

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 60 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg apalutamid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Let gullige til grågrønne, aflange, filmovertrukne tabletter (17 mm lange x 9 mm brede), der er præget med "AR 60" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Erleada er indiceret:

- til voksne mænd til behandling af ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC), som har høj risiko for at udvikle metastatisk sygdom (se pkt. 5.1).
- til voksne mænd til behandling af metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) (se pkt 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med apalutamid bør iværksættes og overvåges af speciallæger med erfaring i medicinsk behandling af prostatacancer.

Dosering

Den anbefalede dosis er 240 mg (fire 60 mg tabletter) som en enkelt oral daglig dosis.

Medicinsk kastration med gonadotropinfrigivende hormonanaloger (GnRHa) bør fortsættes under behandling af patienter, der ikke er kirurgisk kastreret.

Hvis en dosis glemmes, skal denne tages snarest muligt den samme dag, hvorefter der fortsættes med den normale plan den efterfølgende dag. Der må ikke tages ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosis.

Hvis patienten oplever toksicitet $\geq$ grad 3 eller en uacceptabel bivirkning, bør doseringen afbrydes midlertidigt (frem for at seponere behandlingen permanent), indtil symptomerne bedres til $\leq$ grad 1 eller den oprindelige grad, hvorefter den genoptages med samme dosis eller om nødvendigt en reduceret dosis (180 mg eller 120 mg). For de mest almindelige bivirkninger (se pkt. 4.8).

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, da apalutamid ikke er blevet undersøgt i denne patientpopulation (se pkt. 5.2). Hvis der iværksættes behandling, skal patienterne monitoreres for de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8, og dosen skal reduceres i henhold til pkt. 4.2 Dosering og administration.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion ved *baseline* (hhv. Child-Pugh-klasse A og B).

Erleada frarådes til patienter med svært nedsat leverfunktion, da der ikke foreligger data for denne patientpopulation, og da apalutamid primært elimineres via leveren (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende apalutamid hos den pædiatriske population.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne skal synkes hele for at sikre, at hele den tilsigtede dosis tages. Tabletterne må ikke knuses eller deles. Tabletterne kan tages sammen med eller uden mad.

Sådan tages Erleada med drikke uden brus eller blød mad

Til patienter, som ikke kan synke tabletterne hele, kan Erleada dispergeres i vand uden brus og derefter blandes med en af følgende drikke uden brus eller bløde madvarer: appelsinjuice, grøn te, æblemos, drikkeyoghurt eller mere vand som følger:

1. Læg hele den ordinerede dosis Erleada i en kop. Undlad at knuse eller dele tabletterne.
2. Tilsæt ca. 20 ml (4 teskefulde) vand uden brus for at sikre, at tabletterne er fuldstændig dækket af vand.
3. Vent i 2 minutter, til tabletterne er gået i opløsning og spredes i væsken, og omrør derefter blandingen.
4. Tilsæt i 30 ml (6 teskefulde eller 2 spiseskefulde) af en af følgende drikke uden brus eller bløde madvarer: appelsinjuice, grøn te, æblemos, drikkeyoghurt eller mere vand, og omrør blandingen.
5. Synk straks blandingen.
6. Skyl koppen med tilstrækkeligt vand til at sikre, at hele dosen tages, og drik det med det samme.
7. Blandingen af lægemiddel/madvare må ikke gemmes til senere brug.

Administration med nasogastrisk ernæringssonde

Erleada kan også administreres via en nasogastrisk ernæringssonde (NG-sonde) på 8 *French* eller større som følger:

1. Læg hele den ordinerede dosis Erleada i cylinderen på en sprøjte (brug en sprøjte på mindst 50 ml), og træk 20 ml vand uden brus op i sprøjten.
2. Vent i 10 minutter, og ryst derefter sprøjten kraftigt for at dispergere indholdet fuldstændigt.
3. Administrer øjeblikkeligt via NG-ernæringssonden.
4. Fyld sprøjten med vand uden brus igen, og administrer. Gentag, indtil der ikke længere er rester af tabletterne i sprøjten eller ernæringssonden.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kvinder, som er eller kan blive gravide (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Krampeanfald

Erleada frarådes til patienter med krampeanfald i anamnesen eller andre prædisponerende faktorer, herunder men ikke begrænset til, underliggende hjerneskade, nylig apopleksi (inden for det seneste år), primære hjernetumorer eller hjernemetastaser. Hvis der opstår et krampeanfald under behandlingen med Erleada, skal behandlingen seponeres permanent. Risikoen for krampeanfald kan være forøget hos patienter, der samtidig modtager behandling med lægemidler, der sænker krampetærsklen.

I to randomiserede studier (SPARTAN og TITAN) forekom der krampeanfald hos 0,6 % af de patienter, der fik apalutamid og hos 0,2 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Disse studier omfattede ikke patienter med krampeanfald i anamnesen eller med prædisponerende faktorer for krampeanfald.

Der er ingen klinisk erfaring med at genoptage behandlingen med Erleada hos patienter, der har oplevet et krampeanfald.

Fald og frakturer

Fald og frakturer forekom hos patienter, der fik apalutamid (se pkt. 4.8). Patienterne skal have vurderet deres risiko for frakturer og fald inden opstart af Erleada, og skal løbende monitoreres og behandles i henhold til gældende behandlingsretningslinjer, og det bør overvejes at anvende knoglespecifikke midler.

Iskæmisk hjertesygdom og iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser

Iskæmisk hjertesygdom og iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser, herunder hændelser, der førte til dødsfald, forekom hos patienter, der blev behandlet med apalutamid (se pkt. 4.8). Størstedelen af patienterne havde risikofaktorer for hjertesygdom/cerebrovaskulær iskæmisk sygdom. Patienten skal overvåges for tegn og symptomer på iskæmisk hjertesygdom og iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser. Behandlingen af risikofaktorer, såsom hypertension, diabetes eller dyslipidæmi skal optimeres i henhold til gældende standarder.

Samtidig brug af andre lægemidler

Apalutamid er en potent enzyminduktor og kan medføre manglende virkning af mange almindeligt anvendte lægemidler (se pkt. 4.5). Derfor bør der foretages en gennemgang af samtidig brug af andre lægemidler ved opstart af apalutamidbehandling. Samtidig brug af apalutamid og lægemidler, der er følsomme substrater for mange metaboliseringsenzymmer eller transportører (se pkt. 4.5), bør generelt undgås, hvis disse lægemidlers terapeutiske virkning er af stor betydning for patienten, og hvis der ikke let kan udføres dosisjusteringer baseret på monitorering af virkning eller plasmakoncentrationer.

Administration af apalutamid sammen med warfarin og coumarin-lignende antikoagulantia bør undgås. Hvis Erleada administreres samtidig med et antikoagulant, der metaboliseres via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenocoumarol), bør der udføres yderligere monitorering af international normaliseret ratio (INR) (se pkt. 4.5).

Nylig kardiovaskulær sygdom

Patienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom inden for de seneste 6 måneder, herunder svær/ustabil angina, myokardieinfarkt, symptomatisk kongestiv hjerterinsufficiens, arterielle eller venøse tromboemboliske hændelser (f.eks. lungeemboli, cerebrovaskulære hændelser, herunder transitorisk iskæmisk attack) eller klinisk signifikante ventrikulære arytmier, blev udelukket fra de kliniske studier. Derfor er sikkerheden af apalutamid ikke blevet klarlagt hos sådanne patienter. Hvis der ordineres Erleada, skal patienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom monitoreres for risikofaktorer såsom hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi eller andre kardiometaboliske sygdomme (se pkt. 4.8). Om nødvendigt skal patienterne behandles for disse lidelser i henhold til gældende behandlingsretningslinjer efter opstart af Erleada.

Androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT-intervallet

Hos patienter med QT-forlængelse i anamnesen eller med risikofaktorer for QT-forlængelse og hos patienter, der samtidigt får lægemidler, som kan forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal lægen vurdere benefit/risk-forholdet, herunder risikoen for torsades de pointes, inden opstart af Erleada.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Rapporter efter markedsføringen om SCARs, herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN), som kan være livstruende eller letale, er blevet observeret i forbindelse med behandling med Erleada (se pkt. 4.8).

Patienterne skal informeres om tegn og symptomer, der kan tyde på DRESS eller SJS/TEN. Hvis disse symptomer observeres, skal Erleada seponeres med det samme, og patienten skal straks søge læge.

Behandling med Erleada må ikke genoptages hos patienter, der har oplevet DRESS eller SJS/TEN på noget tidspunkt, mens de tog Erleada, og en alternativ behandling skal overvejes.

Interstitiel lungesygdom (ILD)

Der er rapporteret om tilfælde af ILD hos patienter i behandling med apalutamid, herunder tilfælde med dødelig udgang. Ved akut debut af og/eller uforklarlig forværring af lungesymptomer skal behandlingen med apalutamid afbrydes, indtil der er foretaget yderligere undersøgelser af disse symptomer. Hvis ILD diagnosticeres, skal apalutamid seponeres, og der skal iværksættes hensigtsmæssig behandling efter behov (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis på 240 mg (4 tabletter), dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Eliminationen af apalutamid og dannelsen af dets aktive metabolit, N-desmethylapalutamid, medieres af både CYP2C8 og CYP3A4 i lige stort omfang ved *steady state*. Der forventes ingen klinisk betydningsfulde forandringer i den samlede eksponering som følge af interaktion med hæmmere eller induktorer af CYP2C8 eller CYP3A4. Apalutamid er en enzym- og transportør-induktor og kan medføre øget elimination af mange almindeligt anvendte lægemidler.

Andre lægemidler, der kan påvirke apalutamideksponeringen

Lægemidler, der hæmmer CYP2C8

CYP2C8 bidrager til eliminationen af apalutamid og til dannelsen af dets aktive metabolit. I et lægemiddelinteraktionsstudie faldt $C_{\max}$ af apalutamid med 21 %, mens AUC steg med 68 % efter samtidig administration af apalutamid 240 mg som enkeltdosis sammen med gemfibrozil (stærk CYP2C8-hæmmer). Hvad angår totalt aktivt apalutamid (summen af apalutamid plus den potensjusterede aktive metabolit), faldt $C_{\max}$ med 21 %, mens AUC steg med 45 %. Initial dosisjustering er ikke nødvendig, når Erleada administreres sammen med en stærk CYP2C8-hæmmer (f.eks. gemfibrozil, clopidogrel), men det bør overvejes at reducere dosen af Erleada på baggrund af tolerabilitet (se pkt. 4.2). Lette eller moderate CYP2C8-hæmmere forventes ikke at påvirke eksponeringen for apalutamid.

Lægemidler, der hæmmer CYP3A4

CYP3A4 bidrager til eliminationen af apalutamid og til dannelsen af dets aktive metabolit. I et lægemiddelinteraktionsstudie faldt $C_{\max}$ af apalutamid med 22 %, mens AUC var uforandret efter samtidig administration af Erleada som en enkeltdosis på 240 mg sammen med itraconazol (stærk CYP3A4-hæmmer). Hvad angår totalt aktivt apalutamid (summen af apalutamid plus den potensjusterede aktive metabolit), faldt $C_{\max}$ med 22 %, mens AUC igen var uforandret. Initial dosisjustering er ikke nødvendig, når Erleada administreres sammen med en stærk CYP3A4-hæmmer (f.eks. ketoconazol, ritonavir, clarithromycin), men det bør overvejes at reducere dosen af Erleada på baggrund af tolerabilitet (se pkt. 4.2). Lette eller moderate CYP3A4-hæmmere forventes ikke at påvirke eksponeringen for apalutamid.

Lægemidler, der inducerer CYP3A4 eller CYP2C8

CYP3A4- og CYP2C8-induktors indvirkning på apalutamids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt *in vivo*. Baseret på resultaterne af lægemiddelinteraktionsstudier med stærke CYP3A4-hæmmere eller stærke CYP2C8-hæmmere forventes CYP3A4- eller CYP2C8-induktorer ikke at have klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af apalutamid og totalt aktivt apalutamid, og det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis ved samtidig administration af Erleada og CYP3A4- eller CYP2C8-induktorer.

Apalutamids potentielle indvirkning på eksponeringen for andre lægemidler

Apalutamid er en potent enzyminduktor og øger syntesen af mange enzymer og transportører; der forventes derfor interaktion med mange almindelige lægemidler, som er substrater for enzymer eller transportører. Reduktionen i plasmakoncentrationerne kan være betydelig og medføre manglende eller nedsat klinisk virkning. Der er også en risiko for øget dannelse af aktive metabolitter.

Lægemiddelmetaboliserende enzymer

In vitro-studier viste, at apalutamid og N-desmethylapalutamid er moderate til stærke CYP3A4- og CYP2B6-induktorer, moderate CYP2B6- og CYP2C8-hæmmere og svage CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hæmmere. Apalutamid og N-desmethylapalutamid påvirker ikke CYP1A2 og CYP2D6 ved terapeutisk relevante koncentrationer. Apalutamids virkning på CYP2B6-substrater er ikke blevet undersøgt *in vivo*, og nettoeffekten er ukendt på nuværende tidspunkt. Når substrater for CYP2B6 (f.eks. efavirenz) administreres sammen med Erleada, bør der gennemføres monitorering for bivirkninger og evaluering for manglende virkning af substratet, og det kan være nødvendigt at justere dosen af substratet for at opretholde optimale plasmakoncentrationer.

Hos mennesker er apalutamid en stærk CYP3A4- og CYP2C19-induktor og en svag CYP2C9-induktor. I et interaktionsstudie, hvor der blev anvendt flere forskellige lægemidler, resulterede samtidig administration af apalutamid og enkelte orale doser af følsomme CYP-substrater i en reduktion på 92 % i AUC af midazolam (CYP3A4-substrat), en reduktion på 85 % i AUC af

omeprazol (CYP2C19-substrat) og en reduktion på 46 % i AUC af S-warfarin (CYP2C9-substrat). Apalutamid forårsagede ikke klinisk betydningsfulde forandringer i eksponeringen for CYP2C8-substratet. Samtidig brug af Erleada og lægemidler, som primært metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (f.eks. diazepam, omeprazol) eller CYP2C9 (f.eks. warfarin, phenytoin) kan resultere i lavere eksponering for disse lægemidler. Det anbefales at substituere disse lægemidler, hvor dette er muligt, eller at evaluere for manglende virkning, hvis lægemidlet fortsættes. Ved samtidig brug af warfarin skal INR monitoreres under behandlingen med Erleada.

Apalutamids CYP3A4-induktion tyder på, at UDP-glucuronosyltransferase (UGT) også kan være induceret via aktivering af den nukleare pregnane X receptor (PXR). Samtidig administration af Erleada og lægemidler, som er substrater for UGT (f.eks. levothyroxin, valproinsyre), kan resultere i lavere eksponering for disse lægemidler. Når substrater for UGT administreres sammen med Erleada, bør der gennemføres evaluering for manglende virkning af substratet, og det kan være nødvendigt at justere dosen af substratet for at opretholde optimale plasmakoncentrationer.

Lægemiddeltransportører

Det er påvist, at apalutamid er en svag induktor af P-glykoprotein (P-gp), brystcancerresistent protein (BCRP) og organisk anion-transportpolypeptid 1B1 (OATP1B1) klinisk. Et interaktionsstudie, hvor der blev anvendt flere forskellige lægemidler, viste, at samtidig administration af apalutamid og enkelte orale doser af følsomme transportørsubstrater resulterede i et fald på 30 % i AUC af fexofenadin (P-gp-substrat) og i et fald på 41 % i AUC af rosuvastatin (BCRP-/OATP1B1-substrat), men var uden indvirkning på C_{max} . Samtidig brug af Erleada og lægemidler, der er substrater for P-gp (f.eks. colchicin, dabigatranetexilat, digoxin), BCRP eller OATP1B1 (f.eks. lapatinib, methotrexat, rosuvastatin, repaglinid) kan resultere i lavere eksponering for disse lægemidler. Når substrater for P-gp, BCRP eller OATP1B1 administreres sammen med Erleada, bør der gennemføres evaluering for manglende virkning af substratet, og det kan være nødvendigt at justere dosen af substratet for at opretholde optimale plasmakoncentrationer.

Baseret på *in vitro*-data kan det ikke udelukkes, at apalutamid og dets N-desmethyl-metabolit forårsager hæmning af organisk kationtransportør 2 (OCT2), organisk aniontransportør 3 (OAT3) og MATE (*multidrug and toxin extrusion*). Der blev ikke set nogen hæmning af organisk aniontransportør 1 (OAT1) *in vitro*.

GnRH-analog

Hos forsøgspersoner med mHSPC, der fik leuprolidacetat (en GnRH-analog), havde samtidig administration af apalutamid ingen tydelig virkning på leuprolid-eksponeringen ved steady state.

Lægemidler, der forlænger QT-intervallet

Da androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT-intervallet, skal samtidig brug af Erleada og lægemidler, der forlænger QT-intervallet, eller lægemidler, der kan inducere torsades de pointes, såsom klasse IA-antiarytmika (f.eks. quinidin, disopyramid) eller klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsykotika (f.eks. haloperidol) osv. evalueres nøje (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception hos mænd og kvinder

Det er ukendt, om apalutamid eller dets metabolitter forekommer i sæd. Erleada kan være skadeligt for et foster. Patienter, der dyrker sex med fertile kvinder, skal anvende kondom sammen med en anden højeffektiv kontraceptionsmetode under behandlingen og i 3 måneder efter den sidste dosis af Erleada.

Graviditet

Erleada er kontraindiceret hos kvinder, der er eller kan blive gravide (se pkt. 4.3). Erleada kan, baseret på et reproduktionsstudie hos dyr og som følge af dets virkningsmekanisme, forårsage fosterskader og afbrydelse af graviditeten, hvis det administreres til en gravid kvinde. Der er ingen data fra anvendelse af Erleada til gravide kvinder.

Amning

Det er ukendt, om apalutamid/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Erleada må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Baseret på dyreforsøg kan Erleada reducere fertiliteten hos mænd med reproduktionspotentiale (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Erleada påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er imidlertid rapporteret om krampeanfald hos patienter, der tager Erleada. Patienter bør advares om denne risiko med hensyn til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er træthed (26 %), hududslæt (alle grader: 26 %; grad 3 eller 4: 6 %), hypertension (22 %), hedeure (18 %), artralgi (17 %), diarré (16 %), fald (13 %) og vægttab (13 %). Andre vigtige bivirkninger omfatter frakturer (11 %), nedsat appetit (11 %) og hypothyreoidisme (8 %).

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der er observeret i kliniske studier og/eller efter markedsføring, er anført nedenfor efter hyppighed. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorsgrad.

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning og hyppighed
Blod og lymfesystem	almindelig: neutropeni
	ikke kendt: agranulocytose
Det endokrine system	almindelig: hypothyreoidisme ^a
Metabolisme og ernæring	meget almindelig: nedsat appetit
	almindelig: hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi

Nervesystemet	almindelig: dysgeusi, iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser ^b
	ikke almindelig: krampeanfald ^c (se pkt. 4.4), restless legs syndrom (uro i benene)
Hjerte	almindelig: iskæmisk hjertesygdom ^d
	ikke kendt: QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Vaskulære sygdomme	meget almindelig: hedeture, hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	ikke kendt: interstitiel lungesygdom ^e
Mave-tarm-kanalen	meget almindelig: diarré
Hud og subkutane væv	meget almindelig: hududslæt ^f
	almindelig: pruritus, alopeci
	ikke kendt: lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ^e , Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN) ^e , lichenoid reaktion
Knogler, led, muskler og bindevæv	meget almindelig: fraktur ^g , artralgi
	almindelig: muskelspasme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	meget almindelig: træthed
Undersøgelser	meget almindelig: vægttab
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	meget almindelig: fald

^a Omfatter hypothyreoidisme, øget indhold af thyroideastimulerende hormon i blodet, reduceret thyroxin, autoimmun thyroiditis, reduceret frit thyroxin, reduceret triiodthyronin

^b Omfatter transitorisk iskæmisk attack, cerebrovaskulær hændelse, cerebrovaskulær forstyrrelse, iskæmisk apopleksi, carotisarteriosklerose, carotisstenose, hemiparese, lakunært infarkt, lakunær apopleksi, trombotisk hjerneinfarkt, vaskulær encefalopati, cerebellart infarkt, hjerneinfarkt og cerebral iskæmi

^c Omfatter tungebidning

^d Omfatter angina pectoris, ustabil angina pectoris, mykardieinfarkt, akut myokardieinfarkt, okklusion af koronararterie, stenose i koronararterie, akut koronarsyndrom, arteriosklerose i koronararterie, unormal kardiel stresstest, forhøjet troponin, myokardieiskæmi

^e Se pkt. 4.4

^f Se "Hududslæt" under "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"

^g Omfatter fraktur af ribben, fraktur af lændehvirvel, spinal kompressionsfraktur, spinal fraktur, fraktur af fod, fraktur af hofte, fraktur af humerus, fraktur af brysthvirvel, fraktur af øvre ekstremitet, fraktur af os sacrum, fraktur af hånd, fraktur af os pubis, fraktur af acetabulum, fraktur af ankel, kompressionsfraktur, fraktur af cartilago costalis, fraktur af ansigtsknogler, fraktur af nedre ekstremitet, osteoporotisk fraktur, fraktur af håndled, avulsionsfraktur, fraktur af fibula, fraktur af coccyx, fraktur af bækken, fraktur af radius, fraktur af sternum, belastningsfraktur, traumatisk fraktur, fraktur af halshvirvel, fraktur af collum femoris, fraktur af tibia. Se nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hududslæt

Hududslæt i forbindelse med apalutamid blev oftest beskrevet som makulært eller makulopapuløst. Hududslæt omfatter udslæt, makulopapuløst udslæt, generaliseret udslæt, urticaria, kløende udslæt, makulært udslæt, konjunktivitis, erythema multiforme, papuløst udslæt, hudeksfoliation, genitalt udslæt, erytematøst udslæt, stomatitis, lægemiddeludslæt, mundsår, pustuløst udslæt, blærer, papler, pemfigoid, huderrosion, dermatitis og vesikulært udslæt. Der blev rapporteret om bivirkninger i form af hududslæt hos 26 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid. Hududslæt af grad 3 (defineret som dækkende > 30 % af legemsoverfladearealet [BSA]) blev indberettet hos 6 % af patienterne i behandling med apalutamid.

Mediantiden til indtræden af hududslæt var 83 dage. Hos 78 % af patienterne forsvandt udslættet med en mediantid til resolution på 78 dage. Anvendte lægemidler omfattede topikale kortikosteroider, orale antihistaminer, og 19 % af patienterne fik systemiske kortikosteroider. Blandt patienterne med hududslæt blev doseringen afbrudt hos 28 %, og dosis blev reduceret hos 14 % (se pkt. 4.2).

Hududslåttet vendte tilbage hos 59 % af de patienter, som fik afbrudt doseringen. Hududslæt førte til seponering af behandlingen med apalutamid hos 7 % af de patienter, der oplevede hududslæt.

Fald og frakturer

I studie ARN-509-003 blev der rapporteret om fraktur hos 11,7 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 6,5 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Halvdelen af patienterne var faldet op til 7 dage inden frakturhændelsen i begge behandlingsgrupper. Fald blev indberettet hos 15,6 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 9,0 % af de patienter, der blev behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Iskæmisk hjertesygdom og iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser

I et randomiseret studie (SPARTAN) med patienter med nmCRPC forekom iskæmisk hjertesygdom hos 4 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 3 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. I et randomiseret studie (TITAN) hos patienter med mHSPC forekom iskæmisk hjertesygdom hos 4 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 2 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Sammenlagt i SPARTAN- og TITAN-studierne var iskæmisk hjertesygdom årsag til dødsfald hos 6 (0,5 %) af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 2 (0,2 %) af de patienter, der blev behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

I SPARTAN-studiet, hvor medianeksponeringen var 32,9 måneder med apalutamid og 11,5 måneder med placebo, forekom iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser hos 4 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 1 % af de patienter, der blev behandlet med placebo (se ovenfor). I TITAN-studiet forekom iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser hos samme andel patienter i apalutamidgruppen (1,5 %) og i placebogruppen (1,5 %). Sammenlagt i SPARTAN- og TITAN-studierne var iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser årsag til dødsfald hos 2 (0,2 %) af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og ikke hos nogen af de patienter, der blev behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Hypothyreoidisme

Hypothyreoidisme blev indberettet hos 8 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 2 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Dette var baseret på målinger af thyroideastimulerende hormon (TSH) hver 4. måned. Der var ingen hændelser af grad 3 eller 4. Hypothyreoidisme forekom hos 30 % af de patienter, der allerede fik thyroidea-substitutionsbehandling i apalutamidgruppen, og hos 3 % af patienterne i placebogruppen. Hos de patienter, der ikke fik thyroidea-substitutionsbehandling, forekom hypothyreoidisme hos 7 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 2 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Thyroidea-substitutionsbehandling bør iværksættes eller dosisjusteres, hvor det er klinisk relevant (se pkt. 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der findes intet specifikt antidot mod overdosering af apalutamid. I tilfælde af en overdosis skal behandlingen med Erleada stoppes, og der skal iværksættes almene understøttende tiltag, indtil den kliniske toksicitet er reduceret eller forsvundet. Der er endnu ikke observeret tilfælde af overdosering med bivirkninger, men sådanne reaktioner forventes at ligne de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endokrin terapi, anti-androgener, ATC-kode: L02BB05

Virkningsmekanisme

Apalutamid er en oralt administreret, selektiv androgenreceptor-hæmmer (AR-hæmmer), som bindes direkte til det ligandbindende domæne på AR. Apalutamid forhindrer AR-nuklear translokation, hæmmer DNA-binding, hæmmer AR-medieret transskription og er uden androgenreceptoragonist-aktivitet. Apalutamidbehandling reducerer tumorcelleproliferation og øger apoptose og deraf følgende potent antitumoraktivitet. Hovedmetabolitten N-desmethylapalutamid kunne tilskrives en tredjedel af apalutamids *in vitro*-aktivitet.

Reduktion af prostataspecifikt antigen (PSA)

Apalutamid 240 mg dagligt i kombination med ADT hos patienter med mHSPC (i studiet TITAN) reducerede PSA til et ikke-påviseligt niveau ($< 0,2$ ng/ml) på et hvilket som helst tidspunkt hos 68 % af patienterne sammenlignet med 32 % af de patienter, der fik ADT alene. Mediantiden til ikke-påviseligt PSA hos patienter, der fik apalutamid i kombination med ADT, var 1,9 måneder. Apalutamid i kombination med ADT førte til en ≥ 50 % reduktion af PSA fra *baseline* på et hvilket som helst tidspunkt hos 90 % af patienterne sammenlignet med 55 % af de patienter, der fik ADT alene.

Apalutamid 240 mg dagligt i kombination med ADT hos patienter med nmCRPC (i studiet SPARTAN) reducerede PSA til et ikke-påviseligt niveau ($< 0,2$ ng/ml) på et hvilket som helst tidspunkt hos 38 % af patienterne sammenlignet med ingen af de patienter (0 %), der fik ADT alene. Mediantiden til ikke-påviseligt PSA hos patienter, der fik apalutamid i kombination med ADT, var 2,8 måneder. Apalutamid i kombination med ADT førte til en ≥ 50 % reduktion af PSA fra *baseline* på et hvilket som helst tidspunkt hos 90 % af patienterne sammenlignet med 2,2 % af de patienter, der fik ADT alene.

Kardiel elektrofysiologi

Virkingen af apalutamid 240 mg en gang dagligt på QTc-intervallet blev vurderet i et åbent, ukontrolleret, QT-dedikeret multicenterstudie med en enkelt arm hos 45 patienter med CRPC. Ved *steady state* var den maksimale middellændring i QTcF i forhold til *baseline* 12,4 msek. (2-sidet 90 % øvre CI: 16,0 msek.). En eksponerings-QT-analyse tydede på en koncentrationsafhængig stigning i QTcF med apalutamid og dets aktive metabolit.

Klinisk virkning og sikkerhed

Apalutamids virkning og sikkerhed er blevet fastslået i to randomiserede, placebo-kontrollerede fase 3-studier, studier ARN-509-003 (nmCRPC) og 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC)

TITAN var et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, multinationalt, klinisk multicenterstudie, hvor 1 052 patienter med mHSPC blev randomiseret (1:1) til at få enten apalutamid oralt i en dosis på 240 mg en gang dagligt (N = 525) eller placebo en gang dagligt (N = 527). Det var et krav, at alle patienterne skulle have mindst én knoglemetastase på en Technetium^{99m} knoglescanning. Patienterne blev ekskluderet, hvis metastaserne var begrænset til enten lymfeknuder eller indvolde (f.eks. lever eller lunge). Alle patienterne i TITAN-studiet fik samtidig GnRH-analog eller var tidligere bilateralt orkiektomieret. Cirka 11 % af patienterne havde tidligere fået behandling med docetaxel (maksimum på 6 cyklusser, sidste dosis ≤ 2 måneder før randomiseringen og havde fortsat respons før randomiseringen). Eksklusionskriterierne omfattede kendte hjernemetastaser,

tidligere behandling med andre anden generations antiandrogener (f.eks. enzalutamid), CYP17-hæmmere (f.eks. abirateronacetat), immunterapi (f.eks. sipuleucel-T), radioaktive lægemidler eller andre behandlinger af prostatacancer; anamnese med krampeanfald eller sygdomme, der kunne medføre prædisponering for krampeanfald. Patienterne blev stratificeret efter følgende: Gleason-score på diagnosetidspunktet, tidligere anvendelse af docetaxel og geografisk lokalitet. Både patienter med høj- og lavvolumen mHSPC kunne deltage i studiet. Højvolumen sygdom blev defineret som enten viscerale metastaser og mindst 1 knoglelæsion eller mindst 4 knoglelæsioner med mindst 1 knoglelæsion uden for rygraden eller pelvis. Lavvolumen sygdom blev defineret som tilstedeværelse af knoglelæsion(er), der ikke opfyldte definitionen for højvolumen.

Patientdemografien og sygdomsegenskaberne ved *baseline*, som er beskrevet nedenfor, blev vægtet mellem behandlingsgrupperne. Medianalderen var 68 år (interval 43-94) og 23 % af patienterne var 75 år eller ældre. Fordelingen mellem racer var 68 % kaukasier, 22 % asiater og 2 % sorte. Treogtres procent (63 %) af patienterne havde højvolumen sygdom, og 37 % havde lavvolumen sygdom. Seksten procent (16 %) af patienterne var tidligere blevet opereret, havde fået strålebehandling af prostata eller begge dele. Størstedelen af patienterne havde en Gleason-score på 7 eller mere (92 %). Otteogtres procent (68 %) af patienterne havde tidligere fået behandling med førstegenerations antiandrogener i de situationer, hvor sygdommen var uden metastaser. Selv om kriterierne for kastrationsresistens ikke blev bestemt ved *baseline*, udviste 94 % af patienterne et fald i prostataspecifikt antigen (PSA) fra påbegyndelsen af androgen deprivationsbehandling (ADT) til første dosis af apalutamid eller placebo. Alle patienter med undtagelse af én i placebogruppen havde en score på 0 eller 1 i *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) ved inkludering i studiet. Blandt de patienter, som seponerede studiebehandlingen (N = 271 for placebo og N = 170 for Erleada), var sygdomsprogression den mest almindelige grund til seponeringen i begge arme. En større del (73 %) af de patienter, der blev behandlet med placebo, fik efterfølgende cancerbehandling sammenlignet med de patienter, der blev behandlet med Erleada (54 %).

Studiets vigtigste resultatmål for virkning var samlet overlevelse (OS) og radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Resultaterne for virkningen i TITAN er sammenfattet nedenfor i tabel 2 og figur 1 og 2.

Tabel 2: Sammenfatning af resultater for virkning – *intent-to-treat*-population med mHSPC (TITAN)

Endepunkt	Erleada N = 525	Placebo N = 527
Primær samlet overlevelse^a		
Dødsfald (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Median, måneder (95 % CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^b	0,671 (0,507, 0,890)	
p-værdi ^c	0,0053	
Opdateret samlet overlevelse^d		
Dødsfald (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Median, måneder (95 % CI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
p-værdi ^{c,e}	< 0,0001	
Radiografisk progressionsfri overlevelse		
Sygdomsprogression eller dødsfald (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Median, måneder (95 % CI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^b	0,484 (0,391, 0,600)	
p-værdi ^c	< 0,0001	

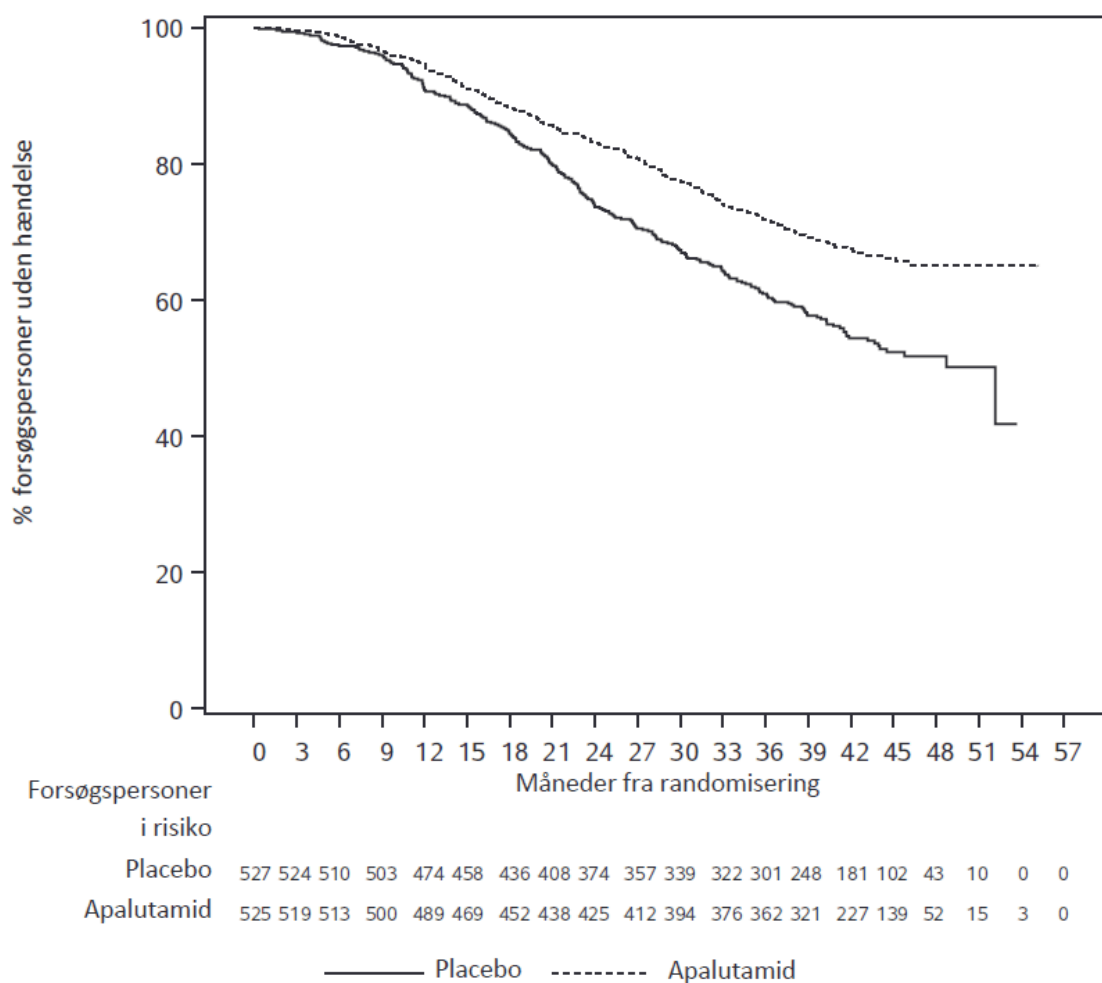
-
- ^a Dette er baseret på den præspecificerede interimanalyse med en median opfølgningstid på 22 måneder.
- ^b *Hazard ratio* er fra stratificeret proportionel *hazard*-model. *Hazard ratio* < 1 taler for aktiv behandling.
- ^c p-værdi er fra log-rank-testen, stratificeret efter Gleason-score på diagnosetidspunktet (≤ 7 vs. > 7), geografisk lokalitet (Nordamerika/Europa vs. andre lande) og tidligere anvendelse af docetaxel (ja vs. nej).
- ^d Median opfølgningstid på 44 måneder.
- ^e Denne p-værdi er nominel, i stedet for at blive anvendt til formel statistisk test.
- NE = kunne ikke estimeres.

Der blev påvist en statistisk signifikant forbedring i OS og rPFS hos de patienter, der var randomiseret til at få Erleada, sammenlignet med de patienter, der var randomiseret til at få placebo, i den primære analyse. En opdateret OS-analyse blev udført på tidspunktet for den endelige studieanalyse, hvor der blev observeret 405 dødsfald med en median opfølgning på 44 måneder. Resultater fra denne opdaterede analyse var i overensstemmelse med dem fra den præspecificerede interimanalyse. Forbedringen i OS blev påvist, også selvom 39 % af patienterne i placeboarmen krydsede over til at få Erleada, med en median behandlingstid på 15 måneder ved Erleada-overkrydsning.

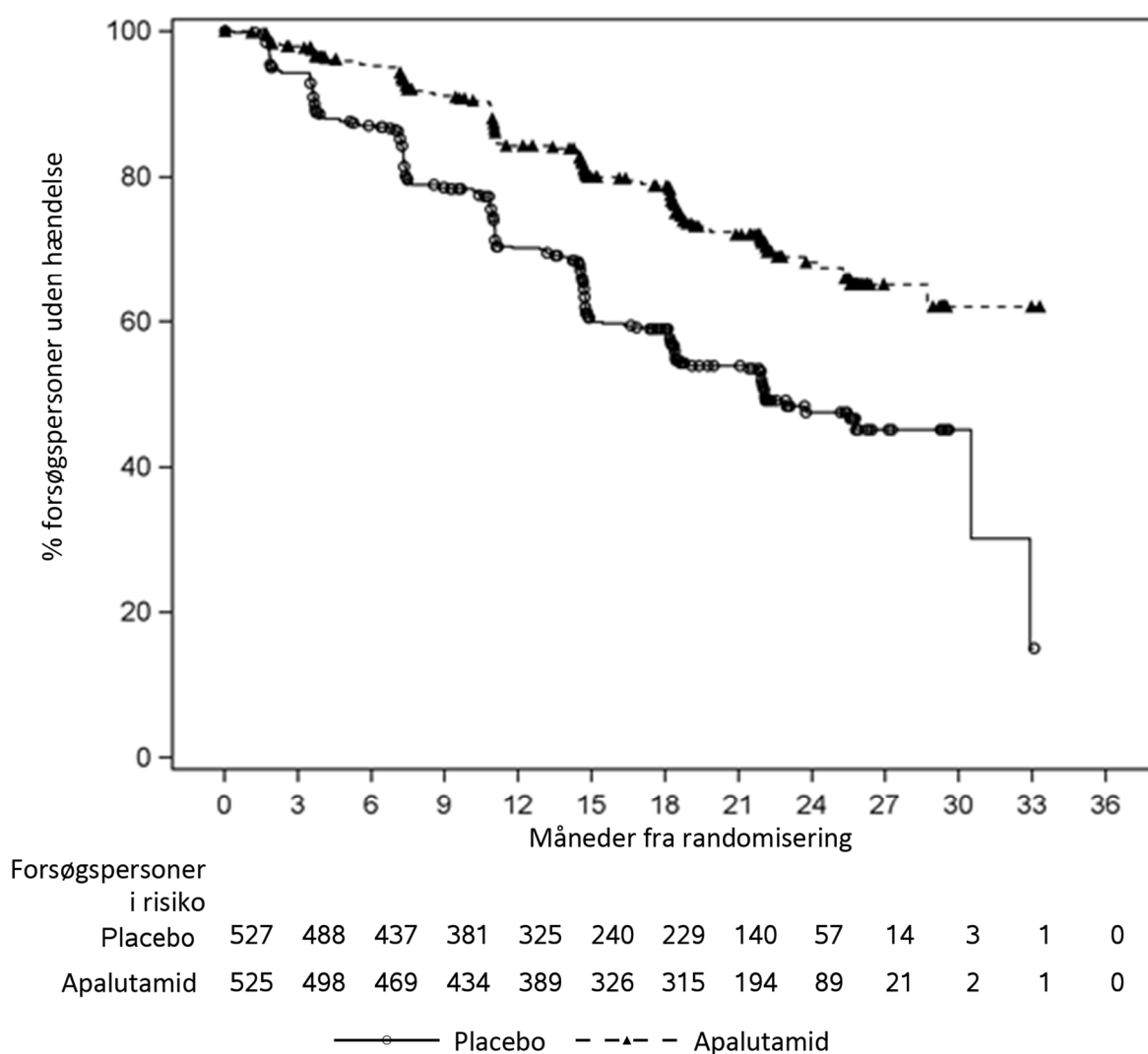
Der sås en konsistent forbedring i rPFS i begge patientundergrupper, som omfattede høj- og lavvolumen sygdom, metastasestadie ved diagnosticering (M0 eller M1), tidligere anvendelse af docetaxel (ja eller nej), alder (< 65 , ≥ 65 eller ≥ 75 år), PSA over median ved *baseline* (ja eller nej) og antal knoglelæsioner (≤ 10 eller > 10).

Der sås en konsistent forbedring i OS på tværs af patientundergrupperne, som omfattede høj- og lavvolumen sygdom, metastasestadie ved diagnosticering (M0 eller M1) og Gleason-score ved diagnosticering (≤ 7 vs. > 7).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve over opdateret samlet overlevelse (OS). *Intent to treat* mHSPC Population (TITAN)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve over radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). *Intent-to-treat*-population med mHSPC (TITAN)



Behandling med Erleada forsinkede statistisk signifikant initieringen af cytotoxisk kemoterapi (HR = 0,391, CI = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), hvilket resulterede i en risikoreduktion på 61 % for forsøgspersonerne i behandlingsgruppen sammenlignet med placebogruppen.

SPARTAN: Ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC)

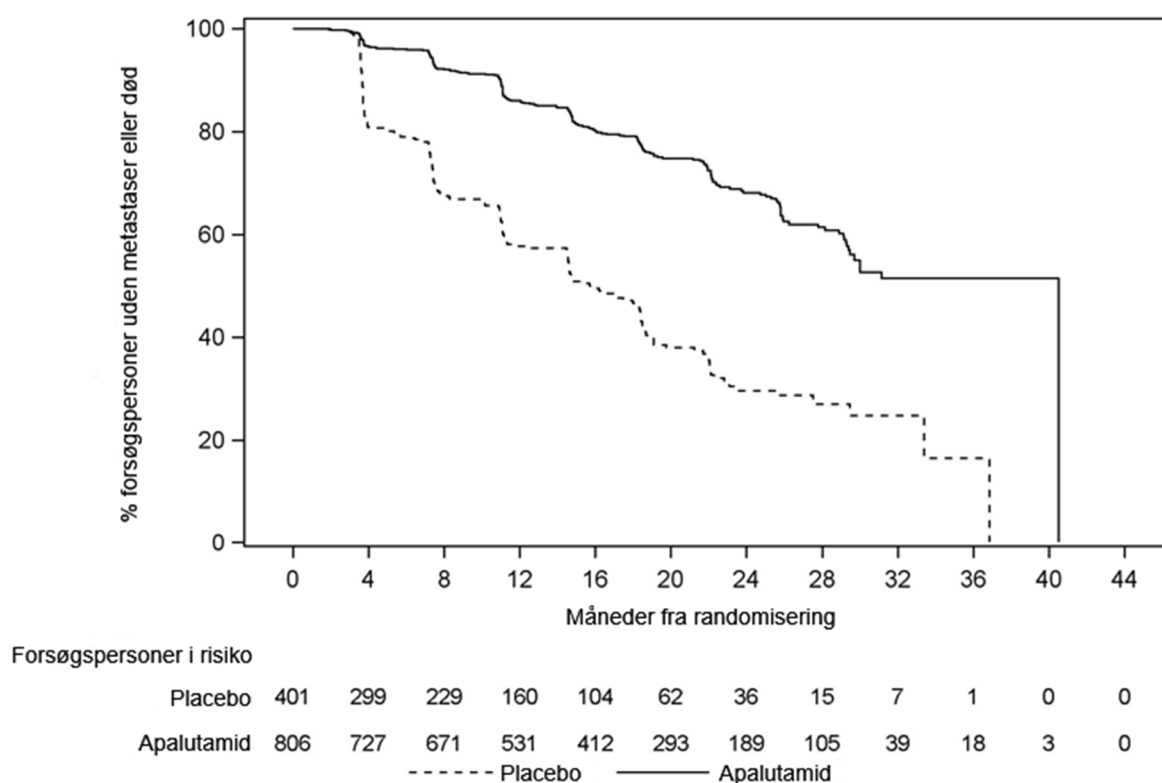
I alt 1 207 forsøgspatienter med NM-CRPC blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten oralt administreret apalutamid i en dosis på 240 mg én gang dagligt i kombination med androgen depriverende behandling (ADT) (medicinsk kastration eller forudgående kirurgisk kastration) eller placebo med ADT i et dobbeltblindet, klinisk multicenterstudie (studie ARN-509-003). De inkluderede forsøgspatienter havde en PSA-fordoblingstid (PSADT) ≤ 10 måneder og blev vurderet at have en høj risiko for forestående metastatisk sygdom og prostatacancer-specifik død. Alle forsøgspatienter, som ikke var kirurgisk kastreret, fik kontinuerlig ADT i hele studiet. PSA-resultaterne var blindede og blev ikke anvendt til behandlingsseponering. De randomiserede patienter i begge arme skulle fortsætte behandlingen indtil sygdomsprogression påvist ved en blindet, central billedgennemgang (BICR), iværksættelse af ny behandling, uacceptabel toksicitet eller seponering.

Følgende patientdemografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* var afbalancerede mellem behandlingsgrupperne. Medianalderen var 74 år (interval 48-97), og 26 % af forsøgspatienterne var 80 år eller ældre. Den racemæssige fordeling var 66 % kaukasiere, 5,6 % sorte, 12 % asiater og 0,2 % andet. Syvoghalvfjerds procent (77 %) af forsøgspatienterne i begge behandlingsarme havde

gennemgået tidligere operation eller strålebehandling af prostata. Størstedelen af forsøgsparticipanterne havde en Gleason-score på 7 eller derover (81 %). Femten procent (15 %) af forsøgsparticipanterne havde lymfeknuder i bækkenet < 2 cm, da de indgik i studiet. Treoghalvfjerds procent (73 %) af forsøgsparticipanterne fik forudgående behandling med et førstegenerations-anti-androgen; 69 % af forsøgsparticipanterne fik bicalutamid, og 10 % af forsøgsparticipanterne fik flutamid. Alle inkluderede forsøgsparticipantere blev bekræftet at være ikke-metastatiske ved en blindet central billedgennemgang og havde en ECOG-PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) på 0 eller 1 ved optagelsen i studiet.

Det primære endepunkt var metastasefri overlevelse (MFS), hvilket var defineret som tiden fra randomisering til første BICR-bekræftede fjernmetastase i knogler eller bløddel eller død af enhver årsag, alt efter hvad der indtrådte først. Behandling med Erleada forbedrede MFS signifikant. Erleada reducerede den relative risiko for fjernmetastaser eller død med 70 % i forhold til placebo (HR = 0,30; 95 % CI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Median MFS var 41 måneder for Erleada og 16 måneder for placebo (se figur 3). Der blev set en konsekvent forbedring i MFS med Erleada i alle forudbestemte undergrupper, inklusive alder, race, verdensregion, nodalstatus, forudgående antal hormonelle behandlinger, *baseline*-PSA, PSA-fordoblingstid, ECOG-status ved *baseline* og brug af knoglestyrkende lægemidler.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve over metastasefri overlevelse (MFS) i studie ARN-509-003



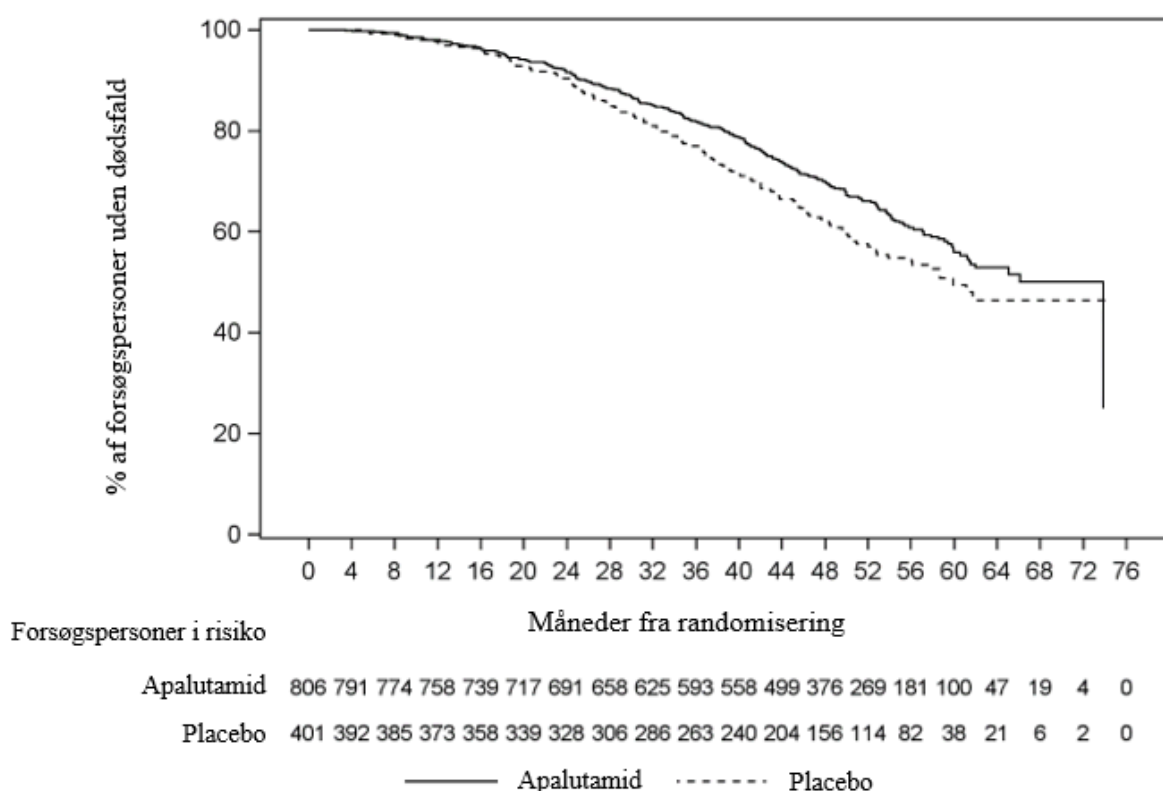
Alle data taget i betragtning udviste de forsøgsparticipantere, der blev behandlet med Erleada og ADT, signifikant forbedring i forhold til dem, der blev behandlet med ADT alene, hvad angik følgende sekundære endepunkter for tid til metastase (HR = 0,28; 95 % CI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), progressionsfri overlevelse (PFS) (HR = 0,30; 95 % CI: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$); tid til symptomatisk progression (HR = 0,57; 95 % CI: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$); samlet overlevelse (OS) (HR = 0,78; 95 % CI: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) og tid til initiering af cytotoxisk kemoterapi (HR = 0,63; 95 % CI: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Tid til symptomatisk progression var defineret som tiden fra randomisering til udvikling af en skeletrelateret hændelse, smerter/symptomer, der krævede iværksættelse af en ny systemisk cancerbehandling, eller lokoregional tumorprogression, der krævede strålebehandling/kirurgi. Selvom det samlede antal hændelser var lavt, var forskellen mellem de to arme tilstrækkeligt stor til at opnå

statistisk signifikans. Behandling med Erleada reducerede risikoen for symptomatisk progression med 43 % sammenlignet med placebo (HR = 0,567; 95 % CI: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Mediantiden til symptomatisk progression blev ikke nået i nogen af behandlingsgrupperne.

Ved en median opfølgningstid på 52,0 måneder viste resultaterne, at behandling med Erleada i signifikant grad reducerede risikoen for dødsfald med 22 % sammenlignet med placebo (HR = 0,784; 95 % CI: 0,643; 0,956; 2-sidet $p = 0,0161$). Median OS var 73,9 måneder i Erleadagruppen og 59,9 måneder i placebogruppen. Den foruddefinerede alfagrænse ($p \leq 0,046$) blev krydset, og der blev opnået statistisk signifikans. Denne forbedring blev påvist, selvom 19 % af patienterne i placebogruppen fik Erleada som efterfølgende behandling.

Figur 4 Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse (OS) i studie ARN-509-003 ved den endelige analyse



Behandling med Erleada reducerede i signifikant grad risikoen for initiering af cytotoxisk kemoterapi med 37 % sammenlignet med placebo (HR = 0,629; 95 % CI: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$), hvorved der blev påvist statistisk signifikant forbedring med Erleada i forhold til placebo. Mediantiden til initiering af cytotoxisk kemoterapi blev ikke nået i nogen af behandlingsgrupperne.

Der var en længere PFS-2, defineret som tiden til dødsfald eller sygdomsprogression iht. PSA, radiografisk eller symptomatisk progression ved eller efter første efterfølgende behandling hos de patienter, der blev behandlet med Erleada, i forhold til dem, der blev behandlet med placebo. Resultaterne viste en reduktion på 44 % i risikoen for PFS-2 med Erleada i forhold til placebo (HR = 0,565; 95 % CI: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Tilføjslen af Erleada til ADT havde ikke nogen negative virkninger på den samlede helbredsrelaterede livskvalitet, og der blev set en lille, men ikke klinisk betydningsfuld forskel i ændringen i forhold til *baseline* til fordel for Erleada i FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*), hvad angik totalscoren og underskalaerne.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Erleada i alle undergrupper af den pædiatriske population med fremskreden prostatacancer. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter gentagen dosering én gang dagligt steg eksponeringen for apalutamid ($C_{\max}$ og arealet under koncentrationskurven [AUC]) dosisproportionelt i dosisområdet 30 til 480 mg. Efter administration af 240 mg én gang dagligt blev *steady state* af apalutamid nået efter 4 uger, og den gennemsnitlige akkumulationsratio var cirka 5-foldig i forhold til en enkeltdosis. Ved *steady state* var de gennemsnitlige (CV %) $C_{\max}$ - og AUC-værdier for apalutamid henholdsvis 6 µg/ml (28 %) og 100 µg.t/ml (32 %). De daglige udsving i plasmakoncentrationen af apalutamid var lave med en gennemsnitlig top/dal-ratio på 1,63. Der blev set en stigning i tilsyneladende clearance (CL/F) ved gentagen dosering, sandsynligvis på grund af induktion af apalutamids egen metabolisme.

Ved *steady state* var de gennemsnitlige (CV %) $C_{\max}$ - og AUC-værdier for den aktive hovedmetabolit, N-desmethylapalutamid, henholdsvis 5,9 µg/ml (18 %) og 124 µg.t/ml (19 %).

N-desmethylapalutamid er kendetegnet ved en flad koncentrations-/tidsprofil ved *steady state* med en gennemsnitlig top/dal-ratio på 1,27. Den gennemsnitlige (CV %) metabolit-/moderstof-AUC-ratio for N-desmethylapalutamid efter gentagen dosering var 1,3 (21 %). Baseret på systemisk eksponering, relativ potens og farmakokinetiske egenskaber bidrager N-desmethylapalutamid sandsynligvis til apalutamids kliniske virkning.

Absorption

Efter oral administration var mediantiden til opnåelse af den maksimale plasmakoncentration ($t_{\max}$) 2 timer (interval: 1 til 5 timer). Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er cirka 100 %, hvilket indikerer, at apalutamid absorberes fuldstændigt efter oral administration.

Administration af apalutamid til raske forsøgsparticipanter under faste og sammen med et måltid med et højt fedtindhold resulterede ikke i klinisk relevante forandringer i $C_{\max}$ og AUC. Ved indtagelse sammen med mad var mediantiden til opnåelse af $t_{\max}$ cirka 2 timer længere (se pkt. 4.2).

Apalutamid er ikke ioniserbart under relevante fysiologiske pH-forhold, og derfor forventes syrehæmmende midler (f.eks. protonpumpehæmmere, H_2 -receptorantagonister, antacida) ikke at påvirke opløseligheden og biotilgængeligheden af apalutamid.

In vitro er apalutamid og dets N-desmethyl-metabolit substrater for P-gp. Eftersom apalutamid absorberes fuldstændigt efter oral administration, begrænser P-gp ikke absorptionen af apalutamid, og derfor forventes P-gp-hæmning eller -induktion ikke at påvirke biotilgængeligheden af apalutamid.

Fordeling

Den gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady state* af apalutamid er cirka 276 l. Apalutamids fordelingsvolumen er større end det totale vandvolumen i kroppen, hvilket viser, at der er omfattende ekstravaskulær fordeling.

Apalutamid og N-desmethylapalutamid har en plasmaproteinbindingsgrad på henholdsvis 96 % og 95 % og bindes primært til serumalbumin uafhængigt af koncentrationen.

Biotransformation

Efter enkelt oral administration af ^{14}C -mærket apalutamid 240 mg udgjorde apalutamid, den aktive metabolit, N-desmethylapalutamid og en inaktiv carboxylsyremetabolit størstedelen af ^{14}C -radioaktiviteten i plasma med henholdsvis 45 %, 44 % og 3 % af det totale ^{14}C -AUC.

Apalutamid elimineres primært via metabolisering. Det metaboliseres primært til N-desmethylapalutamid via CYP2C8 og CYP3A4. Apalutamid og N-desmethylapalutamid metaboliseres desuden til den inaktive carboxylsyremetabolit via carboxylesterase. CYP2C8's og CYP3A4's bidrag til metaboliseringen af apalutamid estimeres at være 58 % og 13 % efter enkeltdoser, men bidragets omfang forventes at ændres ved *steady state*, eftersom apalutamid inducerer CYP3A4 efter gentagne doser.

Elimination

Apalutamid elimineres primært via urinen, hovedsageligt i form af metabolitter. Efter en enkelt oral administration af radiomærket apalutamid blev 89 % af radioaktiviteten genfundet op til 70 dage efter indgivelsen: 65 % blev genfundet i urinen (1,2 % af dosen som uomdannet apalutamid og 2,7 % som N-desmethylapalutamid), og 24 % blev genfundet i fæces (1,5 % af dosen som uomdannet apalutamid og 2 % som N-desmethylapalutamid).

Apalutamids tilsyneladende orale clearance (CL/F) er 1,3 l/t efter enkeltdosering og stiger til 2,0 l/t ved *steady state* efter dosering én gang dagligt. Apalutamids gennemsnitlige effektive halveringstid hos patienter er cirka 3 dage ved *steady state*.

In vitro-data viser, at apalutamid og dets N-desmethylmetabolit ikke er substrater for BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3.

Særlige populationer

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion, alder, race og andre ekstrinsiske faktorer på apalutamids farmakokinetik er opsummeret nedenfor.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier af nedsat nyrefunktion med apalutamid. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse af data fra kliniske studier med forsøgsparticipanter med kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) og raske forsøgsparticipanter blev der ikke set nogen signifikant forskel i den systemiske eksponering for apalutamid hos forsøgsparticipanter med præeksisterende mild til moderat nyreinsufficiens (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] fra 30 til 89 ml/min/1,73 m²; N = 585) i forhold til forsøgsparticipanter med normal nyrefunktion ved *baseline* (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; N = 372). Den potentielle indvirkning af svær nyreinsufficiens eller terminal nyresygdom (eGFR ≤ 29 ml/min/1,73 m²) er ikke blevet klarlagt på grund af utilstrækkelige data.

Nedsat leverfunktion

I et specifikt studie af nedsat leverfunktion blev den systemiske eksponering for apalutamid og N-desmethylapalutamid sammenlignet hos forsøgsparticipanter med let nedsat leverfunktion (N = 8, Child-Pugh-klasse A, gennemsnitsscore = 5,3) eller moderat nedsat leverfunktion (N = 8, Child-Pugh-klasse B, gennemsnitsscore = 7,6) ved *baseline* i forhold til raske kontrolpersoner med normal leverfunktion (N = 8). Efter en enkelt oral dosis apalutamid på 240 mg var den geometriske middelforhold (GMR) for apalutamids AUC og C_{max} hos forsøgsparticipanter med let nedsat leverfunktion henholdsvis 95 % og 102 %, og GMR for apalutamids AUC og C_{max} hos forsøgsparticipanter med moderat nedsat leverfunktion var henholdsvis 113 % og 104 % sammenlignet med raske kontrolpersoner. Der foreligger ingen kliniske og farmakokinetiske data for apalutamid hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C).

Etnicitet og race

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse var der ingen klinisk relevante forskelle i apalutamids farmakokinetik hos hvide (kaukasiere eller latinamerikanere; N = 761), sorte (af afrikansk afstamning eller afroamerikanere; N = 71), asiater (ikke-japanske; N = 58) og japanere (N = 58).

Alder

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at alder (interval: 18 til 94 år) ikke har nogen klinisk relevant indvirkning på apalutamids farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Apalutamid var negativ for genotoksicitet en i en række standardtest *in vitro* og *in vivo*.

Apalutamid var ikke karcinogent i et 6-måneders studie i transgene (Tg.rasH2) hanmus ved doser op til 30 mg/kg dagligt, hvilket er 1,2 gange og 0,5 gange den kliniske eksponering (AUC) ved den anbefalede kliniske dosis på 240 mg dagligt for henholdsvis apalutamid og N-desmethylapalutamid.

I et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med Sprague-Dawley hanrotter blev apalutamid administreret med oral sonde ved doser på 5, 15 og 50 mg/kg/dag (henholdsvis 0,2, 0,7 og 2,5 gange AUC hos patienter [human eksponering ved den anbefalede dosis på 240 mg]). Der blev bemærket neoplastiske fund, herunder en øget forekomst af Leydig-celleadenom og -karcinom i testes ved doser, der var større end eller lig med 5 mg/kg/dag, brystkirteladenokarcinom og fibroadenom ved 15 mg/kg/dag eller 50 mg/kg/dag samt follikelcelleadenom i thyroidea ved 50 mg/kg/dag. Disse fund blev betragtet som specifikke for rotter og derfor af begrænset relevans for mennesker.

Behandling med apalutamid nedsætter sandsynligvis den mandlige fertilitet. Dette er baseret på resultaterne i studier af toksikologi efter gentagne doser, som var overensstemmende med apalutamids farmakologiske aktivitet. I studier af toksicitet efter gentagne doser hos hanrotter og hanhunde blev der set atrofi, aspermi/hypospermi, degeneration og/eller hyperplasi eller hypertrofi i reproduktionssystemet ved doser, der svarer til eksponeringer, der er omtrent de samme som eksponeringen hos mennesker, baseret på AUC.

I et fertilitetsstudie med hanrotter blev der set reduceret sædcellekoncentration og -motilitet, parring og fertilitetsrate (ved parring med ubehandlede hunner) og reduceret vægt af sekundære kønskirtler og epididymis efter 4 ugers administration af doser, der svarede til eksponeringer, der er omtrent de samme som eksponeringen hos mennesker, baseret på AUC. Virkningerne på hanrotter var reversible 8 uger efter den sidste administration af apalutamid.

I et præliminært studie af embryoføtal udviklingstoksicitet hos rotter forårsagede apalutamid udviklingstoksicitet ved administration af orale doser på 25, 50 eller 100 mg/kg/dag i hele organogeneseperioden (gestationsdag 6-20). Disse doser medførte systemiske eksponeringer på AUC-basis, der var henholdsvis ca. 2, 4 og 6 gange eksponeringen hos mennesker ved en dosis på 240 mg/dag. Fundene omfattede ikke-drægtige hunde ved 100 mg/kg/dag og embryoføtal letalitet (resorptioner) ved doser ≥ 50 mg/kg/dag, nedsat føtal anogenital afstand og deform hypofyse (mere afrundet form) ved ≥ 25 mg/kg/dag. Skeletvariationer (ikke-ossificerede falanger, overtallige korte torakolumbale ribben og/eller tungebensanomalier) blev også bemærket ved doser ≥ 25 mg/kg/dag, uden at det førte til en påvirkning af middelfostervægten.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Kolloid, vandfri silica
Croscarmellosematrik
hypromelloseacetatsuccinat
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Mikrokrystallinsk cellulose (silicificeret)

Filmovertrukne

Jernoxid, sort (E 172)
Jernoxid, gul (E 172)
Macrogol
Polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret)
Talcum
Titandioxid (E 171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid, uigennemsigtig beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret lukning af polypropylen (PP). Hver beholder indeholder 120 filmovertrukne tabletter og i alt 6 g silicagel-tørremiddel.

Blister af PVC-PCTFE-folie med tryk ud-folie forseglet i et i børnesikret etui.

- Hver 28-dages æske indeholder 112 filmovertrukne tabletter i 4 pap-etui med 28 filmovertrukne tabletter hver.
- Hver 30-dages æske indeholder 120 filmovertrukne tabletter i 5 pap-etui med 24 filmovertrukne tabletter hver.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. januar 2019
Dato for seneste fornyelse: 22. september 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 240 mg apalutamid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Blågrå til grå, ovale, filmovertrukne tabletter (21 mm lange x 10 mm brede), der er præget med "E240" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Erleada er indiceret:

- til voksne mænd til behandling af ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC), som har høj risiko for at udvikle metastatisk sygdom (se pkt. 5.1).
- til voksne mænd til behandling af metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) (se pkt 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med apalutamid bør iværksættes og overvåges af speciallæger med erfaring i medicinsk behandling af prostatacancer.

Dosering

Den anbefalede dosis er 240 mg (én 240 mg tablet) som en enkelt oral daglig dosis.

Medicinsk kastration med gonadotropinfrigivende hormonanaloger (GnRHa) bør fortsættes under behandling af patienter, der ikke er kirurgisk kastreret.

Hvis en dosis glemmes, skal denne tages snarest muligt den samme dag, hvorefter der fortsættes med den normale plan den efterfølgende dag. Der må ikke tages ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosis.

Hvis patienten oplever toksicitet $\geq$ grad 3 eller en uacceptabel bivirkning, bør doseringen afbrydes midlertidigt (frem for at seponere behandlingen permanent), indtil symptomerne bedres til $\leq$ grad 1 eller den oprindelige grad, hvorefter den genoptages med samme dosis eller om nødvendigt en reduceret dosis (180 mg eller 120 mg). For de mest almindelige bivirkninger (se pkt. 4.8).

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, da apalutamid ikke er blevet undersøgt i denne patientpopulation (se pkt. 5.2). Hvis der iværksættes behandling, skal patienterne monitoreres for de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8, og dosen skal reduceres i henhold til pkt. 4.2 Dosering og administration.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion ved *baseline* (hhv. Child-Pugh-klasse A og B).

Erleada frarådes til patienter med svært nedsat leverfunktion, da der ikke foreligger data for denne patientpopulation, og da apalutamid primært elimineres via leveren (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende apalutamid hos den pædiatriske population.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletten skal synkes hel for at sikre, at hele den tilsigtede dosis tages. Tabletten må ikke knuses eller deles. Tabletten kan tages sammen med eller uden mad.

Sådan tages Erleada med drikke uden brus eller blød mad

Til patienter, som ikke kan synke tabletten hel, kan Erleada dispergeres i vand uden brus og derefter blandes med en af følgende drikke uden brus eller bløde madvarer: appelsinjuice, grøn te, æblemos, drikkeyoghurt eller mere vand som følger:

1. Læg den hele Erleada 240 mg-tablet i en kop. Undlad at knuse eller dele tabletten.
2. Tilsæt ca. 10 ml (2 teskefulde) vand uden brus for at sikre, at tabletten er fuldstændig dækket af vand.
3. Vent i 2 minutter, til tabletten er gået i opløsning og spredes i væsken, og omrør derefter blandingen.
4. Tilsæt i 30 ml (6 teskefulde eller 2 spiseskefulde) af en af følgende drikke uden brus eller bløde madvarer: appelsinjuice, grøn te, æblemos, drikkeyoghurt eller mere vand, og omrør blandingen.
5. Synk straks blandingen.
6. Skyl koppen med tilstrækkeligt vand til at sikre, at hele dosen tages, og drik det med det samme.
7. Blandingen af lægemiddel/madvare må ikke gemmes til senere brug.

Administration med nasogastrisk ernæringssonde

Erleada 240 mg-tabletten kan også administreres via en nasogastrisk ernæringssonde (NG-sonde) på 8 French eller større som følger:

1. Læg den hele Erleada 240 mg tablet i cylinderen på en sprøjte (brug en sprøjte på mindst 20 ml), og træk 10 ml vand uden brus op i sprøjten.
2. Vent i 10 minutter, og ryst derefter sprøjten kraftigt for at dispergere indholdet fuldstændigt.
3. Administrer øjeblikkeligt via NG-ernæringssonden.
4. Fyld sprøjten med vand uden brus igen, og administrer. Gentag, indtil der ikke længere er rester af tabletten i sprøjten eller ernæringssonden.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kvinder, som er eller kan blive gravide (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Krampeanfald

Erleada frarådes til patienter med krampeanfald i anamnesen eller andre prædisponerende faktorer, herunder men ikke begrænset til, underliggende hjerneskade, nylig apopleksi (inden for det seneste år), primære hjernetumorer eller hjernemetastaser. Hvis der opstår et krampeanfald under behandlingen med Erleada, skal behandlingen seponeres permanent. Risikoen for krampeanfald kan være forøget hos patienter, der samtidig modtager behandling med lægemidler, der sænker krampetærsklen.

I to randomiserede studier (SPARTAN og TITAN) forekom der krampeanfald hos 0,6 % af de patienter, der fik apalutamid og hos 0,2 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Disse studier omfattede ikke patienter med krampeanfald i anamnesen eller med prædisponerende faktorer for krampeanfald.

Der er ingen klinisk erfaring med at genoptage behandlingen med Erleada hos patienter, der har oplevet et krampeanfald.

Fald og frakturer

Fald og frakturer forekom hos patienter, der fik apalutamid (se pkt. 4.8). Patienterne skal have vurderet deres risiko for frakturer og fald inden opstart af Erleada, og skal løbende monitoreres og behandles i henhold til gældende behandlingsretningslinjer, og det bør overvejes at anvende knoglespecifikke midler.

Iskæmisk hjertesygdom og iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser

Iskæmisk hjertesygdom og iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser, herunder hændelser, der førte til dødsfald, forekom hos patienter, der blev behandlet med apalutamid (se pkt. 4.8). Størstedelen af patienterne havde risikofaktorer for hjertesygdom/cerebrovaskulær iskæmisk sygdom. Patienten skal overvåges for tegn og symptomer på iskæmisk hjertesygdom og iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser. Behandlingen af risikofaktorer, såsom hypertension, diabetes eller dyslipidæmi skal optimeres i henhold til gældende standarder.

Samtidig brug af andre lægemidler

Apalutamid er en potent enzyminduktor og kan medføre manglende virkning af mange almindeligt anvendte lægemidler (se pkt. 4.5). Derfor bør der foretages en gennemgang af samtidig brug af andre lægemidler ved opstart af apalutamidbehandling. Samtidig brug af apalutamid og lægemidler, der er følsomme substrater for mange metaboliseringsenzymmer eller transportører (se pkt. 4.5), bør generelt undgås, hvis disse lægemidlers terapeutiske virkning er af stor betydning for patienten, og hvis der ikke let kan udføres dosisjusteringer baseret på monitorering af virkning eller plasmakoncentrationer.

Administration af apalutamid sammen med warfarin og coumarin-lignende antikoagulantia bør undgås. Hvis Erleada administreres samtidig med et antikoagulant, der metaboliseres via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenocoumarol), bør der udføres yderligere monitorering af international normaliseret ratio (INR) (se pkt. 4.5).

Nylig kardiovaskulær sygdom

Patienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom inden for de seneste 6 måneder, herunder svær/ustabil angina, myokardieinfarkt, symptomatisk kongestiv hjerterinsufficiens, arterielle eller venøse tromboemboliske hændelser (f.eks. lungeemboli, cerebrovaskulære hændelser, herunder transitorisk iskæmisk attack) eller klinisk signifikante ventrikulære arytmier, blev udelukket fra de kliniske studier. Derfor er sikkerheden af apalutamid ikke blevet klarlagt hos sådanne patienter. Hvis der ordineres Erleada, skal patienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom monitoreres for risikofaktorer såsom hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi eller andre kardiometaboliske sygdomme (se pkt. 4.8). Om nødvendigt skal patienterne behandles for disse lidelser i henhold til gældende behandlingsretningslinjer efter opstart af Erleada.

Androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT-intervallet

Hos patienter med QT-forlængelse i anamnesen eller med risikofaktorer for QT-forlængelse og hos patienter, der samtidigt får lægemidler, som kan forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal lægen vurdere benefit/risk-forholdet, herunder risikoen for torsades de pointes, inden opstart af Erleada.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Rapporter efter markedsføringen om SCARs, herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN), som kan være livstruende eller letale, er blevet observeret i forbindelse med behandling med Erleada (se pkt. 4.8).

Patienterne skal informeres om tegn og symptomer, der kan tyde på DRESS eller SJS/TEN. Hvis disse symptomer observeres, skal Erleada seponeres med det samme, og patienten skal straks søge læge.

Behandling med Erleada må ikke genoptages hos patienter, der har oplevet DRESS eller SJS/TEN på noget tidspunkt, mens de tog Erleada, og en alternativ behandling skal overvejes.

Interstitiel lungesygdom (ILD)

Der er rapporteret om tilfælde af ILD hos patienter i behandling med apalutamid, herunder tilfælde med dødelig udgang. Ved akut debut af og/eller uforklarlig forværring af lungesymptomer skal behandlingen med apalutamid afbrydes, indtil der er foretaget yderligere undersøgelser af disse symptomer. Hvis ILD diagnosticeres, skal apalutamid seponeres, og der skal iværksættes hensigtsmæssig behandling efter behov (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis på 240 mg (1 tablet), dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Eliminationen af apalutamid og dannelsen af dets aktive metabolit, N-desmethylapalutamid, medieres af både CYP2C8 og CYP3A4 i lige stort omfang ved *steady state*. Der forventes ingen klinisk betydningsfulde forandringer i den samlede eksponering som følge af interaktion med hæmmere eller induktorer af CYP2C8 eller CYP3A4. Apalutamid er en enzym- og transportør-induktor og kan medføre øget elimination af mange almindeligt anvendte lægemidler.

Andre lægemidler, der kan påvirke apalutamideksponeringen

Lægemidler, der hæmmer CYP2C8

CYP2C8 bidrager til eliminationen af apalutamid og til dannelsen af dets aktive metabolit. I et lægemiddelinteraktionsstudie faldt $C_{\max}$ af apalutamid med 21 %, mens AUC steg med 68 % efter samtidig administration af apalutamid 240 mg som enkelt dosis sammen med gemfibrozil (stærk CYP2C8-hæmmer). Hvad angår totalt aktivt apalutamid (summen af apalutamid plus den potensjusterede aktive metabolit), faldt $C_{\max}$ med 21 %, mens AUC steg med 45 %. Initial dosisjustering er ikke nødvendig, når Erleada administreres sammen med en stærk CYP2C8-hæmmer (f.eks. gemfibrozil, clopidogrel), men det bør overvejes at reducere dosen af Erleada på baggrund af tolerabilitet (se pkt. 4.2). Lette eller moderate CYP2C8-hæmmere forventes ikke at påvirke eksponeringen for apalutamid.

Lægemidler, der hæmmer CYP3A4

CYP3A4 bidrager til eliminationen af apalutamid og til dannelsen af dets aktive metabolit. I et lægemiddelinteraktionsstudie faldt $C_{\max}$ af apalutamid med 22 %, mens AUC var uforandret efter samtidig administration af Erleada som en enkelt dosis på 240 mg sammen med itraconazol (stærk CYP3A4-hæmmer). Hvad angår totalt aktivt apalutamid (summen af apalutamid plus den potensjusterede aktive metabolit), faldt $C_{\max}$ med 22 %, mens AUC igen var uforandret. Initial dosisjustering er ikke nødvendig, når Erleada administreres sammen med en stærk CYP3A4-hæmmer (f.eks. ketoconazol, ritonavir, clarithromycin), men det bør overvejes at reducere dosen af Erleada på baggrund af tolerabilitet (se pkt. 4.2). Lette eller moderate CYP3A4-hæmmere forventes ikke at påvirke eksponeringen for apalutamid.

Lægemidler, der inducerer CYP3A4 eller CYP2C8

CYP3A4- og CYP2C8-induktors indvirkning på apalutamids farmakokinetik er ikke blevet undersøgt *in vivo*. Baseret på resultaterne af lægemiddelinteraktionsstudier med stærke CYP3A4-hæmmere eller stærke CYP2C8-hæmmere forventes CYP3A4- eller CYP2C8-induktorer ikke at have klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af apalutamid og totalt aktivt apalutamid, og det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis ved samtidig administration af Erleada og CYP3A4- eller CYP2C8-induktorer.

Apalutamids potentielle indvirkning på eksponeringen for andre lægemidler

Apalutamid er en potent enzyminduktor og øger syntesen af mange enzymer og transportører; der forventes derfor interaktion med mange almindelige lægemidler, som er substrater for enzymer eller transportører. Reduktionen i plasmakoncentrationerne kan være betydelig og medføre manglende eller nedsat klinisk virkning. Der er også en risiko for øget dannelse af aktive metabolitter.

Lægemiddelmetaboliserende enzymer

In vitro-studier viste, at apalutamid og N-desmethylapalutamid er moderate til stærke CYP3A4- og CYP2B6-induktorer, moderate CYP2B6- og CYP2C8-hæmmere og svage CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hæmmere. Apalutamid og N-desmethylapalutamid påvirker ikke CYP1A2 og CYP2D6 ved terapeutisk relevante koncentrationer. Apalutamids virkning på CYP2B6-substrater er ikke blevet undersøgt *in vivo*, og nettoeffekten er ukendt på nuværende tidspunkt. Når substrater for CYP2B6 (f.eks. efavirenz) administreres sammen med Erleada, bør der gennemføres monitorering for bivirkninger og evaluering for manglende virkning af substratet, og det kan være nødvendigt at justere dosen af substratet for at opretholde optimale plasmakoncentrationer.

Hos mennesker er apalutamid en stærk CYP3A4- og CYP2C19-induktor og en svag CYP2C9-induktor. I et interaktionsstudie, hvor der blev anvendt flere forskellige lægemidler, resulterede samtidig administration af apalutamid og enkelte orale doser af følsomme CYP-substrater i en reduktion på 92 % i AUC af midazolam (CYP3A4-substrat), en reduktion på 85 % i AUC af

omeprazol (CYP2C19-substrat) og en reduktion på 46 % i AUC af S-warfarin (CYP2C9-substrat). Apalutamid forårsagede ikke klinisk betydningsfulde forandringer i eksponeringen for CYP2C8-substratet. Samtidig brug af Erleada og lægemidler, som primært metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (f.eks. diazepam, omeprazol) eller CYP2C9 (f.eks. warfarin, phenytoin) kan resultere i lavere eksponering for disse lægemidler. Det anbefales at substituere disse lægemidler, hvor dette er muligt, eller at evaluere for manglende virkning, hvis lægemidlet fortsættes. Ved samtidig brug af warfarin skal INR monitoreres under behandlingen med Erleada.

Apalutamids CYP3A4-induktion tyder på, at UDP-glucuronosyltransferase (UGT) også kan være induceret via aktivering af den nukleare pregnane X receptor (PXR). Samtidig administration af Erleada og lægemidler, som er substrater for UGT (f.eks. levothyroxin, valproinsyre), kan resultere i lavere eksponering for disse lægemidler. Når substrater for UGT administreres sammen med Erleada, bør der gennemføres evaluering for manglende virkning af substratet, og det kan være nødvendigt at justere dosen af substratet for at opretholde optimale plasmakoncentrationer.

Lægemiddeltransportører

Det er påvist, at apalutamid er en svag induktor af P-glykoprotein (P-gp), brystcancerresistent protein (BCRP) og organisk anion-transportpolypeptid 1B1 (OATP1B1) klinisk. Et interaktionsstudie, hvor der blev anvendt flere forskellige lægemidler, viste, at samtidig administration af apalutamid og enkelte orale doser af følsomme transportørsubstrater resulterede i et fald på 30 % i AUC af fexofenadin (P-gp-substrat) og i et fald på 41 % i AUC af rosuvastatin (BCRP-/OATP1B1-substrat), men var uden indvirkning på C_{max} . Samtidig brug af Erleada og lægemidler, der er substrater for P-gp (f.eks. colchicin, dabigatranetexilat, digoxin), BCRP eller OATP1B1 (f.eks. lapatinib, methotrexat, rosuvastatin, repaglinid) kan resultere i lavere eksponering for disse lægemidler. Når substrater for P-gp, BCRP eller OATP1B1 administreres sammen med Erleada, bør der gennemføres evaluering for manglende virkning af substratet, og det kan være nødvendigt at justere dosen af substratet for at opretholde optimale plasmakoncentrationer.

Baseret på *in vitro*-data kan det ikke udelukkes, at apalutamid og dets N-desmethyl-metabolit forårsager hæmning af organisk kationtransportør 2 (OCT2), organisk aniontransportør 3 (OAT3) og MATE (*multidrug and toxin extrusion*). Der blev ikke set nogen hæmning af organisk aniontransportør 1 (OAT1) *in vitro*.

GnRH-analog

Hos forsøgspersoner med mHSPC, der fik leuprolidacetat (en GnRH-analog), havde samtidig administration af apalutamid ingen tydelig virkning på leuprolid-eksponeringen ved steady state.

Lægemidler, der forlænger QT-intervallet

Da androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT-intervallet, skal samtidig brug af Erleada og lægemidler, der forlænger QT-intervallet, eller lægemidler, der kan inducere torsades de pointes, såsom klasse IA-antiarytmika (f.eks. quinidin, disopyramid) eller klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsykotika (f.eks. haloperidol) osv. evalueres nøje (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception hos mænd og kvinder

Det er ukendt, om apalutamid eller dets metabolitter forekommer i sæd. Erleada kan være skadeligt for et foster. Patienter, der dyrker sex med fertile kvinder, skal anvende kondom sammen med en anden højeffektiv kontraceptionsmetode under behandlingen og i 3 måneder efter den sidste dosis af Erleada.

Graviditet

Erleada er kontraindiceret hos kvinder, der er eller kan blive gravide (se pkt. 4.3). Erleada kan, baseret på et reproduktionsstudie hos dyr og som følge af dets virkningsmekanisme, forårsage fosterskader og afbrydelse af graviditeten, hvis det administreres til en gravid kvinde. Der er ingen data fra anvendelse af Erleada til gravide kvinder.

Amning

Det er ukendt, om apalutamid/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Erleada må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Baseret på dyreforsøg kan Erleada reducere fertiliteten hos mænd med reproduktionspotentiale (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Erleada påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er imidlertid rapporteret om krampeanfald hos patienter, der tager Erleada. Patienter bør advares om denne risiko med hensyn til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er træthed (26 %), hududslæt (alle grader: 26 %; grad 3 eller 4: 6 %), hypertension (22 %), hedeure (18 %), artralgi (17 %), diarré (16 %), fald (13 %) og vægttab (13 %). Andre vigtige bivirkninger omfatter frakturer (11 %), nedsat appetit (11 %) og hypothyreoidisme (8 %).

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der er observeret i kliniske studier og/eller efter markedsføring, er anført nedenfor efter hyppighed. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorsgrad.

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning og hyppighed
Blod og lymfesystem	almindelig: neutropeni
	ikke kendt: agranulocytose
Det endokrine system	almindelig: hypothyreoidisme ^a
Metabolisme og ernæring	meget almindelig: nedsat appetit
	almindelig: hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi

Nervesystemet	almindelig: dysgeusi, iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser ^b ikke almindelig: krampeanfald ^c (se pkt. 4.4), restless legs syndrom (uro i benene)
Hjerte	almindelig: iskæmisk hjertesygdom ^d ikke kendt: QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Vaskulære sygdomme	meget almindelig: hedeture, hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	ikke kendt: interstitiel lungesygdom ^e
Mave-tarm-kanalen	meget almindelig: diarré
Hud og subkutane væv	meget almindelig: hududslæt ^f almindelig: pruritus, alopeci ikke kendt: lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ^e , Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN) ^e , lichenoid reaktion
Knogler, led, muskler og bindevæv	meget almindelig: fraktur ^g , artralgi almindelig: muskelspasme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	meget almindelig: træthed
Undersøgelser	meget almindelig: vægttab
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	meget almindelig: fald

^a Omfatter hypothyreoidisme, øget indhold af thyroideastimulerende hormon i blodet, reduceret thyroxin, autoimmun thyroiditis, reduceret frit thyroxin, reduceret triiodthyronin

^b Omfatter transitorisk iskæmisk attack, cerebrovaskulær hændelse, cerebrovaskulær forstyrrelse, iskæmisk apopleksi, carotisarteriosklerose, carotisstenose, hemiparese, lakunært infarkt, lakunær apopleksi, trombotisk hjerneinfarkt, vaskulær encefalopati, cerebellart infarkt, hjerneinfarkt og cerebral iskæmi

^c Omfatter tungebidning

^d Omfatter angina pectoris, ustabil angina pectoris, mykardieinfarkt, akut myokardieinfarkt, okklusion af koronararterie, stenose i koronararterie, akut koronarsyndrom, arteriosklerose i koronararterie, unormal kardiell stresstest, forhøjet troponin, myokardieiskæmi

^e Se pkt. 4.4

^f Se ”Hududslæt” under ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

^g Omfatter fraktur af ribben, fraktur af lændehvirvel, spinal kompressionsfraktur, spinal fraktur, fraktur af fod, fraktur af hofte, fraktur af humerus, fraktur af brysthvirvel, fraktur af øvre ekstremitet, fraktur af os sacrum, fraktur af hånd, fraktur af os pubis, fraktur af acetabulum, fraktur af ankel, kompressionsfraktur, fraktur af cartilago costalis, fraktur af ansigtsknogler, fraktur af nedre ekstremitet, osteoporotisk fraktur, fraktur af håndled, avulsionsfraktur, fraktur af fibula, fraktur af coccyx, fraktur af bækken, fraktur af radius, fraktur af sternum, belastningsfraktur, traumatisk fraktur, fraktur af halshvirvel, fraktur af collum femoris, fraktur af tibia. Se nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hududslæt

Hududslæt i forbindelse med apalutamid blev oftest beskrevet som makulært eller makulopapuløst. Hududslæt omfatter udslæt, makulopapuløst udslæt, generaliseret udslæt, urticaria, kløende udslæt, makulært udslæt, konjunktivitis, erythema multiforme, papuløst udslæt, hudeksfoliation, genitalt udslæt, erytematøst udslæt, stomatitis, lægemiddeludslæt, mundsår, pustuløst udslæt, blærer, papler, pemfigoid, huderrosion, dermatitis og vesikulært udslæt. Der blev rapporteret om bivirkninger i form af hududslæt hos 26 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid. Hududslæt af grad 3 (defineret som dækkende > 30 % af legemsoverfladearealet [BSA]) blev indberettet hos 6 % af patienterne i behandling med apalutamid.

Mediantiden til indtræden af hududslæt var 83 dage. Hos 78 % af patienterne forsvandt udslættet med en mediantid til resolution på 78 dage. Anvendte lægemidler omfattede topikale kortikosteroider, orale antihistaminer, og 19 % af patienterne fik systemiske kortikosteroider. Blandt patienterne med hududslæt blev doseringen afbrudt hos 28 %, og dosis blev reduceret hos 14 % (se pkt. 4.2).

Hududslåttet vendte tilbage hos 59 % af de patienter, som fik afbrudt doseringen. Hududslæt førte til seponering af behandlingen med apalutamid hos 7 % af de patienter, der oplevede hududslæt.

Fald og frakturer

I studie ARN-509-003 blev der rapporteret om fraktur hos 11,7 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 6,5 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Halvdelen af patienterne var faldet op til 7 dage inden frakturhændelsen i begge behandlingsgrupper. Fald blev indberettet hos 15,6 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 9,0 % af de patienter, der blev behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Iskæmisk hjertesygdom og iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser

I et randomiseret studie (SPARTAN) med patienter med nmCRPC forekom iskæmisk hjertesygdom hos 4 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 3 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. I et randomiseret studie (TITAN) hos patienter med mHSPC forekom iskæmisk hjertesygdom hos 4 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 2 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Sammenlagt i SPARTAN- og TITAN-studierne var iskæmisk hjertesygdom årsag til dødsfald hos 6 (0,5 %) af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 2 (0,2 %) af de patienter, der blev behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

I SPARTAN-studiet, hvor medianeksposeringen var 32,9 måneder med apalutamid og 11,5 måneder med placebo, forekom iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser hos 4 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 1 % af de patienter, der blev behandlet med placebo (se ovenfor). I TITAN-studiet forekom iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser hos samme andel patienter i apalutamidgruppen (1,5 %) og i placebogruppen (1,5 %). Sammenlagt i SPARTAN- og TITAN-studierne var iskæmiske cerebrovaskulære forstyrrelser årsag til dødsfald hos 2 (0,2 %) af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og ikke hos nogen af de patienter, der blev behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Hypothyreoidisme

Hypothyreoidisme blev indberettet hos 8 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 2 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Dette var baseret på målinger af thyroideastimulerende hormon (TSH) hver 4. måned. Der var ingen hændelser af grad 3 eller 4. Hypothyreoidisme forekom hos 30 % af de patienter, der allerede fik thyroidea-substitutionsbehandling i apalutamidgruppen, og hos 3 % af patienterne i placebogruppen. Hos de patienter, der ikke fik thyroidea-substitutionsbehandling, forekom hypothyreoidisme hos 7 % af de patienter, der blev behandlet med apalutamid, og hos 2 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Thyroidea-substitutionsbehandling bør iværksættes eller dosisjusteres, hvor det er klinisk relevant (se pkt. 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der findes intet specifikt antidot mod overdosering af apalutamid. I tilfælde af en overdosis skal behandlingen med Erleada stoppes, og der skal iværksættes almene understøttende tiltag, indtil den kliniske toksicitet er reduceret eller forsvundet. Der er endnu ikke observeret tilfælde af overdosering med bivirkninger, men sådanne reaktioner forventes at ligne de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endokrin terapi, anti-androgener, ATC-kode: L02BB05

Virkningsmekanisme

Apalutamid er en oralt administreret, selektiv androgenreceptor-hæmmer (AR-hæmmer), som bindes direkte til det ligandbindende domæne på AR. Apalutamid forhindrer AR-nuklear translokation, hæmmer DNA-binding, hæmmer AR-medieret transskription og er uden androgenreceptoragonist-aktivitet. Apalutamidbehandling reducerer tumorcelleproliferation og øger apoptose og deraf følgende potent antitumoraktivitet. Hovedmetabolitten N-desmethylapalutamid kunne tilskrives en tredjedel af apalutamids *in vitro*-aktivitet.

Reduktion af prostataspecifikt antigen (PSA)

Apalutamid 240 mg dagligt i kombination med ADT hos patienter med mHSPC (i studiet TITAN) reducerede PSA til et ikke-påviseligt niveau ($< 0,2$ ng/ml) på et hvilket som helst tidspunkt hos 68 % af patienterne sammenlignet med 32 % af de patienter, der fik ADT alene. Mediantiden til ikke-påviseligt PSA hos patienter, der fik apalutamid i kombination med ADT, var 1,9 måneder. Apalutamid i kombination med ADT førte til en ≥ 50 % reduktion af PSA fra *baseline* på et hvilket som helst tidspunkt hos 90 % af patienterne sammenlignet med 55 % af de patienter, der fik ADT alene.

Apalutamid 240 mg dagligt i kombination med ADT hos patienter med nmCRPC (i studiet SPARTAN) reducerede PSA til et ikke-påviseligt niveau ($< 0,2$ ng/ml) på et hvilket som helst tidspunkt hos 38 % af patienterne sammenlignet med ingen af de patienter (0 %), der fik ADT alene. Mediantiden til ikke-påviseligt PSA hos patienter, der fik apalutamid i kombination med ADT, var 2,8 måneder. Apalutamid i kombination med ADT førte til en ≥ 50 % reduktion af PSA fra *baseline* på et hvilket som helst tidspunkt hos 90 % af patienterne sammenlignet med 2,2 % af de patienter, der fik ADT alene.

Kardiel elektrofysiologi

Virkingen af apalutamid 240 mg en gang dagligt på QTc-intervallet blev vurderet i et åbent, ukontrolleret, QT-dedikeret multicenterstudie med en enkelt arm hos 45 patienter med CRPC. Ved *steady state* var den maksimale middellændring i QTcF i forhold til *baseline* 12,4 msek. (2-sidet 90 % øvre CI: 16,0 msek.). En eksponerings-QT-analyse tydede på en koncentrationsafhængig stigning i QTcF med apalutamid og dets aktive metabolit.

Klinisk virkning og sikkerhed

Apalutamids virkning og sikkerhed er blevet fastslået i to randomiserede, placebo-kontrollerede fase 3-studier, studier ARN-509-003 (nmCRPC) og 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC)

TITAN var et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, multinationalt, klinisk multicenterstudie, hvor 1 052 patienter med mHSPC blev randomiseret (1:1) til at få enten apalutamid oralt i en dosis på 240 mg en gang dagligt (N = 525) eller placebo en gang dagligt (N = 527). Det var et krav, at alle patienterne skulle have mindst én knoglemetastase på en Technetium^{99m} knoglescanning. Patienterne blev ekskluderet, hvis metastaserne var begrænset til enten lymfeknuder eller indvolde (f.eks. lever eller lunge). Alle patienterne i TITAN-studiet fik samtidig GnRH-analog eller var tidligere bilateralt orkiektomieret. Cirka 11 % af patienterne havde tidligere fået behandling med docetaxel (maksimum på 6 cyklusser, sidste dosis ≤ 2 måneder før randomiseringen og havde fortsat respons før randomiseringen). Eksklusionskriterierne omfattede kendte hjernemetastaser,

tidligere behandling med andre anden generations antiandrogener (f.eks. enzalutamid), CYP17-hæmmere (f.eks. abirateronacetat), immunterapi (f.eks. sipuleucel-T), radioaktive lægemidler eller andre behandlinger af prostatacancer; anamnese med krampeanfald eller sygdomme, der kunne medføre prædisponering for krampeanfald. Patienterne blev stratificeret efter følgende: Gleason-score på diagnosetidspunktet, tidligere anvendelse af docetaxel og geografisk lokalitet. Både patienter med høj- og lavvolumen mHSPC kunne deltage i studiet. Højvolumen sygdom blev defineret som enten viscerale metastaser og mindst 1 knoglelæsion eller mindst 4 knoglelæsioner med mindst 1 knoglelæsion uden for rygraden eller pelvis. Lavvolumen sygdom blev defineret som tilstedeværelse af knoglelæsion(er), der ikke opfyldte definitionen for højvolumen.

Patientdemografien og sygdomsegenskaberne ved *baseline*, som er beskrevet nedenfor, blev vægtet mellem behandlingsgrupperne. Medianalderen var 68 år (interval 43-94) og 23 % af patienterne var 75 år eller ældre. Fordelingen mellem racer var 68 % kaukasier, 22 % asiater og 2 % sorte. Treogtres procent (63 %) af patienterne havde højvolumen sygdom, og 37 % havde lavvolumen sygdom. Seksten procent (16 %) af patienterne var tidligere blevet opereret, havde fået strålebehandling af prostata eller begge dele. Størstedelen af patienterne havde en Gleason-score på 7 eller mere (92 %). Otteogtres procent (68 %) af patienterne havde tidligere fået behandling med førstegenerations antiandrogener i de situationer, hvor sygdommen var uden metastaser. Selv om kriterierne for kastrationsresistens ikke blev bestemt ved *baseline*, udviste 94 % af patienterne et fald i prostataspecifikt antigen (PSA) fra påbegyndelsen af androgen deprivationsbehandling (ADT) til første dosis af apalutamid eller placebo. Alle patienter med undtagelse af én i placebogruppen havde en score på 0 eller 1 i *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) ved inkludering i studiet. Blandt de patienter, som seponerede studiebehandlingen (N = 271 for placebo og N = 170 for Erleada), var sygdomsprogression den mest almindelige grund til seponeringen i begge arme. En større del (73 %) af de patienter, der blev behandlet med placebo, fik efterfølgende cancerbehandling sammenlignet med de patienter, der blev behandlet med Erleada (54 %).

Studiets vigtigste resultatmål for virkning var samlet overlevelse (OS) og radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Resultaterne for virkningen i TITAN er sammenfattet nedenfor i tabel 2 og figur 1 og 2.

Tabel 2: Sammenfatning af resultater for virkning – *intent-to-treat*-population med mHSPC (TITAN)

Endepunkt	Erleada N = 525	Placebo N = 527
Primær samlet overlevelse^a		
Dødsfald (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Median, måneder (95 % CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^b	0,671 (0,507, 0,890)	
p-værdi ^c	0,0053	
Opdateret samlet overlevelse^d		
Dødsfald (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Median, måneder (95 % CI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
p-værdi ^{c,e}	< 0,0001	
Radiografisk progressionsfri overlevelse		
Sygdomsprogression eller dødsfald (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Median, måneder (95 % CI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^b	0,484 (0,391, 0,600)	
p-værdi ^c	< 0,0001	

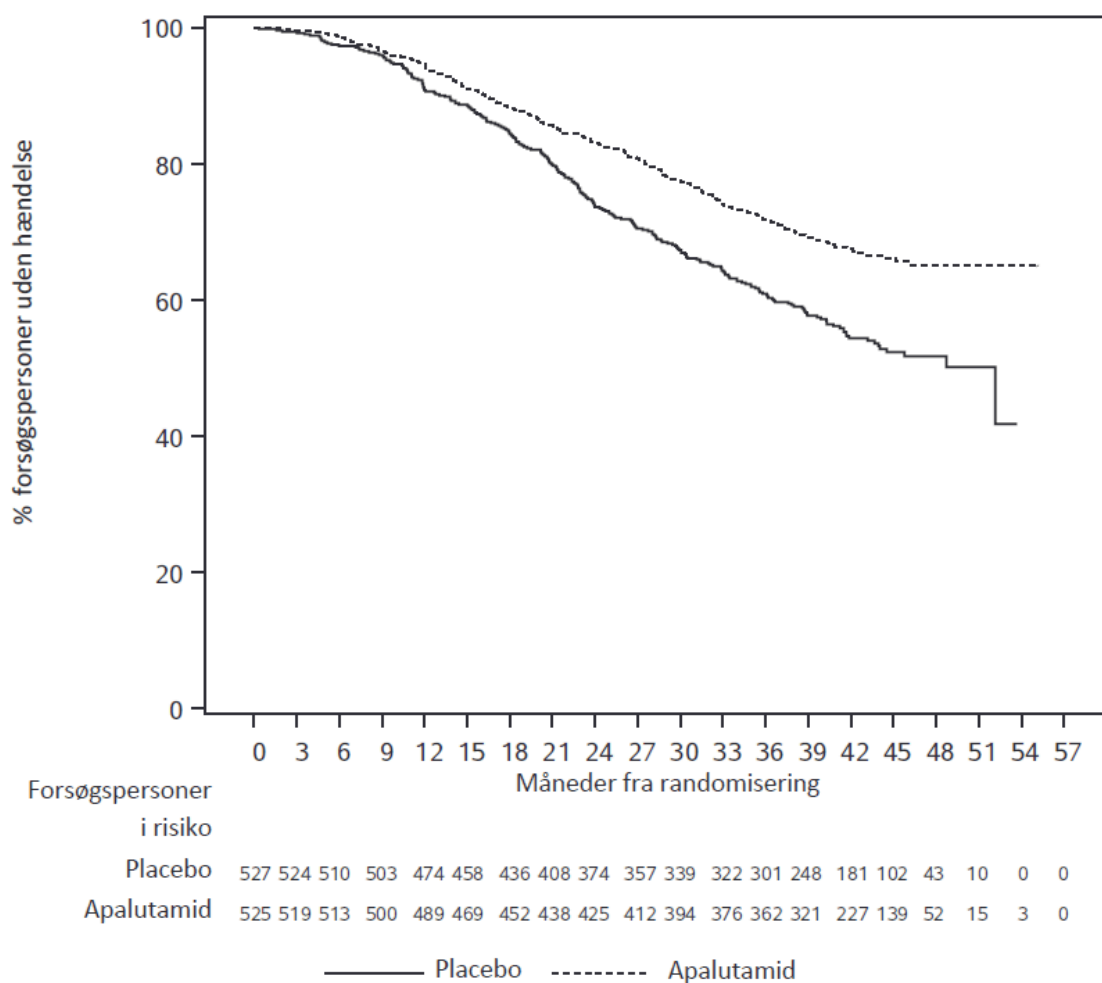
-
- ^a Dette er baseret på den præspecificerede interimanalyse med en median opfølgningstid på 22 måneder.
- ^b *Hazard ratio* er fra stratificeret proportionel *hazard*-model. *Hazard ratio* < 1 taler for aktiv behandling.
- ^c p-værdi er fra log-rank-testen, stratificeret efter Gleason-score på diagnosetidspunktet (≤ 7 vs. > 7), geografisk lokalitet (Nordamerika/Europa vs. andre lande) og tidligere anvendelse af docetaxel (ja vs. nej).
- ^d Median opfølgningstid på 44 måneder.
- ^e Denne p-værdi er nominel, i stedet for at blive anvendt til formel statistisk test.
- NE = kunne ikke estimeres.

Der blev påvist en statistisk signifikant forbedring i OS og rPFS hos de patienter, der var randomiseret til at få Erleada, sammenlignet med de patienter, der var randomiseret til at få placebo, i den primære analyse. En opdateret OS-analyse blev udført på tidspunktet for den endelige studieanalyse, hvor der blev observeret 405 dødsfald med en median opfølgning på 44 måneder. Resultater fra denne opdaterede analyse var i overensstemmelse med dem fra den præspecificerede interimanalyse. Forbedringen i OS blev påvist, også selvom 39 % af patienterne i placeboarmen krydsede over til at få Erleada, med en median behandlingstid på 15 måneder ved Erleada-overkrydsning.

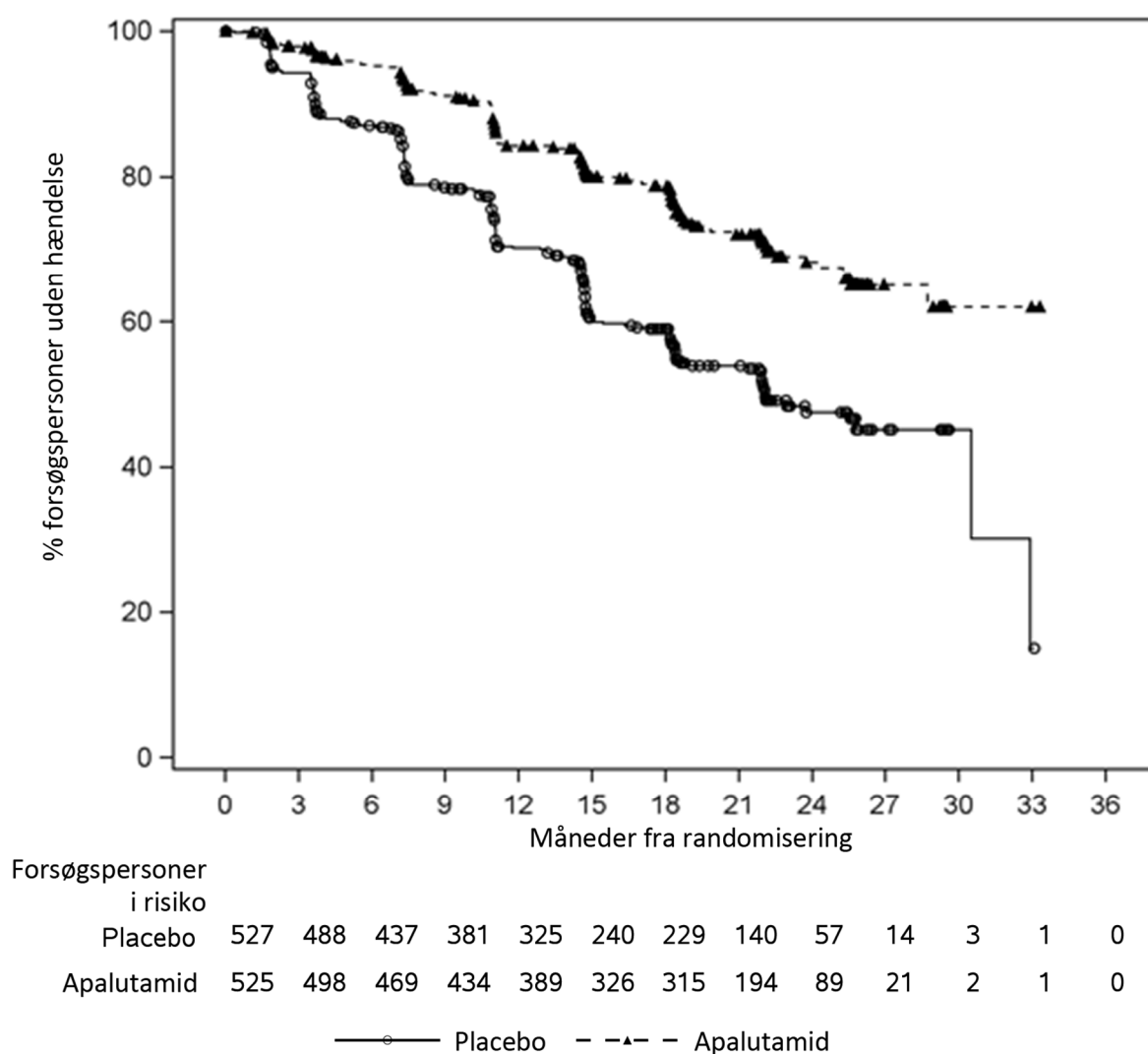
Der sås en konsistent forbedring i rPFS i begge patientundergrupper, som omfattede høj- og lavvolumen sygdom, metastasestadie ved diagnosticering (M0 eller M1), tidligere anvendelse af docetaxel (ja eller nej), alder (< 65 , ≥ 65 eller ≥ 75 år), PSA over median ved *baseline* (ja eller nej) og antal knoglelæsioner (≤ 10 eller > 10).

Der sås en konsistent forbedring i OS på tværs af patientundergrupperne, som omfattede høj- og lavvolumen sygdom, metastasestadie ved diagnosticering (M0 eller M1) og Gleason-score ved diagnosticering (≤ 7 vs. > 7).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve over opdateret samlet overlevelse (OS). *Intent to treat* mHSPC Population (TITAN)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve over radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). *Intent-to-treat*-population med mHSPC (TITAN)



Behandling med Erleada forsinkede statistisk signifikant initieringen af cytotoxisk kemoterapi (HR = 0,391, CI = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), hvilket resulterede i en risikoreduktion på 61 % for forsøgspersonerne i behandlingsgruppen sammenlignet med placebogruppen.

SPARTAN: Ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC)

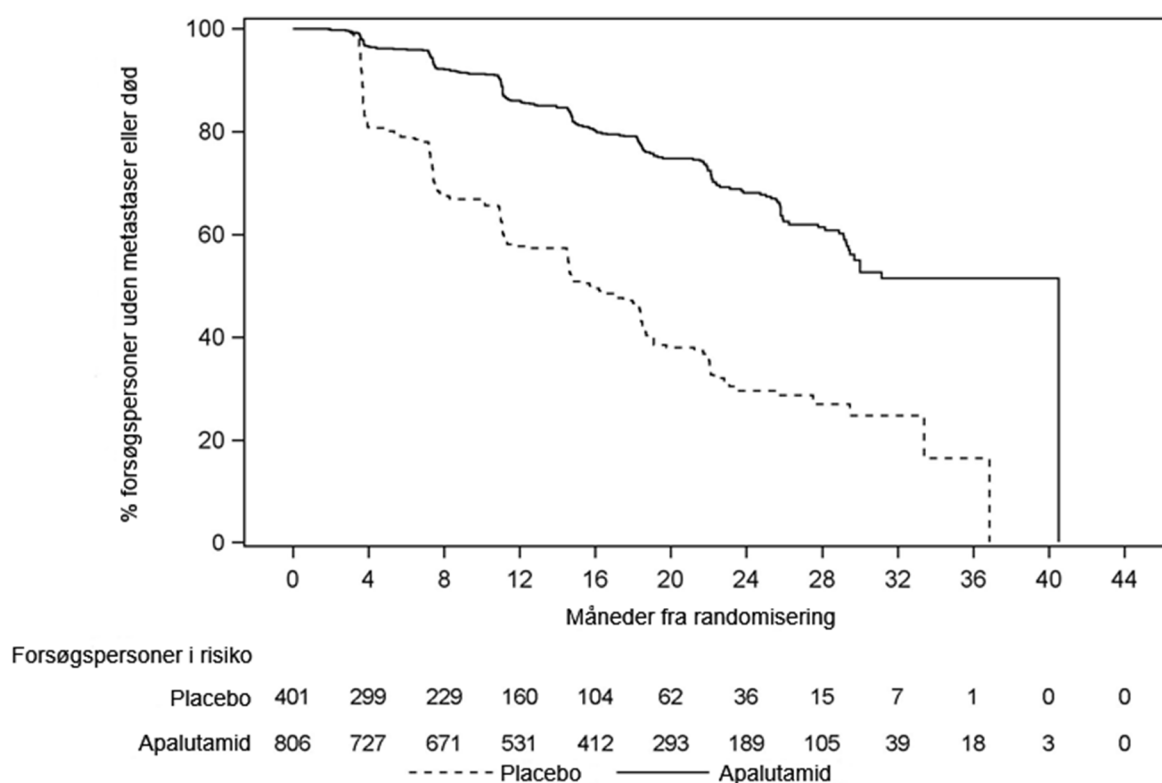
I alt 1 207 forsøgspatienter med NM-CRPC blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten oralt administreret apalutamid i en dosis på 240 mg én gang dagligt i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT) (medicinsk kastration eller forudgående kirurgisk kastration) eller placebo med ADT i et dobbeltblindet, klinisk multicenterstudie (studie ARN-509-003). De inkluderede forsøgspatienter havde en PSA-fordoblingstid (PSADT) ≤ 10 måneder og blev vurderet at have en høj risiko for forestående metastatisk sygdom og prostatacancer-specifik død. Alle forsøgspatienter, som ikke var kirurgisk kastreret, fik kontinuerlig ADT i hele studiet. PSA-resultaterne var blindede og blev ikke anvendt til behandlingsseponering. De randomiserede patienter i begge arme skulle fortsætte behandlingen indtil sygdomsprogression påvist ved en blindet, central billedgennemgang (BICR), iværksættelse af ny behandling, uacceptabel toksicitet eller seponering.

Følgende patientdemografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* var afbalancerede mellem behandlingsgrupperne. Medianalderen var 74 år (interval 48-97), og 26 % af forsøgspatienterne var 80 år eller ældre. Den racemæssige fordeling var 66 % kaukasiere, 5,6 % sorte, 12 % asiater og 0,2 % andet. Syvoghalvfjerds procent (77 %) af forsøgspatienterne i begge behandlingsarme havde

gennemgået tidligere operation eller strålebehandling af prostata. Størstedelen af forsøgsparticipanterne havde en Gleason-score på 7 eller derover (81 %). Femten procent (15 %) af forsøgsparticipanterne havde lymfeknuder i bækkenet < 2 cm, da de indgik i studiet. Treoghalvfjerds procent (73 %) af forsøgsparticipanterne fik forudgående behandling med et førstegenerations-anti-androgen; 69 % af forsøgsparticipanterne fik bicalutamid, og 10 % af forsøgsparticipanterne fik flutamid. Alle inkluderede forsøgsparticipantere blev bekræftet at være ikke-metastatiske ved en blindet central billedgennemgang og havde en ECOG-PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) på 0 eller 1 ved optagelsen i studiet.

Det primære endepunkt var metastasefri overlevelse (MFS), hvilket var defineret som tiden fra randomisering til første BICR-bekræftede fjernmetastase i knogler eller bløddel eller død af enhver årsag, alt efter hvad der indtrådte først. Behandling med Erleada forbedrede MFS signifikant. Erleada reducerede den relative risiko for fjernmetastaser eller død med 70 % i forhold til placebo (HR = 0,30; 95 % CI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Median MFS var 41 måneder for Erleada og 16 måneder for placebo (se figur 3). Der blev set en konsekvent forbedring i MFS med Erleada i alle forudbestemte undergrupper, inklusive alder, race, verdensregion, nodalstatus, forudgående antal hormonelle behandlinger, *baseline*-PSA, PSA-fordoblingstid, ECOG-status ved *baseline* og brug af knoglestyrkende lægemidler.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve over metastasefri overlevelse (MFS) i studie ARN-509-003



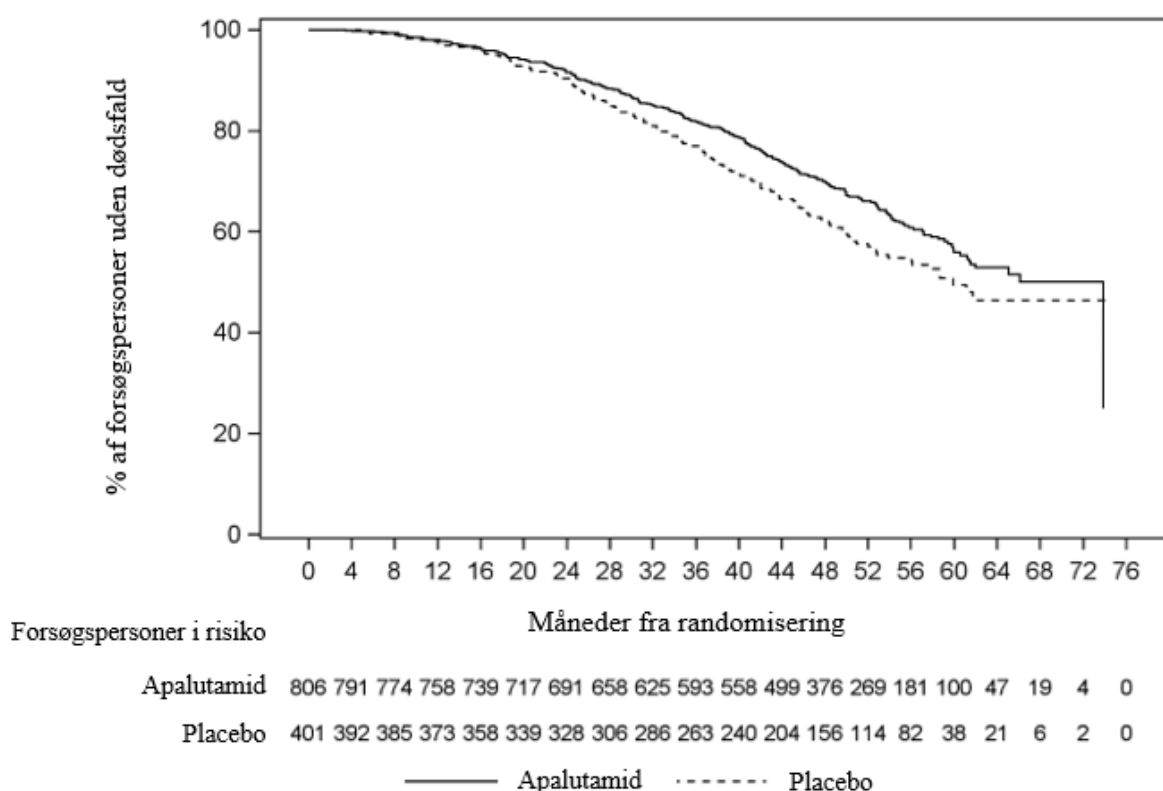
Alle data taget i betragtning udviste de forsøgsparticipantere, der blev behandlet med Erleada og ADT, signifikant forbedring i forhold til dem, der blev behandlet med ADT alene, hvad angik følgende sekundære endepunkter for tid til metastase (HR = 0,28; 95 % CI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), progressionsfri overlevelse (PFS) (HR = 0,30; 95 % CI: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$); tid til symptomatisk progression (HR = 0,57; 95 % CI: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$); samlet overlevelse (OS) (HR = 0,78; 95 % CI: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) og tid til initiering af cytotoxisk kemoterapi (HR = 0,63; 95 % CI: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Tid til symptomatisk progression var defineret som tiden fra randomisering til udvikling af en skeletrelateret hændelse, smerter/symptomer, der krævede iværksættelse af en ny systemisk cancerbehandling, eller lokoregional tumorprogression, der krævede strålebehandling/kirurgi. Selvom det samlede antal hændelser var lavt, var forskellen mellem de to arme tilstrækkeligt stor til at opnå

statistisk signifikans. Behandling med Erleada reducerede risikoen for symptomatisk progression med 43 % sammenlignet med placebo (HR = 0,567; 95 % CI: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Mediantiden til symptomatisk progression blev ikke nået i nogen af behandlingsgrupperne.

Ved en median opfølgningstid på 52,0 måneder viste resultaterne, at behandling med Erleada i signifikant grad reducerede risikoen for dødsfald med 22 % sammenlignet med placebo (HR = 0,784; 95 % CI: 0,643; 0,956; 2-sidet $p = 0,0161$). Median OS var 73,9 måneder i Erleadagruppen og 59,9 måneder i placebogruppen. Den foruddefinerede alfagrænse ($p \leq 0,046$) blev krydset, og der blev opnået statistisk signifikans. Denne forbedring blev påvist, selvom 19 % af patienterne i placebogruppen fik Erleada som efterfølgende behandling.

Figur 4 Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse (OS) i studie ARN-509-003 ved den endelige analyse



Behandling med Erleada reducerede i signifikant grad risikoen for initiering af cytotoxisk kemoterapi med 37 % sammenlignet med placebo (HR = 0,629; 95 % CI: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$), hvorved der blev påvist statistisk signifikant forbedring med Erleada i forhold til placebo. Mediantiden til initiering af cytotoxisk kemoterapi blev ikke nået i nogen af behandlingsgrupperne.

Der var en længere PFS-2, defineret som tiden til dødsfald eller sygdomsprogression iht. PSA, radiografisk eller symptomatisk progression ved eller efter første efterfølgende behandling hos de patienter, der blev behandlet med Erleada, i forhold til dem, der blev behandlet med placebo. Resultaterne viste en reduktion på 44 % i risikoen for PFS-2 med Erleada i forhold til placebo (HR = 0,565; 95 % CI: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Tilføjslen af Erleada til ADT havde ikke nogen negative virkninger på den samlede helbredsrelaterede livskvalitet, og der blev set en lille, men ikke klinisk betydningsfuld forskel i ændringen i forhold til *baseline* til fordel for Erleada i FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*), hvad angik totalscoren og underskalaerne.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Erleada i alle undergrupper af den pædiatriske population med fremskreden prostatacancer. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter gentagen dosering én gang dagligt steg eksponeringen for apalutamid ($C_{\max}$ og arealet under koncentrationskurven [AUC]) dosisproportionelt i dosisområdet 30 til 480 mg. Efter administration af 240 mg én gang dagligt blev *steady state* af apalutamid nået efter 4 uger, og den gennemsnitlige akkumulationsratio var cirka 5-foldig i forhold til en enkeltdosis. Ved *steady state* var de gennemsnitlige (CV %) $C_{\max}$ - og AUC-værdier for apalutamid henholdsvis 6 µg/ml (28 %) og 100 µg.t/ml (32 %). De daglige udsving i plasmakoncentrationen af apalutamid var lave med en gennemsnitlig top/dal-ratio på 1,63. Der blev set en stigning i tilsyneladende clearance (CL/F) ved gentagen dosering, sandsynligvis på grund af induktion af apalutamids egen metabolisme.

Ved *steady state* var de gennemsnitlige (CV %) $C_{\max}$ - og AUC-værdier for den aktive hovedmetabolit, N-desmethylapalutamid, henholdsvis 5,9 µg/ml (18 %) og 124 µg.t/ml (19 %).

N-desmethylapalutamid er kendetegnet ved en flad koncentrations-/tidsprofil ved *steady state* med en gennemsnitlig top/dal-ratio på 1,27. Den gennemsnitlige (CV %) metabolit/moderstof-AUC-ratio for N-desmethylapalutamid efter gentagen dosering var 1,3 (21 %). Baseret på systemisk eksponering, relativ potens og farmakokinetiske egenskaber bidrager N-desmethylapalutamid sandsynligvis til apalutamids kliniske virkning.

Absorption

Efter oral administration var mediantiden til opnåelse af den maksimale plasmakoncentration ($t_{\max}$) 2 timer (interval: 1 til 5 timer). Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er cirka 100 %, hvilket indikerer, at apalutamid absorberes fuldstændigt efter oral administration.

Administration af apalutamid til raske forsøgsparticipanter under faste og sammen med et måltid med et højt fedtindhold resulterede ikke i klinisk relevante forandringer i $C_{\max}$ og AUC. Ved indtagelse sammen med mad var mediantiden til opnåelse af $t_{\max}$ cirka 2 timer længere (se pkt. 4.2).

Apalutamid er ikke ioniserbart under relevante fysiologiske pH-forhold, og derfor forventes syrehæmmende midler (f.eks. protonpumpehæmmere, H_2 -receptorantagonister, antacida) ikke at påvirke opløseligheden og biotilgængeligheden af apalutamid.

In vitro er apalutamid og dets N-desmethyl-metabolit substrater for P-gp. Eftersom apalutamid absorberes fuldstændigt efter oral administration, begrænser P-gp ikke absorptionen af apalutamid, og derfor forventes P-gp-hæmning eller -induktion ikke at påvirke biotilgængeligheden af apalutamid.

Fordeling

Den gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady state* af apalutamid er cirka 276 l. Apalutamids fordelingsvolumen er større end det totale vandvolumen i kroppen, hvilket viser, at der er omfattende ekstravaskulær fordeling.

Apalutamid og N-desmethylapalutamid har en plasmaproteinbindingsgrad på henholdsvis 96 % og 95 % og bindes primært til serumalbumin uafhængigt af koncentrationen.

Biotransformation

Efter enkelt oral administration af ^{14}C -mærket apalutamid 240 mg udgjorde apalutamid, den aktive metabolit, N-desmethylapalutamid og en inaktiv carboxylsyremetabolit størstedelen af ^{14}C -radioaktiviteten i plasma med henholdsvis 45 %, 44 % og 3 % af det totale ^{14}C -AUC.

Apalutamid elimineres primært via metabolisering. Det metaboliseres primært til N-desmethylapalutamid via CYP2C8 og CYP3A4. Apalutamid og N-desmethylapalutamid metaboliseres desuden til den inaktive carboxylsyremetabolit via carboxylesterase. CYP2C8's og CYP3A4's bidrag til metaboliseringen af apalutamid estimeres at være 58 % og 13 % efter enkeltdoser, men bidragets omfang forventes at ændres ved *steady state*, eftersom apalutamid inducerer CYP3A4 efter gentagne doser.

Elimination

Apalutamid elimineres primært via urinen, hovedsageligt i form af metabolitter. Efter en enkelt oral administration af radiomærket apalutamid blev 89 % af radioaktiviteten genfundet op til 70 dage efter indgivelsen: 65 % blev genfundet i urinen (1,2 % af dosen som uomdannet apalutamid og 2,7 % som N-desmethylapalutamid), og 24 % blev genfundet i fæces (1,5 % af dosen som uomdannet apalutamid og 2 % som N-desmethylapalutamid).

Apalutamids tilsyneladende orale clearance (CL/F) er 1,3 l/t efter enkeltdosering og stiger til 2,0 l/t ved *steady state* efter dosering én gang dagligt. Apalutamids gennemsnitlige effektive halveringstid hos patienter er cirka 3 dage ved *steady state*.

In vitro-data viser, at apalutamid og dets N-desmethylmetabolit ikke er substrater for BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3.

Særlige populationer

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion, alder, race og andre ekstrinsiske faktorer på apalutamids farmakokinetik er opsummeret nedenfor.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier af nedsat nyrefunktion med apalutamid. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse af data fra kliniske studier med forsøgsparticipanter med kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) og raske forsøgsparticipanter blev der ikke set nogen signifikant forskel i den systemiske eksponering for apalutamid hos forsøgsparticipanter med præeksisterende mild til moderat nyreinsufficiens (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] fra 30 til 89 ml/min/1,73 m²; N = 585) i forhold til forsøgsparticipanter med normal nyrefunktion ved *baseline* (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; N = 372). Den potentielle indvirkning af svær nyreinsufficiens eller terminal nyresygdom (eGFR ≤ 29 ml/min/1,73 m²) er ikke blevet klarlagt på grund af utilstrækkelige data.

Nedsat leverfunktion

I et specifikt studie af nedsat leverfunktion blev den systemiske eksponering for apalutamid og N-desmethylapalutamid sammenlignet hos forsøgsparticipanter med let nedsat leverfunktion (N = 8, Child-Pugh-klasse A, gennemsnitsscore = 5,3) eller moderat nedsat leverfunktion (N = 8, Child-Pugh-klasse B, gennemsnitsscore = 7,6) ved *baseline* i forhold til raske kontrolpersoner med normal leverfunktion (N = 8). Efter en enkelt oral dosis apalutamid på 240 mg var den geometriske middelværdi (GMR) for apalutamids AUC og C_{max} hos forsøgsparticipanter med let nedsat leverfunktion henholdsvis 95 % og 102 %, og GMR for apalutamids AUC og C_{max} hos forsøgsparticipanter med moderat nedsat leverfunktion var henholdsvis 113 % og 104 % sammenlignet med raske kontrolpersoner. Der foreligger ingen kliniske og farmakokinetiske data for apalutamid hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C).

Etnicitet og race

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse var der ingen klinisk relevante forskelle i apalutamids farmakokinetik hos hvide (kaukasiere eller latinamerikanere; N = 761), sorte (af afrikansk afstamning eller afroamerikanere; N = 71), asiater (ikke-japanske; N = 58) og japanere (N = 58).

Alder

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at alder (interval: 18 til 94 år) ikke har nogen klinisk relevant indvirkning på apalutamids farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Apalutamid var negativ for genotoksicitet i en række standardtest *in vitro* og *in vivo*.

Apalutamid var ikke karcinogent i et 6-måneders studie i transgene (Tg.rasH2) hanmus ved doser op til 30 mg/kg dagligt, hvilket er 1,2 gange og 0,5 gange den kliniske eksponering (AUC) ved den anbefalede kliniske dosis på 240 mg dagligt for henholdsvis apalutamid og N-desmethylapalutamid.

I et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med Sprague-Dawley hanrotter blev apalutamid administreret med oral sonde ved doser på 5, 15 og 50 mg/kg/dag (henholdsvis 0,2, 0,7 og 2,5 gange AUC hos patienter [human eksponering ved den anbefalede dosis på 240 mg]). Der blev bemærket neoplastiske fund, herunder en øget forekomst af Leydig-celleadenom og -karcinom i testes ved doser, der var større end eller lig med 5 mg/kg/dag, brystkirteladenokarcinom og fibroadenom ved 15 mg/kg/dag eller 50 mg/kg/dag samt follikelcelleadenom i thyroidea ved 50 mg/kg/dag. Disse fund blev betragtet som specifikke for rotter og derfor af begrænset relevans for mennesker.

Behandling med apalutamid nedsætter sandsynligvis den mandlige fertilitet. Dette er baseret på resultaterne i studier af toksikologi efter gentagne doser, som var overensstemmende med apalutamids farmakologiske aktivitet. I studier af toksicitet efter gentagne doser hos hanrotter og hanhunde blev der set atrofi, aspermi/hypospermi, degeneration og/eller hyperplasi eller hypertrofi i reproduktionssystemet ved doser, der svarer til eksponeringer, der er omtrent de samme som eksponeringen hos mennesker, baseret på AUC.

I et fertilitetsstudie med hanrotter blev der set reduceret sædcellekoncentration og -motilitet, parring og fertilitetsrate (ved parring med ubehandlede hunner) og reduceret vægt af sekundære kønskirtler og epididymis efter 4 ugers administration af doser, der svarede til eksponeringer, der er omtrent de samme som eksponeringen hos mennesker, baseret på AUC. Virkningerne på hanrotter var reversible 8 uger efter den sidste administration af apalutamid.

I et præliminært studie af embryoføtal udviklingstoksicitet hos rotter forårsagede apalutamid udviklingstoksicitet ved administration af orale doser på 25, 50 eller 100 mg/kg/dag i hele organogeneseperioden (gestationsdag 6-20). Disse doser medførte systemiske eksponeringer på AUC-basis, der var henholdsvis ca. 2, 4 og 6 gange eksponeringen hos mennesker ved en dosis på 240 mg/dag. Fundene omfattede ikke-drægtige hundyr ved 100 mg/kg/dag og embryoføtal letalitet (resorptioner) ved doser ≥ 50 mg/kg/dag, nedsat føtal anogenital afstand og deform hypofyse (mere afrundet form) ved ≥ 25 mg/kg/dag. Skeletvariationer (ikke-ossificerede falanger, overtallige korte torakolumbale ribben og/eller tungebensanomalier) blev også bemærket ved doser ≥ 25 mg/kg/dag, uden at det førte til en påvirkning af middelfostervægten.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Kolloid, vandfri silica
Croscarmellosematrik
hypromelloseacetatsuccinat
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose (silicificeret)

Filmovertruk

Glycerolmonocaprylcaprat
Jernoxid, sort (E 172)
Poly(vinylalkohol)
Talcum
Titandioxid (E 171)
Macrogol poly(vinylalkohol)-podet copolymer

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid, beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret lukning af polypropylen (PP). Hver beholder indeholder 30 filmovertrukne tabletter og i alt 2 g silicagel-tørremiddel.

Gennemsigtig blister af PVC-PCTFE-film med tryk ud-folie forseglet i et i børnesikret etui.

- Hver 28-dages æske indeholder 28 filmovertrukne tabletter i 2 pap-etui med 14 filmovertrukne tabletter hver.
- Hver 30-dages æske indeholder 30 filmovertrukne tabletter i 3 pap-etui med 10 filmovertrukne tabletter hver.
- Hver 84-dages æske (3 x 28 dage) indeholder 84 filmovertrukne tabletter i 6 pap-etui med 14 filmovertrukne tabletter hver.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. januar 2019
Dato for seneste fornyelse: 22. september 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100
Italien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE 60 mg (BEHOLDER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erleada 60 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 60 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet

120 filmoverttrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletterne skal synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.
Tørremidlet må ikke indtages eller fjernes.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1342/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Erleada 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER 60 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erleada 60 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 60 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

120 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletterne skal synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1342/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE 60 mg (28 dage)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 60 mg filmoovertrukne tabletter
apalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 60 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoovertrukket tablet

112 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletterne skal synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1342/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Erleada 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE 60 mg (30 dage)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 60 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 60 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet

120 filmoverttrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletterne skal synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1342/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Erleada 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**YDRE ETUI 60 mg (28 dage)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erleada 60 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 60 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter pr. etui

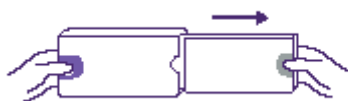
5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletterne skal synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

1. Tryk og hold



2. Træk ud

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1342/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Erleada 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**YDRE ETUI 60 mg (30 dage)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erleada 60 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 60 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

24 filmovertrukne tabletter pr. etui

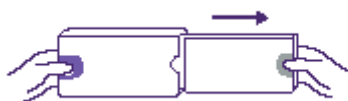
5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletterne skal synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

1. Tryk og hold



2. Træk ud

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1342/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Erleada 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**INDRE ETUI 60 mg (28 dage)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erleada 60 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Fold sammen for at lukke



Fold ud for at åbne



Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

INDRE ETUI 60 mg (30 dage)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 60 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Fold sammen for at lukke



Fold ud for at åbne



Udfyld dine ugedage

Startdato:

Dag

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 60 mg (12 stk.) (Blister i indre etui)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 60 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 60 mg (16 stk.) (Blister i indre etui)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 60 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE 240 mg (BEHOLDER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erleada 240 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 240 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Én tablet om dagen.
Tabletten skal synkes hel.
Læs indlægssedlen inden brug.
Tørremidlet må ikke indtages eller fjernes.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1342/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Erleada 240 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER 240 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erleada 240 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 240 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Én tablet om dagen.
Tabletten skal synkes hel.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1342/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE 240 mg (28 dage eller 84 dage (3 x 28 dage))

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 240 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter

84 filmovertrukne tabletter (3 x 28 dage)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Én tablet om dagen.
Tabletten skal synkes hel.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Erleada 240 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE 240 mg (30 dage)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 240 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Én tablet om dagen.
Tabletten skal synkes hel.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.



6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1342/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Erleada 240 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ETUI 240 mg (28 dage eller 84 dage (3 x 28 dage))

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 240 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

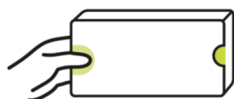
4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter pr. etui

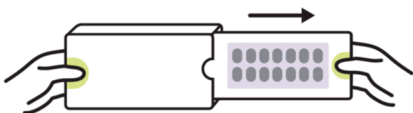
5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Én tablet om dagen.
Tabletten skal synkes hel.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

1. Tryk og hold



2. Træk ud



6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Erleada 240 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ETUI 240 mg (30 dage)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 240 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

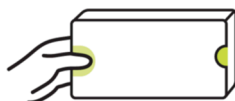
4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmovertrukne tabletter pr. etui

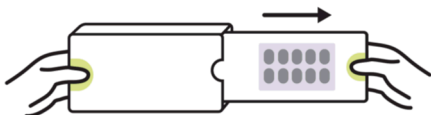
5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Én tablet om dagen.
Tabletten skal synkes hel.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

1. Tryk og hold



2. Træk ud



6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1342/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Erleada 240 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

INDRE ETUI 240 mg (28 dage eller 84 dage (3 x28 dage))

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

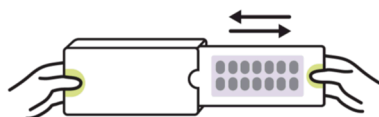
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



Startdato: ____/____/____
Én tablet om dagen

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

INDRE ETUI 240 mg (30 dage)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg fillovertrukne tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

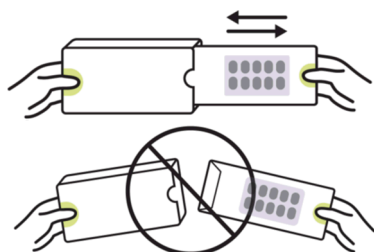
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



Startdato: ____/____/____
Én tablet om dagen

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 240 mg (14 stk.) (Blister i indre etui)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 240 mg (10 stk.) (Blister i indre etui)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmovertrukne tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Erleada 60 mg filmovertukne tabletter apalutamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Erleada
3. Sådan skal du tage Erleada
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Erleada er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof "apalutamid".

Anvendelse

Det anvendes til behandling af voksne mænd med prostatakæft, som:

- har metastaseret (spredt sig) til andre dele af kroppen og stadig reagerer på medicinsk eller kirurgisk behandling, der sænker testosteron (også kaldet hormonfølsom prostatacancer)
- ikke har metastaseret (spredt sig) til andre dele af kroppen og ikke længere reagerer på medicinsk eller kirurgisk behandling, der sænker testosteron (også kaldet kastrationsresistent prostatakæft).

Sådan virker Erleada

Erleada virker ved at blokere aktiviteten af hormoner, der kaldes for androgener (såsom testosteron). Androgener kan få kræften til at vokse. Ved at blokere virkningen af androgener forhindrer apalutamid prostatakæftcellerne i at vokse og dele sig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Erleada

Tag ikke Erleada

- hvis du er allergisk over for apalutamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Erleada (angivet i afsnit 6)
- hvis du er kvinde, og du er gravid eller kan blive gravid (se yderligere oplysninger i afsnittet om graviditet og prævention nedenfor).

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så spørg din læge eller apotekspersonalet, inden du tager dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel, hvis:

- du nogensinde har haft krampeanfald
- du tager lægemidler til forebyggelse af blodpropper (som for eksempel warfarin eller acenocoumarol)
- du har en hjerte- eller karsygdom, herunder problemer med hjerterytmen (arytmi)
- du nogensinde har haft et omfattende udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer eller DRESS) eller et alvorligt hududslæt eller afskalning af huden, blæredannelse og/eller mundsår (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse eller SJS/TEN), efter at du har taget Erleada eller andre tilsvarende lægemidler.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, inden du tager dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gør sig gældende for dig (eller hvis du er i tvivl).

Fald og knoglebrud

Der er set fald hos patienter, der tog Erleada. Udvis ekstra forsigtighed for at nedsætte din risiko for at falde. Der er set brækkede knogler hos patienter, der tog dette lægemiddel.

Hjertesygdom, slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde

Blokering af arterier i hjertet eller i en del af hjernen, der kan føre til dødsfald, er opstået hos nogle patienter under behandling med Erleada.

Din læge eller sygeplejerske vil holde øje med, om du får tegn og symptomer på hjerte- eller hjerneproblemer, mens du er i behandling med dette lægemiddel.

Ring til din læge eller sygeplejerske, eller tag straks til den nærmeste skadestue, hvis du får:

- brystsmertter eller ubehag i hvile eller under aktivitet, eller
- åndenød, eller
- muskelsvaghed/lammelse i hvilken som helst del af kroppen eller
- problemer med at tale.

Hvis du tager andre lægemidler, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet for at høre, om det er forbundet med en øget risiko for krampeanfald, blødning eller hjertesygdom.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN) er blevet rapporteret med brug af Erleada. DRESS kan optræde som omfattende udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder. SJS/TEN kan i begyndelsen vise sig som rødlige, skydeskiveagtige eller runde pletter på overkroppen, ofte med blærer i midten. Der kan også forekomme sår i munden, i svælget, i næsen, på kønsdelene og i øjnene (røde og hævede øjne). Disse alvorlige hududslæt indledes ofte med feber og/eller influenzalignende symptomer. Udslættene kan udvikle sig til udbredt afskalning af huden og livstruende komplikationer eller kan ende med dødsfald.

Hvis du udvikler et alvorligt udslæt eller et eller flere af de øvrige hudsymptomer, skal du straks holde op med at tage dette lægemiddel og kontakte lægen eller søge lægehjælp.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, inden du tager dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gør sig gældende for dig (eller hvis du er i tvivl). Se afsnit 4 "Alvorlige bivirkninger" øverst i afsnit 4 for yderligere oplysninger.

Interstitiel lungesygdom

Der er set tilfælde af interstitiel lungesygdom (en ikke-smitsom betændelsestilstand i lungerne, der kan føre til permanent skade) hos patienter, der tager Erleada, herunder dødelige tilfælde. Symptomerne på interstitiel lungesygdom er hoste og åndenød, undertiden med feber, som ikke skyldes fysisk aktivitet. Søg omgående lægehjælp, hvis du oplever symptomer, der kan være tegn på interstitiel lungesygdom.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til brug hos børn og unge under 18 år.

Hvis et barn eller en ung person ved et uheld tager dette lægemiddel:

- Tag straks på hospitalet.
- Medbring denne indlægsseddel, og vis den til lægen.

Brug af andre lægemidler sammen med Erleada

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det skyldes, at Erleada kan påvirke virkningen af visse andre lægemidler. Nogle lægemidler kan også påvirke Erleadas virkning.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager lægemidler til:

- sænkning af højt fedtindhold i blodet (som for eksempel gemfibrozil)
- behandling af bakterieinfektioner (som for eksempel moxifloxacin, clarithromycin)
- behandling af svampeinfektioner (som for eksempel itraconazol, ketoconazol)
- behandling af hiv-infektion (som for eksempel ritonavir, efavirenz, darunavir)
- behandling af angst (som for eksempel midazolam, diazepam)
- behandling af epilepsi (som for eksempel phenytoin, valproinsyre)
- behandling af gastroøsofageal reflukssygdom (tilstand med for meget mavesyre) (som for eksempel omeprazol)
- forebyggelse af blodpropper (som for eksempel warfarin, clopidogrel, dabigatranetexilat)
- behandling af høfeber og allergi (som for eksempel fexofenadin)
- sænkning af kolesterol (som for eksempel ”statiner” såsom rosuvastatin, simvastatin)
- behandling af hjertesygdomme eller sænkning af blodtrykket (som for eksempel digoxin, felodipin)
- behandling af hjerterytmeproblemer (som for eksempel quinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- behandling af skjoldbruskkirtelsygdomme (som for eksempel levothyroxin)
- behandling af urinsyregigt (som for eksempel colchicin)
- sænkning af blodsukkeret (som for eksempel repaglinid)
- behandling af kræft (som for eksempel lapatinib, methotrexat)
- behandling af opioidafhængighed eller smerter (som for eksempel methadon)
- behandling af alvorlige mentale sygdomme (som for eksempel haloperidol).

Du skal lave en liste over de lægemidler, du tager, og vise listen til lægen eller apotekspersonalet, når du starter på et nyt lægemiddel. Fortæl lægen, at du tager Erleada, hvis lægen vil ordinere et nyt lægemiddel til dig. Det kan være nødvendigt at ændre dosen af Erleada eller andre lægemidler, du tager.

Oplysninger om graviditet og prævention til mænd og kvinder

Oplysninger til kvinder

- Kvinder, der er gravide, kan blive gravide eller ammer, må ikke tage Erleada. Dette lægemiddel kan skade det ufødte barn.

Oplysninger til mænd – Følg disse råd under behandlingen og i 3 måneder efter ophør af behandlingen

- Hvis du dyrker sex med en gravid kvinde, skal du bruge kondom for at beskytte fostret.
- Hvis du dyrker sex med en kvinde, som kan blive gravid, skal du bruge kondom og en anden meget sikker præventionsmetode.

Brug prævention under behandlingen og i 3 måneder efter ophør af behandlingen. Kontakt lægen, hvis du har spørgsmål vedrørende prævention.

Dette lægemiddel kan nedsætte mænds frugtbarhed.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Erleada påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes i trafikken.

Bivirkningerne ved dette lægemiddel omfatter krampeanfald. Hvis du har en høj risiko for krampeanfald (se punkt 2 ”Advarsler og forsigtighedsregler”), skal du kontakte lægen.

Erleada indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis på 240 mg (4 tabletter), dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Erleada

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen kan også ordinere andre lægemidler, mens du tager Erleada.

Så meget skal du tage

Den anbefalede dosis af dette lægemiddel er 240 mg (fire tabletter på 60 mg) én gang om dagen.

Indtagelse af Erleada

- Dette lægemiddel skal tages gennem munden.
- Du kan tage dette lægemiddel sammen med mad eller mellem måltider.
- Hver tablet skal synkes hel for at sikre, at du får den fulde dosis. Du må ikke knuse eller dele tabletterne.

Hvis du ikke kan synke tabletterne hele

- Hvis du ikke kan synke tabletterne hele, kan du:
 - **blande dem med en af følgende drikke uden brus eller bløde madvarer: appelsinjuice, grøn te, æblemos, drikkeyoghurt eller mere vand som følger:**
 - Læg hele den ordinerede dosis Erleada i en kop. Undlad at knuse eller dele tabletterne.
 - Tilsæt ca. 20 ml (4 teskefulde) vand uden brus for at sikre, at tabletterne er fuldstændig dækket af vand.
 - Vent i 2 minutter, til tabletterne er gået i opløsning og spredes i væsken, og omrør derefter blandingen.
 - Tilsæt i 30 ml (6 teskefulde eller 2 spiseskefulde) af en af følgende drikke uden brus eller bløde madvarer: appelsinjuice, grøn te, æblemos, drikkeyoghurt eller mere vand, og omrør blandingen.
 - Synk straks blandingen.
 - Skyl koppen med tilstrækkeligt vand til at sikre, at hele dosen tages, og drik det med det samme.
 - Blandingen af lægemiddel/madvare må ikke gemmes til senere brug.
 - **Ernæringssonde:** Dette lægemiddel kan også gives ved hjælp af visse ernæringssonder. Bed lægen om specifik vejledning i, hvordan du på rette vis kan tage tabletterne ved hjælp af en ernæringssonde.

Hvis du har taget for meget Erleada

Hvis du har taget for meget af dette lægemiddel, skal du stoppe med at tage det og kontakte lægen. Du kan have en øget risiko for bivirkninger.

Hvis du har glemt at tage Erleada

- Hvis du glemmer at tage dette lægemiddel, skal du tage den sædvanlige dosis, så snart du kommer i tanke om det samme dag.

- Hvis du glemmer at tage dette lægemiddel hele dagen, skal du tage den sædvanlige dosis næste dag.
- Hvis du glemmer at tage dette lægemiddel i mere end én dag, skal du straks kontakte lægen.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Erleada

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden at drøfte det med din læge først.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at tage Erleada, og søg øjeblikkeligt læge, hvis du oplever nogen af følgende symptomer:

- omfattende udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer eller DRESS)
- rødlige, ringformede eller runde områder, der ikke er hævede, på kroppen, som ofte har vabler i midten, afskalning af huden, sår i munden, halsen, næsen, på kønsorganerne og øjnene. Denne alvorlige type udslæt kan opstå efter feber og influenzaagtige symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker en af følgende alvorlige bivirkninger – lægen vil eventuelt stoppe behandlingen:

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- fald eller brud (brækkede knogler). Sundhedspersonalet vil eventuelt følge dig tættere, hvis du har risiko for brud.

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- hjertesygdom, slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde. Sundhedspersonalet vil holde øje med, om du får tegn og symptomer på hjerte- eller hjerneproblemer, mens du er i behandling. Ring til lægen eller sygeplejersken, eller tag straks til den nærmeste skadestue, hvis du får brystmerter eller ubehag i hvile eller under aktivitet, eller hvis du får åndenød, eller hvis du får muskelsvaghed/lammelse i hvilken som helst del af kroppen eller problemer med at tale, mens du er i behandling med Erleada.

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- krampeanfald. Lægen vil stoppe behandlingen med dette lægemiddel, hvis du får et krampeanfald under behandlingen.
- restless legs syndrom (trang til at bevæge benene for at stoppe smertefulde eller underlige fornemmelser, som ofte forekommer om natten).

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- hoste og åndenød muligvis ledsaget af feber, som ikke er udløst af fysisk aktivitet (betændelsestilstand i lungerne, også kaldet interstitiel lungesygdom).

Kontakt straks lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker en af ovenstående alvorlige bivirkninger.

Bivirkninger omfatter

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- udpræget træthed
- ledsmerter
- hududslæt
- nedsat appetit
- højt blodtryk
- hedeture
- diarré
- knoglebrud
- fald
- vægttab.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- muskelkramper
- kløe
- hårtab
- ændret smagsans
- blodprøve, der viser højt kolesterolindhold i blodet
- blodprøve, der viser højt indhold af en type fedt, der kaldes for ”triglycerider”, i blodet
- hjertesygdom
- slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde, som skyldes nedsat blodtilførsel til en del af hjernen
- nedsat skjoldbruskkirtelfunktion, hvilket kan forårsage øget træthed og problemer med at komme i gang om morgenen, og blodprøver kan også vise nedsat skjoldbruskkirtelfunktion
- lavt indhold af en type hvide blodlegemer, som kan medføre, at du har større sandsynlighed for at få infektioner (neutropeni).

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- krampeanfald.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- uregelmæssig hjerteaktivitet på et EKG (elektrokardiogram)
- omfattende udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer eller DRESS)
- rødlige, flade skydeskiveagtige eller runde pletter på overkroppen, ofte med blærer i midten, hudafskalning, sår i munden, i svælget, på kønsdelene og i øjnene, eventuelt indledt med feber og influenzalignende symptomer. Disse alvorlige hududslæt kan være potentielt livstruende (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)
- udslæt på hud eller slimhinder (lichenoid reaktion)
- meget lavt indhold af en type hvide blodlegemer, som kan medføre, at du har større sandsynlighed for at få infektioner (agranulocytose).

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogen af de ovenfor anførte bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen (blisterfolier, indre etui, ydre etui, beholderen og æsken) efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Erleada indeholder:

- Aktivt stof: apalutamid. Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg apalutamid.
- Øvrige indholdsstoffer i tabletkernen: kolloid vandfri silica, croscarmellosenatrium, hypromelloseacetatsuccinat, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose og silicificeret mikrokrystallinsk cellulose. Filmovertrækket indeholder sort jernoxid (E 172), gul jernoxid (E 172), macrogol, polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret), talcum og titandioxid (E 171) (se afsnit 2 "Erleada indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Erleada filmovertrukne tabletter er let gullige til grågrønne, aflange, filmovertrukne tabletter (17 mm lange x 9 mm brede), der er præget med "AR 60" på den ene side.

Tabletterne kan enten udleveres i en beholder eller i et etui. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Beholder

Tabletterne udleveres i en plastbeholder med børnesikret lukning. Hver beholder indeholder 120 tabletter og i alt 6 g tørremiddel. Hver æske indeholder én beholder. Opbevares i den originale yderpakning. Tørremidlet må ikke indtages eller fjernes.

28-dages æske

Hver 28-dages æske indeholder 112 filmovertrukne tabletter i 4 pap-etuiet med 28 filmovertrukne tabletter hver.

30-dages æske

Hver 30-dages æske indeholder 120 filmovertrukne tabletter i 5 pap-etuiet med 24 filmovertrukne tabletter hver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100
Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

For at få den senest opdaterede indlægsseddel skal du scanne QR-koden herunder eller på æsken. Disse oplysninger er også tilgængelige på følgende URL: <https://epi.jnj>.



Indlægsseddel: Information til brugeren

Erleada 240 mg filmoovertrukne tabletter apalutamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Erleada
3. Sådan skal du tage Erleada
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Erleada er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof "apalutamid".

Anvendelse

Det anvendes til behandling af voksne mænd med prostatakæft, som:

- har metastaseret (spredt sig) til andre dele af kroppen og stadig reagerer på medicinsk eller kirurgisk behandling, der sænker testosteron (også kaldet hormonfølsom prostatacancer)
- ikke har metastaseret (spredt sig) til andre dele af kroppen og ikke længere reagerer på medicinsk eller kirurgisk behandling, der sænker testosteron (også kaldet kastrationsresistent prostatakæft).

Sådan virker Erleada

Erleada virker ved at blokere aktiviteten af hormoner, der kaldes for androgener (såsom testosteron). Androgener kan få kræften til at vokse. Ved at blokere virkningen af androgener forhindrer apalutamid prostatakæftcellerne i at vokse og dele sig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Erleada

Tag ikke Erleada

- hvis du er allergisk over for apalutamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Erleada (angivet i afsnit 6)
- hvis du er kvinde, og du er gravid eller kan blive gravid (se yderligere oplysninger i afsnittet om graviditet og prævention nedenfor).

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så spørg din læge eller apotekspersonalet, inden du tager dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel, hvis:

- du nogensinde har haft krampeanfald
- du tager lægemidler til forebyggelse af blodpropper (som for eksempel warfarin eller acenocoumarol)
- du har en hjerte- eller karsygdom, herunder problemer med hjerterytmen (arytmi)
- du nogensinde har haft et omfattende udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer eller DRESS) eller et alvorligt hududslæt eller afskalning af huden, blæredannelse og/eller mundsår (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse eller SJS/TEN), efter at du har taget Erleada eller andre tilsvarende lægemidler.

Tal med din læge eller apotekspersonalet inden du tager dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gør sig gældende for dig (eller hvis du er i tvivl).

Fald og knoglebrud

Der er set fald hos patienter, der tog Erleada. Udvis ekstra forsigtighed for at nedsætte din risiko for at falde. Der er set brækkede knogler hos patienter, der tog dette lægemiddel.

Hjertesygdom, slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde

Blokering af arterier i hjertet eller i en del af hjernen, der kan føre til dødsfald, er opstået hos nogle patienter under behandling med Erleada.

Din læge eller sygeplejerske vil holde øje med, om du får tegn og symptomer på hjerte- eller hjerneproblemer, mens du er i behandling med dette lægemiddel.

Ring til din læge eller sygeplejerske, eller tag straks til den nærmeste skadestue, hvis du får:

- brystsmertor eller ubehag i hvile eller under aktivitet, eller
- åndenød, eller
- muskelsvaghed/lammelse i hvilken som helst del af kroppen eller
- problemer med at tale.

Hvis du tager andre lægemidler, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet for at høre, om den er forbundet med en øget risiko for krampeanfald, blødning eller hjertesygdom.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN) er blevet rapporteret med brug af Erleada. DRESS kan optræde som omfattende udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder. SJS/TEN kan i begyndelsen vise sig som rødlige, skydeskiveagtige eller runde pletter på overkroppen, ofte med blærer i midten. Der kan også forekomme sår i munden, i svælget, i næsen, på kønsdelene og i øjnene (røde og hævede øjne). Disse alvorlige hududslæt indledes ofte med feber og/eller influenzalignende symptomer. Udslættene kan udvikle sig til udbredt afskalning af huden og livstruende komplikationer eller kan ende med dødsfald.

Hvis du udvikler et alvorligt udslæt eller et eller flere af de øvrige hudsymptomer, skal du straks holde op med at tage dette lægemiddel og kontakte lægen eller søge lægehjælp.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, inden du tager dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gør sig gældende for dig (eller hvis du er i tvivl). Se afsnit 4 "Alvorlige bivirkninger" øverst i afsnit 4 for yderligere oplysninger.

Interstitiel lungesygdom

Der er set tilfælde af interstitiel lungesygdom (ikke-smitsom betændelsestilstand i lungerne, der kan føre til permanent skade) hos patienter, der tager Erleada, herunder dødelige tilfælde. Symptomerne på interstitiel lungesygdom er hoste og åndenød, undertiden med feber, som ikke skyldes fysisk aktivitet. Søg omgående lægehjælp, hvis du oplever symptomer, der kan være tegn på interstitiel lungesygdom.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til brug hos børn og unge under 18 år.

Hvis et barn eller en ung person ved et uheld tager dette lægemiddel:

- Tag straks på hospitalet.
- Medbring denne indlægsseddel, og vis den til lægen.

Brug af andre lægemidler sammen med Erleada

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det skyldes, at Erleada kan påvirke virkningen af visse andre lægemidler. Nogle lægemidler kan også påvirke Erleadas virkning.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager lægemidler til:

- sænkning af højt fedtindhold i blodet (som for eksempel gemfibrozil)
- behandling af bakterieinfektioner (som for eksempel moxifloxacin, clarithromycin)
- behandling af svampeinfektioner (som for eksempel itraconazol, ketoconazol)
- behandling af hiv-infektion (som for eksempel ritonavir, efavirenz, darunavir)
- behandling af angst (som for eksempel midazolam, diazepam)
- behandling af epilepsi (som for eksempel phenytoin, valproinsyre)
- behandling af gastroøsofageal refluks sygdom (tilstand med for meget mavesyre) (som for eksempel omeprazol)
- forebyggelse af blodpropper (som for eksempel warfarin, clopidogrel, dabigatranetexilat)
- behandling af høfeber og allergi (som for eksempel fexofenadin)
- sænkning af kolesterol (som for eksempel ”statiner” såsom rosuvastatin, simvastatin)
- behandling af hjertesygdomme eller sænkning af blodtrykket (som for eksempel digoxin, felodipin)
- behandling af hjerterytmeproblemer (som for eksempel quinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- behandling af skjoldbruskkirtelsygdomme (som for eksempel levothyroxin)
- behandling af urinsyregigt (som for eksempel colchicin)
- sænkning af blodsukkeret (som for eksempel repaglinid)
- behandling af kræft (som for eksempel lapatinib, methotrexat)
- behandling af opioidafhængighed eller smerter (som for eksempel methadon)
- behandling af alvorlige mentale sygdomme (som for eksempel haloperidol).

Du skal lave en liste over de lægemidler, du tager, og vise listen til lægen eller apotekspersonalet, når du starter på et nyt lægemiddel. Fortæl lægen, at du tager Erleada, hvis lægen vil ordinere et nyt lægemiddel til dig. Det kan være nødvendigt at ændre dosen af Erleada eller andre lægemidler, du tager.

Oplysninger om graviditet og prævention til mænd og kvinder

Oplysninger til kvinder

- Kvinder, der er gravide, kan blive gravide eller ammer, må ikke tage Erleada. Dette lægemiddel kan skade det ufødte barn.

Oplysninger til mænd – Følg disse råd under behandlingen og i 3 måneder efter ophør af behandlingen

- Hvis du dyrker sex med en gravid kvinde, skal du bruge kondom for at beskytte fostret.
- Hvis du dyrker sex med en kvinde, som kan blive gravid, skal du bruge kondom og en anden meget sikker præventionsmetode.

Brug prævention under behandlingen og i 3 måneder efter ophør af behandlingen. Kontakt lægen, hvis du har spørgsmål vedrørende prævention.

Dette lægemiddel kan nedsætte mænds frugtbarhed.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Erleada påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes i trafikken.

Bivirkningerne ved dette lægemiddel omfatter krampeanfald. Hvis du har en høj risiko for krampeanfald (se punkt 2 ”Advarsler og forsigtighedsregler”), skal du kontakte lægen.

Erleada indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis på 240 mg (1 tablet), dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Erleada

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen kan også ordinere andre lægemidler, mens du tager Erleada.

Så meget skal du tage

Den anbefalede dosis af dette lægemiddel er 240 mg (én tablet) én gang om dagen.

Indtagelse af Erleada

- Dette lægemiddel skal tages gennem munden.
- Du kan tage dette lægemiddel sammen med mad eller mellem måltider.
- Tabletten skal synkes hel for at sikre, at du får den fulde dosis. Du må ikke knuse eller dele tabletten.

Hvis du ikke kan synke den hele tablet

- Hvis du ikke kan synke den hele tablet, kan du:
 - **blande den med en af følgende drikke uden brus eller bløde madvarer: appelsinjuice, grøn te, æblemos, drikkeyoghurt eller mere vand som følger:**
 - Læg den hele tablet i en kop. Undlad at knuse eller dele tabletten.
 - Tilsæt ca. 10 ml (2 teskefulde) vand uden brus for at sikre, at tabletten er fuldstændig dækket af vand.
 - Vent i 2 minutter, til tabletten er gået i opløsning og spredes i væsken, og omrør derefter blandingen.
 - Tilsæt i 30 ml (6 teskefulde eller 2 spiseskefulde) af en af følgende drikke uden brus eller bløde madvarer: appelsinjuice, grøn te, æblemos, drikkeyoghurt eller mere vand, og omrør blandingen.
 - Synk straks blandingen.
 - Skyl koppen med tilstrækkeligt vand til at sikre, at hele dosen tages, og drik det med det samme.
 - Blandingen af lægemiddel/madvare må ikke gemmes til senere brug.
 - **Ernæringssonde:** Dette lægemiddel kan også gives ved hjælp af visse ernæringssonder. Bed lægen om specifik vejledning i, hvordan du på rette vis kan tage tabletten ved hjælp af en ernæringssonde.

Hvis du har taget for meget Erleada

Hvis du har taget for meget af dette lægemiddel, skal du stoppe med at tage det og kontakte lægen. Du kan have en øget risiko for bivirkninger.

Hvis du har glemt at tage Erleada

- Hvis du glemmer at tage dette lægemiddel, skal du tage den sædvanlige dosis, så snart du kommer i tanke om det samme dag.

- Hvis du glemmer at tage dette lægemiddel hele dagen, skal du tage den sædvanlige dosis næste dag.
- Hvis du glemmer at tage dette lægemiddel i mere end én dag, skal du straks kontakte lægen.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Erleada

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden at drøfte det med din læge først.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at tage Erleada, og søg øjeblikkeligt læge, hvis du oplever nogen af følgende symptomer:

- omfattende udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer eller DRESS)
- rødlige, ringformede eller runde områder, der ikke er hævede, på kroppen, som ofte har vabler i midten, afskalning af huden, sår i munden, halsen, næsen, på kønsorganerne og øjnene. Denne alvorlige type udslæt kan opstå efter feber og influenzaagtige symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker en af følgende alvorlige bivirkninger – lægen vil eventuelt stoppe behandlingen:

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- fald eller brud (brækkede knogler). Sundhedspersonalet vil eventuelt følge dig tættere, hvis du har risiko for brud.

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- hjertesygdom, slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde. Sundhedspersonalet vil holde øje med, om du får tegn og symptomer på hjerte- eller hjerneproblemer, mens du er i behandling. Ring til lægen eller sygeplejersken, eller tag straks til den nærmeste skadestue, hvis du får brystmerter eller ubehag i hvile eller under aktivitet, eller hvis du får åndenød, eller hvis du får muskelsvaghed/lammelse i hvilken som helst del af kroppen eller problemer med at tale, mens du er i behandling med Erleada.

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- krampeanfald. Lægen vil stoppe behandlingen med dette lægemiddel, hvis du får et krampeanfald under behandlingen.
- restless legs syndrom (trang til at bevæge benene for at stoppe smertefulde eller underlige fornemmelser, som ofte forekommer om natten).

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- hoste og åndenød muligvis ledsaget af feber, som ikke er udløst af fysisk aktivitet (betændelsestilstand i lungerne, også kaldet interstitiel lungesygdom).

Kontakt straks lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker en af ovenstående alvorlige bivirkninger.

Bivirkninger omfatter

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- udpræget træthed
- ledsmerter
- hududslæt
- nedsat appetit
- højt blodtryk
- hedeture
- diarré
- knoglebrud
- fald
- vægttab.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- muskelkramper
- kløe
- hårtab
- ændret smagsans
- blodprøve, der viser højt kolesterolindhold i blodet
- blodprøve, der viser højt indhold af en type fedt, der kaldes for ”triglycerider”, i blodet
- hjertesygdom
- slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde, som skyldes nedsat blodtilførsel til en del af hjernen
- nedsat skjoldbruskkirtelfunktion, hvilket kan forårsage øget træthed og problemer med at komme i gang om morgenen, og blodprøver kan også vise nedsat skjoldbruskkirtelfunktion
- lavt indhold af en type hvide blodlegemer, som kan medføre, at du har større sandsynlighed for at få infektioner (neutropeni).

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- krampeanfald.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- uregelmæssig hjerteaktivitet på et EKG (elektrokardiogram)
- omfattende udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer eller DRESS)
- rødlige, flade skydeskiveagtige eller runde pletter på overkroppen, ofte med blærer i midten, hudafskalning, sår i munden, i svælget, på kønsdelene og i øjnene, eventuelt indledt med feber og influenzalignende symptomer. Disse alvorlige hududslæt kan være potentielt livstruende (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)
- udslæt på hud eller slimhinder (lichenoid reaktion)
- meget lavt indhold af en type hvide blodlegemer, som kan medføre, at du har større sandsynlighed for at få infektioner (agranulocytose).

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogen af de ovenfor anførte bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen (blisterfolier, indre etui, ydre etui, beholderen og æsken) efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Erleada indeholder:

- Aktivt stof: apalutamid. Hver filmoverttrukket tablet indeholder 240 mg apalutamid.
- Øvrige indholdsstoffer i tabletkernen: kolloid vandfri silica, croscarmellosenatrium, hypromelloseacetatsuccinat, magnesiumstearat og silicificeret mikrokrySTALLinsk cellulose. Filmoverttrækket indeholder glycerolmonocaprylcaprat, sort jernoxid (E 172), poly(vinylalkohol), talcum, titandioxid (E 171) og macrogol poly(vinylalkohol)-podet copolymer (se afsnit 2 "Erleada indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Erleada filmoverttrukne tabletter er blågrå til grå, ovale, filmoverttrukne tabletter (21 mm lange x 10 mm brede), der er præget med "E240" på den ene side.

Tabletterne kan enten udleveres i en beholder eller i et etui. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Beholder

Tabletterne udleveres i en plastbeholder med børnesikret lukning. Hver beholder indeholder 30 tabletter og i alt 2 g tørremiddel. Hver æske indeholder én beholder. Opbevares i den originale yderpakning. Tørremidlet må ikke indtages eller fjernes.

28-dages æske

Hver 28-dages æske indeholder 28 filmoverttrukne tabletter i 2 pap-etui med 14 filmoverttrukne tabletter hver.

30-dages æske

Hver 30-dages æske indeholder 30 filmoverttrukne tabletter i 3 pap-etui med 10 filmoverttrukne tabletter hver.

84-dages æske (3 x 28 dage)

Hver 84-dages æske (3 x 28 dage) indeholder 84 filmoverttrukne tabletter i 6 pap-etui med 14 filmoverttrukne tabletter hver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100
Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

For at få den senest opdaterede indlægsseddel skal du scanne QR-koden her eller på æsken. Disse oplysninger er også tilgængelige på følgende URL: <https://epi.jnj>.



BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for apalutamid er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af forhåndenværende data om apalutamid og neutropeni såvel som granulocytose fra spontane tilfælde med positiv dechallenge og/eller rechallenge og forenelig tid til debut, data fra kliniske studier og data i litteraturen, og i lyset af en potentiel virkningsmekanisme, er en årsagssammenhæng mellem apalutamid og neutropeni såvel som mellem apalutamid og agranulocytose i det mindste en rimelig mulighed, og produktinformationen for produkter, der indeholder apalutamid, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for apalutamid er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende apalutamid forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.