitial Lung Disease, ILD)

Наблюдавани са случаи на ILD при пациенти, лекувани с апалутамид, включително летални случаи. В случай на остро начало и/или необяснимо влошаване на белодробните симптоми, лечението с апалутамид трябва да се прекъсне до по-нататъшно изследване на тези симптоми. Ако се диагностицира ILD, апалутамид трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение, ако е необходимо (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 240 mg (4 таблетки), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Елиминирането на апалутамид и образуването на неговия активен метаболит N-деметил апалутамид се медира от CYP2C8 и CYP3A4 в подобна степен в стационарно състояние. Не се очакват клинично значими промени в общата им експозиция в резултат на лекарствено взаимодействие с инхибитори или индуктори на CYP2C8 или CYP3A4. Апалутамид е индуктор на ензими и транспортери и може да доведе до повишено елиминиране на много, често използвани лекарствени продукти.

Потенциал на други лекарствени продукти за повлияване на експозицията на апалутамид

Лекарствени продукти, които инхибират CYP2C8

CYP2C8 играе роля при елиминирането на апалутамид и при образуването на неговия активен метаболит. В проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство C_{max} на апалутамид се понижава с 21%, а AUC се повишава с 68% след едновременно приложение на 240 mg единична доза апалутамид с гемфиброзил (силен инхибитор на CYP2C8). За активните съединения (сумата от апалутамид плюс активния метаболит, коригиран за мощност) C_{max} се понижава с 21%, а AUC се повишава с 45%. Не е необходимо начално коригиране на дозата, когато Erleada се прилага едновременно със силен инхибитор на CYP2C8 (напр. гемфиброзил, клопидогрел), трябва обаче да се обмисли намаляване на дозата на Erleada въз основа на поносимостта (вж. точка 4.2). Не се очаква леки или умерени инхибитори на CYP2C8 да повлияят експозицията на апалутамид.

Лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4

CYP3A4 играе роля при елиминирането на апалутамид и при образуването на неговия активен метаболит. В проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство C_{max} на апалутамид се понижава с 22%, а AUC е подобна след едновременно приложение на 240 mg единична доза Erleada с итраконазол (силен инхибитор на CYP3A4). За активните съединения (сумата от апалутамид плюс активния метаболит, коригиран за мощност) C_{max} се понижава с 22%, докато AUC пак остава подобна. Не е необходимо начално коригиране на дозата, когато Erleada се прилага едновременно със силен инхибитор на CYP3A4 (напр. кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), трябва обаче да се обмисли намаляване на дозата на Erleada въз основа на поносимостта (вж. точка 4.2). Не се очаква леки или умерени инхибитори на CYP3A4 да повлияят експозицията на апалутамид.

Лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 или CYP2C8

Ефектите на индукторите на CYP3A4 или CYP2C8 върху фармакокинетиката на апалутамид не са оценявани *in vivo*. Въз основа на резултатите от проучванията за взаимодействия от типа лекарство-лекарство със силен инхибитор на CYP3A4 или силен инхибитор на CYP2C8, с индуктори на CYP3A4 или CYP2C8, не се очакват клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на апалутамид и на активните части, поради това не е необходимо коригиране на дозата, когато Erleada се прилага едновременно с индуктори на CYP3A4 или CYP2C8.

Потенциал на апалутамид за повлияване на експозициите на други лекарствени продукти

Апалутамид е мощен ензимен индуктор и повишава синтеза на много ензими и транспортери; поради това се очаква взаимодействие с много, често употребявани лекарствени продукти, които са субстрати на ензими или транспортери. Намалението на плазмените концентрации

може да бъде значително и да доведе до загуба или намаляване на клиничния ефект. Съществува също риск от повишено образуване на активни метаболити.

Лекарство-метаболизиращи ензими

Проучвания *in vitro* показват, че апалутамид и N-деметил апалутамид са умерени до силни индуктори на CYP3A4 и CYP2B6, умерени инхибитори на CYP2B6 и CYP2C8 и слаби инхибитори на CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Апалутамид и N-деметил апалутамид не повлияват CYP1A2 и CYP2D6 в терапевтично значими концентрации. Ефектът на апалутамид върху субстрати на CYP2B6 не е оценяван *in vivo* и нетният ефект засега е неизвестен. Когато субстрати на CYP2B6 (напр. ефавиренц) се прилагат с Erleada, трябва да се проследява за нежелана реакция и да се извършва оценка за загуба на ефикасност на субстрата, като може да се наложи коригиране на дозата на субстрата, за да се поддържат оптимални плазмени концентрации.

При хора апалутамид е силен индуктор на CYP3A4 и CYP2C19 и слаб индуктор на CYP2C9. В проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство с използване на коктейлен подход, едновременното приложение на апалутамид с единични перорални дози чувствителни субстрати на CYP води до 92% намаление на AUC на мидазолам (субстрат на CYP3A4), 85% намаление на AUC на омепразол (субстрат на CYP2C19) и 46% намаление на AUC на S-варфарин (субстрат на CYP2C9). Апалутамид не предизвиква клинично значими промени в експозицията на субстрати на CYP2C8. Едновременната употреба на Erleada с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез CYP3A4 (напр. дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), CYP2C19 (напр. диазепам, омепразол) или CYP2C9 (напр. варфарин, фенитоин), може да доведе до по-ниска експозиция на тези лекарствени продукти. Препоръчва се заместване на тези лекарствени продукти, когато е възможно, или трябва да се извърши оценка на загубата на ефикасност при продължаване на приложението на лекарствения продукт. Ако се прилага с варфарин, INR трябва да се проследява по време на лечението с Erleada.

Индукцията на CYP3A4 от апалутамид предполага, че UDP-глюкуронил трансферазата (UGT) може също да се индуцира чрез активиране на ядрения прегнан X рецептор (PXR). Едновременното приложение на Erleada с лекарствени продукти, които са субстрати на UGT (напр. левотироксин, валпроева киселина) може да доведе до по-ниска експозиция на тези лекарствени продукти. Когато субстрати на UGT се прилагат едновременно с Erleada, трябва да се оценява загубата на ефикасност на субстрата, като може да се наложи коригиране на дозата на субстрата, за да се поддържат оптимални плазмени концентрации.

Лекарствени транспортери

Доказано е, че апалутамид е слаб индуктор на P-гликопротеина (P-gp), протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) и на транспортния полипептид на органични аниони 1B1 (OATP1B1) в клинични условия. Проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство с използване на коктейлен подход показва, че едновременното приложение на апалутамид с единични перорални дози чувствителни субстрати на транспортерите води до 30% понижаване на AUC на фексофенадин (субстрат на P-gp) и 41% понижаване на AUC на розувастатин (субстрат на BCRP/OATP1B1), но не повлиява C_{max} . Едновременната употреба на Erleada с лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp (напр. колхицин, дабигатран етексилат, дигоксин), BCRP или OATP1B1 (напр. лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид), може да доведе до по-ниска експозиция на тези лекарствени продукти. Когато субстрати на P-gp, BCRP или OATP1B1 се прилагат едновременно с Erleada, трябва да се оценява загубата на ефикасност на субстрата, като може да се наложи коригиране на дозата на субстрата за поддържане на оптимални плазмени концентрации.

Въз основа на данни *in vitro*, инхибиране на транспортера на органични катиони 2 (OCT2), транспортера на органични аниони 3 (OAT3) и транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE) от апалутамид и неговия N-деметил метаболит не може да се

изключи. Не е наблюдавано инхибиране *in vitro* на транспортера на органични аниони 1 (OAT1).

Аналог на GnRH

При пациенти с mHSPC, получаващи леупролид ацетат (аналог на GnRH), едновременно приложение с апалутамид няма видим ефект върху експозицията на леупролид в стационарно състояние.

Повлияване на резултати при лабораторно изследване

Установено е, че се получават резултати, отчитащи фалшиво повишени плазмени нива на дигоксин чрез хемилуминесцентен имунологичен анализ с микрочастици (hemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA) при пациенти, лекувани с апалутамид, независимо от това, дали са провеждали лечение с дигоксин. Затова резултатите за плазмените нива на дигоксин, получени чрез CMIA, трябва да се интерпретират с повишено внимание и да се потвърдят с друг вид изследване, преди да се предприемат каквито и да било действия по отношение на дозите дигоксин.

Лекарствени продукти, които удължават QT интервала

Тъй като андроген-депривационната терапия може да удължи QT интервала, едновременната употреба на Erleada с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT интервала, или с лекарствени продукти, които могат да индуцират torsade de pointes, като антиаритмични лекарствени продукти клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотици (напр. халоперидол) и др., трябва да се преценява внимателно (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Не е известно дали апалутамид или неговите метаболити присъстват в спермата. Erleada може да бъде вреден за развиващия се фетус. При пациентите, които имат сексуални взаимоотношения с партньорка с репродуктивен потенциал, трябва да се използва презерватив заедно с друг високоефективен контрацептивен метод по време на лечението и в продължение на 3 месеца след последната доза Erleada.

Бременност

Erleada е противопоказан при жени, които са бременни или могат да забременеят (вж. точка 4.3). Въз основа на едно проучване при животни по отношение на репродукцията и механизма му на действие, Erleada може да предизвика увреждане на фетуса и загуба на плода, когато се прилага по време на бременност. Липсват данни от употребата на Erleada при бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали апалутамид/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Erleada не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Въз основа на проучвания върху животни Erleada може да намали фертилитета при мъже с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Erleada не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Има обаче съобщения за гърчове при пациенти, приемащи Erleada. Пациентите трябва да са информирани за този риск по отношение на шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са умора (26%), кожен обрив (26% от всяка степен и 6% степен 3 или 4), хипертония (22%), горещи вълни (18%), артралгия (17%), диария (16%), падане (13%) и намалено тегло (13%). Другите важни нежелани реакции включват фрактури (11%), намален апетит (11%) и хипотиреоидизъм (8%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и/или от постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по категория по честота. Категориите по честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция и честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	чести: неутропения
	с неизвестна честота: агранулоцитоза
Нарушения на ендокринната система	чести: хипотиреоидизъм ^a
Нарушения на метаболизма и храненето	много чести: намален апетит
	чести: хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия
Нарушения на нервната система	чести: дисгеузия, исхемични мозъчносъдови нарушения ^b
	нечести: гърч ^b (вж. точка 4.4), синдром на неспокойните крака
Сърдечни нарушения	чести: исхемична болест на сърцето ^c
	с неизвестна честота: удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.5)
Съдови нарушения	много чести: горещи вълни, хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	с неизвестна честота: интерстициална белодробна болест ^d
Стомашно-чревни нарушения	много чести: диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	много чести: кожен обрив ^e
	чести: сърбеж, алопеция
	нечести: лихеноидна ерупция
	с неизвестна честота: лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ^f , синдром на Stevens Johnson/токсична

	епидермална некролиза (SJS/TEN) ^а
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	много чести: фрактура ^ж , артралгия
	чести: мускулен спазъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести: умора
Изследвания	много чести: намалено тегло
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	много чести: падане

^а Включва хипотиреозидизъм, повишен тиреоид-стимулиращ хормон в кръвта, понижен тироксин, автоимунен тиреоидит, понижен свободен тироксин, понижен трийодтиронин

^б Включва преходна исхемична атака, мозъчносъдов инцидент, мозъчносъдово нарушение, исхемичен инсулт, каротидна артериосклероза, стеноза на каротидна артерия, хемипареза, лакунарен инфаркт, лакунарен инсулт, тромботичен мозъчен инфаркт, съдова енцефалопатия, церебеларен инфаркт, церебрален инфаркт и мозъчна исхемия

^в Включва прехапване на езика

^г Включва стенокардия, нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт, остър миокарден инфаркт, запушване на коронарна артерия, стеноза на коронарна артерия, остър коронарен синдром, артериосклероза на коронарна артерия, отклонение при сърдечен стрес тест, повишен тропонин, миокардна исхемия

^д Вж. точка 4.4

^е Вж. „Кожен обрив“ в „Описание на избрани нежелани реакции“

^ж Включва фрактура на ребро, фрактура на лумбални прешлени, спинална компресионна фрактура, спинална фрактура, фрактура на стъпалото, фрактура на бедрото, фрактура на хумеруса, фрактура на торакални прешлени, фрактура на горен крайник, фрактура на сакрума, фрактура на дланта, фрактура на пубиса, фрактура на ацетабулума, фрактура на глезена, компресионна фрактура, фрактура на ребрен хрущял, фрактура на лицеви кости, фрактура на долен крайник, остеопоротична фрактура, фрактура на китката, авулзионна фрактура, фрактура на фибулата, фрактура на опашната кост, фрактура на таза, фрактура на радиуса, стернална фрактура, стресова фрактура, травматична фрактура, фрактура на цервикални прешлени, фрактура на феморалната шийка, фрактура на тибията. Вижте по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Кожен обрив

Кожният обрив, свързан с приложението на апалутамид, най-често се описва като макулозен или макуло-папулозен. Кожният обрив включва обрив, макуло-папулозен обрив, генерализиран обрив, уртикария, сърбящ обрив, макулозен обрив, конюнктивит, еритема мултиформе, папулозен обрив, кожна ексфолиация, генитален обрив, еритематозен обрив, стоматит, лекарствен обрив, разязвяване в устата, пустулозен обрив, мехури, папули, пемфигоид, ерозия на кожата, дерматит и везикулозен обрив. Нежелани реакции с кожен обрив се съобщават при 26% от пациентите, лекувани с апалутамид. Кожни обриви степен 3 (определени като покриващи > 30% от телесната повърхност [BSA]) се съобщават при лечение с апалутамид при 6% от пациентите.

Медианата на времето до поява на кожния обрив е 83 дни. При седемдесет и осем процента от пациентите медианата на времето до отзвучаване на обрива е 78 дни. Използваните лекарствени продукти включват локални кортикостероиди, перорални антихистамини, а 19% от пациентите получават системни кортикостероиди. Сред пациентите с кожен обрив приложението е прекъснато при 28%, а дозата е намалена при 14% (вж. точка 4.2). Кожният обрив рецидивира при 59% от пациентите с прекъсване на приложението. Кожният обрив води до преустановяване на лечението с апалутамид при 7% от пациентите, получили кожен обрив.

Падане и фрактури

В Проучване ARN-509-003 фрактура се съобщава при 11,7% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 6,5% от пациентите, лекувани с плацебо. Половината от пациентите имат падане до 7 дни преди събитието с фрактурата в двете групи на лечение. Падане се съобщават при 15,6% от пациентите, лекувани с апалутамид, спрямо 9,0% от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4).

Исхемична болест на сърцето и исхемични мозъчносъдови нарушения

В рандомизирано проучване (SPARTAN) при пациенти с nmCRPC исхемична болест на сърцето възниква при 4% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 3% от пациентите, лекувани с плацебо. В рандомизирано проучване (TITAN) при пациенти с mHSPC исхемична болест на сърцето възниква при 4% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 2% от пациентите, лекувани с плацебо. В проучванията SPARTAN и TITAN 6 пациенти (0,5%), лекувани с апалутамид, и 2 пациенти (0,2%), лекувани с плацебо, са починали от исхемична болест на сърцето (вж. точка 4.4).

В проучването SPARTAN при медиана на експозицията 32,9 месеца за апалутамид и 11,5 месеца за плацебо исхемични мозъчносъдови нарушения възникват при 4% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 1% от пациентите, лекувани с плацебо (вж. по-горе). В проучването TITAN исхемични мозъчносъдови нарушения възникват при подобен процент пациенти в групите с апалутамид (1,5%) и плацебо (1,5%). В проучванията SPARTAN и TITAN 2 пациенти (0,2%), лекувани с апалутамид, и нито един от пациентите на плацебо, са починали от исхемично мозъчносъдово нарушение (вж. точка 4.4).

Хипотиреоидизъм

Хипотиреоидизъм се съобщава при 8,1% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 2% от пациентите, лекувани с плацебо, въз основа на оценка на тиреоид-стимулиращия хормон (TSH) на всеки 4 месеца. Не са наблюдавани нежелани събития степен 3 или 4. Хипотиреоидизъм настъпва при 30% от пациентите, вече получавали заместителна терапия с тиреоидни хормони, в рамото с апалутамид и при 3% от пациентите в рамото с плацебо. Сред пациентите, които не са получавали заместителна терапия с тиреоидни хормони, хипотиреоидизъм възниква при 7% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 2% от пациентите, лекувани с плацебо. Трябва да се започне заместителна терапия с тиреоидни хормони или да се коригира дозата, когато е клинично показано (вж. точка 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма известен специфичен антидот при предозиране на апалутамид. В случай на предозиране приложението на Erleada трябва да бъде спряно и да започне прилагането на общо поддържащи мерки до намаляване или отзвучаване на клиничните прояви на токсичност. Нежелани реакции при предозиране все още не са наблюдавани, като се очаква тези реакции да бъдат подобни на нежеланите реакции, изброени в точка 4.8.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ендокринна терапия, антиандрогени, АТС код: L02BB05

Механизъм на действие

Апалутамид е перорално прилаган селективен инхибитор на андрогенните рецептори (АР), който се свързва директно с лиганд-свързващия домейн на АР. Апалутамид предотвратява ядрената транслокация на АР, инхибира свързването с ДНК, възпрепятства АР-медираната транскрипция и не действа като агонист на андрогенните рецептори. Лечението с апалутамид намалява пролиферацията на туморните клетки и повишава апоптозата, което води до мощно анти туморно действие. Главният метаболит N-деметил апалутамид притежава една трета от активността на апалутамид *in vitro*.

Намаляване на простатно-специфичен антиген (PSA)

Апалутамид 240 mg дневно в комбинация с ADT при пациенти с mHSPC (в проучване TITAN) намалява PSA до неоткриваеми нива ($<0,2$ ng/ml) по всяко време при 68% от пациентите в сравнение с 32% от пациентите, получаващи само ADT. Средното време до неоткриваем PSA за пациенти, получаващи апалутамид в комбинация с ADT, е 1,9 месеца. Апалутамид в комбинация с ADT води до $\geq 50\%$ намаление на PSA спрямо изходното ниво по всяко време при 90% от пациентите в сравнение с 55% от пациентите, получаващи само ADT.

Апалутамид 240 mg дневно в комбинация с ADT при пациенти с nmCRPC (в проучване SPARTAN) намалява PSA до неоткриваеми нива ($<0,2$ ng/ml) по всяко време при 38% от пациентите в сравнение с нито един пациент (0%), получаващ ADT самостоятелно. Медианата на времето до неоткриваем PSA за пациенти, получаващи апалутамид в комбинация с ADT, е 2,8 месеца. Апалутамид в комбинация с ADT води до $\geq 50\%$ намаление на PSA спрямо изходното ниво по всяко време при 90% от пациентите в сравнение с 2,2% от пациентите, получаващи само ADT.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на апалутамид 240 mg веднъж дневно върху QTc интервала е оценен в едно открито, неконтролирано, многоцентрово проучване по отношение на QT интервала, с едно рамо, при 45 пациенти с CRPC. В стационарно състояние максималната средна промяна на QTcF спрямо изходното ниво е 12,4 ms (90% горна граница на 2-странин CI: 16,0 ms). Анализът на експозиция-QT интервал показва зависимо от концентрацията удължаване на QTcF интервала за апалутамид и неговия активен метаболит.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на апалутамид са установени в две рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания фаза 3, Проучване ARN-509-003 (nmCRPC) и 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Метастатичен, чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (mHSPC)

TITAN е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многонационално, многоцентрово клинично изпитване, при което 1 052 пациенти с mHSPC са рандомизирани (1:1) да получават апалутамид перорално с доза 240 mg веднъж дневно (N = 525) или плацебо веднъж дневно (N=527). Всички пациенти трябва да имат поне една метастаза в костите при сканиране на костите с Technetium ^{99m}. Пациентите са изключени, ако мястото на метастазите е ограничено само до лимфните възли или са с висцерални метастази (напр. черен или бял дроб). Всички пациенти в клиничното изпитване TITAN получават едновременно аналог на GnRH или са имали предходна билатерална орхиектомия. Около 11% от пациентите са получавали предходно лечение с доцетаксел (максимално 6 цикъла, последна доза ≤ 2 месеца преди рандомизирането, като отговорът се поддържа преди рандомизирането). Критериите за изключване включват известни метастази в мозъка, предходно лечение с други антиандрогени от следващо поколение (напр. ензалутамид), инхибитори на CYP17 (напр. абиратерон ацетат),

имунотерапия (напр. сипулевцел-Т), радиофармацевтици или други лечения за рак на простатата, или анамнеза за гърчове или заболявания, които може да предразполагат към гърчове. Пациентите са стратифицирани по Gleason скор при диагностицирането, предишна употреба на доцетаксел и регион от света. Пациентите както с голям, така и с малък обем mHSPC са подходящи за проучването. Болестта с голям обем се дефинира като висцерални метастази и поне 1 костна лезия, или поне 4 костни лезии с поне 1 костна лезия извън гръбначния стълб или таза. Болестта с малък обем се дефинира като наличие на костна лезия(и), които не отговарят на определението за голям обем.

Следните демографски данни на пациентите и изходни характеристики на заболяването са балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 68 години (диапазон 43-94), като 23% от пациентите са на възраст 75 или повече години. Разпределението по раси е 68% от бялата раса, 22% азиатци и 2% чернокожи. Шестдесет и три процента (63%) от пациентите имат заболяване с голям обем, а 37% с малък обем. Шестнадесет процента (16%) от пациентите са имали предшестваща операция, лъчетерапия на простатата или и двете. Повечето от пациентите имат Gleason скор 7 или по-висок (92%). Шестдесет и осем процента (68%) от пациентите са получавали предшестващо лечение с антиандроген от първо поколение при неметастатично заболяване. Въпреки, че критериите за резистентност към кастрация не са определени в началото, 94% от пациентите демонстрират намаление на простатноспецифичния антиген (PSA) от започване на андроген-депривационна терапия (ADT) до първата доза апалутамид или плацебо. Всички пациенти с изключение на един в групата с плацебо имат скор на функционалния статус по Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG PS) 0 или 1 при включване в проучването. При пациентите, които са преустановили лечението в проучването (N=271 за плацебо и N=170 за Erleada), най-честата причина за преустановяване в двете рамена е прогресия на заболяването. По-голяма част (73%) от пациентите, лекувани с плацебо, получават последваща противоракова терапия в сравнение с пациентите, лекувани с Erleada (54%).

Основните показатели за ефикасност в проучването са обща преживяемост (OS) и преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS). Резултатите от ефикасността в TITAN са обобщени в таблица 2 и фигури 1 и 2.

Таблица 2: Резюме на резултатите за ефикасност – популация Intent-to-treat с mHSPC (TITAN)

Крайна точка	Erleada N=525	Плацебо N=527
Първична обща преживяемост^a		
Смъртни случаи (%)	83 (16%)	117 (22%)
Медиана, месеци (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Коефициент на риск (95% CI) ^б	0,671 (0,507; 0,890)	
p-стойност ^в	0,0053	
Актуализирана обща преживяемост^г		
Смъртни случаи (%)	170 (32%)	235 (45%)
Медиана, месеци (95% CI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Коефициент на риск (95% CI) ^б	0,651 (0,534; 0,793)	
p-стойност ^{в,д}	<0,0001	
Преживяемост без рентгенографска прогресия		
Прогресия на заболяването или смърт (%)	134 (26%)	231 (44%)
Медиана, месеци (95% CI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Коефициент на риск (95% CI) ^б	0,484 (0,391; 0,600)	
p-стойност ^в	<0,0001	

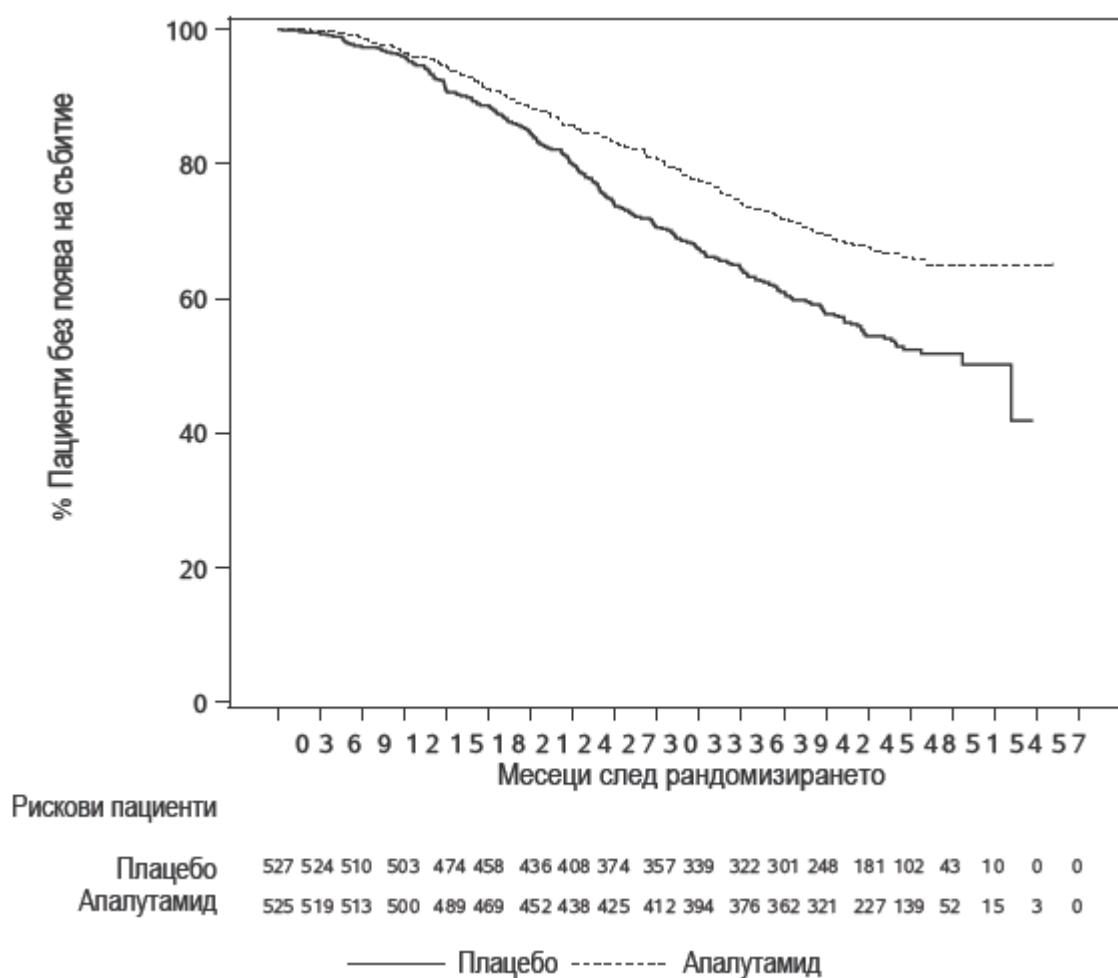
-
- ^a Това се основава на предварително определен междинен анализ с медиана на времето на проследяване 22 месеца.
- ^б Коефициентът на риск е получен от стратифициран модел за пропорционалност на риска. Коефициент на риск <1 е в полза на активното лечение.
- ^в р-стойността е получена от log-rank тест, стратифициран по Gleason скор при диагностицирането (≤ 7 спр. >7), Регион (СА/ЕС спр. Други държави) и предишна употреба на доцетаксел (Да спр. Не).
- ^г Медиана на времето на проследяване 44 месеца.
- ^д Тази р-стойност е номинална вместо да се използва за официално статистическо изследване.
- NE=не може да се определи

Статистически значимо подобрене на OS и rPFS се установява при пациенти, рандомизирани за получаване на Erleada, в сравнение с пациенти, рандомизирани за получаване на плацебо, при първичния анализ. Проведен е актуализиран анализ на OS по време на окончателния анализ в проучването, когато са наблюдавани 405 смъртни случая с медиана на проследяване 44 месеца. Резултатите от този актуализиран анализ съответстват на тези от предварително определения междинен анализ. Демонстрирано е подобрене на OS, въпреки че 39% от пациентите в рамото на плацебо преминават към получаване на Erleada при медиана на продължителност на лечението 15 месеца след кросовър към Erleada.

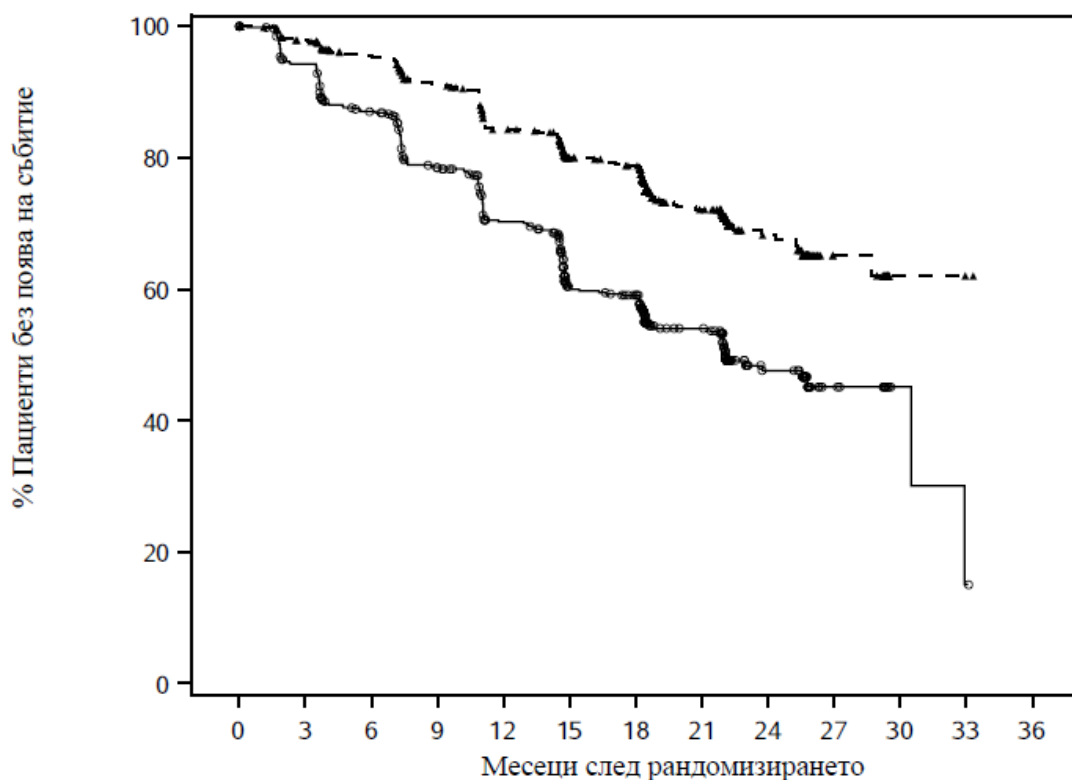
Съответно подобрене на rPFS е наблюдавано при подгрупите пациенти, включващи заболяване с голям или малък обем, наличие на метастази при диагностицирането (M0 или M1), предишна употреба на доцетаксел (да ли не), възраст (<65 , ≥ 65 или ≥ 75 години), изходна стойност на PSA над медианата (да или не) и брой на костните лезии (≤ 10 или >10).

Съответно подобрене на OS е наблюдавано в подгрупите пациенти, включващи заболяване с голям или малък обем, наличие на метастази при диагностицирането (M0 или M1) и Gleason скор при диагностицирането (≤ 7 спр. >7).

Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за актуализирана обща преживяемост (OS); популация Intent-to-treat с mHSPC (TITAN)



Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS); популация Intent-to-treat с mHSPC (TITAN)



Рискови пациенти

Плацебо	527	488	437	381	325	240	229	140	57	14	3	1	0
Апалутамид	525	498	469	434	389	326	315	194	89	21	2	1	0

—●— Плацебо —▲— Апалутамид

Лечението с Enleada статистически значимо забавя започването на цитотоксична химиотерапия (HR = 0,391, CI = 0,274; 0,558; $p < 0,0001$), което води до 61% намаление на риска за пациентите в рамото на лечение в сравнение с рамото с плацебо.

SPARTAN: Неметастатичен, резистентен на кастрация карцином на простатата (nmCRPC)

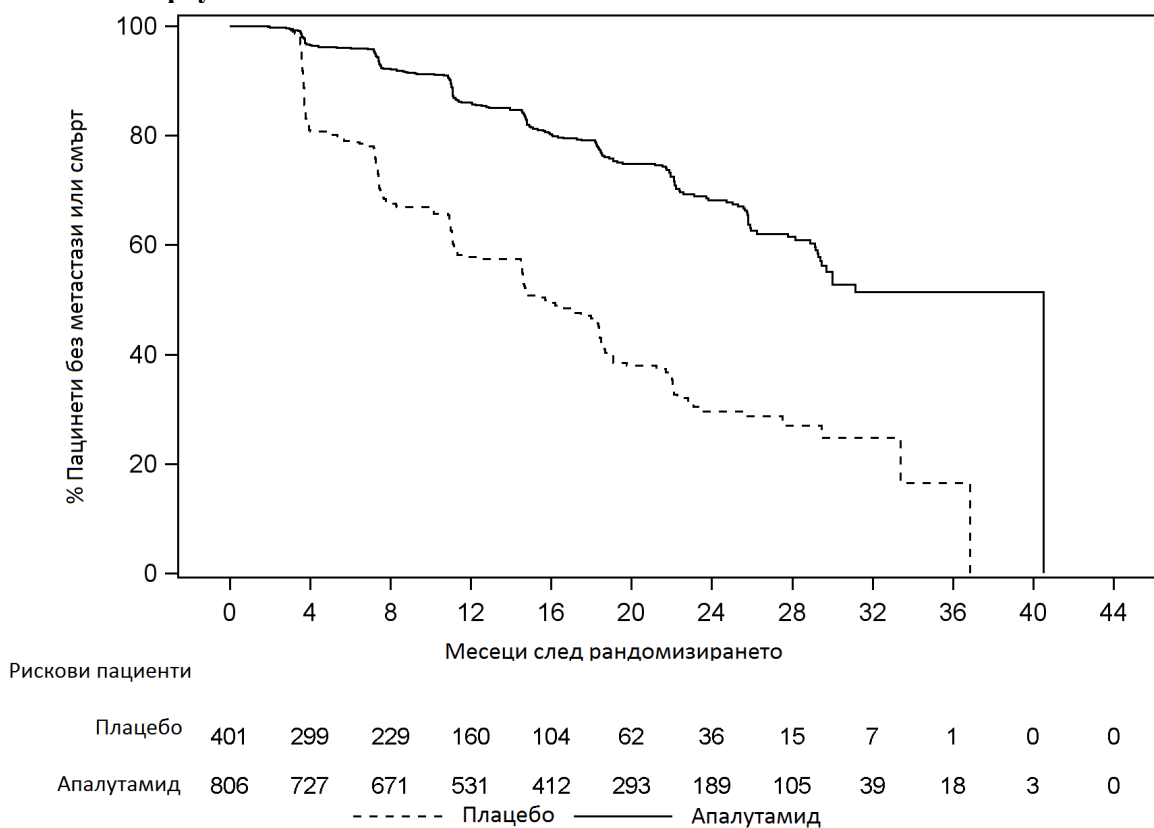
Общо 1 207 участници с NM CRPC са рандомизирани 2:1 да получават апалутамид перорално при доза 240 mg веднъж дневно в комбинация с андроген- депривационната терапия (ADT) (медикаментозна кастрация или предходна оперативна кастрация) или плацебо с ADT в многоцентрово, двойносляпо клинично проучване (Проучване ARN-509-003). Включените участници имат време на удвояване (PSADT) на простатноспецифичния антиген (PSA) ≤ 10 месеца, което се счита за висок риск от непосредствено развитие на метастатична болест и смърт, специфична за рак на простатата. Всички участници, които не са оперативно кастрирани, получават ADT непрекъснато по време на проучването. Резултатите от PSA са заслепени и не са използвани за преустановяване на лечението. Участниците, рандомизирани във всяко рамо, трябва да продължат лечението до прогресия на заболяването, определена от заслепен централен преглед на образните резултати (BICR), започване на ново лечение, неприемлива токсичност или оттегляне.

Следните демографски данни на пациентите и изходни характеристики на заболяването са балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 74 години (граница 48-97) и 26% от участниците са на възраст 80 или повече години. Разпределението по раси е 66% от бялата раса, 5,6% чернокожи, 12% азиатци и 0,2% други. Седемдесет и седем процента (77%) от участниците в двете рамена на лечение имат предшестваща операция или лъчетерапия на простатата. Повечето от участниците имат Gleason скор 7 или по-висок (81%). Петнадесет

процента (15%) от участниците имат тазови лимфни възли < 2 cm при включване в проучването. Седемдесет и три процента (73%) от участниците имат предшестващо лечение с антиандроген от първо поколение; 69% от участниците получават бикалутамид и 10% от участниците получават флутамид. Всички включени участници са с неметастирал тумор, доказано от заслепен централен преглед на образните резултати и имат скор за функционален статус по Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) 0 или 1 при включване в проучването.

Преживяемост без метастази (MFS) е първичната крайна точка, определена като времето от рандомизирането до времето на първите данни за далечни метастази в костите или меките тъкани, потвърдени от BICR, или смърт по всякаква причина, което настъпи първо. Лечението с Erleada значимо подобрява MFS. Erleada понижава относителния риск от далечни метастази или смърт със 70% в сравнение с плацебо (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Медианата на MFS за Erleada е 41 месеца и 16 месеца за плацебо (вж. Фигура 3). Съответстващо подобрение на MFS при Erleada е наблюдавано при всички предварително определени подгрупи, включително възраст, раса, регион на света, нодален статус, предхождащ брой хормонални терапии, PSA на изходно ниво, време за удвояване на PSA, статус по ECOG на изходно ниво и използване на средства за предпазване на костите.

Фигура 3: Криви по Kaplan-Meier за преживяемост без метастази (MFS) в Проучване ARN-509-003



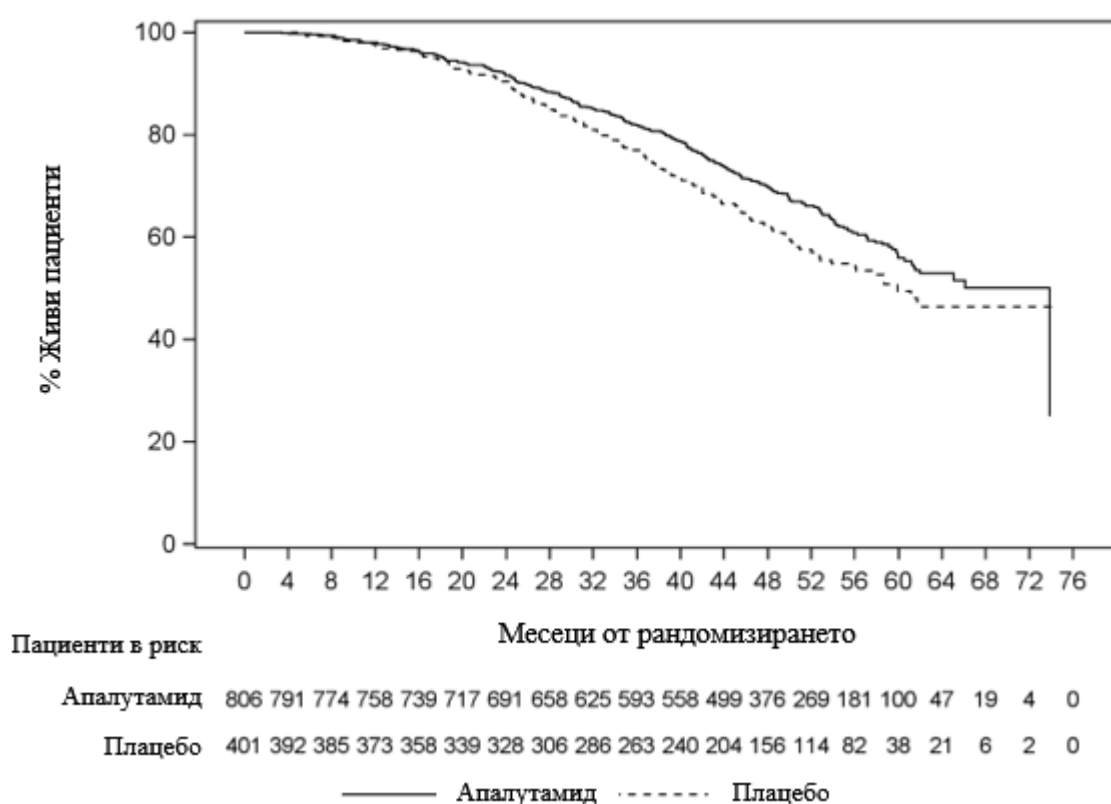
Като се вземат предвид всички данни, участниците, лекувани с Erleada и ADT, показват значимо подобрение в сравнение с пациентите, лекувани само с ADT, по отношение на следните вторични крайни точки: време до метастазиране (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), преживяемост без прогресия (PFS) (HR = 0,30; 95% CI: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$), време до симптоматична прогресия (HR = 0,57; 95% CI: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$), обща преживяемост (OS) (HR = 0,78; 95% CI: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) и време до началото на цитотоксична химиотерапия (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Времето до симптоматична прогресия е определено като времето от рандомизирането до появата на събитие, свързано с костите, болка/симптоми, налагащи започване на нова системна

противоракова терапия, или локорегионална туморна прогресия, налагаща облъчване/операция. Въпреки че общият брой на събитията е малък, разликата между двете рамена е достатъчно голяма, за достигането на статистическа значимост. Лечението с Erleada намалява риска от симптоматична прогресия с 43% в сравнение с плацебо (HR = 0,567; 95% CI: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Медианата на времето до симптоматична прогресия не е достигната в нито една от групите на лечение.

При медиана на времето на проследяване 52,0 месеца резултатите показват, че лечението с Erleada значимо намалява риска от смърт с 22% в сравнение с плацебо (HR = 0,784; 95% CI: 0,643; 0,956; 2-странно $p = 0,0161$). Медианата на OS е 73,9 месеца в рамото с Erleada и 59,9 месеца в рамото с плацебо. Предварително определената алфа граница ($p \leq 0,046$) е премината и е достигната статистическа значимост. Това подобрение е демонстрирано, въпреки че 19% от пациентите в рамото с плацебо получават Erleada като последваща терапия.

Фигура 4: Крива на Kaplan-Meier на общата преживяемост (OS) в проучване ARN-509-003 при окончателния анализ



Лечението с Erleada значимо намалява риска от започване на цитотоксична химиотерапия, с 37% в сравнение с плацебо (HR = 0,629; 95% CI: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$), което показва статистически значимо подобрение с Erleada спрямо плацебо. Медианата на времето до започване на цитотоксична химиотерапия не е достигната и в двете рамена на лечение.

PFS-2, определна като времето до смъртен изход или прогресия на заболяването според стойностите на PSA, рентгенографска или симптоматична прогресия по време на или след първата последваща терапия е по-продължителна при участниците, лекувани с Erleada, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо. Резултатите показват 44% намаление на риска от PFS-2 с Erleada спрямо плацебо (HR = 0,565; 95% CI: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Не са наблюдавани вредни ефекти по отношение на общото качество на живот, свързано със здравето, при добавяне на Erleada към ADT и се отбелязва малка, но не клинично значима разлика на промяната от изходното ниво в полза на Erleada при анализа на общия скор и

подскалите на функционалната оценка на терапията на рак на простатата (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FACT-P).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ertleada във всички подгрупи на педиатричната популация при авансирал рак на простатата. Вижте точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

След многократно приложение веднъж дневно, експозицията на апалутамид ($C_{\max}$ и площ под кривата концентрация-време [AUC]) се увеличава пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 30 до 480 mg. След приложение на 240 mg веднъж дневно, стационарно състояние на апалутамид се достига след 4 седмици и средният коефициент на кумулация е приблизително 5 пъти по-висок отколкото при единична доза. В стационарно състояние средните (CV%) стойности на $C_{\max}$ и AUC на апалутамид са съответно 6 $\mu\text{g/ml}$ (28%) и 100 $\mu\text{g.h/ml}$ (32%). Дневните флукутации на плазмената концентрация на апалутамид са ниски със средно съотношение пикова/най-ниска концентрация 1,63. След многократно приложение се наблюдава повишение на привидния клирънс (CL/F), което вероятно се дължи на индукция на собствения метаболизъм от апалутамид.

В стационарно състояние средните (CV%) стойности на $C_{\max}$ и AUC за главния активен метаболит N-деметил апалутамид са съответно 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18%) и 124 $\mu\text{g.h/ml}$ (19%). N-деметил апалутамид се характеризира с плато в кривата концентрация-време в стационарно състояние, със средно съотношение пикова/най-ниска концентрация 1,27. Средното съотношение (CV%) на AUC на метаболит/изходно съединение за N-деметил апалутамид след многократно приложение е около 1,3 (21%). Въз основа на системната експозиция, относителната активност и фармакокинетичните свойства, N-деметил апалутамид вероятно допринасят за клиничната активност на апалутамид.

Абсорбция

След перорално приложение медианата на времето до достигане на пикова плазмена концентрация ($t_{\max}$) е 2 часа (граница: 1 до 5 часа). Средната абсолютна перорална бионаличност е приблизително 100%, което показва, че апалутамид се абсорбира напълно след перорално приложение.

Приложението на апалутамид при здрави лица на гладно и с храна с високо съдържание на мазнини не води до клинично значими промени в $C_{\max}$ и AUC. Медианата на $t_{\max}$ се увеличава с около 2 часа при прием с храна (вж. точка 4.2).

Апалутамид не се йонизира при съответните физиологични pH условия, поради това не се очаква средства, понижаващи киселинността в стомаха (напр. инхибитори на протонната помпа, H_2 -блокери, антиациди) да повлияят разтворимостта и бионаличността на апалутамид.

Апалутамид и неговият N-деметил метаболит са субстрати на P-гр *in vitro*. Тъй като апалутамид се абсорбира напълно след перорално приложение, P-гр не ограничава абсорбцията на апалутамид и поради това не се очаква инхибирането или индукцията на P-гр да повлияе бионаличността на апалутамид.

Разпределение

Средният привиден обем на разпределение на апалутамид в стационарно състояние е около 276 l. Обемът на разпределение на апалутамид е по-голям от обема на общата вода в организма, което показва екстензивно екстраваскуларно разпределение.

Апалутамид и N-деметил апалутамид се свързват с плазмените протеини съответно в 96% и 95%, като се свързват предимно със серумния албумин независимо от концентрацията.

Биотрансформация

След еднократно перорално приложение на 240 mg ^{14}C -белязан апалутамид по-голямата част от ^{14}C -радиоактивност в плазмата се пада на апалутамид, активния метаболит N-деметил апалутамид и неактивния метаболит с карбоксилна киселина и представлява съответно 45%, 44% и 3% от общата ^{14}C -AUC.

Метаболизмът е основният път на елиминиране на апалутамид. Той се метаболизира предимно чрез CYP2C8 и CYP3A4 до N-деметил апалутамид. Апалутамид и N-деметил апалутамид се метаболизират по-нататък до неактивен метаболит с карбоксилна група, чрез карбоксилестераза. Участието на CYP2C8 и CYP3A4 в метаболизма на апалутамид се оценява на 58% и 13% след единична доза, но се очаква да се промени в стационарно състояние поради индукция на CYP3A4 от апалутамид след многократно приложение.

Елиминиране

Апалутамид, главно под формата на метаболити, се елиминира предимно с урината. След еднократно перорално приложение на изотопно маркиран апалутамид 89% от радиоактивността се открива до 70 дни след приложението: 65% се установяват в урината (1,2% от дозата като непроменен апалутамид и 2,7% като N-деметил апалутамид) и 24% се откриват във фекалиите (1,5% от дозата като непроменен апалутамид и 2% като N-деметил апалутамид).

Привидният перорален клирънс (CL/F) на апалутамид е 1,3 l/h след еднократно приложение и се повишава до 2,0 l/h в стационарно състояние след приложение веднъж дневно. Средният ефективен полуживот на апалутамид при пациенти е около 3 дни в стационарно състояние.

Данните *in vitro* показват, че апалутамид и неговият N-деметил метаболит не са субстрати на BCRP, OATP1B1 или OATP1B3.

Специални популации

Ефектите на бъбречно увреждане, чернодробно увреждане, възраст, раса и други неприсъщи фактори върху фармакокинетиката на апалутамид са обобщени по-долу.

Бъбречно увреждане

Не е провеждано специално проучване с апалутамид при бъбречно увреждане. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ с използване на данни от клинични проучвания при участници с резистентен на кастрация рак на простатата (CRPC) и здрави лица, не се наблюдава значима разлика в системната експозиция на апалутамид при участници със съществуващо леко до умерено бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR]) от 30 до 89 ml/min/1,73 m²; N=585) в сравнение с лица с нормална бъбречна функция на изходно ниво (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²; N=372). Потенциалният ефект на тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (eGFR $\leq$ 29 ml/min/1,73 m²) не е установен поради недостатъчно данни.

Чернодробно увреждане

Специално проучване при чернодробно увреждане сравнява системната експозиция на апалутамид и N-деметил апалутамид при лица със съществуващо на изходно ниво леко чернодробно увреждане (N=8, Child-Pugh клас A, среден скор = 5,3) или умерено чернодробно увреждане (N=8, Child-Pugh клас B, среден скор = 7,6) спрямо здрави контроли с нормална чернодробна функция (N=8). След единична перорална доза от 240 mg апалутамид средното геометрично съотношение (GMR) за AUC и C_{max} на апалутамид при лица с леко увреждане е

съответно 95% и 102%, а GMR за AUC и $C_{\max}$ на апалутамид при лица с умерено увреждане е съответно 113% и 104% в сравнение със здрави контроли.

Друго специално проучване при чернодробно увреждане сравнява системната експозиция на апалутамид и N-дезметил апалутамид при участници с тежка степен на чернодробно увреждане на изходно ниво (N=10, Child-Pugh клас C, среден скор = 10,9) спрямо здрави контроли с нормална чернодробна функция (N=8). След единична перорална доза от 120 mg или 240 mg апалутамид съответно при тежка степен на чернодробно увреждане или нормална чернодробна функция, нормализираното за дозата средно геометрично съотношение (GMR) за AUC и $C_{\max}$ на несвързания апалутамид при лица с тежка степен на увреждане е съответно 206% и 156% (вж. точка 4.2).

Етническа принадлежност и раса

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на апалутамид между бялата раса (от европейски или латиноамерикански произход; N=761), чернокожи (от африкански произход или афроамериканци; N=71), азиатци (различни от японци; N=58) и японци (N=58).

Възраст

Популационни фармакокинетични анализи показват, че възрастта (граници: 18 до 94 години) няма клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на апалутамид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Стандартния набор *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност на апалутамид дават отрицателни резултати.

Апалутамид не е канцерогенен в 6-месечно проуване при мъжка трансгенна мишка (Tg.rasH2) при дози до 30 mg/kg на ден, което е 1,2 и 0,5 пъти клиничната експозиция (AUC) при препоръчителна клинична доза 240 mg/ден съответно за апалутамид и N-десметил апалутамид.

В едно 2-годишно проучване за канцерогенност при мъжки плъхове Sprague-Dawley, апалутамид е прилаган чрез перорална сонда в дози 5, 15 и 50 mg/kg/дневно (съответно 0,2, 0,7 и 2,5 пъти AUC при пациенти (експозиция при хора при препоръчителната доза 240 mg)). Забелязани са неопластични находки, включително повишена честота на аденом и карцином на тестикуларните клетки на Leydig при дози по-големи или равни на 5 mg/kg/дневно, аденокарцином и фиброаденом на млечната жлеза при 15 mg/kg/дневно и 50 mg/kg/дневно, и фоликуларноклетъчен аденом на щитовидната жлеза при 50 mg/kg/дневно. Тези находки се считат за специфични за плъхове и следователно са с ограничено значение за хората.

Има вероятност лечението с апалутамид да увреди мъжкия фертилитет въз основа на находките при токсикологичните проучвания при многократно приложение, които съответстват на фармакологичното действие на апалутамид. В токсикологичните проучвания при многократно приложение при мъжки плъхове и кучета са наблюдавани атрофия, аспермия/хипоспермия, дегенерация и/или хиперплазия или хипертрофия на репродуктивната система, при дози, съответстващи на експозиции, приблизително равни на експозицията при хора въз основа на AUC.

В проучване за фертилитета при мъжки плъхове е наблюдавано намаление на концентрацията и подвижността на сперматозоидите, честотата на копулация и фертилитета (след чифтосване с нетретиран женски) заедно с намалено тегло на вторичните полови жлези и епидидима след 4-седмично приложение при дози, съответстващи на експозиции, приблизително равни на експозицията при хора въз основа на AUC. Ефектите при мъжките плъхове са обратими след 8 седмици от последното приложение на апалутамид.

В едно предварително проучване за токсичност върху ембриофеталното развитие при плъхове, апалутамид причинява токсичност за развитието, когато се прилага в перорални дози 25, 50 или 100 mg/kg/дневно през целия период на органогенезата (гестационни дни 6-20). Тези дози водят съответно до системна експозиция приблизително 2, 4 и 6 пъти експозицията при хора при доза 240 mg/ден въз основа на AUC. Тези находки включват женски, които не са бременни при доза 100 mg/kg/дневно и ембриофетална смърт (фетална резорбция) при дози ≥ 50 mg/kg/дневно, намалено фетално аногенитално разстояние и деформирана хипофизна жлеза (по-закръглена форма) при ≥ 25 mg/kg/дневно. Установени са също промени в скелета (неосифицирани фаланги, прекомерно късо гръдно-лумбално ребро(а) и/или аномалии на хиоида) при дози ≥ 25 mg/kg/дневно, без да има ефект върху средното тегло на фетуса.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Силициев диоксид, колоиден безводен
Кроскармелоза натрий
Хипромелозен ацетат сукцинат
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Микрокристална целулоза (силисифицирана)

Филмово покритие

Черен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Макрогол
Поли(винилов алкохол) (частично хидролизиран)
Талк
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от бял непрозрачен полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова (PP) защитена от деца запушалка. Всяка бутилка съдържа 120 филмирани таблетки и общо 6 g сушител силикагел.

Блистер от PVC-PCTFE фолио с алуминиево фолио, което се пробива чрез натискане, запечатан в защитена от деца опаковка тип „портфейл“.

- Всяка 28-дневна картонена опаковка съдържа 112 филмирани таблетки в 4 картонени опаковки тип „портфейл“ по 28 филмирани таблетки.

- Всяка 30-дневна картонена опаковка съдържа 120 филмирани таблетки в 5 картонени опаковки тип „портфейл“ по 24 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 януари 2019 г.
Дата на последно подновяване: 22 септември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 240 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 240 mg апалутамид (apalutamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Синкаво-сиви до сиви овални филмирани таблетки (с дължина 21 mm и ширина 10 mm), с вдлъбнато релефно означение "E240" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Erleada е показан за:

- лечение на неметастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата (nmCRPC) при възрастни мъже с висок риск от развитие на метастатична болест (вж. точка 5.1).
- лечение на метастатичен, чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (mHSPC) при възрастни мъже, в комбинация с андроген-депривационна терапия (androgen deprivation therapy, ADT) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с апалутамид трябва да бъде започнато и проследявано от лекар специалист с опит в лечението на рак на простатата.

Дозировка

Препоръчителната доза е 240 mg (една таблетка от 240 mg) като перорална единична дневна доза.

Медикаментозната кастрация с аналог на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRHа) трябва да продължи по време на лечението при пациенти, които не са оперативно кастрирани.

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме възможно най-скоро в същия ден с връщане към обичайния график на следващия ден. Не трябва да се приемат допълнителни таблетки, за да се компенсира пропуснатата доза.

Ако пациентът получи токсичност степен ≥ 3 или непоносима нежелана реакция, приложението трябва по-скоро да се отложи, отколкото да се преустанови трайно, до подобрение на симптомите до степен ≤ 1 или до първоначалната степен, след което лечението трябва да се поднови със същата или с намалена доза (180 mg или 120 mg), ако е необходимо. За най-честите нежелани реакции (вижте точка 4.8).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, тъй като апалутамид не е проучван при тази популация пациенти (вж. точка 5.2). Ако се започне лечение, пациентите трябва да се проследяват за нежеланите реакции, изброени в точка 4.8, и дозата да се намали според точка 4.2 Дозировка и начин на приложение.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh клас А и В) на изходно ниво.

За пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С) препоръчителната доза е 120 mg (две таблетки от 60 mg), прилагани перорално веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на апалутамид в педиатричната популация.

Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетката трябва да се гълта цяла, за да е сигурно, че ще се приеме цялата предписана доза. Таблетките не трябва да се разтрошават или разделят. Таблетката може да се приема със или без храна.

Прием на Erleada с негазирана напитка или мека храна

При пациентите, които не могат да гълтат цяла таблетка, Erleada може да се разтвори в негазирана вода и след това да се смеси с една от следните негазирани напитки или меки храни: портокалов сок, зелен чай, ябълково пюре, айрян или допълнително вода по следния начин:

1. Поставете цялата таблетка Erleada 240 mg в чаша. Не разтрошавайте и не разделяйте таблетката.
2. Добавете около 10 ml (2 чаени лъжички) негазирана вода, за да сте сигурни, че таблетката е изцяло потопена във вода.
3. Изчакайте 2 минути, докато таблетката се разпадне напълно, след което разбъркайте сместа.
4. Добавете по 30 ml (6 чаени лъжички или 2 супени лъжици) от една от следните негазирани напитки или меки храни: портокалов сок, зелен чай, ябълково пюре, айрян или допълнително вода и разбъркайте сместа.
5. Погълнете сместа незабавно.
Изплакнете чашата с достатъчно вода, за да сте сигурни, че е приета цялата доза, и я изпийте веднага.
6. Не оставяйте лекарствения продукт/хранителната смес за по-късна употреба.

Прилагане чрез назогастрална сонда за хранене

Таблетките Erleada 240 mg може да се прилагат и чрез назогастрална сонда за хранене (NG сонда) 8 FR или по-голяма по следния начин:

1. Поставете цялата таблетка Erleada от 240 mg в цилиндъра на спринцовка (използвайте спринцовка с обем най-малко 20 ml) и изтеглете 10 ml негазирана вода в спринцовката.
2. Изчакайте 10 минути и след това разклатете енергично, за да се диспергира напълно съдържимото.
3. Приложете незабавно през NG сонда за хранене.
4. Напълнете отново спринцовката с негазирана вода и приложете. Повтаряйте, докато в спринцовката или в сондата за хранене не остане никаква утайка от таблетката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Жени, които са бременни или могат да забременеят (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гърч

Erleada не се препоръчва при пациенти с анамнеза за гърчове или други предразполагащи фактори, включително, но без ограничение до подлежащо мозъчно увреждане, скорошен инсулт (в рамките на една година), първични мозъчни тумори или мозъчни метастази. Ако се развие гърч по време на лечение с Erleada, лечението трябва трайно да се преустанови. Рискът от гърч може да бъде повишен при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които понижават гърчовия праг.

В две рандомизирани проучвания (SPARTAN и TITAN) гърч възниква при 0,6% от пациентите, получаващи апалутамид, и при 0,2% от пациентите, лекувани с плацебо. В тези проучвания пациенти с анамнеза за гърч или фактори, предразполагащи към гърч, са изключвани.

Няма клиничен опит с повторно приложение на Erleada на пациенти, които са получили гърч.

Падане и фрактури

Падане и фрактури възникват при пациенти, получаващи апалутамид (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат оценени за риск от фрактури и падане преди започване на Erleada и да продължат да бъдат проследявани и лекувани според установените ръководства за лечение, като се има предвид прилагането на средства, насочени към костите.

Ишемична болест на сърцето и ишемични мозъчносъдови нарушения

При пациенти, лекувани с апалутамид, възникват ишемична болест на сърцето и ишемични мозъчносъдови нарушения, включително събития, водещи до смърт (вж. точка 4.8). Повечето пациенти са имали рискови фактори за сърдечни/мозъчносъдови нарушения. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на ишемична болест на сърцето и ишемични мозъчносъдови нарушения. Овластяването на рисковите фактори, като хипертония, диабет или дислипидемия, трябва да се оптимизира според стандартните грижи.

Едновременна употреба с други лекарствени продукти

Апалутамид е мощен ензимен индуктор и може да доведе до загуба на ефикасност на много, често използвани лекарствени продукти (вж. точка 4.5). Поради това, когато се започва лечение с апалутамид, трябва да се извърши преглед на едновременно прилаганите лекарствени

продукти. Като цяло трябва да се избягва едновременно употреба на апалутамид с лекарствени продукти, които са чувствителни субстрати на много метаболизиращи ензими или транспортери (вж. точка 4.5), ако техният терапевтичен ефект е от голямо значение за пациента и ако корекция на дозата не може да се извърши лесно въз основа на проследяване на ефикасността или плазмените концентрации.

Едновременно приложение на апалутамид с варфарин и кумаринови антикоагуланти трябва да се избягва. Ако Erleada се прилага едновременно с антикоагулант, метаболизиран чрез CYP2C9 (като варфарин или аценокумарол), трябва да се извършва допълнително проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) (вж. точка 4.5).

Скорошно сърдечносъдово заболяване

Пациенти с клинично значимо сърдечносъдово заболяване през последните 6 месеца, включително тежка/нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт, симптоматична застойна сърдечна недостатъчност, артериални или венозни тромбоемболични събития (напр. белодробна емболия, мозъчносъдов инцидент, включително преходни исхемични атаки) или клинично значими камерни аритмии, са изключвани от клиничните проучвания. Поради това безопасността на апалутамид при тези пациенти не е установена. Ако се предписва Erleada, пациентите с клинично значимо сърдечносъдово заболяване трябва да се проследяват за рискови фактори, като напр. хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия или други кардиометаболитни нарушения (вж. точка 4.8). Ако е подходящо, след започване на Erleada, пациентите трябва да се лекуват според установените ръководства за лечение на тези заболявания.

Андроген-депривационната терапия може да удължи QT интервала

При пациенти с анамнеза или рискови фактори за удължаване на QT интервала и при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала (вж. точка 4.5), лекарите трябва да оценят съотношението полза/риск, включително потенциала за torsade de pointes, преди започване на Erleada.

Тежки кожни нежелани реакции (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

Постмаркетингови съобщения за SCARs, включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) и синдром на Stevens Johnson/токсична епидермална некролиза (SJS/TEN), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални (вж. точка 4.8) са наблюдавани, свързани с лечение с Erleada.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаци и симптоми, предполагащи DRESS или SJS/TEN. Ако се наблюдават тези симптоми, лечението с Erleada трябва да се преустанови незабавно и пациентите трябва да потърсят незабавна медицинска консултация.

Erleada никога повече не трябва да се подновява при пациенти, получили DRESS или SJS/TEN по някое време докато са приемали Erleada, и трябва да се обмисли алтернативно лечение.

Интерстициална белодробна болест (Interstitial Lung Disease, ILD)

Наблюдавани са случаи на ILD при пациенти, лекувани с апалутамид, включително летални случаи. В случай на остро начало и/или необяснимо влошаване на белодробните симптоми, лечението с апалутамид трябва да се прекъсне до по-нататъшно изследване на тези симптоми. Ако се диагностицира ILD, апалутамид трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение, ако е необходимо (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 240 mg (1 таблетка), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Елиминирането на апалутамид и образуването на неговия активен метаболит N-деметил апалутамид се медира от CYP2C8 и CYP3A4 в подобна степен в стационарно състояние. Не се очакват клинично значими промени в общата им експозиция в резултат на лекарствено взаимодействие с инхибитори или индуктори на CYP2C8 или CYP3A4. Апалутамид е индуктор на ензими и транспортери и може да доведе до повишено елиминиране на много, често използвани лекарствени продукти.

Потенциал на други лекарствени продукти за повлияване на експозицията на апалутамид

Лекарствени продукти, които инхибират CYP2C8

CYP2C8 играе роля при елиминирането на апалутамид и при образуването на неговия активен метаболит. В проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство $C_{\max}$ на апалутамид се понижава с 21%, а AUC се повишава с 68% след едновременно приложение на 240 mg единична доза апалутамид с гемфиброзил (силен инхибитор на CYP2C8). За активните съединения (сумата от апалутамид плюс активния метаболит, коригиран за мощност) $C_{\max}$ се понижава с 21%, а AUC се повишава с 45%. Не е необходимо начално коригиране на дозата, когато Erleada се прилага едновременно със силен инхибитор на CYP2C8 (напр. гемфиброзил, клопидогрел), трябва обаче да се обмисли намаляване на дозата на Erleada въз основа на поносимостта (вж. точка 4.2). Не се очаква леки или умерени инхибитори на CYP2C8 да повлияят експозицията на апалутамид.

Лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4

CYP3A4 играе роля при елиминирането на апалутамид и при образуването на неговия активен метаболит. В проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство $C_{\max}$ на апалутамид се понижава с 22%, а AUC е подобна след едновременно приложение на 240 mg единична доза Erleada с итраконазол (силен инхибитор на CYP3A4). За активните съединения (сумата от апалутамид плюс активния метаболит, коригиран за мощност) $C_{\max}$ се понижава с 22%, докато AUC пак остава подобна. Не е необходимо начално коригиране на дозата, когато Erleada се прилага едновременно със силен инхибитор на CYP3A4 (напр. кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), трябва обаче да се обмисли намаляване на дозата на Erleada въз основа на поносимостта (вж. точка 4.2). Не се очаква леки или умерени инхибитори на CYP3A4 да повлияят експозицията на апалутамид.

Лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 или CYP2C8

Ефектите на индукторите на CYP3A4 или CYP2C8 върху фармакокинетиката на апалутамид не са оценявани *in vivo*. Въз основа на резултатите от проучванията за взаимодействия от типа лекарство-лекарство със силен инхибитор на CYP3A4 или силен инхибитор на CYP2C8, с индуктори на CYP3A4 или CYP2C8, не се очакват клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на апалутамид и на активните части, поради това не е необходимо коригиране на дозата, когато Erleada се прилага едновременно с индуктори на CYP3A4 или CYP2C8.

Потенциал на апалутамид за повлияване на експозициите на други лекарствени продукти

Апалутамид е мощен ензимен индуктор и повишава синтеза на много ензими и транспортери; поради това се очаква взаимодействие с много, често употребявани лекарствени продукти, които са субстрати на ензими или транспортери. Намалението на плазмените концентрации

може да бъде значително и да доведе до загуба или намаляване на клиничния ефект. Съществува също риск от повишено образуване на активни метаболити.

Лекарство-метаболизиращи ензими

Проучвания *in vitro* показват, че апалутамид и N-деметил апалутамид са умерени до силни индуктори на CYP3A4 и CYP2B6, умерени инхибитори на CYP2B6 и CYP2C8 и слаби инхибитори на CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Апалутамид и N-деметил апалутамид не повлияват CYP1A2 и CYP2D6 в терапевтично значими концентрации. Ефектът на апалутамид върху субстрати на CYP2B6 не е оценяван *in vivo* и нетният ефект засега е неизвестен. Когато субстрати на CYP2B6 (напр. ефавиренц) се прилагат с Erleada, трябва да се проследява за нежелана реакция и да се извършва оценка за загуба на ефикасност на субстрата, като може да се наложи коригиране на дозата на субстрата, за да се поддържат оптимални плазмени концентрации.

При хора апалутамид е силен индуктор на CYP3A4 и CYP2C19 и слаб индуктор на CYP2C9. В проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство с използване на коктейлен подход, едновременното приложение на апалутамид с единични перорални дози чувствителни субстрати на CYP води до 92% намаление на AUC на мидазолам (субстрат на CYP3A4), 85% намаление на AUC на омепразол (субстрат на CYP2C19) и 46% намаление на AUC на S-варфарин (субстрат на CYP2C9). Апалутамид не предизвиква клинично значими промени в експозицията на субстрати на CYP2C8. Едновременната употреба на Erleada с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез CYP3A4 (напр. дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), CYP2C19 (напр. диазепам, омепразол) или CYP2C9 (напр. варфарин, фенитоин), може да доведе до по-ниска експозиция на тези лекарствени продукти. Препоръчва се заместване на тези лекарствени продукти, когато е възможно, или трябва да се извърши оценка на загубата на ефикасност при продължаване на приложението на лекарствения продукт. Ако се прилага с варфарин, INR трябва да се проследява по време на лечението с Erleada.

Индукцията на CYP3A4 от апалутамид предполага, че UDP-глюкуронил трансферазата (UGT) може също да се индуцира чрез активиране на ядрения прегнан X рецептор (PXR). Едновременното приложение на Erleada с лекарствени продукти, които са субстрати на UGT (напр. левотироксин, валпроева киселина) може да доведе до по-ниска експозиция на тези лекарствени продукти. Когато субстрати на UGT се прилагат едновременно с Erleada, трябва да се оценява загубата на ефикасност на субстрата, като може да се наложи коригиране на дозата на субстрата, за да се поддържат оптимални плазмени концентрации.

Лекарствени транспортери

Доказано е, че апалутамид е слаб индуктор на P-гликопротеина (P-gp), протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) и на транспортния полипептид на органични аниони 1B1 (OATP1B1) в клинични условия. Проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство с използване на коктейлен подход показва, че едновременното приложение на апалутамид с единични перорални дози чувствителни субстрати на транспортерите води до 30% понижаване на AUC на фексофенадин (субстрат на P-gp) и 41% понижаване на AUC на розувастатин (субстрат на BCRP/OATP1B1), но не повлиява C_{max} . Едновременната употреба на Erleada с лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp (напр. колхицин, дабигатран етексилат, дигоксин), BCRP или OATP1B1 (напр. лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид), може да доведе до по-ниска експозиция на тези лекарствени продукти. Когато субстрати на P-gp, BCRP или OATP1B1 се прилагат едновременно с Erleada, трябва да се оценява загубата на ефикасност на субстрата, като може да се наложи коригиране на дозата на субстрата за поддържане на оптимални плазмени концентрации.

Въз основа на данни *in vitro*, инхибиране на транспортера на органични катиони 2 (OCT2), транспортера на органични аниони 3 (OAT3) и транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE) от апалутамид и неговия N-деметил метаболит не може да се

изключи. Не е наблюдавано инхибиране *in vitro* на транспортера на органични аниони 1 (OAT1).

Аналог на GnRH

При пациенти с mHSPC, получаващи леупролид ацетат (аналог на GnRH), едновременното приложение с апалутамид няма видим ефект върху експозицията на леупролид в стационарно състояние.

Повлияване на резултати при лабораторно изследване

Установено е, че се получават резултати, отчитащи фалшиво повишени плазмени нива на дигоксин чрез хемилуминесцентен имунологичен анализ с микрочастици (hemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA) при пациенти, лекувани с апалутамид, независимо от това, дали са провеждали лечение с дигоксин. Затова резултатите за плазмените нива на дигоксин, получени чрез CMIA, трябва да се интерпретират с повишено внимание и да се потвърдят с друг вид изследване, преди да се предприемат каквито и да било действия по отношение на дозите дигоксин.

Лекарствени продукти, които удължават QT интервала

Тъй като андроген-депривационната терапия може да удължи QT интервала, едновременната употреба на Erleada с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT интервала, или с лекарствени продукти, които могат да индуцират torsade de pointes, като антиаритмични лекарствени продукти клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотици (напр. халоперидол) и др., трябва да се преценява внимателно (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Не е известно дали апалутамид или неговите метаболити присъстват в спермата. Erleada може да бъде вреден за развиващия се фетус. При пациентите, които имат сексуални взаимоотношения с партньорка с репродуктивен потенциал, трябва да се използва презерватив заедно с друг високоефективен контрацептивен метод по време на лечението и в продължение на 3 месеца след последната доза Erleada.

Бременност

Erleada е противопоказан при жени, които са бременни или могат да забременеят (вж. точка 4.3). Въз основа на едно проучване при животни по отношение на репродукцията и механизма му на действие, Erleada може да предизвика увреждане на фетуса и загуба на плода, когато се прилага по време на бременност. Липсват данни от употребата на Erleada при бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали апалутамид/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Erleada не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Въз основа на проучвания върху животни Erleada може да намали фертилитета при мъже с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Erleada не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Има обаче съобщения за гърчове при пациенти, приемащи Erleada. Пациентите трябва да са информирани за този риск по отношение на шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са умора (26%), кожен обрив (26% от всяка степен и 6% степен 3 или 4), хипертония (22%), горещи вълни (18%), артралгия (17%), диария (16%), падане (13%) и намалено телло (13%). Другите важни нежелани реакции включват фрактури (11%), намален апетит (11%) и хипотиреоидизъм (8%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и/или от постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по категория по честота. Категориите по честота са дефинирани както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция и честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	чести: неутропения
	с неизвестна честота: агранулоцитоза
Нарушения на ендокринната система	чести: хипотиреоидизъм ^a
Нарушения на метаболизма и храненето	много чести: намален апетит
	чести: хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия
Нарушения на нервната система	чести: дисгеузия, исхемични мозъчносъдови нарушения ^b
	нечести: гърч ^b (вж. точка 4.4), синдром на неспокойните крака
Сърдечни нарушения	чести: исхемична болест на сърцето ^c
	с неизвестна честота: удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.5)
Съдови нарушения	много чести: горещи вълни, хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	с неизвестна честота: интерстициална белодробна болест ^d
Стомашно-чревни нарушения	много чести: диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	много чести: кожен обрив ^e
	чести: сърбеж, алопеция
	нечести: лихеноидна ерупция
	с неизвестна честота: лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ^d , синдром на Stevens Johnson/токсична епидермална некролиза (SJS/TEN) ^d

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	много чести: фрактура ^ж , артралгия
	чести: мускулен спазъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести: умора
Изследвания	много чести: намалено тегло
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	много чести: падане

- ^а Включва хипотиреоидизъм, повишен тиреоид-стимулиращ хормон в кръвта, понижен тироксин, автоимунен тиреоидит, понижен свободен тироксин, понижен трийодтиронин
- ^б Включва преходна исхемична атака, мозъчносъдов инцидент, мозъчносъдово нарушение, исхемичен инсулт, каротидна артериосклероза, стеноза на каротидна артерия, хемипареза, лакунарен инфаркт, лакунарен инсулт, тромботичен мозъчен инфаркт, съдова енцефалопатия, церебеларен инфаркт, церебрален инфаркт и мозъчна исхемия
- ^в Включва прехапване на езика
- ^г Включва стенокардия, нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт, остър миокарден инфаркт, запушване на коронарна артерия, стеноза на коронарна артерия, остър коронарен синдром, артериосклероза на коронарна артерия, отклонение при сърдечен стрес тест, повишен тропонин, миокардна исхемия
- ^д Вж. точка 4.4
- ^е Вж. „Кожен обрив“ в „Описание на избрани нежелани реакции“
- ^ж Включва фрактура на ребро, фрактура на лумбални прешлени, спинална компресионна фрактура, спинална фрактура, фрактура на стъпалото, фрактура на бедрото, фрактура на хумеруса, фрактура на торакални прешлени, фрактура на горен крайник, фрактура на сакрума, фрактура на дланта, фрактура на пубиса, фрактура на ацетабулума, фрактура на глезена, компресионна фрактура, фрактура на ребрен хрущял, фрактура на лицеви кости, фрактура на долен крайник, остеопоротична фрактура, фрактура на китката, авулсионна фрактура, фрактура на фибулата, фрактура на опасната кост, фрактура на таза, фрактура на радиуса, стернална фрактура, стресова фрактура, травматична фрактура, фрактура на цервикални прешлени, фрактура на феморалната шийка, фрактура на тибията. Вижте по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Кожен обрив

Кожният обрив, свързан с приложението на апалутамид, най-често се описва като макулозен или макуло-папулозен. Кожният обрив включва обрив, макуло-папулозен обрив, генерализиран обрив, уртикария, сърбящ обрив, макулозен обрив, конюнктивит, еритема мултиформе, папулозен обрив, кожна ексфолиация, генитален обрив, еритематозен обрив, стоматит, лекарствен обрив, разязвяване в устата, пустилозен обрив, мехури, папули, пемфигоид, ерозия на кожата, дерматит и везикулозен обрив. Нежелани реакции с кожен обрив се съобщават при 26% от пациентите, лекувани с апалутамид. Кожни обриви степен 3 (определени като покриващи > 30% от телесната повърхност [BSA]) се съобщават при лечение с апалутамид при 6% от пациентите.

Медианата на времето до поява на кожния обрив е 83 дни. При седемдесет и осем процента от пациентите медианата на времето до отзвучаване на обрива е 78 дни. Използваните лекарствени продукти включват локални кортикостероиди, перорални антихистамини, а 19% от пациентите получават системни кортикостероиди. Сред пациентите с кожен обрив приложението е прекъснато при 28%, а дозата е намалена при 14% (вж. точка 4.2). Кожният обрив рецидивира при 59% от пациентите с прекъсване на приложението. Кожният обрив води до преустановяване на лечението с апалутамид при 7% от пациентите, получили кожен обрив.

Падане и фрактури

В Проучване ARN-509-003 фрактура се съобщава при 11,7% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 6,5% от пациентите, лекувани с плацебо. Половината от пациентите имат падане до 7 дни преди събитието с фрактурата в двете групи на лечение. Падане се съобщават при 15,6% от пациентите, лекувани с апалутамид, спрямо 9,0% от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4).

Исхемична болест на сърцето и исхемични мозъчносъдови нарушения

В рандомизирано проучване (SPARTAN) при пациенти с nmCRPC исхемична болест на сърцето възниква при 4% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 3% от пациентите, лекувани с плацебо. В рандомизирано проучване (TITAN) при пациенти с mHSPC исхемична болест на сърцето възниква при 4% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 2% от пациентите, лекувани с плацебо. В проучванията SPARTAN и TITAN 6 пациенти (0,5%), лекувани с апалутамид, и 2 пациенти (0,2%), лекувани с плацебо, са починали от исхемична болест на сърцето (вж. точка 4.4).

В проучването SPARTAN при медиана на експозицията 32,9 месеца за апалутамид и 11,5 месеца за плацебо исхемични мозъчносъдови нарушения възникват при 4% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 1% от пациентите, лекувани с плацебо (вж. по-горе). В проучването TITAN исхемични мозъчносъдови нарушения възникват при подобен процент пациенти в групите с апалутамид (1,5%) и плацебо (1,5%). В проучванията SPARTAN и TITAN 2 пациенти (0,2%), лекувани с апалутамид, и нито един от пациентите на плацебо, са починали от исхемично мозъчносъдово нарушение (вж. точка 4.4).

Хипотиреоидизъм

Хипотиреоидизъм се съобщава при 8,1% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 2% от пациентите, лекувани с плацебо, въз основа на оценка на тиреоид-стимулиращия хормон (TSH) на всеки 4 месеца. Не са наблюдавани нежелани събития степен 3 или 4. Хипотиреоидизъм настъпва при 30% от пациентите, вече получавали заместителна терапия с тиреоидни хормони, в рамото с апалутамид и при 3% от пациентите в рамото с плацебо. Сред пациентите, които не са получавали заместителна терапия с тиреоидни хормони, хипотиреоидизъм възниква при 7% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 2% от пациентите, лекувани с плацебо. Трябва да се започне заместителна терапия с тиреоидни хормони или да се коригира дозата, когато е клинично показано (вж. точка 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма известен специфичен антидот при предозиране на апалутамид. В случай на предозиране приложението на Erleada трябва да бъде спряно и да започне прилагането на общо поддържащи мерки до намаляване или отзвучаване на клиничните прояви на токсичност. Нежелани реакции при предозиране все още не са наблюдавани, като се очаква тези реакции да бъдат подобни на нежеланите реакции, изброени в точка 4.8.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ендокринна терапия, антиандрогени, АТС код: L02BB05

Механизъм на действие

Апалутамид е перорално прилаган селективен инхибитор на андрогенните рецептори (AR), който се свързва директно с лиганд-свързващия домейн на AR. Апалутамид предотвратява

ядрената транслокация на AP, инхибира свързването с ДНК, възпрепятства AP-медираната транскрипция и не действа като агонист на андрогенните рецептори. Лечението с апалутамид намалява пролиферацията на туморните клетки и повишава апоптозата, което води до мощно антитуморно действие. Главният метаболит N-деметил апалутамид притежава една трета от активността на апалутамид *in vitro*.

Намаляване на простатно-специфичен антиген (PSA)

Апалутамид 240 mg дневно в комбинация с ADT при пациенти с mHSPC (в проучване TITAN) намалява PSA до неоткриваеми нива ($<0,2$ ng/ml) по всяко време при 68% от пациентите в сравнение с 32% от пациентите, получаващи само ADT. Средното време до неоткриваем PSA за пациенти, получаващи апалутамид в комбинация с ADT, е 1,9 месеца. Апалутамид в комбинация с ADT води до $\geq 50\%$ намаление на PSA спрямо изходното ниво по всяко време при 90% от пациентите в сравнение с 55% от пациентите, получаващи само ADT.

Апалутамид 240 mg дневно в комбинация с ADT при пациенти с nmCRPC (в проучване SPARTAN) намалява PSA до неоткриваеми нива ($<0,2$ ng/ml) по всяко време при 38% от пациентите в сравнение с нито един пациент (0%), получаващ ADT самостоятелно. Медианата на времето до неоткриваем PSA за пациенти, получаващи апалутамид в комбинация с ADT, е 2,8 месеца. Апалутамид в комбинация с ADT води до $\geq 50\%$ намаление на PSA спрямо изходното ниво по всяко време при 90% от пациентите в сравнение с 2,2% от пациентите, получаващи само ADT.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на апалутамид 240 mg веднъж дневно върху QTc интервала е оценен в едно открито, неконтролирано, многоцентрово проучване по отношение на QT интервала, с едно рамо, при 45 пациенти с CRPC. В стационарно състояние максималната средна промяна на QTcF спрямо изходното ниво е 12,4 ms (90% горна граница на 2-странин CI: 16,0 ms). Анализът на експозиция-QT интервал показва зависимо от концентрацията удължаване на QTcF интервала за апалутамид и неговия активен метаболит.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на апалутамид са установени в две рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания фаза 3, Проучване ARN-509-003 (nmCRPC) и 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Метастатичен, чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (mHSPC)

TITAN е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многонационално, многоцентрово клинично изпитване, при което 1 052 пациенти с mHSPC са рандомизирани (1:1) да получават апалутамид перорално с доза 240 mg веднъж дневно (N = 525) или плацебо веднъж дневно (N=527). Всички пациенти трябва да имат поне една метастаза в костите при сканиране на костите с Technetium ^{99m}. Пациентите са изключени, ако мястото на метастазите е ограничено само до лимфните възли или са с висцерални метастази (напр. черен или бял дроб). Всички пациенти в клиничното изпитване TITAN получават едновременно аналог на GnRH или са имали предходна билатерална орхиектомия. Около 11% от пациентите са получавали предходно лечение с доцетаксел (максимално 6 цикъла, последна доза ≤ 2 месеца преди рандомизирането, като отговорът се поддържа преди рандомизирането). Критериите за изключване включват известни метастази в мозъка, предходно лечение с други антиандрогени от следващо поколение (напр. ензалутамид), инхибитори на CYP17 (напр. абиратерон ацетат), имунотерапия (напр. сипулевцел-Т), радиофармацевтици или други лечения за рак на простатата, или анамнеза за гърчове или заболявания, които може да предразполагат към гърчове. Пациентите са стратифицирани по Gleason скор при диагностицирането, предишна употреба на доцетаксел и регион от света. Пациентите както с голям, така и с малък обем

mHSPC са подходящи за проучването. Болестта с голям обем се дефинира като висцерални метастази и поне 1 костна лезия, или поне 4 костни лезии с поне 1 костна лезия извън гръбначния стълб или таза. Болестта с малък обем се дефинира като наличие на костна лезия(и), които не отговарят на определението за голям обем.

Следните демографски данни на пациентите и изходни характеристики на заболяването са балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 68 години (диапазон 43-94), като 23% от пациентите са на възраст 75 или повече години. Разпределението по раси е 68% от бялата раса, 22% азиатци и 2% чернокожи. Шестдесет и три процента (63%) от пациентите имат заболяване с голям обем, а 37% с малък обем. Шестнадесет процента (16%) от пациентите са имали предшестваща операция, лъчетерапия на простатата или и двете. Повечето от пациентите имат Gleason скор 7 или по-висок (92%). Шестдесет и осем процента (68%) от пациентите са получавали предшестващо лечение с антиандроген от първо поколение при неметастатично заболяване. Въпреки, че критериите за резистентност към кастрация не са определени в началото, 94% от пациентите демонстрират намаление на простатноспецифичния антиген (PSA) от започване на андроген-депривационна терапия (ADT) до първата доза апалутамид или плацебо. Всички пациенти с изключение на един в групата с плацебо имат скор на функционалния статус по Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG PS) 0 или 1 при включване в проучването. При пациентите, които са преустановили лечението в проучването (N=271 за плацебо и N=170 за Erleada), най-честата причина за преустановяване в двете рамена е прогресия на заболяването. По-голяма част (73%) от пациентите, лекувани с плацебо, получават последваща противоракова терапия в сравнение с пациентите, лекувани с Erleada (54%).

Основните показатели за ефикасност в проучването са обща преживяемост (OS) и преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS). Резултатите от ефикасността в TITAN са обобщени в таблица 2 и фигури 1 и 2.

Таблица 2: Резюме на резултатите за ефикасност – популация Intent-to-treat с mHSPC (TITAN)

Крайна точка	Erleada N=525	Плацебо N=527
Първична обща преживяемост^a		
Смъртни случаи (%)	83 (16%)	117 (22%)
Медиана, месеци (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
p-стойност ^b	0,0053	
Актуализирана обща преживяемост^c		
Смъртни случаи (%)	170 (32%)	235 (45%)
Медиана, месеци (95% CI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
p-стойност ^{b,д}	<0,0001	
Преживяемост без рентгенографска прогресия		
Прогресия на заболяването или смърт (%)	134 (26%)	231 (44%)
Медиана, месеци (95% CI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
p-стойност ^b	<0,0001	

^a Това се основава на предварително определен междинен анализ с медиана на времето на проследяване 22 месеца.

^b Коефициентът на риск е получен от стратифициран модел за пропорционалност на риска. Коефициент на риск <1 е в полза на активното лечение.

^b p-стойността е получена от log-rank тест, стратифициран по Gleason скор при диагностицирането (≤ 7 спр. >7), Регион (СА/ЕС спр. Други държави) и предишна употреба на доцетаксел (Да спр. Не).

^г Медиана на времето на проследяване 44 месеца.

^д Тази p-стойност е номинална вместо да се използва за официално статистическо изследване.

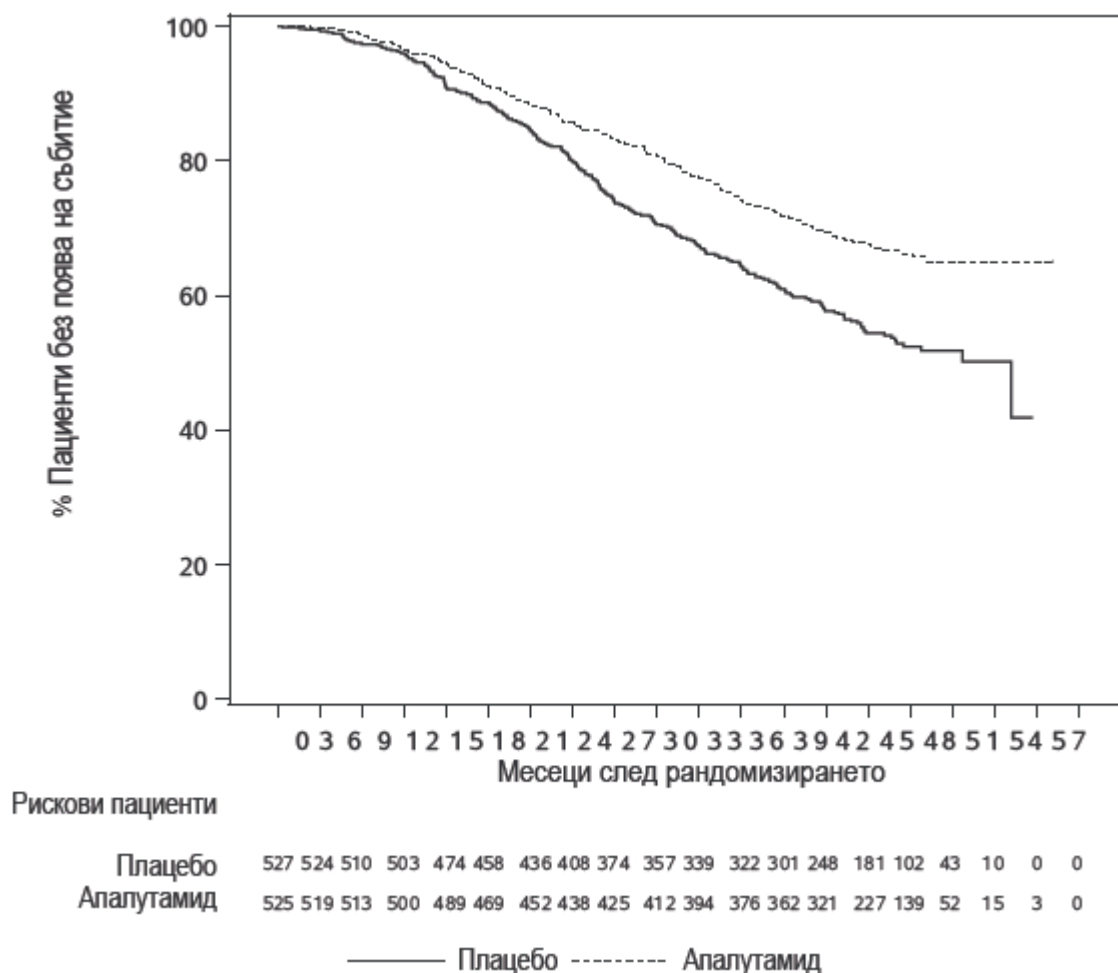
NE=не може да се определи

Статистически значимо подобрене на OS и rPFS се установява при пациенти, рандомизирани за получаване на Erleada, в сравнение с пациенти, рандомизирани за получаване на плацебо, при първичния анализ. Проведен е актуализиран анализ на OS по време на окончателния анализ в проучването, когато са наблюдавани 405 смъртни случая с медиана на проследяване 44 месеца. Резултатите от този актуализиран анализ съответстват на тези от предварително определения междинен анализ. Демонстрирано е подобрене на OS, въпреки че 39% от пациентите в рамото на плацебо преминават към получаване на Erleada при медиана на продължителност на лечението 15 месеца след кросовър към Erleada.

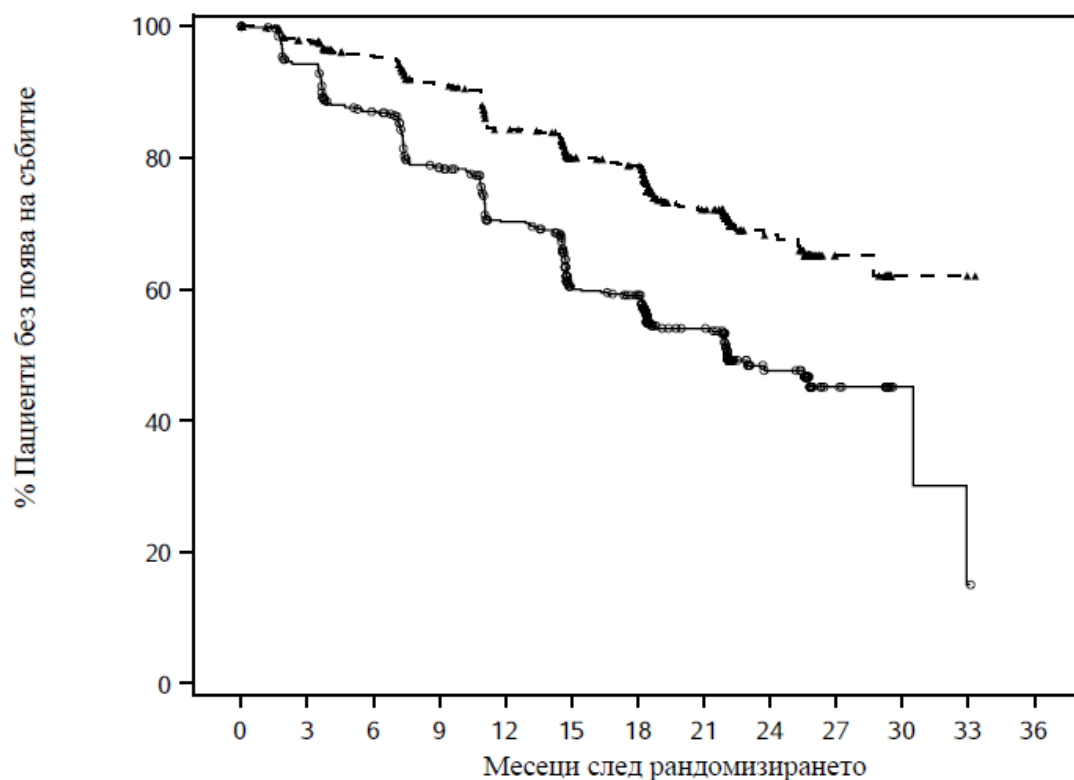
Съответно подобрене на rPFS е наблюдавано при подгрупите пациенти, включващи заболяване с голям или малък обем, наличие на метастази при диагностицирането (M0 или M1), предишна употреба на доцетаксел (да ли не), възраст (<65, ≥65 или ≥75 години), изходна стойност на PSA над медианата (да или не) и брой на костните лезии (≤10 или >10).

Съответно подобрене на OS е наблюдавано в подгрупите пациенти, включващи заболяване с голям или малък обем, наличие на метастази при диагностицирането (M0 или M1) и Gleason скор при диагностицирането (≤7 спр. >7).

Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за актуализирана обща преживяемост (OS); популация Intent-to-treat с mHSPC (TITAN)



Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS); популация Intent-to-treat с mHSPC (TITAN)



Рискови пациенти

Плацебо	527	488	437	381	325	240	229	140	57	14	3	1	0
Апалутамид	525	498	469	434	389	326	315	194	89	21	2	1	0

—●— Плацебо —▲— Апалутамид

Лечението с Ertacra статистически значимо забавя започването на цитотоксична химиотерапия (HR = 0,391, CI = 0,274; 0,558; $p < 0,0001$), което води до 61% намаление на риска за пациентите в рамото на лечение в сравнение с рамото с плацебо.

SPARTAN: Неметастатичен, резистентен на кастрация карцином на простатата (nmCRPC)

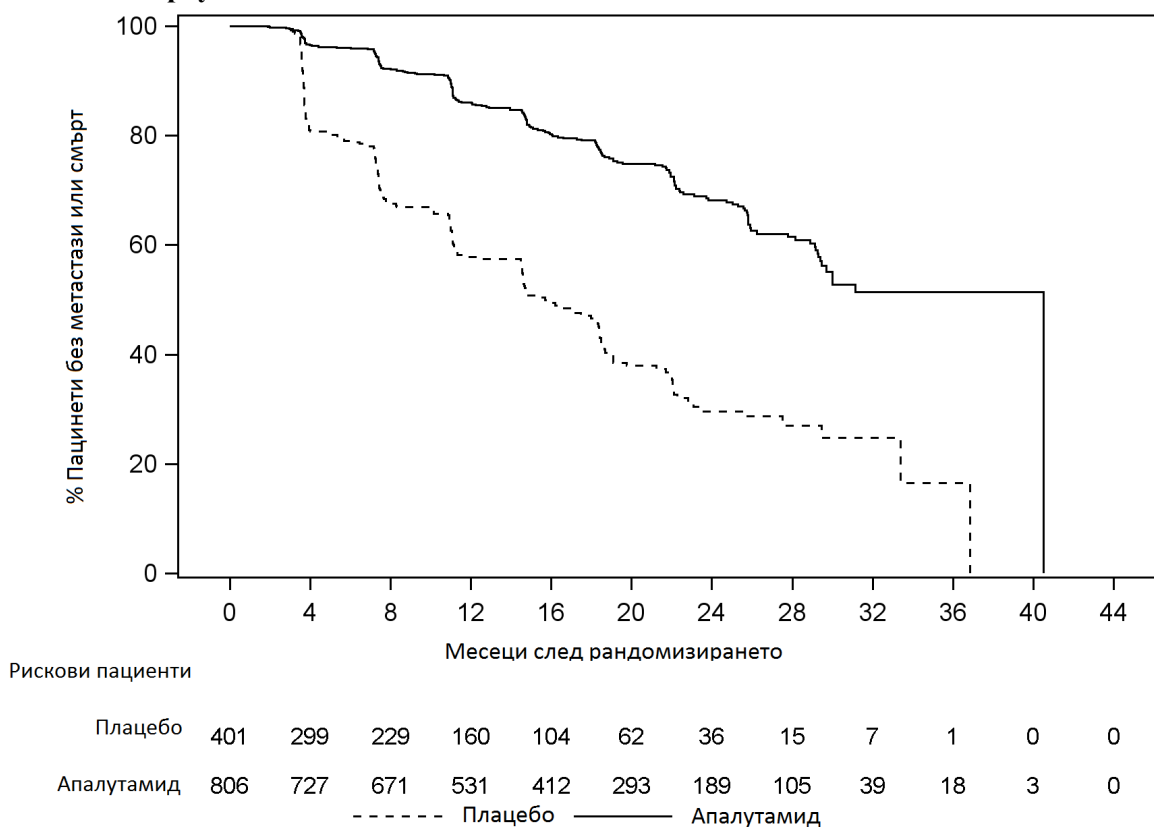
Общо 1 207 участници с NM CRPC са рандомизирани 2:1 да получават апалутамид перорално при доза 240 mg веднъж дневно в комбинация с андроген- депривационната терапия (ADT) (медикаментозна кастрация или предходна оперативна кастрация) или плацебо с ADT в многоцентрово, двойносляпо клинично проучване (Проучване ARN-509-003). Включените участници имат време на удвояване (PSADT) на простатноспецифичния антиген (PSA) ≤ 10 месеца, което се счита за висок риск от непосредствено развитие на метастатична болест и смърт, специфична за рак на простатата. Всички участници, които не са оперативно кастрирани, получават ADT непрекъснато по време на проучването. Резултатите от PSA са заслепени и не са използвани за преустановяване на лечението. Участниците, рандомизирани във всяко рамо, трябва да продължат лечението до прогресия на заболяването, определена от заслепен централен преглед на образните резултати (BICR), започване на ново лечение, неприемлива токсичност или оттегляне.

Следните демографски данни на пациентите и изходни характеристики на заболяването са балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 74 години (граница 48-97) и 26% от участниците са на възраст 80 или повече години. Разпределението по раси е 66% от бялата раса, 5,6% чернокожи, 12% азиатци и 0,2% други. Седемдесет и седем процента (77%) от участниците в двете рамена на лечение имат предшествваща операция или лъчетерапия на простатата. Повечето от участниците имат Gleason скор 7 или по-висок (81%). Петнадесет процента (15%) от участниците имат тазови лимфни възли < 2 cm при включване в

проучването. Седемдесет и три процента (73%) от участниците имат предшестващо лечение с антиандроген от първо поколение; 69% от участниците получават бикалутамид и 10% от участниците получават флутамид. Всички включени участници са с неметастирал тумор, доказано от заслепен централен преглед на образните резултати и имат скор за функционален статус по Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) 0 или 1 при включване в проучването.

Преживяемост без метастази (MFS) е първичната крайна точка, определена като времето от рандомизирането до времето на първите данни за далечни метастази в костите или меките тъкани, потвърдени от BICR, или смърт по всякаква причина, което настъпи първо. Лечението с Erleada значимо подобрява MFS. Erleada понижава относителния риск от далечни метастази или смърт със 70% в сравнение с плацебо (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Медианата на MFS за Erleada е 41 месеца и 16 месеца за плацебо (вж. Фигура 3). Съответстващо подобрение на MFS при Erleada е наблюдавано при всички предварително определени подгрупи, включително възраст, раса, регион на света, нодален статус, предхождащ брой хормонални терапии, PSA на изходно ниво, време за удвояване на PSA, статус по ECOG на изходно ниво и използване на средства за предпазване на костите.

Фигура 3: Криви по Kaplan-Meier за преживяемост без метастази (MFS) в Проучване ARN-509-003



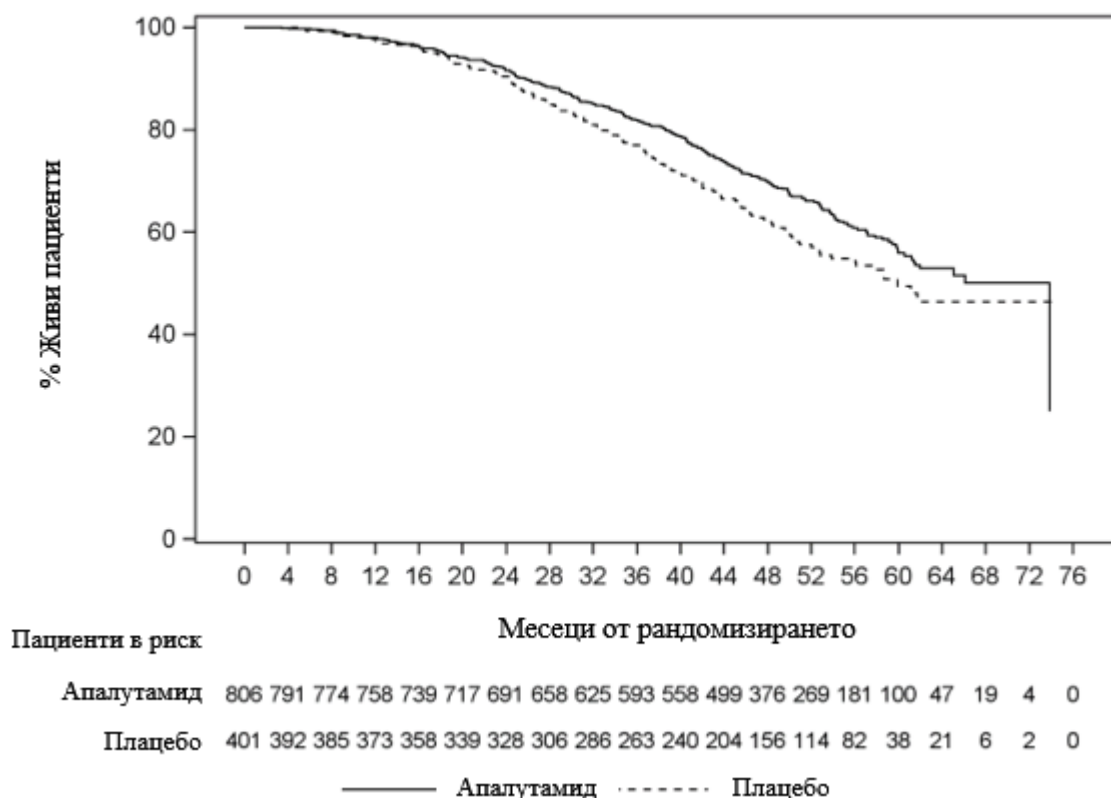
Като се вземат предвид всички данни, участниците, лекувани с Erleada и ADT, показват значимо подобрение в сравнение с пациентите, лекувани само с ADT, по отношение на следните вторични крайни точки: време до метастазиране (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), преживяемост без прогресия (PFS) (HR = 0,30; 95% CI: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$), време до симптоматична прогресия (HR = 0,57; 95% CI: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$), обща преживяемост (OS) (HR = 0,78; 95% CI: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) и време до началото на цитотоксична химиотерапия (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Времето до симптоматична прогресия е определено като времето от рандомизирането до появата на събитие, свързано с костите, болка/симптоми, налагащи започване на нова системна противоракова терапия, или локорегионална туморна прогресия, налагаща облъчване/операция.

Въпреки че общият брой на събитията е малък, разликата между двете рамена е достатъчно голяма, за достигането на статистическа значимост. Лечението с Erleada намалява риска от симптоматична прогресия с 43% в сравнение с плацебо (HR = 0,567; 95% CI: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Медианата на времето до симптоматична прогресия не е достигната в нито една от групите на лечение.

При медиана на времето на проследяване 52,0 месеца резултатите показват, че лечението с Erleada значимо намалява риска от смърт с 22% в сравнение с плацебо (HR = 0,784; 95% CI: 0,643; 0,956; 2-странно $p = 0,0161$). Медианата на OS е 73,9 месеца в рамото с Erleada и 59,9 месеца в рамото с плацебо. Предварително определената алфа граница ($p \leq 0,046$) е преминала и е достигната статистическа значимост. Това подобрение е демонстрирано, въпреки че 19% от пациентите в рамото с плацебо получават Erleada като последваща терапия.

Фигура 4: Крива на Kaplan-Meier на общата преживяемост (OS) в проучване ARN-509-003 при окончателния анализ



Лечението с Erleada значимо намалява риска от започване на цитотоксична химиотерапия, с 37% в сравнение с плацебо (HR = 0,629; 95% CI: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$), което показва статистически значимо подобрение с Erleada спрямо плацебо. Медианата на времето до започване на цитотоксична химиотерапия не е достигната и в двете рамена на лечение.

PFS-2, определна като времето до смъртен изход или прогресия на заболяването според стойностите на PSA, рентгенографска или симптоматична прогресия по време на или след първата последваща терапия е по-продължителна при участниците, лекувани с Erleada, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо. Резултатите показват 44% намаление на риска от PFS-2 с Erleada спрямо плацебо (HR = 0,565; 95% CI: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Не са наблюдавани вредни ефекти по отношение на общото качество на живот, свързано със здравето, при добавяне на Erleada към ADT и се отбелязва малка, но не клинично значима разлика на промяната от изходното ниво в полза на Erleada при анализа на общия скор и подskalите на функционалната оценка на терапията на рак на простатата (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FACT-P).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Erleada във всички подгрупи на педиатричната популация при авансирал рак на простатата. Вижте точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

След многократно приложение веднъж дневно, експозицията на апалутамид ($C_{\max}$ и площ под кривата концентрация-време [AUC]) се увеличава пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 30 до 480 mg. След приложение на 240 mg веднъж дневно, стационарно състояние на апалутамид се достига след 4 седмици и средният коефициент на кумулация е приблизително 5 пъти по-висок отколкото при единична доза. В стационарно състояние средните (CV%) стойности на $C_{\max}$ и AUC на апалутамид са съответно 6 $\mu\text{g/ml}$ (28%) и 100 $\mu\text{g.h/ml}$ (32%). Дневните флукутации на плазмената концентрация на апалутамид са ниски със средно съотношение пикова/най-ниска концентрация 1,63. След многократно приложение се наблюдава повишение на привидния клирънс (CL/F), което вероятно се дължи на индукция на собствения метаболизъм от апалутамид.

В стационарно състояние средните (CV%) стойности на $C_{\max}$ и AUC за главния активен метаболит N-деметил апалутамид са съответно 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18%) и 124 $\mu\text{g.h/ml}$ (19%). N-деметил апалутамид се характеризира с плато в кривата концентрация-време в стационарно състояние, със средно съотношение пикова/най-ниска концентрация 1,27. Средното съотношение (CV%) на AUC на метаболит/изходно съединение за N-деметил апалутамид след многократно приложение е около 1,3 (21%). Въз основа на системната експозиция, относителната активност и фармакокинетичните свойства, N-деметил апалутамид вероятно допринасят за клиничната активност на апалутамид.

Абсорбция

След перорално приложение медианата на времето до достигане на пикова плазмена концентрация ($t_{\max}$) е 2 часа (граница: 1 до 5 часа). Средната абсолютна перорална бионаличност е приблизително 100%, което показва, че апалутамид се абсорбира напълно след перорално приложение.

Приложението на апалутамид при здрави лица на гладно и с храна с високо съдържание на мазнини не води до клинично значими промени в $C_{\max}$ и AUC. Медианата на $t_{\max}$ се увеличава с около 2 часа при прием с храна (вж. точка 4.2).

Апалутамид не се йонизира при съответните физиологични pH условия, поради това не се очаква средства, понижаващи киселинността в стомаха (напр. инхибитори на протонната помпа, H_2 -блокери, антиациди) да повлияят разтворимостта и бионаличността на апалутамид.

Апалутамид и неговият N-деметил метаболит са субстрати на P-gp *in vitro*. Тъй като апалутамид се абсорбира напълно след перорално приложение, P-gp не ограничава абсорбцията на апалутамид и поради това не се очаква инхибирането или индукцията на P-gp да повлияе бионаличността на апалутамид.

Разпределение

Средният привиден обем на разпределение на апалутамид в стационарно състояние е около 276 l. Обемът на разпределение на апалутамид е по-голям от обема на общата вода в организма, което показва екстензивно екстраваскуларно разпределение.

Апалутамид и N-деметил апалутамид се свързват с плазмените протеини съответно в 96% и 95%, като се свързват предимно със серумния албумин независимо от концентрацията.

Биотрансформация

След еднократно перорално приложение на 240 mg ^{14}C -белязан апалутамид по-голямата част от ^{14}C -радиоактивност в плазмата се пада на апалутамид, активния метаболит N-деметил апалутамид и неактивния метаболит с карбоксилна киселина и представлява съответно 45%, 44% и 3% от общата ^{14}C -AUC.

Метаболизмът е основният път на елиминиране на апалутамид. Той се метаболизира предимно чрез CYP2C8 и CYP3A4 до N-деметил апалутамид. Апалутамид и N-деметил апалутамид се метаболизират по-нататък до неактивен метаболит с карбоксилна група, чрез карбоксилестераза. Участието на CYP2C8 и CYP3A4 в метаболизма на апалутамид се оценява на 58% и 13% след единична доза, но се очаква да се промени в стационарно състояние поради индукция на CYP3A4 от апалутамид след многократно приложение.

Елиминиране

Апалутамид, главно под формата на метаболити, се елиминира предимно с урината. След еднократно перорално приложение на изотопно маркиран апалутамид 89% от радиоактивността се открива до 70 дни след приложението: 65% се установяват в урината (1,2% от дозата като непроменен апалутамид и 2,7% като N-деметил апалутамид) и 24% се откриват във фекалиите (1,5% от дозата като непроменен апалутамид и 2% като N-деметил апалутамид).

Привидният перорален клирънс (CL/F) на апалутамид е 1,3 l/h след еднократно приложение и се повишава до 2,0 l/h в стационарно състояние след приложение веднъж дневно. Средният ефективен полуживот на апалутамид при пациенти е около 3 дни в стационарно състояние.

Данните *in vitro* показват, че апалутамид и неговият N-деметил метаболит не са субстрати на BCRP, OATP1B1 или OATP1B3.

Специални популации

Ефектите на бъбречно увреждане, чернодробно увреждане, възраст, раса и други неприсъщи фактори върху фармакокинетиката на апалутамид са обобщени по-долу.

Бъбречно увреждане

Не е провеждано специално проучване с апалутамид при бъбречно увреждане. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ с използване на данни от клинични проучвания при участници с резистентен на кастрация рак на простатата (CRPC) и здрави лица, не се наблюдава значима разлика в системната експозиция на апалутамид при участници със съществуващо леко до умерено бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR]) от 30 до 89 ml/min/1,73 m²; N=585) в сравнение с лица с нормална бъбречна функция на изходно ниво (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²; N=372). Потенциалният ефект на тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (eGFR $\leq$ 29 ml/min/1,73 m²) не е установен поради недостатъчно данни.

Чернодробно увреждане

Специално проучване при чернодробно увреждане сравнява системната експозиция на апалутамид и N-деметил апалутамид при лица със съществуващо на изходно ниво леко чернодробно увреждане (N=8, Child-Pugh клас A, среден скор = 5,3) или умерено чернодробно увреждане (N=8, Child-Pugh клас B, среден скор = 7,6) спрямо здрави контроли с нормална чернодробна функция (N=8). След единична перорална доза от 240 mg апалутамид средното геометрично съотношение (GMR) за AUC и C_{max} на апалутамид при лица с леко увреждане е съответно 95% и 102%, а GMR за AUC и C_{max} на апалутамид при лица с умерено увреждане е съответно 113% и 104% в сравнение със здрави контроли.

Друго специално проучване при чернодробно увреждане сравнява системната експозиция на апалутамид и N-дезметил апалутамид при участници с тежка степен на чернодробно увреждане на изходно ниво (N=10, Child-Pugh клас C, среден скор = 10,9) *спрямо* здрави контроли с нормална чернодробна функция (N=8). След единична перорална доза от 120 mg или 240 mg апалутамид съответно при тежка степен на чернодробно увреждане или нормална чернодробна функция, нормализираното за дозата средно геометрично съотношение (GMR) за AUC и C_{max} на несвързания апалутамид при лица с тежка степен на увреждане е съответно 206% и 156% (вж. точка 4.2).

Етническа принадлежност и раса

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на апалутамид между бялата раса (от европейски или латиноамерикански произход; N=761), чернокожи (от африкански произход или афроамериканци; N=71), азиатци (различни от японци; N=58) и японци (N=58).

Възраст

Популационни фармакокинетични анализи показват, че възрастта (граници: 18 до 94 години) няма клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на апалутамид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Стандартния набор *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност на апалутамид дават отрицателни резултати.

Апалутамид не е канцерогенен в 6-месечно проуване при мъжка трансгенна мишка (Tg.rasH2) при дози до 30 mg/kg на ден, което е 1,2 и 0,5 пъти клиничната експозиция (AUC) при препоръчителна клинична доза 240 mg/ден съответно за апалутамид и N-десметил апалутамид.

В едно 2-годишно проучване за канцерогенност при мъжки плъхове Sprague-Dawley, апалутамид е прилаган чрез перорална сонда в дози 5, 15 и 50 mg/kg/дневно (съответно 0,2, 0,7 и 2,5 пъти AUC при пациенти (експозиция при хора при препоръчителната доза 240 mg)). Забелязани са неопластични находки, включително повишена честота на аденом и карцином на тестикуларните клетки на Leydig при дози по-големи или равни на 5 mg/kg/дневно, аденокарцином и фиброаденом на млечната жлеза при 15 mg/kg/дневно и 50 mg/kg/дневно, и фоликуларноклетъчен аденом на щитовидната жлеза при 50 mg/kg/дневно. Тези находки се считат за специфични за плъхове и следователно са с ограничено значение за хората.

Има вероятност лечението с апалутамид да увреди мъжкия фертилитет въз основа на находките при токсикологичните проучвания при многократно приложение, които съответстват на фармакологичното действие на апалутамид. В токсикологичните проучвания при многократно приложение при мъжки плъхове и кучета са наблюдавани атрофия, аспермия/хипоспермия, дегенерация и/или хиперплазия или хипертрофия на репродуктивната система, при дози, съответстващи на експозиции, приблизително равни на експозицията при хора въз основа на AUC.

В проучване за фертилитета при мъжки плъхове е наблюдавано намаление на концентрацията и подвижността на сперматозоидите, честотата на копулация и фертилитета (след чифтосване с нетретиран женски) заедно с намалено тегло на вторичните полови жлези и епидидима след 4-седмично приложение при дози, съответстващи на експозиции, приблизително равни на експозицията при хора въз основа на AUC. Ефектите при мъжките плъхове са обратими след 8 седмици от последното приложение на апалутамид.

В едно предварително проучване за токсичност върху ембриофеталното развитие при плъхове, апалутамид причинява токсичност за развитието, когато се прилага в перорални дози 25, 50 или 100 mg/kg/дневно през целия период на органогенезата (гестационни дни 6-20). Тези дози водят

съответно до системна експозиция приблизително 2, 4 и 6 пъти експозицията при хора при доза 240 mg/ден въз основа на AUC. Тези находки включват женски, които не са бременни при доза 100 mg/kg/дневно и ембриофетална смърт (фетална резорбция) при дози ≥ 50 mg/kg/дневно, намалено фетално аногенитално разстояние и деформирана хипофизна жлеза (по-закръглена форма) при ≥ 25 mg/kg/дневно. Установени са също промени в скелета (неосифицирани фаланги, прекомерно късо гръдно-лумбално ребро(а) и/или аномалии на хиоида) при дози ≥ 25 mg/kg/дневно, без да има ефект върху средното тегло на фетуса.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Силициев диоксид, колоиден безводен
Кроскармелоза натрий
Хипромелозен ацетат сукцинат
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза (силифицирана)

Филмово покритие

Глицеролов монокаприлокапрат
Черен железен оксид (E172)
Поли винилов алкохол)
Талк
Титанов диоксид (E171)
Макрогол поли(винилов алкохол) присаден съполимер

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от бял полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова (PP) защитена от деца запушалка. Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки и общо 2 g сушител силикагел.

Блистер от прозрачно PVC-PTFE фолио с алуминиево фолио, което се пробива чрез натискане, запечатан в защитена от деца опаковка тип „портфейл“.

- Всяка 28-дневна картонена опаковка съдържа 28 филмирани таблетки в 2 картонени опаковки тип „портфейл“ по 14 филмирани таблетки.
- Всяка 30-дневна картонена опаковка съдържа 30 филмирани таблетки в 3 картонени опаковки тип „портфейл“ по 10 филмирани таблетки.
- Всяка 84-дневна картонена опаковка (3 x 28 дни) съдържа 84 филмирани таблетки в 6 картонени опаковки тип „портфейл“ по 14 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1342/004
EU/1/18/1342/005
EU/1/18/1342/006
EU/1/18/1342/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 януари 2019 г.
Дата на последно подновяване: 22 септември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100, Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 60 mg (БУТИЛКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 60 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
Не гълтайте и не изхвърляйте сушителя.
Перорално приложение



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1342/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 60 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 60 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 60 mg апалутамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

120 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1342/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 60 mg (28 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 60 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

112 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1342/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 60 mg (30 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 60 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1342/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 60 mg (28 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 60 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки в опаковка тип „портфейл“

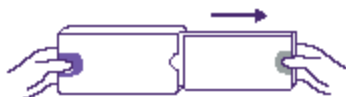
5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

(1) Натиснете и задръжте



(2) Изтеглете



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1342/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 60 mg (30 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 60 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

24 филмирани таблетки на опаковка тип „портфейл“

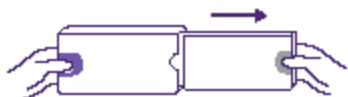
5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Гълтайте таблетките цели.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

(1) Натиснете и задръжте



(2) Изтеглете



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1342/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 60 mg (28 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 60 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

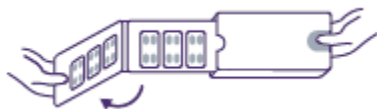
Партида:

5. ДРУГО

Сгънете, за да затворите



Разгънете, за да отворите



Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 60 mg (30 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 60 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

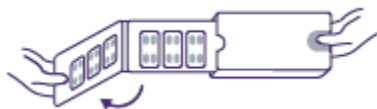
Партида:

5. ДРУГО

Сгънете, за да затворите



Разгънете, за да отворите



Попълнете дните от седмицата.

Начална дата:

Ден

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР 60 mg (12 броя) (Блистер, запечатан във вътрешна опаковка тип „портфейл“)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 60 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР 60 mg (16 броя) (Блистер, запечатан във вътрешна опаковка тип „портфейл“)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 60 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 240 mg (БУТИЛКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 240 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 240 mg апалутамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Една таблетка на ден
Гълтайте таблетката цяла.
Преди употреба прочетете листовката.
Не гълтайте и не изхвърляйте сушителя.
Перорално приложение



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1342/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 240 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 240 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 240 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 240 mg апалутамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Една таблетка на ден
Гълтайте таблетката цяла.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1342/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 240 mg (28 дни или 84 дни (3 x 28 дни))

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 240 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 240 mg апалутамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

84 филмирани таблетки (3 x 28 дни)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Една таблетка на ден
Гълтайте таблетката цяла.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1342/004: 28 таблетки
EU/1/18/1342/007: 84 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 240 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 240 mg (30 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 240 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 240 mg апалутамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Една таблетка на ден
Гълтайте таблетката цяла.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение



7. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

8. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1342/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 240 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 240 mg (28 дни или 84 дни (3 x 28 дни))

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 240 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 240 mg апалутамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки в опаковка тип „портфейл“

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Една таблетка на ден
Гълтайте таблетката цяла.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

(1) Натиснете и задръжте



(2) Изтеглете



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1342/004: 28 таблетки
EU/1/18/1342/007: 84 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 240 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА 240 mg (30 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 240 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 240 mg апалутамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки на опаковка тип „портфейл“

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Една таблетка на ден
Гълтайте таблетката цяла.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

(1) Натиснете и задръжте



(2) Изтеглете



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1342/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 240 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 240 mg (28 дни или 84 дни (3 x 28 дни))

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 240 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

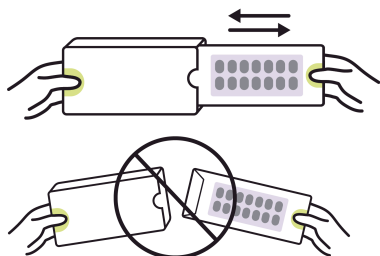
3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО



Начална дата: ____/____/____
Една таблетка на ден

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 240 mg (30 дни)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 240 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

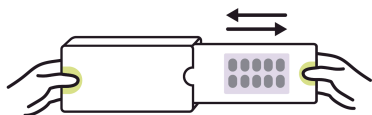
3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО



Начална дата: ____/____/____

Една таблетка на ден

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР 240 mg (14 броя) (Блистер, запечатан във вътрешна опаковка тип „портфейл“)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 240 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР 240 mg (10 броя) (Блистер, запечатан във вътрешна опаковка тип „портфейл“)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 240 mg филмирани таблетки
апалутамид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Erleada 60 mg филмирани таблетки апалутамид (apalutamide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Erleada и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Erleada
3. Как да приемате Erleada
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Erleada
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Erleada и за какво се използва

Какво представлява Erleada

Erleada е лекарство против рак, което съдържа активното вещество апалутамид.

За какво се използва Erleada

То се използва за лечение на възрастни мъже с рак на простатата, който:

- е метастазирал в други части на тялото и все още се повлиява от медикаментозно или хирургично лечение, което понижава тестостерона (наречен също чувствителен към хормонална терапия рак на простатата).
- не е метастазирал в други части на тялото и вече не се повлиява от медикаментозно или хирургично лечение, което понижава тестостерона (наречен също рак на простатата, резистентен на кастрация).

Как действа Erleada

Erleada действа като блокира активността на хормони, наречени андрогени (като тестостерон). Андрогените могат да предизвикат растеж на рака. Чрез блокиране на ефекта на андрогените апалутамид спира растежа и делението на клетките на рака на простатата.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Erleada

Не приемайте Erleada

- ако сте алергични към апалутамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте жена, която е бременна или може да забременее (вижте точката „Бременност и контрацепция“ по-долу за повече информация).

Не приемайте това лекарство, ако някое от горните условия се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство:

- ако някога сте имали припадъци или гърчове
- ако приемате някакви лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (като варфарин, аценокумарол)
- ако имате някакви заболявания на сърцето или кръвоносните съдове, включително проблеми със сърдечния ритъм (аритмия)
- ако някога сте имали обширен обрив, висока телесна температура и увеличени лимфни възли (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми или DRESS) или тежък обрив по кожата или белене на кожата, образуване на мехури и/или рани в устата (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза или SJS/TEN) след прием на Erleada или други свързани лекарства.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Падания и счупвания на кости

При пациенти, приемащи Erleada, са наблюдавани падания. Вземете допълнителни мерки, за да намалите риска от падане. При пациенти, приемащи това лекарство, са наблюдавани счупвания на кости.

Сърдечно заболяване, инсулт или мининсулт

По време на лечение с Erleada при някои пациенти е наблюдавано запушване на артериите в сърцето или в някоя част на мозъка, което може да доведе до смърт.

Вашият медицински специалист ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на проблеми със сърцето или с мозъка по време на лечението Ви с това лекарство.

Обадете се на Вашия медицински специалист или веднага отидете в най-близкото спешно отделение, ако получите:

- болка в гърдите или дискомфорт в покой или при физическо усилие или
- недостиг на въздух, или
- мускулна слабост/парализа на някоя част на тялото, или
- затруднен говор.

Ако приемате някакви лекарства, говорете с Вашия лекар или фармацевт, за да разберете дали те са свързани с повишен риск от гърчове, кръвене или сърдечно заболяване.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs)

Съобщавани са тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) или синдром на Стивънс-Джонсън (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN), свързани с лечението с Erleada. DRESS може да се прояви като обширен обрив, висока телесна температура и увеличени лимфни възли. SJS/TEN може да се появи първоначално като червеникави, подобни на мишена или кръгли петна по тялото, често с мехури в центъра. Също така могат да се появят язви в устата, гърлото, носа, половите органи и очите (червени и подути очи). Тези сериозни обриви по кожата често са предшествани от повишена температура и/или грипоподобни симптоми. Обривите могат да прогресират до широко разпространено белене на кожата и животозастрашаващи усложнения или да бъдат фатални.

Ако получите сериозен обрив или друг от тези кожни симптоми, спрете приема на това лекарство и се свържете с Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство. Вижте точка 4 „Сериозни нежелани реакции“ в началото на точка 4 за повече информация.

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест (неинфекционно възпаление в белите дробове, което може да доведе до трайно увреждане) са наблюдавани при пациенти, приемащи Erleada, включително смъртни случаи. Симптомите на интерстициална белодробна болест са кашлица и задух, понякога с повишена температура, които не са причинени от физическа активност. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите симптоми, които може да са признаци на интерстициална белодробна болест.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Ако дете или млад човек случайно приеме това лекарство:

- веднага трябва да отиде в болница
- трябва да носи тази листовка със себе си, за да я покаже на лекаря в спешния кабинет.

Други лекарства и Erleada

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага, защото Erleada може да повлияе действието на други лекарства. Също така някои други лекарства могат да повлияят действието на Erleada.

По-специално, кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства, които се използват за:

- понижаване на високите нива на масти в кръвта (като гемфиброзил)
- лечение на бактериални инфекции (като моксифлоксацин, кларитромицин)
- лечение на гъбични инфекции (като итраконазол, кетоконазол)
- лечение на ХИВ инфекция (като ритонавир, ефавиренц, дарунавир)
- лечение на тревожност (като мидазолам, диазепам)
- лечение на епилепсия (като фенитоин, валпроева киселина)
- лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (състояние, при което има твърде много киселина в стомаха) (като омепразол)
- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (като варфарин, клопидогрел, дабигатран етексилат)
- лечение на сенна хрема и алергии (като фексофенадин)
- понижаване на нивата на холестерола (като статини като розувастатин, симвастатин)
- лечение на сърдечни заболявания или понижават кръвното налягане (като дигоксин, фелодипин)
- лечение на проблеми със сърдечния ритъм (като хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- лечение на заболявания на щитовидната жлеза (като левотироксин)
- лечение на подагра (като колхицин)
- понижаване на кръвната захар (като репаглинид)
- лечение на рак (като лапатиниб, метотрексат)
- лечение на опиоидна зависимост или болка (като метадон)
- лечение на сериозни психични заболявания (като халоперидол)

Трябва да направите списък с имената на лекарствата, които приемате, и да го показвате на Вашия лекар или фармацевт, когато започвате ново лекарство. Кажете на Вашия лекар, че приемате Erleada, ако лекарят иска да започнете някакво ново лекарство. Може да се наложи промяна на дозата на Erleada или на някои други лекарства, които приемате.

Бременност и контрацепция - информация за мъже и жени

Информация за жени

- Erleada не трябва да се приема от жени, които са бременни, могат да забременеят или кърмят. Това лекарство може да увреди плода.

Информация за мъже – следвайте тази препоръка по време на лечение и в продължение на 3 месеца след спирането му

- Ако имате сексуални отношения с бременна жена – използвайте презерватив, за да предпазите плода.
- Ако имате сексуални отношения с жена, която може да забременее - използвайте презерватив и друг високоефективен метод на контрацепция.

Използвайте контрацепция по време на лечение и в продължение на 3 месеца след спирането му. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно контрацепцията.

Това лекарство може да намали мъжкия фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Erleada е малко вероятно да повлияе способността Ви за шофиране и работа с инструменти или с машини.

Нежеланите реакции на това лекарство включват гърчове. Ако сте изложени на по-висок риск от гърчове (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“), говорете с Вашия лекар.

Erleada съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 240 mg (4 таблетки), т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Erleada

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар може да Ви предпише и други лекарства, докато приемате Erleada.

Колко да приемате

Препоръчителната доза на това лекарство е 240 mg (четири таблетки от 60 mg) веднъж дневно.

Тежка степен на чернодробно заболяване

Ако имате тежка степен на чернодробно заболяване, препоръчителната доза на това лекарство е 120 mg (две таблетки по 60 mg) веднъж дневно.

Прием на Erleada

- Приемайте това лекарство през устата.
- Може да приемате това лекарство с храна или между храненията.
- Гълтайте всяка таблетка цяла, за да сте сигурни, че е приета цялата доза. Не разтрошавайте и не разделяйте таблетките.

Ако не можете да глътнете таблетките цели

- Ако не можете да глътнете лекарството в този вид, можете:
 - **Да смесите таблетките с една от следните негазирани напитки или меки храни: портокалов сок, зелен чай, ябълково пюре, айрян или допълнително вода по следния начин:**
 - Поставете цялата предписана доза Erleada в чаша. Не разтрошавайте и не разделяйте таблетките.
 - Добавете около 20 ml (4 часени лъжички) негазирана вода, за да сте сигурни, че таблетките са изцяло потопени във вода.
 - Изчакайте 2 минути, докато таблетките се разпаднат напълно, след което разбъркайте сместа.

- Добавете 30 ml (6 чаени лъжички или 2 супени лъжици) от една от следните негазирани напитки или меки храни: портокалов сок, зелен чай, ябълково пюре, айрян или допълнително вода и разбъркайте сместа.
- Погълнете сместа незабавно.
- Изплакнете чашата с достатъчно вода, за да сте сигурни, че е приета цялата доза, и я изпийте веднага.
- Не оставяйте лекарствената/хранителната смес за по-късна употреба.
- **Сонда за хранене:** Това лекарство може да се дава и чрез някои сонди за хранене. Попитайте Вашия медицински специалист за конкретни инструкции как правилно да приемате таблетката през сонда за хранене.

Ако сте приели повече от необходимата доза Erleada

Ако сте приели повече от необходимата доза, спрете приема на това лекарство и се свържете с Вашия лекар. Може да сте изложени на повишен риск от нежелани реакции.

Ако сте пропуснали да приемете Erleada

- Ако сте пропуснали да приемете това лекарство, приемете обичайната си доза, веднага след като си спомните в същия ден.
- Ако сте пропуснали да приемете това лекарство през целия ден - приемете обичайната си доза на следващия ден.
- Ако сте пропуснали да приемете това лекарство за повече от един ден - говорете веднага с Вашия лекар.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате забравената доза.

Ако сте спрели приема на Erleada

Не спирайте приема на това лекарство, без първо да попитате Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Спрете приема на Erleada и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:

- обширен обрив, висока телесна температура и увеличени лимфни възли (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми или DRESS)
- червеникави плоски, подобни на мишена или кръгли петна по тялото, често с мехури в центъра, лющене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите. Тези сериозни кожни обриви могат да бъдат предшествани от треска и грипоподобни симптоми (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза).

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – Вашият лекар може да спре лечението:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- падания или фрактури (счупване на кости). Вашият лекар може да Ви наблюдава внимателно, ако сте изложени на риск от фрактури.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- сърдечно заболяване, инсулт или миниинсулт. Вашият медицински специалист ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на проблеми със сърцето или с мозъка по време на лечението Ви. Обадете се на Вашия медицински специалист или веднага отидете в най-близкото спешно отделение, ако по време на лечението си с Erleada получите болка в

гърдите или дискомфорт в покой или при физическо усилие, недостиг на въздух или ако получите мускулна слабост/парализа на някоя част на тялото или затруднен говор.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- припадък или гърч. Вашият лекар ще спре това лекарство, ако имате гърч по време на лечението.
- синдром на неспокойните крака (позиви за движение на краката за спиране на болезнени или странни усещания, често възникващи през нощта).

С неизвестна честота: честотата не може да бъде оценена от наличните данни

- кашлица и задух, вероятно придружени от повишена температура, които не са причинени от физическа активност (възпаление в белите дробове, известно като интерстициална белодробна болест).

Кажете на Вашия лекар веднага, ако забележите някоя от сериозните нежелани реакции по-горе.

Нежеланите реакции включват

Кажете на Вашия лекар веднага, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- чувство на силна умора
- ставна болка
- кожен обрив
- намален апетит
- високо кръвно налягане
- горещи вълни
- диария
- счупени кости
- падания
- загуба на тегло.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- мускулни спазми
- сърбеж
- косопад
- промяна на вкуса
- изследвания на кръвта, показващи високо ниво на холестерол в кръвта
- изследвания на кръвта, показващи високо ниво на вид масти, наречени „триглицериди“ в кръвта
- сърдечно заболяване
- инсулт или мини инсулт, причинен от намален приток на кръв към част от мозъка
- намалена функция на щитовидната жлеза, което може да Ви накара да се чувствате по-уморени и трудно да започвате деня сутрин, а кръвните изследвания може също да показват понижена активност на щитовидната жлеза
- много ниско ниво на вид бели кръвни клетки, което може да Ви направи по-податливи на инфекции (неутропения).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- гърчове
- обрив по кожата или лигавиците (лихеноидна ерупция).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- отклонения в ЕКГ (електрокардиограма)

- обширен обрив, висока телесна температура и увеличени лимфни възли (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми или DRESS)
- червеникави плоски, подобни на мишена или кръгли петна по тялото, често с мехури в центъра, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, които могат да бъдат предшествани от треска и грипоподобни симптоми. Тези сериозни обриви по кожата могат да бъдат потенциално животозастрашаващи (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза)
- много ниско ниво на бели кръвни клетки, което може да Ви направи по-податливи на инфекции (агранулоцитоза).

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от нежеланите реакции, изброени по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Erleada

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката (фолиото на блистера, вътрешната опаковка тип „портфейл“, външната опаковка тип „портфейл“, бутилката и картонената опаковка) след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Erleada

- Активното вещество е апалутамид. Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид.
- Другите съставки на ядрото на таблетката са колоиден безводен силициев диоксид, кроскармелоза натрий, хипромелозен ацетат сукцинат, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза и силифицирана микрокристална целулоза. Филмовото покритие съдържа черен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), макрогол, поливинилов алкохол (частично хидролизиран), талк и титанов диоксид (E171). (Вижте точка 2 „Erleada съдържа натрий“)

Как изглежда Erleada и какво съдържа опаковката

Erleada филмирани таблетки са бледожълтеникави до сивкаво-зелени, продълговати филмирани таблетки (с дължина 17 mm и ширина 9 mm), с надпис “AR 60” от едната страна.

Таблетките може да се доставят или в бутилка, или в опаковка тип „портфейл“. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Бутилка

Таблетките се доставят в пластмасова бутилка със защитена от деца запушалка. Всяка бутилка съдържа 120 таблетки и общо 6 g сушител. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка. Съхранявайте в оригиналната опаковка. Не гълтайте и не изхвърляйте сушителя.

28-дневна картонена опаковка

Всяка 28-дневна картонена опаковка съдържа 112 филмирани таблетки в 4 картонени опаковки тип „портфейл“ по 28 филмирани таблетки.

30-дневна картонена опаковка

Всяка 30-дневна картонена опаковка съдържа 120 филмирани таблетки в 5 картонени опаковки тип „портфейл“ по 24 филмирани таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: : 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката MM /ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

За да получите най-актуалната листовка, сканирайте QR кода тук или на картонената опаковка. Същата информация е достъпна и на следния уебсайт: <https://epi.jnj>.



Листовка: информация за потребителя

Erleada 240 mg филмирани таблетки апалутамид (apalutamide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Erleada и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Erleada
3. Как да приемате Erleada
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Erleada
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Erleada и за какво се използва

Какво представлява Erleada

Erleada е лекарство против рак, което съдържа активното вещество апалутамид.

За какво се използва Erleada

То се използва за лечение на възрастни мъже с рак на простатата, който:

- е метастазирал в други части на тялото и все още се повлиява от медикаментозно или хирургично лечение, което понижава тестостерона (наречен също чувствителен към хормонална терапия рак на простатата).
- не е метастазирал в други части на тялото и вече не се повлиява от медикаментозно или хирургично лечение, което понижава тестостерона (наречен също рак на простатата, резистентен на кастрация).

Как действа Erleada

Erleada действа като блокира активността на хормони, наречени андрогени (като тестостерон). Андрогените могат да предизвикат растеж на рака. Чрез блокиране на ефекта на андрогените апалутамид спира растежа и делението на клетките на рака на простатата.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Erleada

Не приемайте Erleada

- ако сте алергични към апалутамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте жена, която е бременна или може да забременее (вижте точката „Бременност и контрацепция“ по-долу за повече информация).

Не приемайте това лекарство, ако някое от горните условия се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство:

- ако някога сте имали припадъци или гърчове
- ако приемате някакви лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (като варфарин, аценокумарол)
- ако имате някакви заболявания на сърцето или кръвоносните съдове, включително проблеми със сърдечния ритъм (аритмия)
- ако някога сте имали обширен обрив, висока телесна температура и увеличени лимфни възли (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми или DRESS) или тежък обрив по кожата или белене на кожата, образуване на мехури и/или рани в устата (синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза или SJS/TEN) след прием на Erleada или други свързани лекарства.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Падания и счупвания на кости

При пациенти, приемащи Erleada, са наблюдавани падания. Вземете допълнителни мерки, за да намалите риска от падане. При пациенти, приемащи това лекарство, са наблюдавани счупвания на кости.

Сърдечно заболяване, инсулт или мини инсулт

По време на лечение с Erleada при някои пациенти е наблюдавано запушване на артериите в сърцето или в някоя част на мозъка, което може да доведе до смърт.

Вашият медицински специалист ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на проблеми със сърцето или с мозъка по време на лечението Ви с това лекарство .

Обадете се на Вашия медицински специалист или веднага отидете в най-близкото спешно отделение, ако получите:

- болка в гърдите или дискомфорт в покой или при физическо усилие или
- недостиг на въздух, или
- мускулна слабост/парализа на някоя част на тялото, или
- затруднен говор.

Ако приемате някакви лекарства, говорете с Вашия лекар или фармацевт, за да разберете дали те са свързани с повишен риск от гърчове, кръвене или сърдечно заболяване.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs)

Съобщавани са тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) или синдром на Стивънс-Джонсън (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN), свързани с лечението с Erleada. DRESS може да се прояви като обширен обрив, висока телесна температура и увеличени лимфни възли. SJS/TEN може да се появи първоначално като червеникави, подобни на мишена или кръгли петна по тялото, често с мехури в центъра. Също така могат да се появят язви в устата, гърлото, носа, половите органи и очите (червени и подути очи). Тези сериозни обриви по кожата често са предшествани от повишена температура и/или грипоподобни симптоми. Обривите могат да прогресират до широко разпространено белене на кожата и животозастрашаващи усложнения или да бъдат фатални.

Ако получите сериозен обрив или друг от тези кожни симптоми, спрете приема на това лекарство и се свържете с Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство. Вижте точка 4 „Сериозни нежелани реакции“ в началото на точка 4 за повече информация.

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест (неинфекционно възпаление в белите дробове, което може да доведе до трайно увреждане) са наблюдавани при пациенти, приемащи Erleada, включително смъртни случаи. Симптомите на интерстициална белодробна болест са кашлица и задух, понякога с повишена температура, които не са причинени от физическа активност. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите симптоми, които може да са признаци на интерстициална белодробна болест.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Ако дете или млад човек случайно приеме това лекарство:

- веднага трябва да отиде в болница
- трябва да носи тази листовка със себе си, за да я покаже на лекаря в спешния кабинет.

Други лекарства и Erleada

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага, защото Erleada може да повлияе действието на други лекарства. Също така някои други лекарства могат да повлияят действието на Erleada.

По-специално, кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства, които се използват за:

- понижаване на високите нива на масти в кръвта (като гемфиброзил)
- лечение на бактериални инфекции (като моксифлоксацин, кларитромицин)
- лечение на гъбични инфекции (като итраконазол, кетоконазол)
- лечение на ХИВ инфекция (като ритонавир, ефавиренц, дарунавир)
- лечение на тревожност (като мидазолам, диазепам)
- лечение на епилепсия (като фенитоин, валпроева киселина)
- лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (състояние, при което има твърде много киселина в стомаха) (като омепразол)
- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (като варфарин, клопидогрел, дабигатран етексилат)
- лечение на сенна хрема и алергии (като фексофенадин)
- понижаване на нивата на холестерола (като статини като розувастатин, симвастатин)
- лечение на сърдечни заболявания или понижават кръвното налягане (като дигоксин, фелодипин)
- лечение на проблеми със сърдечния ритъм (като хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- лечение на заболявания на щитовидната жлеза (като левотироксин)
- лечение на подагра (като колхицин)
- понижаване на кръвната захар (като репаглинид)
- лечение на рак (като лапатиниб, метотрексат)
- лечение на опиоидна зависимост или болка (като метадон)
- лечение на сериозни психични заболявания (като халоперидол)

Трябва да направите списък с имената на лекарствата, които приемате, и да го показвате на Вашия лекар или фармацевт, когато започвате ново лекарство. Кажете на Вашия лекар, че приемате Erleada, ако лекарят иска да започнете някакво ново лекарство. Може да се наложи промяна на дозата на Erleada или на някои други лекарства, които приемате.

Бременност и контрацепция - информация за мъже и жени

Информация за жени

- Erleada не трябва да се приема от жени, които са бременни, могат да забременеят или кърмят. Това лекарство може да увреди плода.

Информация за мъже – следвайте тази препоръка по време на лечение и в продължение на 3 месеца след спирането му

- Ако имате сексуални отношения с бременна жена – използвайте презерватив, за да предпазите плода.
- Ако имате сексуални отношения с жена, която може да забременее - използвайте презерватив и друг високоефективен метод на контрацепция.

Използвайте контрацепция по време на лечение и в продължение на 3 месеца след спирането му. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно контрацепцията.

Това лекарство може да намали мъжкия фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Erleada е малко вероятно да повлияе способността Ви за шофиране и работа с инструменти или с машини.

Нежеланите реакции на това лекарство включват гърчове. Ако сте изложени на по-висок риск от гърчове (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“), говорете с Вашия лекар.

Erleada съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 240 mg (1 таблетка), т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Erleada

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар може да Ви предпише и други лекарства, докато приемате Erleada.

Колко да приемате

Препоръчителната доза на това лекарство е 240 mg (една таблетки) веднъж дневно.

Тежка степен на чернодробно заболяване

Ако имате тежка степен на чернодробно заболяване, препоръчителната доза на това лекарство е 120 mg (две таблетки по 60 mg) веднъж дневно.

Прием на Erleada

- Приемайте това лекарство през устата.
- Може да приемате това лекарство с храна или между храненията.
- Гълтайте таблетката цяла, за да сте сигурни, че е приета цялата доза. Не разтрошавайте и не разделяйте таблетката.

Ако не можете да глътнете цяла таблетка

- Ако не можете да глътнете лекарството цяло, можете:
 - **Да смесите таблетката с една от следните негазирани напитки или меки храни: портокалов сок, зелен чай, ябълково пюре, айрян или допълнително вода по следния начин:**
 - Поставете цялата таблетка в чаша. Не разтрошавайте и не разделяйте таблетката.
 - Добавете около 10 ml (2 часени лъжички) негазирана вода, за да сте сигурни, че таблетката е изцяло потопена във вода.
 - Изчакайте 2 минути, докато таблетката се разпадне напълно, след което разбъркайте сместа.

- Добавете по 30 ml (6 чаени лъжички или 2 супени лъжици) от една от следните негазирани напитки или меки храни: портокалов сок, зелен чай, ябълково пюре, айрян или допълнително вода и разбъркайте сместа.
- Погълнете сместа незабавно.
- Изплакнете чашата с достатъчно вода, за да сте сигурни, че е приета цялата доза, и я изпийте веднага.
- Не оставяйте лекарствената/хранителната смес за по-късна употреба.
- **Сонда за хранене:** Това лекарство може да се дава и чрез някои сонди за хранене. Попитайте Вашия медицински специалист за конкретни инструкции как правилно да приемате таблетката през сонда за хранене.

Ако сте приели повече от необходимата доза Erleada

Ако сте приели повече от необходимата доза, спрете приема на това лекарство и се свържете с Вашия лекар. Може да сте изложени на повишен риск от нежелани реакции.

Ако сте пропуснали да приемете Erleada

- Ако сте пропуснали да приемете това лекарство, приемете обичайната си доза, веднага след като си спомните в същия ден.
- Ако сте пропуснали да приемете това лекарство през целия ден - приемете обичайната си доза на следващия ден.
- Ако сте пропуснали да приемете това лекарство за повече от един ден - говорете веднага с Вашия лекар.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате забравената доза.

Ако сте спрели приема на Erleada

Не спирайте приема на това лекарство, без първо да попитате Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Спрете приема на Erleada и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:

- обширен обрив, висока телесна температура и увеличени лимфни възли (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми или DRESS)
- червеникави плоски, подобни на мишена или кръгли петна по тялото, често с мехури в центъра, лющене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите. Тези сериозни кожни обриви могат да бъдат предшествани от треска и грипоподобни симптоми (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза).

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – Вашият лекар може да спре лечението:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- падания или фрактури (счупенване на кости). Вашият лекар може да Ви наблюдава внимателно, ако сте изложени на риск от фрактури.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- сърдечно заболяване, инсулт или мини инсулт. Вашият медицински специалист ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на проблеми със сърцето или с мозъка по време на лечението Ви. Обадете се на Вашия медицински специалист или веднага отидете в най-

близкото спешно отделение, ако по време на лечението си с Erleada получите болка в гърдите или дискомфорт в покой или при физическо усилие, недостиг на въздух, или ако получите мускулна слабост/парализа на някоя част на тялото или затруднен говор.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- припадък или гърч. Вашият лекар ще спре това лекарство, ако имате гърч по време на лечението.
- синдром на неспокойните крака (позиви за движение на краката за спиране на болезнени или странни усещания, често възникващи през нощта).

С неизвестна честота: честотата не може да бъде оценена от наличните данни

- кашлица и задух, вероятно придружени от повишена температура, които не са причинени от физическа активност (възпаление в белите дробове, известно като интерстициална белодробна болест).

Кажете на Вашия лекар веднага, ако забележите някоя от сериозните нежелани реакции по-горе.

Нежеланите реакции включват

Кажете на Вашия лекар веднага, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- чувство на силна умора
- ставна болка
- кожен обрив
- намален апетит
- високо кръвно налягане
- горещи вълни
- диария
- счупени кости
- падания
- загуба на тегло.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- мускулни спазми
- сърбеж
- косопад
- промяна на вкуса
- изследвания на кръвта, показващи високо ниво на холестерол в кръвта
- изследвания на кръвта, показващи високо ниво на вид масти, наречени „триглицериди“ в кръвта
- сърдечно заболяване
- инсулт или мини инсулт, причинен от намален приток на кръв към част от мозъка
- намалена функция на щитовидната жлеза, което може да Ви накара да се чувствате по-уморени и трудно да започвате деня сутрин, а кръвните изследвания може също да показват понижена активност на щитовидната жлеза
- много ниско ниво на вид бели кръвни клетки, което може да Ви направи по-податливи на инфекции (неутропения).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- гърчове
- обрив по кожата или лигавиците (лихеноидна ерупция).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- отклонения в ЕКГ (електрокардиограма)

- обширен обрив, висока телесна температура и увеличени лимфни възли (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми или DRESS)
- червеникави плоски, подобни на мишена или кръгли петна по тялото, често с мехури в центъра, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, които могат да бъдат предшествани от треска и грипоподобни симптоми. Тези сериозни обриви по кожата могат да бъдат потенциално животозастрашаващи (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза)
- много ниско ниво на бели кръвни клетки, което може да Ви направи по-податливи на инфекции (агранулоцитоза).

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от нежеланите реакции, изброени по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Erleada

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката (фолиото на блистера, вътрешната опаковка тип „портфейл“, външната опаковка тип „портфейл“, бутилката и картонената опаковка) след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Erleada

- Активното вещество е апалутамид. Всяка филмирана таблетка съдържа 240 mg апалутамид.
- Другите съставки на ядрото на таблетката са колоиден безводен силициев диоксид, кроскармелоза натрий, хипромелозен ацетат сукцинат, магнезиев стеарат и силифицирана микрокристална целулоза. Филмовото покритие съдържа глицеролов монокаприлокапрат, черен железен оксид (E172), поливинилов алкохол, талк, титанов диоксид (E171) и макрогол поли(винилов алкохол) присаден съполимер (Вижте точка 2 „Erleada съдържа натрий“).

Как изглежда Erleada и какво съдържа опаковката

Erleada филмирани таблетки са синкаво-сиви до сиви овални филмирани таблетки (с дължина 21 mm и ширина 10 mm), с надпис “E240” от едната страна.

Таблетките може да се доставят или в бутилка, или в опаковка тип „портфейл“. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Бутилка

Таблетките се доставят в пластмасова бутилка със защитена от деца запушалка. Всяка бутилка съдържа 30 таблетки и общо 2 g сушител. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка. Съхранявайте в оригиналната опаковка. Не гълтайте и не изхвърляйте сушителя.

28-дневна картонена опаковка

Всяка 28-дневна картонена опаковка съдържа 28 филмирани таблетки в 2 картонени опаковки тип „портфейл“ по 14 филмирани таблетки.

30-дневна картонена опаковка

Всяка 30-дневна картонена опаковка съдържа 30 филмирани таблетки в 3 картонени опаковки тип „портфейл“ по 10 филмирани таблетки.

84-дневна картонена опаковка (3 x28 дни)

Всяка 84-дневна картонена опаковка (3 x28 дни) съдържа 84 филмирани таблетки в 6 картонени опаковки тип „портфейл“ по 14 филмирани таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

За да получите най-актуалната листовка, сканирайте QR кода тук или на картонената опаковка. Същата информация е достъпна и на следния уебсайт: <https://epi.jnj>.

