

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi (*apalutamidum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kergelt kollakas kuni hallikasrohelised pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tabletid (pikkus 17 mm x laius 9 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „AR 60“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Erleada on näidustatud:

- mittemetastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellel on suur risk metastaatilise haiguse tekkeks (vt lõik 5.1).
- metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi apalutamiidiga peab alustama ja jälgima eesnäärme vähi medikamentoose ravi kogemusega arst-spetsialist.

Annustamine

Soovitav annus on 240 mg (neli 60 mg tabletti) ööpäevas ühekordse suukaudse annusena.

Patsientidel, kellel ei ole tehtud kirurgilist kastratsiooni, tuleb ravi ajal jätkata medikamentoose kastratsiooni gonadotropiini vabastava hormooni analoogiga (*gonadotropin releasing hormone analogue*, GnRHa).

Kui annus jääb võtmata, tuleb see võtta nii kiiresti kui võimalik sama päeva jooksul ning jätkata ravimi tavapärast võtmist järgmisel päeval. Vahelejäanud annuse kompenseerimiseks ei tohi võtta lisatablette.

Kui patsiendil esineb ≥ 3 . astme toksilisus või talumatu kõrvaltoime, tuleb ravi püsiva lõpetamise asemel pigem annustamine ajutiselt katkestada, kuni sümptomid on paranenud ≤ 1 . astmeni või algtasemeni, ning seejärel tuleb jätkata ravi sama annusega või vähendatud annusega (180 mg või 120 mg), kui see on põhjendatud. Kõige sagedamad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole vaja annuseid kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Raske neerukahjustusega patsientide puhul on nõutav ettevaatus, sest apalutamiidi ei ole selles patsiendirühmas uuritud (vt lõik 5.2). Kui ravi alustatakse, tuleb patsiente jälgida lõigus 4.8 loetletud kõrvaltoimete suhtes ja vähendada annuseid, nagu on kirjeldatud lõigus 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“.

Maksakahjustus

Ravieelse kerge või mõõduka (vastavalt Child-Pugh klass A või B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Erleada't ei ole soovitatav kasutada raske maksakahjustusega patsientidel, sest selle patsiendirühma kohta puuduvad andmed ning apalutamiid eritub peamiselt maksa kaudu (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub apalutamiidi asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid tuleb tervelt alla neelata, et tagada kogu ettenähtud annuse manustamine. Tablette ei tohi purustada ega poolitada. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Erleada võtmine gaseerimata joogi või pehme toiduga

Patsientidele, kes ei suuda tablette tervelt alla neelata, saab Erleada dispergeerida gaseerimata vees ja seejärel segada järgmisel viisil ühega järgmisest gaseerimata joogi või pehme toidu valikust: apelsinimahl, roheline tee, õunakaste, joogijogurt või veel vett:

1. Asetage tassi kogu Erleada määratud annus. Ärge purustage ega poolitage tablette.
2. Lisage ligikaudu 20 ml (4 teelusikatäit) gaseerimata vett, nii et tabletid jäävad üleni vee alla.
3. Oodake 2 minutit, kuni tabletid on lagunened ja vees laiali läinud, seejärel segage.
4. Lisage 30 ml (6 teelusikatäit või 2 supilusikatäit) ühte järgmisest gaseerimata joogi või pehme toidu valikust: apelsinimahl, roheline tee, õunakaste, joogijogurt või veel vett, ning segage.
5. Neelake segu kohe alla.
6. Loputage tassi piisava koguse veega, et saada kätte kogu annus, ning jooge see kohe ära.
7. Ärge hoidke ravimpreparaadi/toidu segu alles hilisemaks kasutamiseks.

Manustamine nasogastraalse toitmissondi kaudu

Erleada't saab manustada ka läbi nasogastraalse toitmissondi, mille suurus on vähemalt 8 *French*, järgmisel viisil:

1. Asetage kogu Erleada määratud annus süstla silindrisse (kasutage vähemalt 50 ml süstalt) ja tõmmake süstlasse kuni 20 ml gaseerimata vett.
2. Oodake 10 minutit ja seejärel loksutage jõuliselt, et süstla sisu seguneks täielikult.
3. Manustage kohe nasogastraalse toitmissondi kaudu.
4. Täitke süstal taas gaseerimata veega ja manustage süstla sisu. Korrake seda, kuni süstlas ja toitmissondis ei ole enam tableti jääke.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Krambihood

Erleada't ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kellel on anamneesis krambihood või muud krambihoogude teket soodustavad tegurid, sh näiteks (loetelu ei ole lõplik) olemasolev peaaegu kahjustus, hiljutine insult (viimase aasta jooksul), primaarsed peaaegu kasvavad või peaaegu metastaasid. Kui ravi ajal Erleada'ga tekivad krambihood, tuleb ravi jäädavalt lõpetada. Patsientidel, kes samaaegselt võtavad krambiläve alandavaid ravimpreparaate, võib krambihoogude risk olla suurenenud.

Kahes randomiseeritud uuringus (SPARTAN ja TITAN) esines krambihooge 0,6% apalutamiidiga ravi saanud patsientidest ja 0,2% platseeboga ravitud patsientidest. Neist uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis krambihood või krambihoogude teket soodustavad tegurid.

Puudub kliiniline kogemus Erleada'ga ravi taas alustamise kohta patsientidel, kellel tekkisid krambihood.

Kukkumised ja luumurrud

Apalutamiidiga ravi saavatel patsientidel on esinenud kukkumisi ja luumurde (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hinnata kukkumiste ja luumurdude riski suhtes enne ravi alustamist Erleada'ga ning jätkata jälgimist ja ravi vastavalt kehtivatele ravijuhenditele ning kaaluda osteoporoosivastaste ravimite kasutamist.

Südame isheemiatõbi ja tserebrovaskulaarsed isheemilised häired

Apalutamiidiga ravitud patsientidel on esinenud südame isheemiatõbe ja tserebrovaskulaarseid isheemilisi häireid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.8). Enamikul patsientidest oli südamehaiguse/tserebrovaskulaarse isheemiatõve riskitegureid. Patsiente tuleb jälgida südame isheemiatõve ning tserebrovaskulaarsete isheemiliste häirete nähtude ja sümptomite suhtes. Riskitegurite, nagu hüpertensioon, diabeet või düslipideemia, juhtimist tuleb optimeerida tavapraktika alusel.

Samaaegne kasutamine koos teiste ravimpreparaatidega

Apalutamiid on tugev ensüümide indutseerija, mis võib põhjustada paljude sageli kasutatavate ravimpreparaatide efektiivsuse vähenemist (vt lõik 4.5). Seetõttu tuleb üle vaadata samaaegselt kasutatavad ravimpreparaadid, kui alustatakse ravi apalutamiidiga. Üldiselt tuleb hoiduda apalutamiidi samaaegsest kasutamisest koos ravimpreparaatidega, mis on paljude ainevahetuses osalevate ensüümide ja transportvalkude tundlikud substraadid (vt lõik 4.5), kui nende ravitoime on patsiendile suure tähtsusega ning annuse muutmine efektiivsuse jälgimise või plasmakontsentratsioonide alusel ei ole lihtsasti teostatav.

Tuleb hoiduda apalutamiidi samaaegsest manustamisest koos varfariiniga ja kumariini tüüpi antikoagulantidega. Kui Erleada't manustatakse samaaegselt antikoagulandiga, mille metabolism toimub CYP2C9 vahendusel (nagu varfariin või atsenokumarool), tuleb täiendavalt jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (*International Normalised Ratio*, INR) (vt lõik 4.5).

Hiljutine kardiovaskulaarne haigus

Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli viimase 6 kuu jooksul olnud kliiniliselt oluline kardiovaskulaarne haigus, sh raske/ebastabiilne stenokardia, müokardiinfarkt, avaldunud sümptomitega südame paispuudulikkus, arteriaalse või venoosse trombemboolia sündmused (nt kopsuemboolia, tserebrovaskulaarne sündmus, sh transitoorse isheemia atakid) või kliiniliselt olulised

ventrikulaarsed arütmiaid. Seetõttu ei ole apalutamiidi ohutus nende patsientide puhul tõestatud. Erleada määramisel tuleb kliiniliselt olulise kardiovaskulaarse haigusega patsiente jälgida selliste riskitegurite suhtes, nagu hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia või muud kardiometaboolsed häired (vt lõik 4.8). Vajadusel tuleb pärast Erleada'ga ravi alustamist ravida patsientidel neid seisundeid vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli

Patsientide puhul, kellel on anamneesis QT-intervalli pikenemine või esinevad selle riskitegurid, ning patsientide puhul, kes saavad samaaegselt teisi ravimpreparaate, mis võivad pikendada QT-intervalli (vt lõik 4.5), peavad arstid hindama riski-kasu suhet, sh võimalust *torsade de pointes*'i tekkeks, enne kui alustavad ravi Erleada'ga.

Masked naha kõrvaltoimed (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR-id)

Turuletulekujärgselt on seoses Erleada kasutamisega teatatud SCAR-idest, sh eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) ja Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs (SJS/TEN), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb teavitada DRESS-ile või SJS/TEN-ile viitavatest nähtudest ja sümptomitest. Nende sümptomite märkamisel tuleb ravi Erleada'ga otsekohe lõpetada ja patsiendid peavad kohe pöörduma abi saamiseks arsti poole.

Patsientidel, kellel on Erleada võtmise ajal esinenud DRESS või SJS/TEN, ei tohi ravi Erleada'ga enam kunagi taas alustada ja tuleb kaaluda alternatiivset ravi.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Apalutamiidiga ravitud patsientidel on täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhud. Ägeda algusega ja/või ebaselge põhjusega halvenenud kopsusümptomite puhul tuleb ravi apalutamiidiga katkestada nende sümptomite täiendava uurimise ajaks. Interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoosimisel tuleb ravi apalutamiidiga lõpetada ja alustada asjakohast ravi vastavalt vajadusele (vt lõik 4.8).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 240 mg annuses (4 tabletti), see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Apalutamiidi eliminatsioon ja aktiivse metaboliidi N-desmetüülapalutamiidi moodustumine toimub tasakaaluseisundis nii CYP2C8 kui ka CYP3A4 vahendusel sarnases ulatuses. Ravimikoostoimed CYP2C8 või CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijatega ei põhjusta eeldatavalt kliiniliselt olulisi muutusi üldistes ekspositsioonides. Apalutamiid on ensüümide ja transporterite indutseerija ning võib põhjustada paljude sageli kasutatavate ravimite eliminatsiooni suurenemist.

Teiste ravimpreparaatide võimalik mõju apalutamiidi ekspositsioonidele

Ravimpreparaadid, mis inhibeerivad CYP2C8

CYP2C8 osaleb apalutamiidi eliminatsioonis ja selle aktiivse metaboliidi moodustumisel. Ühes ravimikoostoime uuringus vähenes apalutamiidi C_{max} 21% võrra; samal ajal suurenes AUC 68% võrra pärast seda, kui apalutamiidi ühekordne 240 mg annus manustati samaaegselt gemfibrosiiliga (tugev CYP2C8 inhibiitor). Aktiivsete osade (apalutamiid ja efektiivsusega korrigeeritud aktiivne metaboliit kokku) C_{max} vähenes 21% võrra, samal ajal kui AUC suurenes 45% võrra. Erleada samaaegsel

manustamisel tugeva CYP2C8 inhibiitoriga (nt gemfibrosiil, klopidoogreel) ei ole vajalik algne annuse kohandamine, kuid tuleb kaaluda Erleada annuse vähendamist ravimi talutavuse alusel (vt lõik 4.2). Nõrgad või mõõdukad CYP2C8 inhibiitorid ei mõjuta eeldatavasti apalutamiidi ekspositsiooni.

Ravimpreparaadid, mis inhibeerivad CYP3A4

CYP3A4 osaleb apalutamiidi eliminatsioonis ja aktiivse metaboliidi moodustumisel. Ühes ravimikoostoime uuringus vähenes apalutamiidi C_{max} 22% võrra, samal ajal jäi AUC sarnaseks pärast seda, kui Erleada ühekordne 240 mg annus manustati samaaegselt koos itrakonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor). Aktiivsete osade (apalutamiid ja efektiivsusega korrigeeritud aktiivne metaboliit kokku) C_{max} vähenes 22% võrra, samal ajal kui AUC jäi taas sarnaseks. Erleada samaaegsel manustamisel koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (nt ketokonasool, ritonaviir, klaritromütsiin) ei ole vajalik algne annuse kohandamine, kuid tuleb kaaluda Erleada annuse vähendamist ravimi talutavuse alusel (vt lõik 4.2). Nõrgad või mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid ei mõjuta eeldatavasti apalutamiidi ekspositsiooni.

Ravimpreparaadid, mis indutseerivad CYP3A4 või CYP2C8

CYP3A4 või CYP2C8 indutseerijate mõju apalutamiidi farmakokineetikale ei ole hinnatud *in vivo*. Tugeva CYP3A4 inhibiitori või tugeva CYP2C8 inhibiitori ravimikoostoime uuringu tulemuste alusel ei ole CYP3A4 või CYP2C8 indutseerijate puhul oodata kliiniliselt olulist mõju apalutamiidi ja selle aktiivsete metaboliitide farmakokineetikale, seetõttu ei ole vajalik kohandada Erleada annust samaaegsel manustamisel CYP3A4 või CYP2C8 indutseerijatega.

Apalutamiidi võimalik mõju teiste ravimpreparaatide ekspositsioonidele

Apalutamiid on võimas ensüümide indutseerija, mis suurendab paljude ensüümide ja transporterite sünteesi. Seetõttu on oodata koostoimeid paljude sageli kasutatavate ravimpreparaatidega, mis on ensüümide või transporterite substraadid. Plasma kontsentratsioonide vähenemine võib olla oluline ja põhjustada kliinilise toime vähenemist või kadumist. Samuti esineb risk, et suureneb aktiivsete metaboliitide moodustumine.

Ravimi metabolismis osalevad ensüümid

In vitro uuringutes näidati, et apalutamiid ja N-desmetüülupalutamiid on mõõdukad kuni tugevad CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerijad, mõõdukad CYP2B6 ja CYP2C8 inhibiitorid ja nõrgad CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitorid. Apalutamiid ja N-desmetüülupalutamiid ei mõjuta CYP1A2 ja CYP2D6 terapeutiliselt asjakohaste kontsentratsioonide juures. Apalutamiidi mõju CYP2B6 substraatidele ei ole hinnatud *in vivo* ning puhasmõju on praegu teadmata. CYP2B6 substraatide (nt efavirens) manustamisel koos Erleada'ga tuleb jälgida patsienti kõrvaltoimete suhtes ja hinnata substraadi toime kaotust, ning optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks võib olla vajalik kohandada substraadi annust.

Inimestel on apalutamiid tugev CYP3A4 ja CYP2C19 indutseerija ja nõrk CYP2C9 indutseerija. Ühes kokteili meetodil läbi viidud ravimikoostoime uuringus põhjustas apalutamiid ja tundlike CYP substraatide ühekordsete suukaudsete annuste samaaegne manustamine midasolaami (CYP3A4 substraat) AUC 92% vähenemist, omeprasooli (CYP2C19 substraat) AUC 85% vähenemist ja S-varfariini (CYP2C9 substraat) AUC 46% vähenemist. Apalutamiid ei põhjustanud CYP2C8 substraadi ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi. Erleada samaaegne kasutamine koos ravimpreparaatidega, mille metabolism toimub peamiselt CYP3A4 (nt darunaviir, felodipiin, midasolaam, simvastatiin), CYP2C19 (nt diasepaam, omeprasool) või CYP2C9 (nt varfariin, fenütoiin) vahendusel, võib põhjustada nende ravimpreparaatide väiksemaid ekspositsioone. Võimalusel on soovitatav asendada need ravimpreparaadid teistega või tuleb hinnata toime kadumist, kui nende ravimpreparaatide kasutamist jätkatakse. Manustamisel koos varfariiniga tuleb jälgida INR väärtusi Erleada-ravi jooksul.

CYP3A4 indutseerimine apalutamiidi poolt viitab sellele, et võimalik on ka UDP-glükuronosüültransferaasi (UGT) indutseerimine pregnaan X tuumaretseptori (*nuclear pregnane*

X receptor, PXR) aktiveerimise kaudu. Erleada samaaegne manustamine koos ravimpreparaatidega, mis on UGT substraadid (nt levotüroksiin, valproehape) võib põhjustada nende ravimpreparaatide väiksemaid ekspositsioone. Kui UGT substraate manustatakse samaaegselt Erleada'ga, tuleb hinnata substraadi toime kadumist ja vajalik võib olla substraadi annuse kohandamine optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks.

Ravimi transporterid

On näidatud, et kliiniliselt on apalutamiid P-glükoproteiini (P-gp), rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) ja orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1) nõrk indutseerija. Ravimikoostoime uuringus, milles kasutati kokteili meetodit, näidati, et apalutamiidi samaaegne manustamine koos transporterite tundlike substraatide ühekordsete suukaudsete annustega põhjustas feksofenadiini (P-gp substraat) AUC 30% vähenemist ja rosuvastatiini (BCRP/OATP1B1 substraat) AUC 41% vähenemist, kuid ei mõjutanud C_{max} . Erleada samaaegne kasutamine koos ravimpreparaatidega, mis on P-gp (nt kolhitsiin, dabigatraaneteksilaat, digoksiin), BCRP või OATP1B1 (nt lapatiniib, metotrekstaat, rosuvastatiin, repagliniid) substraadid, võib põhjustada nende ravimpreparaatide väiksemaid ekspositsioone. Kui P-gp, BCRP või OATP1B1 substraate manustatakse samaaegselt Erleada'ga, tuleb hinnata substraadi toime kadumist ja vajalik võib olla substraadi annuse kohandamine optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks.

In vitro andmete alusel ei saa välistada orgaanilise katioontransporter 2 (OCT2), orgaanilise anioontransporter 3 (OAT3) ja mitme ravimi ja toksiliste ühendite ekstrusiooni transporterite (*multidrug and toxin extrusion transporters*, MATEd) inhibeerimist apalutamiidi ja selle N-desmetüülmetaboliidi poolt. *In vitro* ei ole täheldatud orgaanilise anioontransporter 1 (OAT1) inhibeerimist.

GnRH analoog

Leuproliidatsetaadiga (GnRH analoog) ravi saavatel metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähiga patsientidel ei põhjustanud samaaegne apalutamiidi manustamine näivat mõju leuproliidi tasakaalukontsentratsiooni seisundi ekspositsioonile.

QT-intervalli pikendavad ravimpreparaadid

Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli. Seetõttu tuleb hoolikalt kaaluda Erleada samaaegset kasutamist teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega või ravimpreparaatidega, mis on võimelised indutseerima *torsade de pointes*'i, nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) arütmiavastased ravimpreparaadid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid (nt haloperidool) jne (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ei ole teada, kas apalutamiid või selle metaboliidid erituvad spermasse. Erleada võib olla kahjulik loote arengule. Patsientidel, kes on seksuaalvahekorras viljakas eas naispartneriga, tuleb kasutada kondoomi koos teise kõrge usaldusväärsusega rasestumisvastase meetodiga ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast Erleada viimase annuse manustamist.

Rasedus

Erleada on vastunäidustatud naistele, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõik 4.3). Põhinedes reproduktiivsuse uurimiseks läbi viidud loomkatsele ja selle toimemehhanismile, võib Erleada

manustamine rasedale naisele põhjustada lootekahjustusi ja raseduse katkemist. Puuduvad andmed Erleada kasutamise kohta rasedatel naistel.

Imetamine

Ei ole teada, kas apalutamiid/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Erleada't ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsete alusel võib Erleada vähendada reproduktsioonivõimeliste isasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Erleada ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuid Erleada't võtvatel patsientidel on teatatud krampihoogudest. Patsiente tuleb teavitada sellest riskist seoses autojuhtimise ja masinate käsitlemisega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on väsimus (26%), nahalööve (26% mis tahes raskusastmega ja 6% 3. või 4. raskusastmega), hüpertensioon (22%), kuumahood (18%), liigesevalu (17%), kõhulahtisus (16%), kukkumised (13%) ja kehakaalu vähenemine (13%). Teisteks olulisteks kõrvaltoimeteks on luumurrud (11%), söögiisu vähenemine (11%) ja hüpotüreooos (8%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kliiniliste uuringute jooksul ja/või turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on allpool loetletud esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduste kategooriad on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduste rühmas loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime ja esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	sage: neutropeenia
	teadmata: agranulotsütoos
Endokriinsüsteemi häired	sage: hüpotüreooos ^a
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage: vähenenud söögiisu
	sage: hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia
Närvisüsteemi häired	sage: düsgeusia, tserebrovaskulaarsed isheemilised häired ^b
	aeg-ajalt: krampihood ^c (vt lõik 4.4), rahutute jalgade sündroom
Südame häired	sage: südame isheemiatõbi ^d
	teadmata: QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	väga sage: kuumahood, hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	teadmata: interstitsiaalne kopsuhaigus ^e
Seedetrakti häired	väga sage: kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage: nahalööve ^f

	sage: kihelus, alopeetsia teadmata: eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) ^e , Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs (SJS/TEN) ^e , lihhenoidne lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	väga sage: luumurd ^g , liigesevalu sage: lihasspasm
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage: väsimus
Uuringud	väga sage: kehakaalu langus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	väga sage: kukkumine

- ^a Siia kuuluvad hüpötüreos, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, türoksiini sisalduse vähenemine, autoimmuuntüroidiit, vaba türoksiini sisalduse vähenemine, trijoodtüroniini sisalduse vähenemine
- ^b Kaasa arvatud transitoorne isheemiline atakk, tserebrovaskulaarne sündmus, tserebrovaskulaarne häire, isheemiline insult, unearteri arterioskleroos, unearteri stenoos, hemiparees, lakunaarne infarkt, lakunaarne insult, trombootiline ajuinfarkt, vaskulaarne entsefalopaatia, väikeaju infarkt, ajuinfarkt ja ajuisheemia
- ^c Kaasa arvatud keelde hammustamine
- ^d Kaasa arvatud stenokardia, ebastabiilne stenokardia, müokardiinfarkt, äge müokardiinfarkt, koronaararterite oklusioon, koronaararterite stenoos, äge koronaarsündroom, koronaararterite arterioskleroos, kõrvalekalded südame koormustestis, troponiini sisalduse suurenemine, müokardi isheemia
- ^e Vt lõik 4.4
- ^f Vt „Nahalööve“ alalõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“
- ^g Siia kuuluvad roidemurd, lumbaallüli murd, lülisamba kompressioonmurd, lülisamba murd, jalalaba murd, reieluu proksimaalse osa murd, õlavarreluu murd, torakaallüli murd, ülajäseme murd, ristluu murd, kaeluu murd, häbemeliiduse murd, puusanapa murd, hüppeliigese murd, kompressioonmurd, roideköhre murd, näo luumurd, alajäseme murd, osteoporoosiline murd, randmemurd, avulsioonmurd, pindluu murd, sakrumi murd, vaagnalu murd, kodarluu murd, rinnaku murd, stressmurd, vigastusluumurd, kaelalüli murd, reieluu kaela murd, sääreluu murd. Vt allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Nahalööve

Apalutamiidiga seotud nahalööbeid on kõige sagedamini kirjeldatud makuloosse või makulopapuloosse nahalööbena. Nahalööve hõlmas mõisteid lööve, makulopapuloosne lööve, generaliseerunud lööve, urtikaaria, pruriitiline lööve, makuloosne lööve, konjunktiviit, multiformne erüteem, papuloosne lööve, naha ketendamine, lööve suguelunditel, erütematoosne lööve, stomatiit, ravimilööve, suu haavandumine, pustuloosne lööve, vill, paapul, pemfigoid, nahaerosioon, dermatiit ja vesikulaarne lööve. Nahalööbest teatati kõrvaltoimena 26% apalutamiidiga ravi saanud patsientidest. 3. astme nahalöövetest (defineeritud kui lööve, mis katab > 30% kehapindalast [*body surface area*, BSA]) teatati 6% apalutamiidiga ravi saanud patsientidest.

Mediaanne päevade arv nahalööbe avaldumiseni oli 83 päeva. Seitsmekümne kaheksal protsendil patsientidest taandus lööve mediaanselt 78 päevaga. Kasutatud ravimpreparaatide hulka kuulusid paiksed kortikosteroidid, suukaudsed antihistamiinid ja 19% patsientidest said süsteemseid kortikosteroide. Nahalööbega patsientidest katkestas annustamise 28% ja annust vähendati 14%-l (vt lõik 4.2). Pärast ravi taasalgustamist kordus nahalööve 59% patsientidest, kes olid annustamise katkestanud. Nahalööbe tõttu lõpetas ravi apalutamiidiga 7% patsientidest, kellel nahalööve tekkis.

Kukkumised ja luumurrud

Uuringus ARN-509-003 teatati luumurdudest 11,7% apalutamiidiga ravi saavatest patsientidest ja 6,5% platseeboravi saavatest patsientidest. Mõlemas ravirühmas olid pooled patsiendid kukkunud 7 päeva jooksul enne luumuru sündmust. Kukkumistest teatati 15,6% apalutamiidiga ravi saanud patsientidest, võrreldes 9,0%-ga platseeboravi saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Südame isheemiatõbi ja tserebrovaskulaarsed isheemilised häired

nmCRPC patsientidel läbi viidud randomiseeritud uuringus (SPARTAN) esines südame isheemiatõbi 4% apalutamiiidiga ravi saanud patsientidest ja 3% platseeboga ravitud patsientidest. Metastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähiga patsientidel läbi viidud randomiseeritud uuringus (TITAN) esines südame isheemiatõbi 4% apalutamiiidiga ravi saanud patsientidest ja 2% platseeboga ravitud patsientidest. Uuringutes SPARTAN ja TITAN suri südame isheemiatõve tagajärjel 6 patsienti (0,5%) apalutamiiidiga ravi saanud patsientidest ja 2 patsienti (0,2%) platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Uuringus SPARTAN, kus apalutamiiidi ja platseebo ekspositsioonide mediaanid olid vastavalt 32,9 kuud ja 11,5 kuud, esines tserebrovaskulaarseid isheemilisi häireid 4%-l apalutamiiidiga ravitud patsientidest ja 1%-l platseebot saanud patsientidest (vt eespool). Uuringus TITAN esines tserebrovaskulaarseid isheemilisi häireid sarnasel osal patsientidest apalutamiiidi (1,5%) ja platseebo (1,5%) rühmades. Uuringutes SPARTAN ja TITAN suri tserebrovaskulaarse isheemilise häire tagajärjel 2 patsienti (0,2%) apalutamiiidiga ravi saanud patsientidest ja platseeborühmas ei surnud selle tagajärjel ühtegi patsienti (vt lõik 4.4).

Hüpotüreosis

Hüpotüreosisist teatati 8% apalutamiiidiga ravi saanud patsientidest ja 2% platseeboravi saanud patsientidest, põhinedes kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) määramistel iga 4 kuu järel. 3. või 4. astme kõrvaltoimeid ei esinenud. Hüpotüreosis esines 30% apalutamiiidiga ravi saanud patsientidest, kes juba said kilpnäärmehormooni asendusravi, ja 3% platseeborühma patsientidest. Nende patsientide seas, kes ei saanud kilpnäärmehormooni asendusravi, esines hüpotüreosis 7% apalutamiiidiga ravi saanud patsientidest ja 2% platseeboravi saanud patsientidest. Kui see on kliiniliselt näidustatud, tuleb alustada kilpnäärmehormooni asendusravi või kohandada annust (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Apalutamiiidi üleannustamise jaoks puudub teadaolevalt spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb lõpetada Erleada võtmine ning tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid, kuni kliiniline toksilisus on vähenenud või taandunud. Üleannustamisel ei ole kõrvaltoimeid veel täheldatud; eeldatavasti esinevad sarnased kõrvaltoimed, nagu on loetletud lõigus 4.8.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, antiandrogeenid, ATC-kood: L02BB05

Toimemehhanism

Apalutamiiid on suukaudselt manustatav selektiivne androgeeni retseptorite (*Androgen Receptor*, AR) inhibiitor, mis seondub otse AR ligand-seonduvale domeenile. Apalutamiiid hoiab ära AR tuuma translokatsiooni, pärsib liitumist DNA-ga, pidurdab AR poolt vahendatud transkriptsiooni ega oma androgeeni retseptori agonisti aktiivsust. Apalutamiiid-ravi vähendab kasvajakaraku proliferatsiooni ja suurendab apoptoosi, mis viib tugeva kasvajakaraku aktiivsuse ni. Peamine metaboliit N-desmetüül-apalutamiiid näitas ühte kolmandikku apalutamiiidi *in vitro* aktiivsusest.

Prostataetsiifilise antigeeni (PSA) vähenemine

Metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähiga patsientidel vähendas 240 mg apalutamiidi ööpäevas kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (uuringus TITAN) 68%-l patsientidest PSA sisaldust mittemääratava tasemeni ($< 0,2$ ng/ml) mis tahes ajahetkel, võrreldes 32%-ga patsientidest, kes said ainult androgeen-deprivatsioonravi. Aja mediaan mittemääratava PSA tasemeni apalutamiidi kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga saavatel patsientidel oli 1,9 kuud. Apalutamiid kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga põhjustas 90%-l patsientidest PSA sisalduse vähenemise $\geq 50\%$ võrreldes ravieelsega mis tahes ajahetkel, võrreldes 55%-ga patsientidel, kes said ainult androgeen-deprivatsioonravi.

Mittemetastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientidel vähendas 240 mg apalutamiidi ööpäevas kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (uuringus SPARTAN) 38%-l patsientidest PSA sisaldust mittemääratava tasemeni ($< 0,2$ ng/ml) mis tahes ajahetkel, võrreldes mitte ühegi patsiendiga (0%) nendest, kes said ainult androgeen-deprivatsioonravi. Aja mediaan mittemääratava PSA tasemeni apalutamiidi kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga saavatel patsientidel oli 2,8 kuud. Apalutamiid kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga põhjustas 90%-l patsientidest PSA sisalduse vähenemise $\geq 50\%$ võrreldes ravieelsega mis tahes ajahetkel, võrreldes 2,2%-ga patsientidel, kes said ainult androgeen-deprivatsioonravi.

Südame elektrofüsioloogia

Üks kord ööpäevas manustatava 240 mg apalutamiidi mõju QTc-intervallile hinnati avatud kontrollrühmata mitmekeskuselises üheharulises QT-intervalli sihtuuringus 45 kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsiendil. Tasakaaluseisundis oli maksimaalne keskmine QTcF-intervalli muutus võrreldes ravieelsega 12,4 millisekundit (2-poolne 90% ülemine usalduspiir: 16,0 millisekundit). Ekspositsiooni/QT-intervalli analüüs näitas kontsentratsioonist sõltuvat QTcF-intervalli suurenemist apalutamiidi ja selle aktiivse metaboliidi puhul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Apalutamiidi efektiivsus ja ohutus on tõestatud kahes III faasi randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus – uuringud ARN-509-003 (nmCRPC) ja 56021927PCR3002 (metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk).

TITAN: metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk (Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer, mHSPC)

TITAN oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmerahvuseline mitmekeskuseline kliiniline uuring, milles 1052 mHSPC-ga patsienti randomiseeriti (1:1) saama kas apalutamiidi suukaudset annust 240 mg üks kord ööpäevas ($N = 525$) või platseebot üks kord ööpäevas ($N = 527$). Kõigi patsientide puhul oli eeltingimuseks vähemalt ühe luumetastaasi tuvastamine tehneetsium ^{99m} luuskaneeringul. Uuringust välistati patsiendid, kelle metastaasid asusid ainult lümfisõlmedes või olid vistseraalsed (nt maksas või kopsus). Kõik TITAN uuringus osalevad patsiendid said samaaegselt GnRH analoogi või olid eelnevalt läbinud bilateraalse orhidektoomia. Ligikaudu 11% patsientidest said eelnevalt ravi dotsetakseeliga (maksimaalselt 6 tsükli, viimane annus ≤ 2 kuud enne randomiseerimist ja ravivastus oli säilinud randomiseerimiseni). Välistamiskriteeriumiteks olid teadaolevad peaju metastaasid; eelnev ravi mõne teise järgmise põlvkonna antiandrogeeniga (nt ensalutamiid), CYP17 inhibiitoritega (nt abirateroonatsetaat), eelnev immunoteraapia (nt sipuleutseel-T), radiofarmatseutistlike ainete kasutamine või teised eesnäärmevähiravid; anamneesis krambihood või seisund, mis võib soodustada krambihoo teket. Patsiendid stratifitseeriti Gleasoni skoori järgi diagnoosimise ajal, eelneva dotsetakseeli kasutamise järgi ning geograafilise piirkonna järgi. Uuringusse sobisid nii suure- kui ka väikesemahulise mHSPC-ga patsiendid. Suuremahulise haigusena defineeriti kas vistseraalsed metastaasid koos vähemalt ühe luukoldega või vähemalt 4 luukollet, millest vähemalt 1 luukolle mujal kui lülisambas või vaagnaluus. Väikesemahulise haigusena defineeriti luukolde/-kolletega haigus, mis ei vastanud suuremahulise haiguse definitsioonile.

Raviharud tasakaalustati patsientide järgmiste demograafiliste ja haiguse ravieelsete omaduste järgi. Mediaanne vanus oli 68 aastat (vahemik 43...94) ja 23% patsientidest olid 75-aastased või vanemad. Rassiline jaotus oli järgmine: 68% europiidid, 22% aasia päritolu ja 2% mustanahalised. Kuuekümmne kolmel protsendil (63%) patsientidest oli suuremahuline haigus ja 37%-l oli väikesemahuline haigus. Kuusteist protsenti (16%) patsientidest oli eelnevalt saanud eesnäärme kirurgilist või radioloogilist ravi või mõlemat. Enamikul patsientidest oli Gleasoni skoor 7 või rohkem (92%). Kuuskümmend kaheksa protsenti (68%) patsientidest sai eelnevalt ravi esimese põlvkonna antiandrogeeniga mittemetastaatilise haiguse raviks. Kuigi ravieelselt ei olnud määratletud kastratsioonresistentsuse kriteeriume, esines 94% patsientidest prostatapetsiifilise antigeeni (*prostate specific antigen*, PSA) sisalduse vähenemine ajavahemikul alates androgeen-deprivatsioonravi (*androgen deprivation therapy*, ADT) alustamisest kuni apalutamiidi või platseebo esimese annuseni. Ühe erandiga oli kõigi platseeborühma patsientide Ida Onkoloogiaalase Koostöörühma sooritusvõime staatuse (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) skoor uuringusse sisenemisel 0 või 1. Neil patsientidel, kes katkestasid uuringuravi (N = 271 platseebo ja N = 170 Erleada harus), oli kõige sagedam katkestamise põhjus mõlemas harus haiguse progressioon. Järgnevat vähivastast ravi sai suurem protsent platseeborühma patsiente (73%) võrreldes Erleada'ga ravitud patsientidega (54%).

Uuringu põhilisteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja radiograafilise progressiooni vaba elulemus (*radiographic progression-free survival*, rPFS). Uuringu TITAN efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 2 ja joonistel 1 ja 2.

Tabel 2. Kokkuvõte efektiivsustulemustest - mHSPC ravikavatsuslik populatsioon (TITAN)

Tulemusnäitaja	Erleada N=525	Platseebo N=527
Esmane üldine elulemus^a		
Surmad (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediaan, kuud (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
p-väärtus ^c	0,0053	
Ajakohastatud üldine elulemus^d		
Surmad (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediaan, kuud (95% CI)	NE (NE; NE)	52 (42; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
p-väärtus ^{c,e}	<0,0001	
Radiograafilise progressiooni vaba elulemus		
Haiguse progressioon või surm (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediaan, kuud (95% CI)	NE (NE; NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
p-väärtus ^c	<0,0001	

^a See põhineb eelnevalt määratletud vaheanalüüsil jälgimisperioodi mediaaniga 22 kuud.

^b Riskitiheduste suhe on saadud stratifitseeritud proportsionaalsest riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 on toimeainet sisaldava ravi kasuks.

^c p-väärtus on saadud logaritmilisest astaktestist, mis on stratifitseeritud vastavalt Gleasoni skoorile diagnoosimise ajal (≤ 7 või > 7), geograafilisele piirkonnale (NA/EU või teised riigid) ja varasemale dotsetakseeli kasutamisele (jah või ei).

^d Jälgimisperioodi mediaan 44 kuud.

^e See p-väärtus on nominaalne, selle asemel et kasutada seda ametlikuks statistiliseks testimiseks.

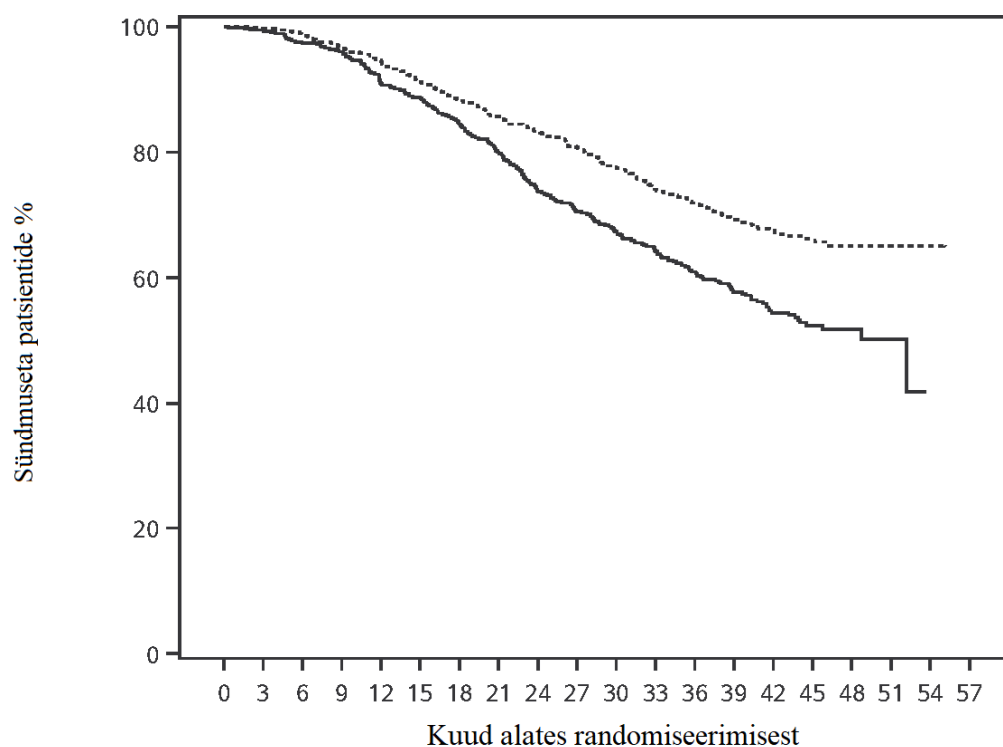
NE=ei ole hinnatav

Esmases analüüsis näidati Erleada ravile randomiseeritud patsientidel statistiliselt olulist OS ja rPFS paranemist võrreldes platseeboharusse randomiseeritud patsientidega. Ajakohastatud OS analüüs viidi läbi uuringu lõppanalüüsi ajal, kui jälgimisperioodil kestuse mediaaniga 44 kuud oli esinenud 405 surma. Selle ajakohastatud analüüsi tulemused olid kooskõlas eelnevalt määratletud vaheanalüüsiga. Tõestati OS paranemist, ehkki 39% platseeborühma patsientidest viidi üle Erleada rühma, ravi kestuse mediaaniga 15 kuud pärast Erleada üleminekut.

rPFS püsivat paranemist täheldati kõigis patsiendialarühmades, kaasa arvatud suure- või väikesemahuline haigus, metastaatiline staadium diagnoosimise hetkel (M0 või M1), eelnev ravi dotsetakseeliga (jah või ei), vanus (< 65 , ≥ 65 või ≥ 75 aastat), ravieelne PSA väärtus üle mediaani (jah või ei) ning luukahjustuste arv (≤ 10 või > 10).

Ühtlast OS paranemist täheldati kõigis patsientide alamrühmades, kaasa arvatud suure- või väikesemahuline haigus, metastaatiline staadium diagnoosimise hetkel (M0 või M1) ja Gleasoni skoor diagnoosimisel (≤ 7 vs. > 7).

Joonis 1. Ajakohastatud üldise elulemuse (OS) Kaplan-Meieri kõverad; ravikavatsuslik mHSPC populatsioon (TITAN)



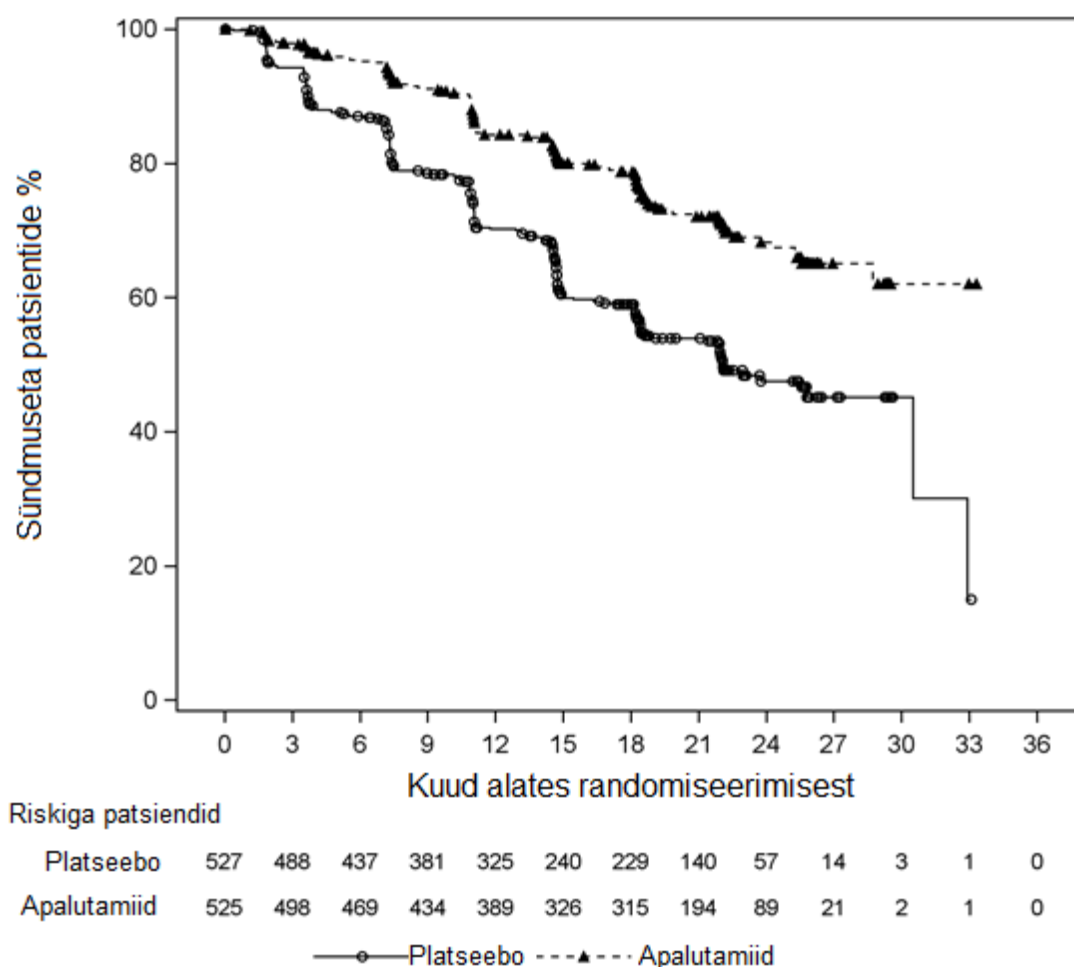
Riskiga patsiendid

Platseebo 527524510503474458436408374357339322301248181102 43 10 0 0

Apalutamiid 525519513500489469452438425412394376362321227139 52 15 3 0

— Platseebo - - - - - Apalutamiid

Joonis 2. Radiograafilise progressiooni vaba elulemuse (rPFS) Kaplan-Meieri kõverad; ravikavatsuslik mHSPC populatsioon (TITAN)



Ravi Erleada'ga lükkas statistiliselt olulisel määral edasi tsütotoksilise kemoterapia alustamist (HR = 0,391; CI = 0,274; 0,558; $p < 0,0001$), mille tulemuseks oli riski vähenemine 61% võrra raviharu patsientidel võrreldes platseeboharuga.

SPARTAN: mittemetastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk (Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer, nmCRPC)

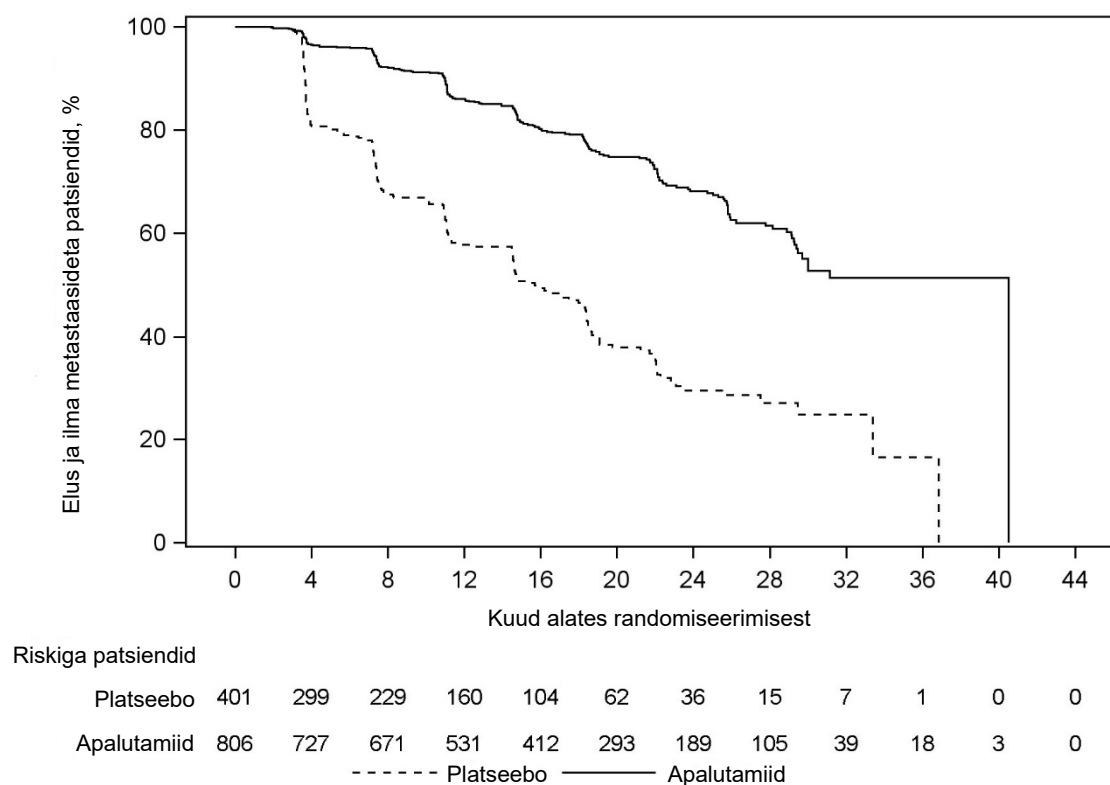
Kokku 1207 nmCRPC patsienti randomiseeriti suhtega 2:1 saama kas suukaudselt 240 mg apalutamiidi üks kord ööpäevas kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (*androgen deprivation therapy*, ADT) (meditsiiniline kastratsioon või eelnev kirurgiline kastratsioon) või platseebot koos ADT-ga ühes mitmekesuselises topeltpimedas kliinilises uuringus (uuring ARN-509-003). Kaasatud patsientidel oli prostataaspetsiifilise antigeeni (PSA) kahekordistumise aeg (*Prostate Specific Antigen Doubling Time*, PSADT) ≤ 10 kuud, mida loetakse metastaatilise haiguse ja eesnäärme vähi tõttu suuremise kõrgriskiks. Kõik patsiendid, kes ei olnud kirurgiliselt kastrkeeritud, said kogu uuringu jooksul pidevalt ADT. PSA tulemused pimendati ja neist ei lähtunud ravi lõpetamisel. Mõlemasse rühma randomiseeritud patsiendid pidid jätkama ravi kuni haiguse progressioonini, mis defineeriti pimendatud tsentraalse radioloogilise ülevaatuse (*blinded central imaging review*, BICR) järgi, uue ravi alustamiseni, mittevastuvõetava toksilisuseni või ravilt lahkumiseni.

Raviharud tasakaalustati patsientide järgmiste demograafiliste ja haiguse ravieelsete omaduste järgi. Mediaanne vanus oli 74 aastat (vahemik 48...97) ja 26% patsientidest olid 80-aastased või vanemad. Rassiline jaotus oli järgmine: 66% europiidid, 5,6% mustanahalised, 12% aasia ja 0,2% muud päritolu. Mõlemas ravirühmas oli seitsmekümne seitsmel protsendil (77%) patsientidest eelnevalt tehtud eesnäärme kirurgilist või radioloogilist ravi. Enamusel patsientidest oli Gleasoni skoor 7 või rohkem

(81%). Viieteistkümmel protsendil (15%) patsientidest oli uuringusse sisenemisel < 2 cm vaagnapiirkonna lümfisõlmi. Seitsekümmend kolm protsenti (73%) patsientidest sai eelnevalt ravi esimese põlvkonna antiandrogeeniga: 69% patsientidest sai bicalutamidi ja 10% patsientidest sai flutamidi. Kõigi kaasatud patsientide puhul oli metastaatilise haiguse puudumine kinnitatud pimendatud tsentraalse radioloogilise ülevaatusel ning nende Ida Onkoloogiaalase Koostöörühma sooritusvõime staatuse (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) skoor oli uuringusse sisenemisel 0 või 1.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli metastaasidevaba elulemus (*metastasis-free survival*, MFS), mis defineeriti kui aeg randomiseerimisest kuni esimese BICR poolt kinnitatud luu või pehme koe kaugmetastaasi või surmani mis tahes põhjusel, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena. Erleada-ravi parandas MFS märkimisväärselt. Erleada vähendas kaugmetastaaside või surma suhtelist riski 70% võrra võrreldes platseeboga (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). MFS mediaan oli Erleada puhul 41 kuud ja platseebo puhul 16 kuud (vt joonis 3). MFS ühtlast paranemist Erleada kasutamisel täheldati kõigis alarühmades, mis olid eelnevalt määratletud vanuse, rassi, geograafilise piirkonna, lümfisõlmede staatuse, eelnevate hormoonravide arvu, ravieelse PSA, PSA kahekordistumise aja, ravieelse ECOG staatuse ja osteoporoosivastaste ravimite kasutamise alusel.

Joonis 3. Metastaasidevaba elulemuse (MFS) Kaplan-Meieri kõver uuringus ARN-509-003



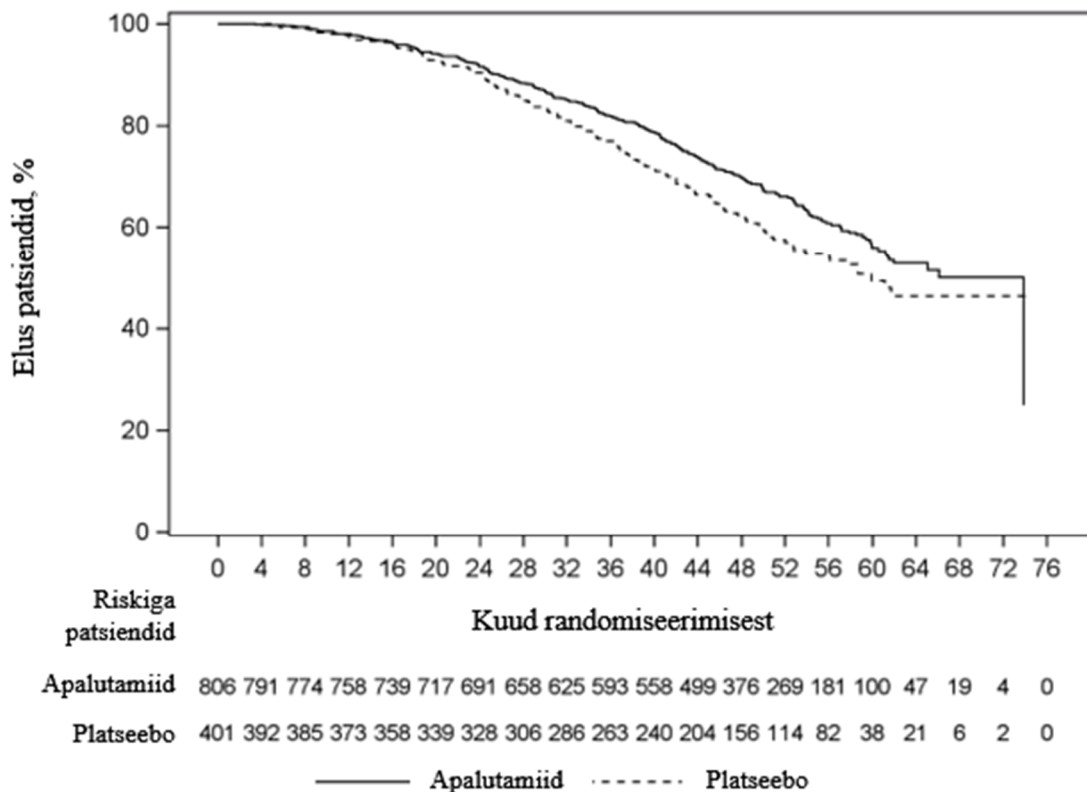
Arvestades kõiki andmeid, täheldati Erleada ja ADT-ga ravitud patsientidel märkimisväärtset paranemist võrreldes nendega, kes said ravi ainult ADT-ga, järgmiste teiseste tulemusnäitajate osas: aeg metastaasi avastamiseni (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) (HR = 0,30; 95% CI: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$); aeg sümptomite progressioonini (HR = 0,57; 95% CI: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$); üldine elulemus (*overall survival*, OS) (HR = 0,78; 95% CI: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) ja aeg tsütotoksilise kemoterapia alustamiseni (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Aeg sümptomite progressioonini defineeriti kui aeg randomiseerimisest kuni luustikuga seotud sündmuseni, uue süsteemse vähivastase ravi alustamist vajanud valu/sümptomiteni või lokaalse-regionaalse kasvaja progressioonini, mis vajab kiiritust/kirurgilist ravi. Ehkki sündmuste koguarv oli väike, esinesid kahe raviharu vahel piisavalt suured erinevused, et olla statistiliselt olulised. Võrreldes platseeboga vähendas ravi Erleada'ga sümptomite progressiooni riski 43% võrra (HR = 0,567; 95%

CI: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Mediaanne aeg sümptomaatilise progressioonini ei saanud kummaski ravirühmas.

Jälgimisperioodil mediaaniga 52,0 kuud näitasid uuringutulemused, et ravi Erleada'ga vähendas surma riski märkimisväärselt, 22% võrra võrreldes platseeboga (HR = 0,784; 95% CI: 0,643; 0,956; 2-poolne $p = 0,0161$). OS mediaan oli Erleada harus 73,9 kuud ja platseeboharus 59,9 kuud. Ületati eelnevalt määratletud alfa piir ($p \leq 0,046$) ja saavutati statistiliselt märkimisväärne tulemus. Paranemist näidati isegi vaatamata sellele, et 19% platseeboharu patsientidest said Erleada't järgmise ravina.

Joonis 4. Üldise elulemuse (OS) Kaplan-Meieri kõver uuringus ARN-509-003 lõpliku analüüsi ajal



Ravi Erleada'ga vähendas tsütotoksilise kemoterapia alustamise riski märkimisväärselt, 37% võrra võrreldes platseeboga (HR = 0,629; 95% CI: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$), mis näitab statistiliselt olulist paranemist Erleada puhul võrreldes platseeboga. Aja mediaan tsütotoksilise kemoterapia alustamiseni ei saanud kummaski ravirühmas.

PFS-2, mis defineeriti kui aeg surmani või haiguse progressioonini PSA-, radiograafilise või sümptomaatilise progressiooni kujul või pärast esimest järgmist ravi, oli Erleada'ga ravi saanud patsientidel pikem kui platseeboravi saanud patsientidel. Uuringutulemused näitasid PFS-2 riski vähenemist 44% võrra Erleada puhul võrreldes platseeboga (HR = 0,565; 95% CI: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Erleada lisamisel ADT-le puudusid kahjulikud toimed üldisele tervisele seotud elukvaliteedile ning eesnäärmevähi ravi funktsionaalse hinnangu (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P) koguskoori või mis tahes alaskaalade analüüsis esines väike, ehkki kliiniliselt ebaoluline erinevus Erleada kasuks muutuses võrreldes ravieelsega.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Erleada'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kaugelearenenud eesnäärmevähi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast korduvat manustamist üks kord ööpäevas suurenes apalutamiidi ekspositsioon ($C_{\max}$ ja kontsentratsioonikõvera alune pindala [AUC]) annusega proportsionaalselt kogu annusevahemikus 30...480 mg. 240 mg apalutamiidi manustamisel üks kord ööpäevas saabus tasakaaluseisund 4 nädala pärast ning keskmine akumulatsiooni määr oli ligikaudu 5-kordne võrreldes ühekordse annusega. Tasakaaluseisundis olid apalutamiidi keskmised (CV%) $C_{\max}$ ja AUC väärtused vastavalt 6 µg/ml (28%) ja 100 µg.h/ml (32%). Apalutamiidi plasmakontsentratsioonide ööpäevased kõikumised olid väikesed, keskmise maksimaalse/minimaalse kontsentratsiooni suhtega 1,63. Korduval annustamisel täheldati näiva kliirensi (CL/F) suurenemist, mis tõenäoliselt tulenes apalutamiidi enda metabolismi indutseerimisest.

Tasakaaluseisundis olid peamise aktiivse metaboliidi N-desmetüülapalutamiidi keskmised (CV%) $C_{\max}$ ja AUC väärtused vastavalt 5,9 µg/ml (18%) ja 124 µg.h/ml (19%). N-desmetüülapalutamiidile on iseloomulik lame aja-kontsentratsiooni kõvera profiil tasakaaluseisundis, mille keskmine maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe on 1,27. N-desmetüülapalutamiidi keskmine (CV%) AUC metaboliidi/eelravimi suhe pärast korduvate annuste manustamist oli ligikaudu 1,3 (21%). Süsteemse ekspositsiooni, suhtelise tugevuse ja farmakokineetiliste omaduste alusel toetab N-desmetüülapalutamiid tõenäoliselt apalutamiidi kliinilist aktiivsust.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist oli keskmine aeg plasma maksimaalse kontsentratsiooni ($t_{\max}$) saamiseni 2 tundi (vahemik: 1 kuni 5 tundi). Keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on ligikaudu 100%, mis näitab, et apalutamiid imendub pärast suukaudset manustamist täielikult.

Apalutamiidi manustamine tervetele isikutele tühja kõhu seisundis ja koos rasvarikka einega ei põhjustanud $C_{\max}$ ja AUC kliiniliselt olulisi muutusi. Koos toiduga manustamisel pikenes mediaanne aeg $t_{\max}$ saamiseni ligikaudu 2 tundi (vt lõik 4.2).

Apalutamiid ei ole ioniseeritav asjakohase füsioloogilise pH juures, mistõttu happesust vähendavad toimeained (nt prootonpumba inhibiitor, H_2 -retseptori antagonist, antatsiid) ei mõjuta eeldatavasti apalutamiidi lahustuvust ja biosaadavust.

Apalutamiid ja selle N-desmetüülmetaboliit on P-gp substraadid *in vitro*. Kuna apalutamiid imendub täielikult pärast suukaudset manustamist, ei piira P-gp apalutamiidi imendumist ja seetõttu ei mõjuta P-gp inhibeerimine või indutseerimine eeldatavasti apalutamiidi biosaadavust.

Jaotumine

Apalutamiidi keskmine näiv jaotusruumala tasakaaluseisundis on ligikaudu 276 l. Apalutamiidi jaotusruumala on suurem kui kogu organismis oleva vee maht, mis viitab ulatuslikule ekstravaskulaarsele jaotumisele.

Plasmavalkudega seondub vastavalt 96% ja 95% apalutamiidist ja N-desmetüülapalutamiidist. Põhiliselt toimub seondumine seerumi albumiiniga, olenemata kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

Pärast ^{14}C -märgistatud apalutamiidi ühekordse suukaudse 240 mg annuse manustamist moodustasid enamuse plasma radioaktiivsusest apalutamiid, aktiivne metaboliit N-desmetüülapalutamiid ja inaktiivne karboksüülhappemetaboliit, esindades vastavalt 45%, 44% ja 3% totaalsest ^{14}C -AUC-st.

Metabolism on apalutamiidi põhiline eliminatsioonitee. Metabolism toimub põhiliselt CYP2C8 ja CYP3A4 vahendusel ja selle käigus moodustub N-desmetüülapalutamiid. Apalutamiid ja N-desmetüülapalutamiid metaboliseeritakse edasi inaktiivse karboksüülhappemetaboliidi vormi karboksüülesteri vahendusel. CYP2C8 ja CYP3A4 osalus apalutamiidi metabolismis on hinnanguliselt 58% ja 13% pärast ühekordse annuse manustamist, kuid tasakaaluseisundis osaluse tase eeldatavasti muutub, mis tuleneb CYP3A4 indutseerimisest pärast apalutamiidi korduvat annustamist.

Eritumine

Apalutamiid eritub põhiliselt metaboliitidena ja peamiselt uriiniga. Pärast radioaktiivselt märgistatud apalutamiidi ühekordse suukaudse annuse manustamist tuvastati 89% radioaktiivsusest kuni 70 päeva jooksul pärast annuse manustamist: 65% leiti uriinis (1,2% annusest muutumatu apalutamiidina ja 2,7% N-desmetüülapalutamiidina) ja 24% leiti roojas (1,5% annusest muutumatu apalutamiidina ja 2% N-desmetüülapalutamiidina).

Apalutamiidi näiv oraalne kliirens (CL/F) on pärast ühekordse annuse manustamist 1,3 l/h ja suureneb 2,0 l/h-ni tasakaaluseisundis pärast üks kord ööpäevas manustamist. Tasakaaluseisundis on patsientidel apalutamiidi keskmine efektiivne poolväärtusaeg ligikaudu 3 päeva.

In vitro andmed viitavad sellele, et apalutamiid ja selle N-desmetüülmetaboliit ei ole BCRP, OATP1B1 ega OATP1B3 substraadid.

Patsientide erirühmad

Allpool on ülevaade neerukahjustuse, maksakahjustuse, vanuse, rassi ja teiste väliste tegurite mõjust apalutamiidi farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Neerukahjustusele pühendunud uuringuid ei ole apalutamiidiga läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsil kasutati kastratsiooniresistentse eesnäärme vähiga (CRPC) patsientidelt ja tervetelt isikutelt kogutud kliiniliste uuringute andmeid; selle alusel ei täheldatud olulisi erinevusi apalutamiidi süsteemses ekspositsioonis olemasoleva kerge kuni mõõduka neerukahjustusega isikutel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr [eGFR] vahemikus 30...89 ml/min/1,73 m²; N=585) võrreldes raviselt normaalse neerufunktsiooniga isikutega ($\text{eGFR} \geq 90$ ml/min/1,73 m²; N=372). Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaiguse ($\text{eGFR} \leq 29$ ml/min/1,73 m²) võimalik mõju ei ole teada, sest puuduvad piisavad andmed.

Maksakahjustus

Maksakahjustusele pühendunud uuringus võrreldi apalutamiidi ja N-desmetüülapalutamiidi süsteemseid ekspositsioone isikutel, kellel oli ravi alustamisel kerge maksakahjustus (N=8, Child-Pugh klass A, keskmine skoor = 5,3) või mõõdukas maksakahjustus (N=8, Child-Pugh klass B, keskmine skoor = 7,6), võrreldes tervete, normaalse maksafunktsiooniga isikute kontrollrühmaga (N=8). Pärast apalutamiidi ühekordse suukaudse 240 mg annuse manustamist olid apalutamiidi AUC ja C_{max} geomeetrilised keskmised suhted (GMR) kerge maksakahjustusega patsientidel vastavalt 95% ja 102% ning apalutamiidi AUC ja C_{max} GMR mõõduka maksakahjustusega patsientidel olid vastavalt 113% ja 104% võrreldes tervete kontrollisikutega. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientide kohta puuduvad apalutamiidi kliinilised ja farmakokineetika andmed.

Etniline kuuluvus ja rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel puudusid kliiniliselt olulised erinevused apalutamiidi farmakokineetikas valgetel (euroopa või hispaania või ladina-ameerika päritolu; N=761), mustanahalistel (aafrika või afroameerika päritolu; N=71), aasia (mitte-jaapani päritolu; N=58) ja jaapani (N=58) päritolu isikutel.

Vanus

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitasid, et vanus (vahemikus 18 kuni 94 aastat) ei oma kliiniliselt olulist mõju apalutamiidi farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Apalutamiidil puudus genotoksiline toime *in vitro* ja *in vivo* testide standardseerias.

Apalutamiid ei olnud kartsinogeenne 6-kuulises uuringus isastel transgeensetel (Tg.rasH2) hiirtel annustes kuni 30 mg/kg ööpäevas, mis vastab 1,2-kordsele apalutamiidi ja 0,5-kordsele N-desmetüülapalutamiidi kliinilisele ekspositsioonile (AUC) soovitatava kliinilise annuse 240 mg ööpäevas puhul.

Ühes 2-aastase kestusega kartsinogeensuse uuringus manustati isastele Sprague-Dawley liini rottidele suukaudse sondi kaudu apalutamiidi annuseid 5, 15 ja 50 mg/kg ööpäevas (ületavad vastavalt 0,2, 0,7 ja 2,5 korda patsientide ekspositsioone AUC alusel (inimese ekspositsioon soovitatava annusega 240 mg)). Täheldati kasvajalisi muutusi, sh suurenesid järgmiste seisundite esinemissagedused: munandi Leydigi-rakuline adenoom ja kartsinoom annustega ≥ 5 mg/kg ööpäevas, rinnanäärme adenokartsinoom ja fibroadenoom annustega 15 mg/kg ööpäevas või 50 mg/kg ööpäevas ja kilpnäärme follikulaarrakuline adenoom annusega 50 mg/kg ööpäevas. Neid leidsid peeti spetsiifiliselt rottidega seotuteks ja seetõttu on nende asjakohasus inimeste jaoks piiratud.

Ravi apalutamiidiga kahjustab tõenäoliselt meeste fertiilsust, nagu näitavad korduvtoksilisuse uuringute tulemused, mis on kooskõlas apalutamiidi farmakoloogilise aktiivsusega. Korduvtoksilisuse uuringutes isastel rottidel ja koertel täheldati reproduktiivse süsteemi atroofiat, aspermiat/hüpospermiat, degeneratsiooni ja/või hüperplaasiat või hüpertroofiat annuste juures, mis vastasid ligikaudu samaväärsetele ekspositsioonidele inimesel AUC alusel.

Fertiilsusuuringutes isastel rottidel täheldati pärast 4-nädalast annustamist spermatoosidide kontsentratsiooni ja liikuvuse vähenemist, paaritumis- ja fertiilsusmäärade vähenemist (paaritades ravimata emastega) koos sekundaarsete sugunäärmete ja munandimanuste massi vähenemisega ekspositsioonide juures, mis vastasid ligikaudu samaväärsetele ekspositsioonidele inimesel AUC alusel. Mõju isastele rottidele oli pöörduv pärast 8 nädalat viimase apalutamiidi annuse manustamisest.

Prekliinilises embrüofetaalsuse arengutoksilisuse uuringus rottidel põhjustas apalutamiid arengutoksilisust, manustatuna suukaudsetes annustes 25, 50 või 100 mg/kg ööpäevas kogu organogeneesi perioodi jooksul (gestatsioonipäevad 6...20). Need annused põhjustasid AUC põhjal vastavalt ligikaudu 2-, 4- ja 6-kordseid süsteemseid ekspositsioone, mis inimestel vastab ekspositsioonile 240 mg ööpäevas. Leidude hulka kuulusid mitte tiinestunud emasloomad annuste juures 100 mg/kg ööpäevas ja embrüofetaalne letaalsus (resorptsioonid) annuste juures ≥ 50 mg/kg ööpäevas, loote anogenitaalse kauguse vähenemine ja moondunud (kujult palju ümaram) hüpofüüs annuste juures ≥ 25 mg/kg ööpäevas. Skeleti variatsioone (luustumata varbalülid, liigne lühike torakolumbaarne roie (liigsed lühikesed torakolumbaarsed roided), ja/või kõrvalekalded keeleluus) täheldati ka annuste juures ≥ 25 mg/kg ööpäevas; need ei põhjustanud mõju loote keskmisele kaalule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumkroskarmelloos
Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga

Tableti kate

Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Makrogool
Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
Talk
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge läbipaistmatu suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on polüpropüleenist (PP) lapsekindel kork. Igas pudelis on 120 õhukese polümeerikattega tabletti ja kokku 6 g ränigeelist desikanti.

Läbisurutava alumiiniumfooliumist kattega PVC-PCTFE fooliumblister, mis on lapsekindlas voldikpakendis.

- Üks 28-päevane pakend sisaldab 112 õhukese polümeerikattega tabletti 4 kartongist voldikpakendis, igas 28 õhukese polümeerikattega tabletti.
- Üks 30-päevane pakend sisaldab 120 õhukese polümeerikattega tabletti 5 kartongist voldikpakendis, igas 24 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. jaanuar 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. september 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg apalutamiidi (*apalutamidum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Sinakashallid kuni hallid ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid (pikkus 21 mm x laius 10 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „E240“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Erleada on näidustatud:

- mittemetastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellel on suur risk metastaatilise haiguse tekkeks (vt lõik 5.1).
- metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi apalutamiidiga peab alustama ja jälgima eesnäärme vähi medikamentoose ravi kogemusega arst-spetsialist.

Annustamine

Soovitav annus on 240 mg (üks 240 mg tablett) ööpäevas ühekordse suukaudse annusena.

Patsientidel, kellel ei ole tehtud kirurgilist kastratsiooni, tuleb ravi ajal jätkata medikamentoose kastratsiooni gonadotropiini vabastava hormooni analoogiga (*gonadotropin releasing hormone analogue*, GnRHa).

Kui annus jääb võtmata, tuleb see võtta nii kiiresti kui võimalik sama päeva jooksul ning jätkata ravimi tavapärast võtmist järgmisel päeval. Vahelejäanud annuse kompenseerimiseks ei tohi võtta lisatablette.

Kui patsiendil esineb ≥ 3 . astme toksilisus või talumatu kõrvaltoime, tuleb ravi püsiva lõpetamise asemel pigem annustamine ajutiselt katkestada, kuni sümptomid on paranenud ≤ 1 . astmeni või algtasemeni, ning seejärel tuleb jätkata ravi sama annusega või vähendatud annusega (180 mg või 120 mg), kui see on põhjendatud. Kõige sagedamad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole vaja annuseid kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Raske neerukahjustusega patsientide puhul on nõutav ettevaatus, sest apalutamiidi ei ole selles patsiendirühmas uuritud (vt lõik 5.2). Kui ravi alustatakse, tuleb patsiente jälgida lõigus 4.8 loetletud kõrvaltoimete suhtes ja vähendada annuseid, nagu on kirjeldatud lõigus 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“.

Maksakahjustus

Ravieelse kerge või mõõduka (vastavalt Child-Pugh klass A või B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Erleada't ei ole soovitatav kasutada raske maksakahjustusega patsientidel, sest selle patsiendirühma kohta puuduvad andmed ning apalutamiid eritub peamiselt maksa kaudu (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub apalutamiidi asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablett tuleb tervelt alla neelata, et tagada kogu ettenähtud annuse manustamine. Tabletti ei tohi purustada ega poolitada. Tableti võib võtta koos toiduga või ilma.

Erleada võtmine gaseerimata joogi või pehme toiduga

Patsientidele, kes ei suuda tabletti tervelt alla neelata, saab Erleada dispergeerida gaseerimata vees ja seejärel segada järgmisel viisil ühega järgmisest gaseerimata joogi või pehme toidu valikust: apelsinimahl, roheline tee, õunakaste, joogijogurt või veel vett:

1. Asetage tassi terve Erleada 240 mg tablett. Ärge purustage ega poolitage tabletti.
2. Lisage ligikaudu 10 ml (2 teelusikatäit) gaseerimata vett, nii et tablett jääb üleni vee alla.
3. Oodake 2 minutit, kuni tablett on lagunenenud ja vees laiali läinud, seejärel segage.
4. Lisage 30 ml (6 teelusikatäit või 2 supilusikatäit) ühte järgmisest gaseerimata joogi või pehme toidu valikust: apelsinimahl, roheline tee, õunakaste, joogijogurt või veel vett, ning segage.
5. Neelake segu kohe alla.
6. Loputage tassi piisava koguse veega, et saada kätte kogu annus, ning jooge see kohe ära.
7. Ärge hoidke ravimpreparaadi/toidu segu alles hilisemaks kasutamiseks.

Manustamine nasogastraalse toitmissondi kaudu

Erleada 240 mg tableti saab manustada ka läbi nasogastraalse toitmissondi, mille suurus on vähemalt 8 French, järgmisel viisil:

1. Asetage terve Erleada 240 mg tablett süstla silindrisse (kasutage vähemalt 20 ml süstalt) ja tõmmake süstlasse kuni 10 ml gaseerimata vett.
2. Oodake 10 minutit ja seejärel loksutage jõuliselt, et süstla sisu seguneks täielikult.
3. Manustage kohe nasogastraalse toitmissondi kaudu.
4. Täitke süstal taas gaseerimata veega ja manustage süstla sisu. Korrake seda, kuni süstlas ja toitmissondis ei ole enam tabletijääke.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Krambihood

Erleada't ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kellel on anamneesis krambihood või muud krambihoogude teket soodustavad tegurid, sh näiteks (loetelu ei ole lõplik) olemasolev peaaegu kahjustus, hiljutine insult (viimase aasta jooksul), primaarsed peaaegu kasvavad või peaaegu metastaasid. Kui ravi ajal Erleada'ga tekivad krambihood, tuleb ravi jäädavalt lõpetada. Patsientidel, kes samaaegselt võtavad krambiläve alandavaid ravimpreparaate, võib krambihoogude risk olla suurenenud.

Kahes randomiseeritud uuringus (SPARTAN ja TITAN) esines krambihooge 0,6% apalutamiidiga ravi saanud patsientidest ja 0,2% platseeboga ravitud patsientidest. Neist uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis krambihood või krambihoogude teket soodustavad tegurid.

Puudub kliiniline kogemus Erleada'ga ravi taasalgustamise kohta patsientidel, kellel tekkisid krambihood.

Kukkumised ja luumurrud

Apalutamiidiga ravi saavatel patsientidel on esinenud kukkumisi ja luumurde (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hinnata kukkumiste ja luumurdude riski suhtes enne ravi algust Erleada'ga ning jätkata jälgimist ja ravi vastavalt kehtivatele ravijuhenditele ning kaaluda osteoporoosivastaste ravimite kasutamist.

Südame isheemiatõbi ja tserebrovaskulaarsed isheemilised häired

Apalutamiidiga ravitud patsientidel on esinenud südame isheemiatõbe ja tserebrovaskulaarseid isheemilisi häireid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.8). Enamikul patsientidest oli südamehaiguse/tserebrovaskulaarse isheemiatõve riskitegureid. Patsiente tuleb jälgida südame isheemiatõve ning tserebrovaskulaarsete isheemiliste häirete nähtude ja sümptomite suhtes. Riskitegurite, nagu hüpertensioon, diabeet või düslipideemia, juhtimist tuleb optimeerida tavapraktika alusel.

Samaaegne kasutamine koos teiste ravimpreparaatidega

Apalutamiid on tugev ensüümide indutseerija, mis võib põhjustada paljude sageli kasutatavate ravimpreparaatide efektiivsuse vähenemist (vt lõik 4.5). Seetõttu tuleb üle vaadata samaaegselt kasutatavad ravimpreparaadid, kui alustatakse ravi apalutamiidiga. Üldiselt tuleb hoiduda apalutamiidi samaaegsest kasutamisest koos ravimpreparaatidega, mis on paljude ainevahetuses osalevate ensüümide ja transportvalkude tundlikud substraadid (vt lõik 4.5), kui nende ravitoime on patsiendile suure tähtsusega ning annuse muutmine efektiivsuse jälgimise või plasmakontsentratsioonide alusel ei ole lihtsasti teostatav.

Tuleb hoiduda apalutamiidi samaaegsest manustamisest koos varfariiniga ja kumariini tüüpi antikoagulantidega. Kui Erleada't manustatakse samaaegselt antikoagulandiga, mille metabolism toimub CYP2C9 vahendusel (nagu varfariin või atsenokumarool), tuleb täiendavalt jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (*International Normalised Ratio*, INR) (vt lõik 4.5).

Hiljutine kardiovaskulaarne haigus

Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli viimase 6 kuu jooksul olnud kliiniliselt oluline kardiovaskulaarne haigus, sh raske/ebastabiilne stenokardia, müokardiinfarkt, avaldunud sümptomitega südame paispuudulikkus, arteriaalse või venoosse trombemboolia sündmused (nt kopsuemboolia, tserebrovaskulaarne sündmus, sh transitoorse isheemia atakid) või kliiniliselt olulised

ventrikulaarsed arütmiaid. Seetõttu ei ole apalutamiidi ohutus nende patsientide puhul tõestatud. Erleada määramisel tuleb kliiniliselt olulise kardiovaskulaarse haigusega patsiente jälgida selliste riskitegurite suhtes, nagu hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia või muud kardiometaboolsed häired (vt lõik 4.8). Vajadusel tuleb pärast Erleada'ga ravi alustamist ravida patsientidel neid seisundeid vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli

Patsientide puhul, kellel on anamneesis QT-intervalli pikenemine või esinevad selle riskitegurid, ning patsientide puhul, kes saavad samaaegselt teisi ravimpreparaate, mis võivad pikendada QT-intervalli (vt lõik 4.5), peavad arstid hindama riski-kasu suhet, sh võimalust *torsade de pointes*'i tekkeks, enne kui alustavad ravi Erleada'ga.

Masked naha kõrvaltoimed (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR-id)

Turuletulekujärgselt on seoses Erleada kasutamisega teatatud SCAR-idest, sh eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) ja Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs (SJS/TEN), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb teavitada DRESS-ile või SJS/TEN-ile viitavatest nähtudest ja sümptomitest. Nende sümptomite märkamisel tuleb ravi Erleada'ga otsekohe lõpetada ja patsiendid peavad kohe pöörduma abi saamiseks arsti poole.

Patsientidel, kellel on Erleada võtmise ajal esinenud DRESS või SJS/TEN, ei tohi ravi Erleada'ga enam kunagi taasalustada ja tuleb kaaluda alternatiivset ravi.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Apalutamiidiga ravitud patsientidel on täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtusid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhud. Ägeda algusega ja/või ebaselge põhjusega halvenenud kopsusümptomite puhul tuleb ravi apalutamiidiga katkestada nende sümptomite täiendava uurimise ajaks. Interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoosimisel tuleb ravi apalutamiidiga lõpetada ja alustada asjakohast ravi vastavalt vajadusele (vt lõik 4.8).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 240 mg annuses (1 tablett), see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Apalutamiidi eliminatsioon ja aktiivse metaboliidi N-desmetüülapalutamiidi moodustumine toimub tasakaaluseisundis nii CYP2C8 kui ka CYP3A4 vahendusel sarnases ulatuses. Ravimikoostoimed CYP2C8 või CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijatega ei põhjusta eeldatavalt kliiniliselt olulisi muutusi üldistes ekspositsioonides. Apalutamiid on ensüümide ja transporterite indutseerija ning võib põhjustada paljude sageli kasutatavate ravimite eliminatsiooni suurenemist.

Teiste ravimpreparaatide võimalik mõju apalutamiidi ekspositsioonidele

Ravimpreparaadid, mis inhibeerivad CYP2C8

CYP2C8 osaleb apalutamiidi eliminatsioonis ja selle aktiivse metaboliidi moodustumisel. Ühes ravimikoostoime uuringus vähenes apalutamiidi C_{max} 21% võrra; samal ajal suurenes AUC 68% võrra pärast seda, kui apalutamiidi ühekordne 240 mg annus manustati samaaegselt gemfibrosiiliga (tugev CYP2C8 inhibiitor). Aktiivsete osade (apalutamiid ja efektiivsusega korrigeeritud aktiivne metaboliit kokku) C_{max} vähenes 21% võrra, samal ajal kui AUC suurenes 45% võrra. Erleada samaaegsel

manustamisel tugeva CYP2C8 inhibiitoriga (nt gemfibrosiil, klopidoogreel) ei ole vajalik algne annuse kohandamine, kuid tuleb kaaluda Erleada annuse vähendamist ravimi talutavuse alusel (vt lõik 4.2). Nõrgad või mõõdukad CYP2C8 inhibiitorid ei mõjuta eeldatavasti apalutamiidi ekspositsiooni.

Ravimpreparaadid, mis inhibeerivad CYP3A4

CYP3A4 osaleb apalutamiidi eliminatsioonis ja aktiivse metaboliidi moodustumisel. Ühes ravimikoostoime uuringus vähenes apalutamiidi C_{max} 22% võrra, samal ajal jäi AUC sarnaseks pärast seda, kui Erleada ühekordne 240 mg annus manustati samaaegselt koos itrakonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor). Aktiivsete osade (apalutamiid ja efektiivsusega korrigeeritud aktiivne metaboliit kokku) C_{max} vähenes 22% võrra, samal ajal kui AUC jäi taas sarnaseks. Erleada samaaegsel manustamisel koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (nt ketokonasool, ritonaviir, klaritromütsiin) ei ole vajalik algne annuse kohandamine, kuid tuleb kaaluda Erleada annuse vähendamist ravimi talutavuse alusel (vt lõik 4.2). Nõrgad või mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid ei mõjuta eeldatavasti apalutamiidi ekspositsiooni.

Ravimpreparaadid, mis indutseerivad CYP3A4 või CYP2C8

CYP3A4 või CYP2C8 indutseerijate mõju apalutamiidi farmakokineetikale ei ole hinnatud *in vivo*. Tugeva CYP3A4 inhibiitori või tugeva CYP2C8 inhibiitori ravimikoostoime uuringu tulemuste alusel ei ole CYP3A4 või CYP2C8 indutseerijate puhul oodata kliiniliselt olulist mõju apalutamiidi ja selle aktiivsete metaboliitide farmakokineetikale, seetõttu ei ole vajalik kohandada Erleada annust samaaegsel manustamisel CYP3A4 või CYP2C8 indutseerijatega.

Apalutamiidi võimalik mõju teiste ravimpreparaatide ekspositsioonidele

Apalutamiid on võimas ensüümide indutseerija, mis suurendab paljude ensüümide ja transporterite sünteesi. Seetõttu on oodata koostoimeid paljude sageli kasutatavate ravimpreparaatidega, mis on ensüümide või transporterite substraadid. Plasma kontsentratsioonide vähenemine võib olla oluline ja põhjustada kliinilise toime vähenemist või kadumist. Samuti esineb risk, et suureneb aktiivsete metaboliitide moodustumine.

Ravimi metabolismis osalevad ensüümid

In vitro uuringutes näidati, et apalutamiid ja N-desmetüülapalutamiid on mõõdukad kuni tugevad CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerijad, mõõdukad CYP2B6 ja CYP2C8 inhibiitorid ja nõrgad CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitorid. Apalutamiid ja N-desmetüülapalutamiid ei mõjuta CYP1A2 ja CYP2D6 terapeutiliselt asjakohaste kontsentratsioonide juures. Apalutamiidi mõju CYP2B6 substraatidele ei ole hinnatud *in vivo* ning puhasmõju on praegu teadmata. CYP2B6 substraatide (nt efavirens) manustamisel koos Erleada'ga tuleb jälgida patsienti kõrvaltoimete suhtes ja hinnata substraadi toime kaotust, ning optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks võib olla vajalik kohandada substraadi annust.

Inimestel on apalutamiid tugev CYP3A4 ja CYP2C19 indutseerija ja nõrk CYP2C9 indutseerija. Ühes kokteili meetodil läbi viidud ravimikoostoime uuringus põhjustas apalutamiid ja tundlike CYP substraatide ühekordsete suukaudsete annuste samaaegne manustamine midasolaami (CYP3A4 substraat) AUC 92% vähenemist, omeprasooli (CYP2C19 substraat) AUC 85% vähenemist ja S-varfariini (CYP2C9 substraat) AUC 46% vähenemist. Apalutamiid ei põhjustanud CYP2C8 substraadi ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi. Erleada samaaegne kasutamine koos ravimpreparaatidega, mille metabolism toimub peamiselt CYP3A4 (nt darunaviir, felodipiin, midasolaam, simvastatiin), CYP2C19 (nt diasepaam, omeprasool) või CYP2C9 (nt varfariin, fenütoiin) vahendusel, võib põhjustada nende ravimpreparaatide väiksemaid ekspositsioone. Võimalusel on soovitatav asendada need ravimpreparaadid teistega või tuleb hinnata toime kadumist, kui nende ravimpreparaatide kasutamist jätkatakse. Manustamisel koos varfariiniga tuleb jälgida INR väärtusi Erleada-ravi jooksul.

CYP3A4 indutseerimine apalutamiidi poolt viitab sellele, et võimalik on ka UDP-glükuronosüültransferaasi (UGT) indutseerimine pregnaan X tuumaretseptori (*nuclear pregnane*

X receptor, PXR) aktiveerimise kaudu. Erleada samaaegne manustamine koos ravimpreparaatidega, mis on UGT substraadid (nt levotüroksiin, valprohape) võib põhjustada nende ravimpreparaatide väiksemaid ekspositsioone. Kui UGT substraate manustatakse samaaegselt Erleada'ga, tuleb hinnata substraadi toime kadumist ja vajalik võib olla substraadi annuse kohandamine optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks.

Ravimi transporterid

On näidatud, et kliiniliselt on apalutamiid P-glükoproteiini (P-gp), rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) ja orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1) nõrk indutseerija. Ravimikoostoime uuringus, milles kasutati kokteili meetodit, näidati, et apalutamiidi samaaegne manustamine koos transporterite tundlike substraatide ühekordsete suukaudsete annustega põhjustas feksofenadiini (P-gp substraat) AUC 30% vähenemist ja rosuvastatiini (BCRP/OATP1B1 substraat) AUC 41% vähenemist, kuid ei mõjutanud C_{max} . Erleada samaaegne kasutamine koos ravimpreparaatidega, mis on P-gp (nt kolhitsiin, dabigatraaneteksilaat, digoksiin), BCRP või OATP1B1 (nt lapatiniib, metotreksaat, rosuvastatiin, repagliniid) substraadid, võib põhjustada nende ravimpreparaatide väiksemaid ekspositsioone. Kui P-gp, BCRP või OATP1B1 substraate manustatakse samaaegselt Erleada'ga, tuleb hinnata substraadi toime kadumist ja vajalik võib olla substraadi annuse kohandamine optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks.

In vitro andmete alusel ei saa välistada orgaanilise katioontransporter 2 (OCT2), orgaanilise anioontransporter 3 (OAT3) ja mitme ravimi ja toksiliste ühendite ekstrusiooni transporterite (*multidrug and toxin extrusion transporters*, MATEd) inhibeerimist apalutamiidi ja selle N-desmetüülmetaboliidi poolt. *In vitro* ei ole täheldatud orgaanilise anioontransporter 1 (OAT1) inhibeerimist.

GnRH analoog

Leuproliidatsetaadiga (GnRH analoog) ravi saavatel metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähiga patsientidel ei põhjustanud samaaegne apalutamiidi manustamine näivat mõju leuproliidi tasakaalukontsentratsiooni seisundi ekspositsioonile.

QT-intervalli pikendavad ravimpreparaadid

Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli. Seetõttu tuleb hoolikalt kaaluda Erleada samaaegset kasutamist teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega või ravimpreparaatidega, mis on võimelised indutseerima *torsade de pointes*'i, nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) arütmiavastased ravimpreparaadid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid (nt haloperidool) jne (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ei ole teada, kas apalutamiid või selle metaboliidid erituvad spermasse. Erleada võib olla kahjulik loote arengule. Patsientidel, kes on seksuaalvahekorras viljakas eas naispartneriga, tuleb kasutada kondoomi koos teise kõrge usaldusväärsusega rasestumisvastase meetodiga ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast Erleada viimase annuse manustamist.

Rasedus

Erleada on vastunäidustatud naistele, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõik 4.3). Põhinedes reproduktiivsuse uurimiseks läbi viidud loomkatsele ja selle toimemehhanismile, võib Erleada

manustamine rasedale naisele põhjustada lootekahjustusi ja raseduse katkemist. Puuduvad andmed Erleada kasutamise kohta rasedatel naistel.

Imetamine

Ei ole teada, kas apalutamiid/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Erleada't ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsete alusel võib Erleada vähendada reproduktsioonivõimeliste isasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Erleada ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuid Erleada't võtvatel patsientidel on teatatud krampihoogudest. Patsiente tuleb teavitada sellest riskist seoses autojuhtimise ja masinate käsitlemisega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on väsimus (26%), nahalööve (26% mis tahes raskusastmega ja 6% 3. või 4. raskusastmega), hüpertensioon (22%), kuumahood (18%), liigesevalu (17%), kõhulahtisus (16%), kukkumised (13%) ja kehakaalu vähenemine (13%). Teisteks olulisteks kõrvaltoimeteks on luumurrud (11%), söögiisu vähenemine (11%) ja hüpotüreooos (8%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kliiniliste uuringute jooksul ja/või turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on allpool loetletud esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduste kategooriad on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduste rühmas loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime ja esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	sage: neutropeenia
	teadmata: agranulotsütoos
Endokriinsüsteemi häired	sage: hüpotüreooos ^a
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage: vähenenud söögiisu
	sage: hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia
Närvisüsteemi häired	sage: düsgeusia, tserebrovaskulaarsed isheemilised häired ^b
	aeg-ajalt: krampihood ^c (vt lõik 4.4), rahutute jalgade sündroom
Südame häired	sage: südame isheemiatõbi ^d
	teadmata: QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	väga sage: kuumahood, hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	teadmata: interstitsiaalne kopsuhaigus ^e
Seedetrakti häired	väga sage: kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage: nahalööve ^f

	sage: kihelus, alopeetsia teadmata: eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) ^e , Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs (SJS/TEN) ^e , lihhenoidne lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	väga sage: luumurd ^g , liigesevalu sage: lihasspasm
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage: väsimus
Uuringud	väga sage: kehakaalu langus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	väga sage: kukkumine

- ^a Siia kuuluvad hüpötüreos, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, türoksiini sisalduse vähenemine, autoimmuuntüreoidiit, vaba türoksiini sisalduse vähenemine, trijoodtüroniini sisalduse vähenemine
- ^b Kaasa arvatud transitoorne isheemiline atakk, tserebrovaskulaarne sündmus, tserebrovaskulaarne häire, isheemiline insult, unearteri arterioskleroos, unearteri stenoos, hemiparees, lakunaarne infarkt, lakunaarne insult, trombootiline ajuinfarkt, vaskulaarne entsefalopaatia, väikeaju infarkt, ajuinfarkt ja ajuisheemia
- ^c Kaasa arvatud keelde hammustamine
- ^d Kaasa arvatud stenokardia, ebastabiilne stenokardia, müokardiinfarkt, äge müokardiinfarkt, koronaararterite oklusioon, koronaararterite stenoos, äge koronaarsündroom, koronaararterite arterioskleroos, kõrvalekalded südame koormustestis, troponiini sisalduse suurenemine, müokardi isheemia
- ^e Vt lõik 4.4
- ^f Vt „Nahalööve“ alalõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“
- ^g Siia kuuluvad roidemurd, lumbaallüli murd, lülisamba kompressioonmurd, lülisamba murd, jalalaba murd, reieluu proksimaalse osa murd, õlavarreluu murd, torakaallüli murd, ülajäseme murd, ristluu murd, käeluu murd, häämeliduse murd, puusanapa murd, hüppeliigese murd, kompressioonmurd, roideköhre murd, näo luumurd, alajäseme murd, osteoporootiline murd, randmemurd, avulsioonmurd, pindluu murd, sakrumi murd, vaagnaluu murd, kodarluu murd, rinnaku murd, stressmurd, vigastusluumurd, kaelalüli murd, reieluu kaela murd, sääreluu murd. Vt allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Nahalööve

Apalutamiidiga seotud nahalööbeid on kõige sagedamini kirjeldatud makuloosse või makulopapulosesse nahalööbena. Nahalööve hõlmas mõisteid lööve, makulopapulosesne lööve, generaliseerunud lööve, urtikaaria, pruriitiline lööve, makuloosesne lööve, konjunktiviit, multiformne erüteem, papuloosesne lööve, naha ketendamine, lööve suguelunditel, erütematoosesne lööve, stomatiit, ravimilööve, suu haavandumine, pustuloosesne lööve, vill, paapul, pemfigoid, nahaerosioon, dermatiit ja vesikulaarne lööve. Nahalööbest teatati kõrvaltoimena 26% apalutamiidiga ravi saanud patsientidest. 3. astme nahalöövetest (defineeritud kui lööve, mis katab > 30% kehapindalast [*body surface area*, BSA]) teatati 6% apalutamiidiga ravi saanud patsientidest.

Mediaanne päevade arv nahalööbe avaldumiseni oli 83 päeva. Seitsmekümne kaheksal protsendil patsientidest taandus lööve mediaanselt 78 päevaga. Kasutatud ravimpreparaatide hulka kuulusid paiksed kortikosteroidid, suukaudsed antihistamiinid ja 19% patsientidest said süsteemseid kortikosteroide. Nahalööbega patsientidest katkestas annustamise 28% ja annust vähendati 14%-l (vt lõik 4.2). Pärast ravi taasalgustamist kordus nahalööve 59% patsientidest, kes olid annustamise katkestanud. Nahalööbe tõttu lõpetas ravi apalutamiidiga 7% patsientidest, kellel nahalööve tekkis.

Kukkumised ja luumurrud

Uuringus ARN-509-003 teatati luumurdudest 11,7% apalutamiidiga ravi saavatest patsientidest ja 6,5% platseeboravi saavatest patsientidest. Mõlemas ravirühmas olid pooled patsiendid kukkunud 7 päeva jooksul enne luumuru sündmust. Kukkumistest teatati 15,6% apalutamiidiga ravi saanud patsientidest, võrreldes 9,0%-ga platseeboravi saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Südame isheemiatõbi ja tserebrovaskulaarsed isheemilised häired

nmCRPC patsientidel läbi viidud randomiseeritud uuringus (SPARTAN) esines südame isheemiatõbi 4% apalutamiidiga ravi saanud patsientidest ja 3% platseeboga ravitud patsientidest. Metastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähiga patsientidel läbi viidud randomiseeritud uuringus (TITAN) esines südame isheemiatõbi 4% apalutamiidiga ravi saanud patsientidest ja 2% platseeboga ravitud patsientidest. Uuringutes SPARTAN ja TITAN suri südame isheemiatõve tagajärjel 6 patsienti (0,5%) apalutamiidiga ravi saanud patsientidest ja 2 patsienti (0,2%) platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Uuringus SPARTAN, kus apalutamiiidi ja platseebo ekspositsioonide mediaanid olid vastavalt 32,9 kuud ja 11,5 kuud, esines tserebrovaskulaarseid isheemilisi häireid 4%-l apalutamiidiga ravitud patsientidest ja 1%-l platseebot saanud patsientidest (vt eespool). Uuringus TITAN esines tserebrovaskulaarseid isheemilisi häireid sarnasel osal patsientidest apalutamiiidi (1,5%) ja platseebo (1,5%) rühmades. Uuringutes SPARTAN ja TITAN suri tserebrovaskulaarse isheemilise häire tagajärjel 2 patsienti (0,2%) apalutamiidiga ravi saanud patsientidest ja platseeborühmas ei surnud selle tagajärjel ühtegi patsienti (vt lõik 4.4).

Hüpotüreooos

Hüpotüreooosist teatati 8% apalutamiidiga ravi saanud patsientidest ja 2% platseeboravi saanud patsientidest, põhinedes kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) määramistel iga 4 kuu järel. 3. või 4. astme kõrvaltoimeid ei esinenud. Hüpotüreooos esines 30% apalutamiidiga ravi saanud patsientidest, kes juba said kilpnäärmehormooni asendusravi, ja 3% platseeborühma patsientidest. Nende patsientide seas, kes ei saanud kilpnäärmehormooni asendusravi, esines hüpotüreooos 7% apalutamiidiga ravi saanud patsientidest ja 2% platseeboravi saanud patsientidest. Kui see on kliiniliselt näidustatud, tuleb alustada kilpnäärmehormooni asendusravi või kohandada annust (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Apalutamiiidi üleannustamise jaoks puudub teadaolevalt spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb lõpetada Erleada võtmine ning tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid, kuni kliiniline toksilisus on vähenenud või taandunud. Üleannustamisel ei ole kõrvaltoimeid veel täheldatud; eeldatavasti esinevad sarnased kõrvaltoimed, nagu on loetletud lõigus 4.8.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, antiandrogeenid, ATC-kood: L02BB05

Toimemehhanism

Apalutamiiid on suukaudselt manustatav selektiivne androgeeni retseptorite (*Androgen Receptor*, AR) inhibiitor, mis seondub otse AR ligand-seonduvale domeenile. Apalutamiiid hoiab ära AR tuuma translokatsiooni, pärsib liitumist DNA-ga, pidurdab AR poolt vahendatud transkriptsiooni ega oma androgeeni retseptori agonisti aktiivsust. Apalutamiiid-ravi vähendab kasvajakaraku proliferatsiooni ja suurendab apoptoosi, mis viib tugeva kasvajakaraku aktiivsuse ni. Peamine metaboliit N-desmetüül-apalutamiiid näitas ühte kolmandikku apalutamiiidi *in vitro* aktiivsusest.

Prostataspetsiifilise antigeeni (PSA) vähenemine

Metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähiga patsientidel vähendas 240 mg apalutamiidi ööpäevas kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (uuringus TITAN) 68%-l patsientidest PSA sisaldust mittemääratava tasemeni ($< 0,2$ ng/ml) mis tahes ajahetkel, võrreldes 32%-ga patsientidest, kes said ainult androgeen-deprivatsioonravi. Aja mediaan mittemääratava PSA tasemeni apalutamiidi kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga saavatel patsientidel oli 1,9 kuud. Apalutamiid kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga põhjustas 90%-l patsientidest PSA sisalduse vähenemise $\geq 50\%$ võrreldes ravieelsega mis tahes ajahetkel, võrreldes 55%-ga patsientidel, kes said ainult androgeen-deprivatsioonravi.

Mittemetastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientidel vähendas 240 mg apalutamiidi ööpäevas kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (uuringus SPARTAN) 38%-l patsientidest PSA sisaldust mittemääratava tasemeni ($< 0,2$ ng/ml) mis tahes ajahetkel, võrreldes mitte ühegi patsiendiga (0%) nendest, kes said ainult androgeen-deprivatsioonravi. Aja mediaan mittemääratava PSA tasemeni apalutamiidi kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga saavatel patsientidel oli 2,8 kuud. Apalutamiid kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga põhjustas 90%-l patsientidest PSA sisalduse vähenemise $\geq 50\%$ võrreldes ravieelsega mis tahes ajahetkel, võrreldes 2,2%-ga patsientidel, kes said ainult androgeen-deprivatsioonravi.

Südame elektrofüsioloogia

Üks kord ööpäevas manustatava 240 mg apalutamiidi mõju QTc-intervallile hinnati avatud kontrollrühmata mitmekeskuselises üheharulises QT-intervalli sihtuuringus 45 kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsiendil. Tasakaaluseisundis oli maksimaalne keskmine QTcF-intervalli muutus võrreldes ravieelsega 12,4 millisekundit (2-poolne 90% ülemine usalduspiir: 16,0 millisekundit). Ekspositsiooni/QT-intervalli analüüs näitas kontsentratsioonist sõltuvat QTcF-intervalli suurenemist apalutamiidi ja selle aktiivse metaboliidi puhul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Apalutamiidi efektiivsus ja ohutus on tõestatud kahes III faasi randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus – uuringud ARN-509-003 (nmCRPC) ja 56021927PCR3002 (metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk).

TITAN: metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk (Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer, mHSPC)

TITAN oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmerahvuseline mitmekeskuseline kliiniline uuring, milles 1052 mHSPC-ga patsienti randomiseeriti (1:1) saama kas apalutamiidi suukaudset annust 240 mg üks kord ööpäevas ($N = 525$) või platseebot üks kord ööpäevas ($N = 527$). Kõigi patsientide puhul oli eeltingimuseks vähemalt ühe luumetastaasi tuvastamine tehneetsium^{99m} luuskaneeringul. Uuringust välistati patsiendid, kelle metastaasid asusid ainult lümfisõlmedes või olid vistseraalsed (nt maksas või kopsus). Kõik TITAN uuringus osalevad patsiendid said samaaegselt GnRH analoogi või olid eelnevalt läbinud bilateraalse orhidektoomia. Ligikaudu 11% patsientidest said eelnevalt ravi dotsetakseeliga (maksimaalselt 6 tsüklit, viimane annus ≤ 2 kuud enne randomiseerimist ja ravivastus oli säilinud randomiseerimiseni). Välistamiskriteeriumiteks olid teadaolevad peaaegu metastaasid; eelnev ravi mõne teise järgmise põlvkonna antiandrogeeniga (nt ensalutamiid), CYP17 inhibiitoritega (nt abirateroonatsetaat), eelnev immunoteraapia (nt sipuleutseel-T), radiofarmatseutistlike ainete kasutamine või teised eesnäärmevähiravid; anamneesis krambihood või seisund, mis võib soodustada krambihoo teket. Patsiendid stratifitseeriti Gleasoni skoori järgi diagnoosimise ajal, eelneva dotsetakseeli kasutamise järgi ning geograafilise piirkonna järgi. Uuringusse sobisid nii suure- kui ka väikesemahulise mHSPC-ga patsiendid. Suuremahulise haigusena defineeriti kas vistseraalsed metastaasid koos vähemalt ühe luukoldega või vähemalt 4 luukollet, millest vähemalt 1 luukolle mujal kui lülisambas või vaagnaluus. Väikesemahulise haigusena defineeriti luukolde/-kolletega haigus, mis ei vastanud suuremahulise haiguse definitsioonile.

Raviharud tasakaalustati patsientide järgmiste demograafiliste ja haiguse ravieelsete omaduste järgi. Mediaanne vanus oli 68 aastat (vahemik 43...94) ja 23% patsientidest olid 75-aastased või vanemad. Rassiline jaotus oli järgmine: 68% europiidid, 22% aasia päritolu ja 2% mustanahalised. Kuuekümmne kolmel protsendil (63%) patsientidest oli suuremahuline haigus ja 37%-l oli väikesemahuline haigus. Kuusteist protsenti (16%) patsientidest oli eelnevalt saanud eesnäärme kirurgilist või radioloogilist ravi või mõlemat. Enamikul patsientidest oli Gleasoni skoor 7 või rohkem (92%). Kuuskümmend kaheksa protsenti (68%) patsientidest sai eelnevalt ravi esimese põlvkonna antiandrogeeniga mittemetastaatilise haiguse raviks. Kuigi ravieelselt ei olnud määratletud kastratsioonresistentsuse kriteeriume, esines 94% patsientidest prostatapetsiifilise antigeeni (*prostate specific antigen*, PSA) sisalduse vähenemine ajavahemikul alates androgeen-deprivatsioonravi (*androgen deprivation therapy*, ADT) alustamisest kuni apalutamiidi või platseebo esimese annuseni. Ühe erandiga oli kõigi platseeborühma patsientide Ida Onkoloogiaalase Koostöörühma sooritusvõime staatuse (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) skoor uuringusse sisenemisel 0 või 1. Neil patsientidel, kes katkestasid uuringuravi (N = 271 platseebo ja N = 170 Erleada harus), oli kõige sagedam katkestamise põhjus mõlemas harus haiguse progressioon. Järgnevat vähivastast ravi sai suurem protsent platseeborühma patsiente (73%) võrreldes Erleada'ga ravitud patsientidega (54%).

Uuringu põhilisteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja radiograafilise progressiooni vaba elulemus (*radiographic progression-free survival*, rPFS). Uuringu TITAN efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 2 ja joonistel 1 ja 2.

Tabel 2. Kokkuvõte efektiivsustulemustest - mHSPC ravikavatsuslik populatsioon (TITAN)

Tulemusnäitaja	Erleada N=525	Platseebo N=527
Esmane üldine elulemus^a		
Surmad (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediaan, kuud (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
p-väärtus ^c	0,0053	
Ajakohastatud üldine elulemus^d		
Surmad (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediaan, kuud (95% CI)	NE (NE; NE)	52 (42; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
p-väärtus ^{c,e}	<0,0001	
Radiograafilise progressiooni vaba elulemus		
Haiguse progressioon või surm (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediaan, kuud (95% CI)	NE (NE; NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
p-väärtus ^c	<0,0001	

^a See põhineb eelnevalt määratletud vaheanalüüsil jälgimisperioodi mediaaniga 22 kuud.

^b Riskitiheduste suhe on saadud stratifitseeritud proportsionaalsest riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 on toimeainet sisaldava ravi kasuks.

^c p-väärtus on saadud logaritmilisest astaktestist, mis on stratifitseeritud vastavalt Gleasoni skoorile diagnoosimise ajal (≤ 7 või > 7), geograafilisele piirkonnale (NA/EU või teised riigid) ja varasemale dotsetakseeli kasutamisele (jah või ei).

^d Jälgimisperioodi mediaan 44 kuud.

^e See p-väärtus on nominaalne, selle asemel et kasutada seda ametlikuks statistiliseks testimiseks.

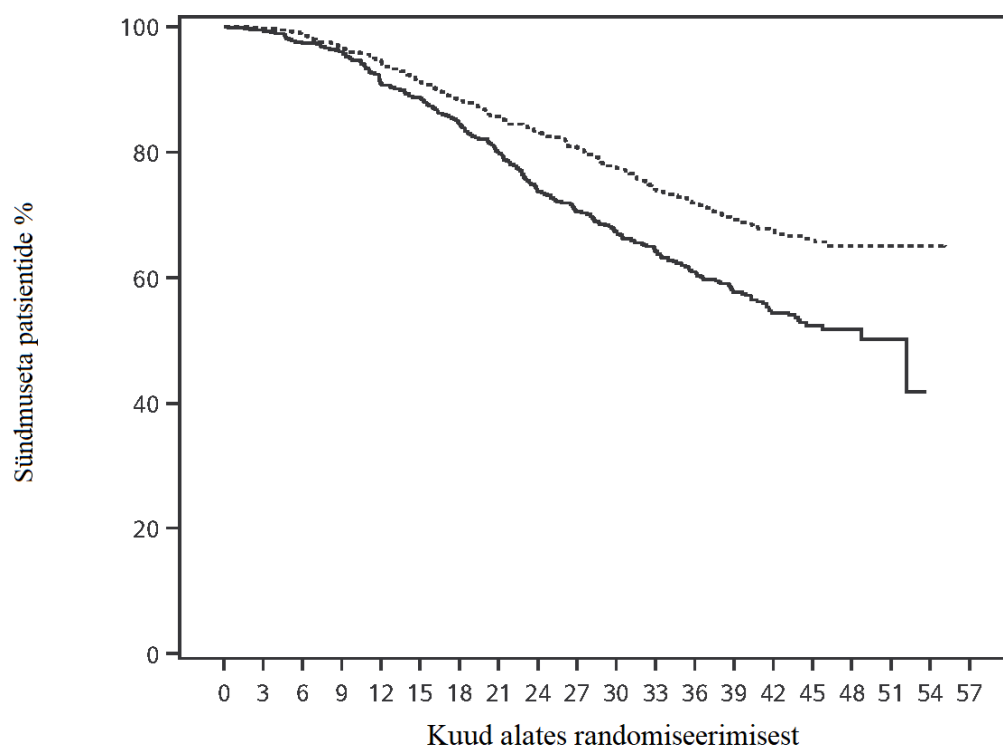
NE=ei ole hinnatav

Esmases analüüsis näidati Erleada ravile randomiseeritud patsientidel statistiliselt olulist OS ja rPFS paranemist võrreldes platseeboharusse randomiseeritud patsientidega. Ajakohastatud OS analüüs viidi läbi uuringu lõppanalüüsi ajal, kui jälgimisperioodil kestuse mediaaniga 44 kuud oli esinenud 405 surma. Selle ajakohastatud analüüsi tulemused olid kooskõlas eelnevalt määratletud vaheanalüüsiga. Tõestati OS paranemist, ehkki 39% platseeborühma patsientidest viidi üle Erleada rühma, ravi kestuse mediaaniga 15 kuud pärast Erleada üleminekut.

rPFS püsivat paranemist täheldati kõigis patsiendialarühmades, kaasa arvatud suure- või väikesemahuline haigus, metastaatiline staadium diagnoosimise hetkel (M0 või M1), eelnev ravi dotsetakseeliga (jah või ei), vanus (< 65 , ≥ 65 või ≥ 75 aastat), ravieelne PSA väärtus üle mediaani (jah või ei) ning luukahjustuste arv (≤ 10 või > 10).

Ühtlast OS paranemist täheldati kõigis patsientide alamrühmades, kaasa arvatud suure- või väikesemahuline haigus, metastaatiline staadium diagnoosimise hetkel (M0 või M1) ja Gleasoni skoor diagnoosimisel (≤ 7 vs. > 7).

Joonis 1. Ajakohastatud üldise elulemuse (OS) Kaplan-Meieri kõverad; ravikavatsuslik mHSPC populatsioon (TITAN)



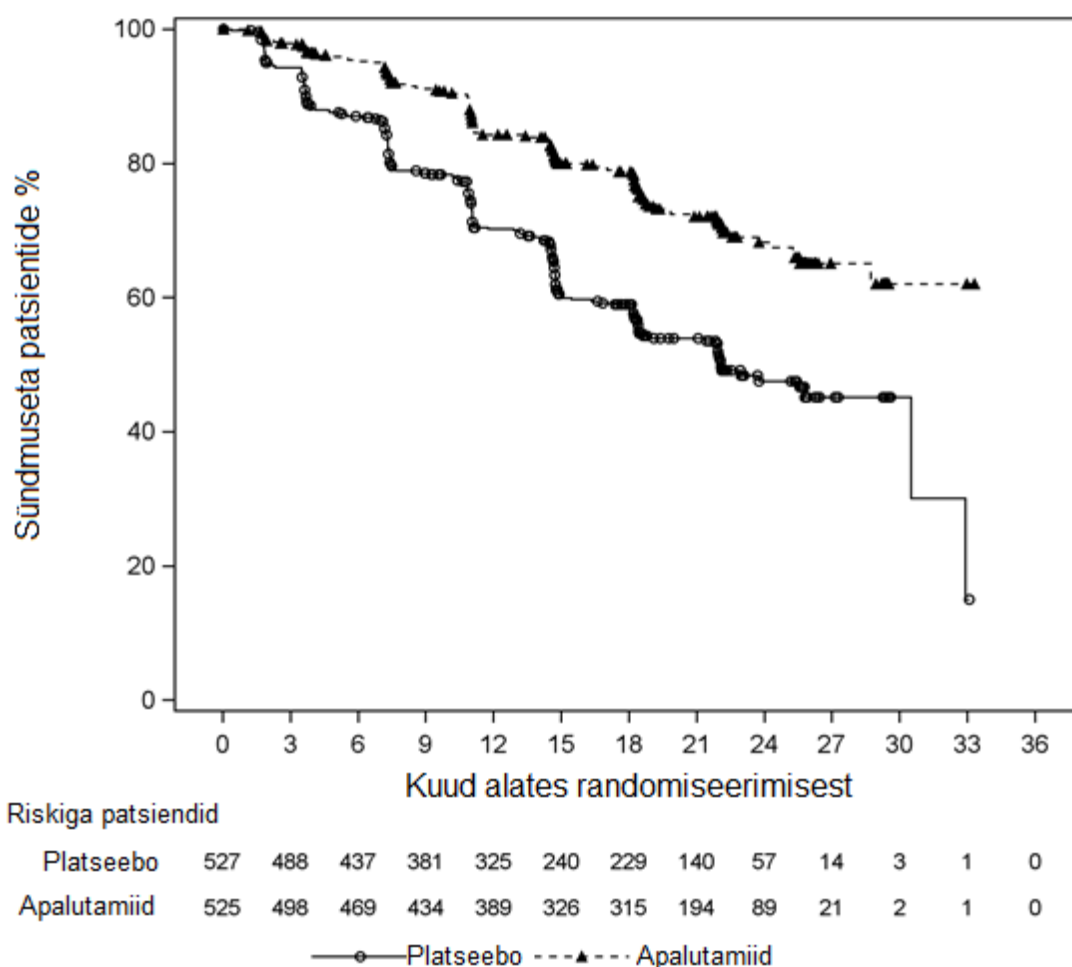
Riskiga patsiendid

Platseebo 527524510503474458436408374357339322301248181102 43 10 0 0

Apalutamiid 525519513500489469452438425412394376362321227139 52 15 3 0

— Platseebo - - - - - Apalutamiid

Joonis 2. Radiograafilise progressiooni vaba elulemuse (rPFS) Kaplan-Meieri kõverad; ravikavatsuslik mHSPC populatsioon (TITAN)



Ravi Erleada'ga lükkas statistiliselt olulisel määral edasi tsütotoksilise kemoterapia alustamist (HR = 0,391; CI = 0,274; 0,558; $p < 0,0001$), mille tulemuseks oli riski vähenemine 61% võrra raviharu patsientidel võrreldes platseeboharuga.

SPARTAN: mittemetastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk (Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer, nmCRPC)

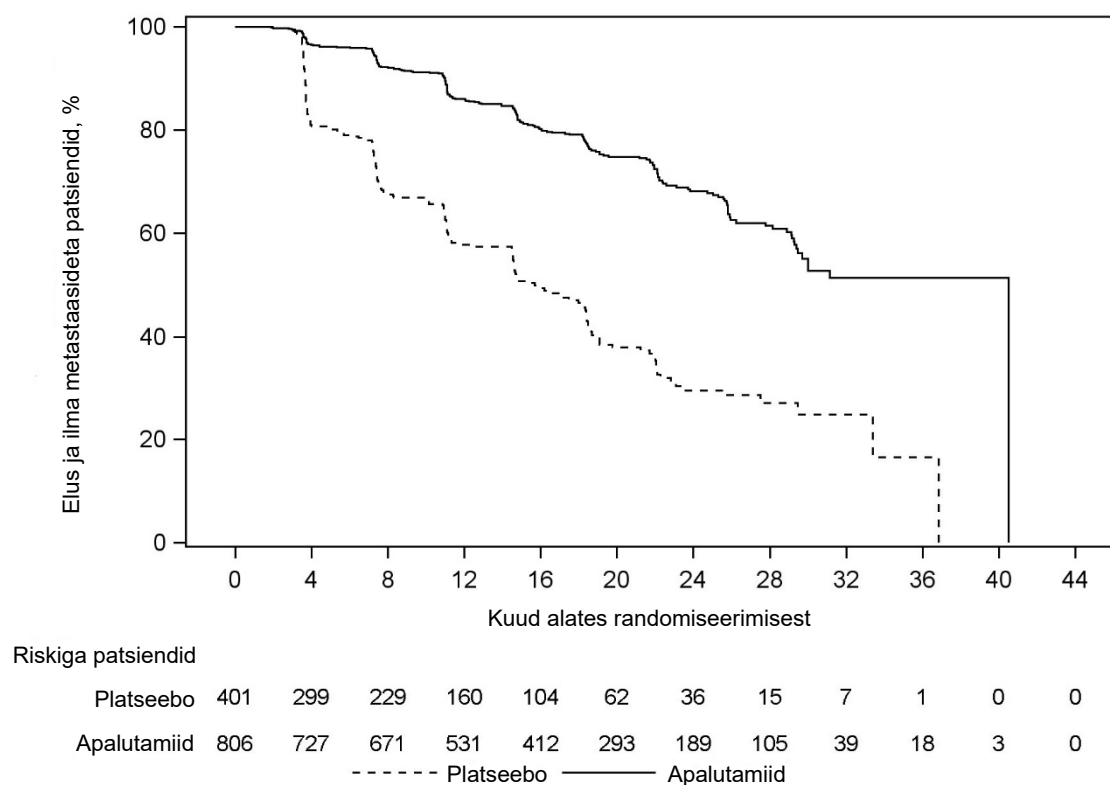
Kokku 1207 nmCRPC patsienti randomiseeriti suhtega 2:1 saama kas suukaudselt 240 mg apalutamiidi üks kord ööpäevas kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (*androgen deprivation therapy*, ADT) (meditsiiniline kastratsioon või eelnev kirurgiline kastratsioon) või platseebot koos ADT-ga ühes mitmekeskuselises topeltpimedas kliinilises uuringus (uuring ARN-509-003). Kaasatud patsientidel oli prostataaspetsiifilise antigeeni (PSA) kahekordistumise aeg (*Prostate Specific Antigen Doubling Time*, PSADT) ≤ 10 kuud, mida loetakse metastaatilise haiguse ja eesnäärme vähi tõttu suuremise kõrgriskiks. Kõik patsiendid, kes ei olnud kirurgiliselt kastrkeeritud, said kogu uuringu jooksul pidevalt ADT. PSA tulemused pimendati ja neist ei lähtunud ravi lõpetamisel. Mõlemasse rühma randomiseeritud patsiendid pidid jätkama ravi kuni haiguse progressioonini, mis defineeriti pimendatud tsentraalse radioloogilise ülevaatuse (*blinded central imaging review*, BICR) järgi, uue ravi alustamiseni, mittevastuvõetava toksilisuseni või ravilt lahkumiseni.

Raviharud tasakaalustati patsientide järgmiste demograafiliste ja haiguse ravieelsete omaduste järgi. Mediaanne vanus oli 74 aastat (vahemik 48...97) ja 26% patsientidest olid 80-aastased või vanemad. Rassiline jaotus oli järgmine: 66% europiidid, 5,6% mustanahalised, 12% aasia ja 0,2% muud päritolu. Mõlemas ravirühmas oli seitsmekümne seitsmel protsendil (77%) patsientidest eelnevalt tehtud eesnäärme kirurgilist või radioloogilist ravi. Enamusel patsientidest oli Gleasoni skoor 7 või rohkem

(81%). Viieteistkümmel protsendil (15%) patsientidest oli uuringusse sisenemisel < 2 cm vaagnapiirkonna lümfisõlmi. Seitsekümmend kolm protsenti (73%) patsientidest sai eelnevalt ravi esimese põlvkonna antiandrogeeniga: 69% patsientidest sai bicalutamiidi ja 10% patsientidest sai flutamiidi. Kõigi kaasatud patsientide puhul oli metastaatilise haiguse puudumine kinnitatud pimendatud tsentraalse radioloogilise ülevaatusel ning nende Ida Onkoloogiaalase Koostöörühma sooritusvõime staatuse (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) skoor oli uuringusse sisenemisel 0 või 1.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli metastaasivaba elulemus (*metastasis-free survival*, MFS), mis defineeriti kui aeg randomiseerimisest kuni esimese BICR poolt kinnitatud luu või pehme koe kaugmetastaasi või surmani mis tahes põhjusel, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena. Erleada-ravi parandas MFS märkimisväärselt. Erleada vähendas kaugmetastaaside või surma suhtelist riski 70% võrra võrreldes platseeboga (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). MFS mediaan oli Erleada puhul 41 kuud ja platseebo puhul 16 kuud (vt joonis 3). MFS ühtlast paranemist Erleada kasutamisel täheldati kõigis alarühmades, mis olid eelnevalt määratletud vanuse, rassi, geograafilise piirkonna, lümfisõlmede staatuse, eelnevate hormoonravide arvu, ravieelse PSA, PSA kahekordistumise aja, ravieelse ECOG staatuse ja osteoporoosivastaste ravimite kasutamise alusel.

Joonis 3. Metastaasivaba elulemuse (MFS) Kaplan-Meieri kõver uuringus ARN-509-003



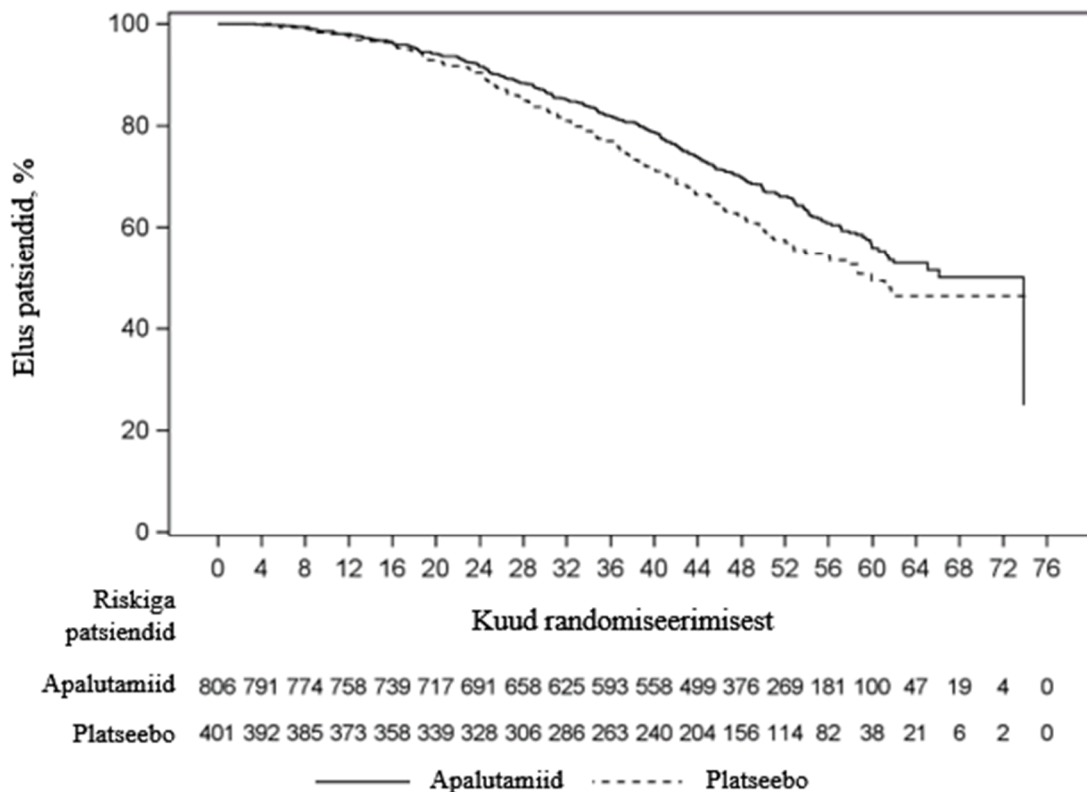
Arvestades kõiki andmeid, täheldati Erleada ja ADT-ga ravitud patsientidel märkimisväärtset paranemist võrreldes nendega, kes said ravi ainult ADT-ga, järgmiste teiseste tulemusnäitajate osas: aeg metastaasi avastamiseni (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) (HR = 0,30; 95% CI: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$); aeg sümptomite progressioonini (HR = 0,57; 95% CI: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$); üldine elulemus (*overall survival*, OS) (HR = 0,78; 95% CI: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) ja aeg tsütotoksilise kemoterapia alustamiseni (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Aeg sümptomite progressioonini defineeriti kui aeg randomiseerimisest kuni luustikuga seotud sündmuseni, uue süsteemse vähivastase ravi alustamist vajanud valu/sümptomiteni või lokaalse-regionaalse kasvaja progressioonini, mis vajab kiiritust/kirurgilist ravi. Ehkki sündmuste koguarv oli väike, esinesid kahe raviharu vahel piisavalt suured erinevused, et olla statistiliselt olulised. Võrreldes platseeboga vähendas ravi Erleada'ga sümptomite progressiooni riski 43% võrra (HR = 0,567; 95%

CI: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Mediaanne aeg sümptomaatilise progressioonini ei saanud kummaski ravirühmas.

Jälgimisperioodil mediaaniga 52,0 kuud näitasid uuringutulemused, et ravi Erleada'ga vähendas surma riski märkimisväärselt, 22% võrra võrreldes platseeboga (HR = 0,784; 95% CI: 0,643; 0,956; 2-poolne $p = 0,0161$). OS mediaan oli Erleada harus 73,9 kuud ja platseeboharus 59,9 kuud. Ületati eelnevalt määratletud alfa piir ($p \leq 0,046$) ja saavutati statistiliselt märkimisväärne tulemus. Paranemist näidati isegi vaatamata sellele, et 19% platseeboharu patsientidest said Erleada't järgmise ravina.

Joonis 4. Üldise elulemuse (OS) Kaplan-Meieri kõver uuringus ARN-509-003 lõpliku analüüsi ajal



Ravi Erleada'ga vähendas tsütotoksilise kemoterapia alustamise riski märkimisväärselt, 37% võrra võrreldes platseeboga (HR = 0,629; 95% CI: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$), mis näitab statistiliselt olulist paranemist Erleada puhul võrreldes platseeboga. Aja mediaan tsütotoksilise kemoterapia alustamiseni ei saanud kummaski ravirühmas.

PFS-2, mis defineeriti kui aeg surmani või haiguse progressioonini PSA-, radiograafilise või sümptomaatilise progressiooni kujul või pärast esimest järgmist ravi, oli Erleada'ga ravi saanud patsientidel pikem kui platseeboravi saanud patsientidel. Uuringutulemused näitasid PFS-2 riski vähenemist 44% võrra Erleada puhul võrreldes platseeboga (HR = 0,565; 95% CI: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Erleada lisamisel ADT-le puudusid kahjulikud toimed üldisele tervisele seotud elukvaliteedile ning eesnäärmevähi ravi funktsionaalse hinnangu (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P) koguskoori või mis tahes alaskaalade analüüsis esines väike, ehkki kliiniliselt ebaoluline erinevus Erleada kasuks muutuses võrreldes ravieelsega.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Erleada'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kaugelearenenud eesnäärmevähi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast korduvat manustamist üks kord ööpäevas suurenes apalutamiidi ekspositsioon ($C_{\max}$ ja kontsentratsioonikõvera alune pindala [AUC]) annusega proportsionaalselt kogu annusevahemikus 30...480 mg. 240 mg apalutamiidi manustamisel üks kord ööpäevas saabus tasakaaluseisund 4 nädala pärast ning keskmine akumulatsiooni määr oli ligikaudu 5-kordne võrreldes ühekordse annusega. Tasakaaluseisundis olid apalutamiidi keskmised (CV%) $C_{\max}$ ja AUC väärtused vastavalt 6 µg/ml (28%) ja 100 µg.h/ml (32%). Apalutamiidi plasmakontsentratsioonide ööpäevased kõikumised olid väikesed, keskmise maksimaalse/minimaalse kontsentratsiooni suhtega 1,63. Korduval annustamisel täheldati näiva kliirensi (CL/F) suurenemist, mis tõenäoliselt tulenes apalutamiidi enda metabolismi indutseerimisest.

Tasakaaluseisundis olid peamise aktiivse metaboliidi N-desmetüülapalutamiidi keskmised (CV%) $C_{\max}$ ja AUC väärtused vastavalt 5,9 µg/ml (18%) ja 124 µg.h/ml (19%). N-desmetüülapalutamiidile on iseloomulik lame aja-kontsentratsiooni kõvera profiil tasakaaluseisundis, mille keskmine maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe on 1,27. N-desmetüülapalutamiidi keskmine (CV%) AUC metaboliidi/eelravimi suhe pärast korduvate annuste manustamist oli ligikaudu 1,3 (21%). Süsteemse ekspositsiooni, suhtelise tugevuse ja farmakokineetiliste omaduste alusel toetab N-desmetüülapalutamiid tõenäoliselt apalutamiidi kliinilist aktiivsust.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist oli keskmine aeg plasma maksimaalse kontsentratsiooni ($t_{\max}$) saamiseni 2 tundi (vahemik: 1 kuni 5 tundi). Keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on ligikaudu 100%, mis näitab, et apalutamiid imendub pärast suukaudset manustamist täielikult.

Apalutamiidi manustamine tervetele isikutele tühja kõhu seisundis ja koos rasvarikka einega ei põhjustanud $C_{\max}$ ja AUC kliiniliselt olulisi muutusi. Koos toiduga manustamisel pikenes mediaanne aeg $t_{\max}$ saamiseni ligikaudu 2 tundi (vt lõik 4.2).

Apalutamiid ei ole ioniseeritav asjakohase füsioloogilise pH juures, mistõttu happesust vähendavad toimeained (nt prootonpumba inhibiitor, H_2 -retseptori antagonist, antatsiid) ei mõjuta eeldatavasti apalutamiidi lahustuvust ja biosaadavust.

Apalutamiid ja selle N-desmetüülmetaboliit on P-gp substraadid *in vitro*. Kuna apalutamiid imendub täielikult pärast suukaudset manustamist, ei piira P-gp apalutamiidi imendumist ja seetõttu ei mõjuta P-gp inhibeerimine või indutseerimine eeldatavasti apalutamiidi biosaadavust.

Jaotumine

Apalutamiidi keskmine näiv jaotusruumala tasakaaluseisundis on ligikaudu 276 l. Apalutamiidi jaotusruumala on suurem kui kogu organismis oleva vee maht, mis viitab ulatuslikule ekstravaskulaarsele jaotumisele.

Plasmavalkudega seondub vastavalt 96% ja 95% apalutamiidist ja N-desmetüülapalutamiidist. Põhiliselt toimub seondumine seerumi albumiiniga, olenemata kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

Pärast ^{14}C -märgistatud apalutamiidi ühekordse suukaudse 240 mg annuse manustamist moodustasid enamuse plasma radioaktiivsusest apalutamiid, aktiivne metaboliit N-desmetüülapalutamiid ja inaktiivne karboksüülhappemetaboliit, esindades vastavalt 45%, 44% ja 3% totaalsest ^{14}C -AUC-st.

Metabolism on apalutamiidi põhiline eliminatsioonitee. Metabolism toimub põhiliselt CYP2C8 ja CYP3A4 vahendusel ja selle käigus moodustub N-desmetüülapalutamiid. Apalutamiid ja N-desmetüülapalutamiid metaboliseeritakse edasi inaktiivse karboksüülhappemetaboliidi vormi karboksüülesteri vahendusel. CYP2C8 ja CYP3A4 osalus apalutamiidi metabolismis on hinnanguliselt 58% ja 13% pärast ühekordse annuse manustamist, kuid tasakaaluseisundis osaluse tase eeldatavasti muutub, mis tuleneb CYP3A4 indutseerimisest pärast apalutamiidi korduvat annustamist.

Eritumine

Apalutamiid eritub põhiliselt metaboliitidena ja peamiselt uriiniga. Pärast radioaktiivselt märgistatud apalutamiidi ühekordse suukaudse annuse manustamist tuvastati 89% radioaktiivsusest kuni 70 päeva jooksul pärast annuse manustamist: 65% leiti uriinis (1,2% annusest muutumatu apalutamiidina ja 2,7% N-desmetüülapalutamiidina) ja 24% leiti roojas (1,5% annusest muutumatu apalutamiidina ja 2% N-desmetüülapalutamiidina).

Apalutamiidi näiv oraalne kliirens (CL/F) on pärast ühekordse annuse manustamist 1,3 l/h ja suureneb 2,0 l/h-ni tasakaaluseisundis pärast üks kord ööpäevas manustamist. Tasakaaluseisundis on patsientidel apalutamiidi keskmine efektiivne poolväärtusaeg ligikaudu 3 päeva.

In vitro andmed viitavad sellele, et apalutamiid ja selle N-desmetüülmetaboliit ei ole BCRP, OATP1B1 ega OATP1B3 substraadid.

Patsientide erirühmad

Allpool on ülevaade neerukahjustuse, maksakahjustuse, vanuse, rassi ja teiste väliste tegurite mõjust apalutamiidi farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Neerukahjustusele pühendunud uuringuid ei ole apalutamiidiga läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsil kasutati kastratsioonresistentse eesnäärme vähiga (CRPC) patsientidelt ja tervetelt isikutelt kogutud kliiniliste uuringute andmeid; selle alusel ei täheldatud olulisi erinevusi apalutamiidi süsteemses ekspositsioonis olemasoleva kerge kuni mõõduka neerukahjustusega isikutel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr [eGFR] vahemikus 30...89 ml/min/1,73 m²; N=585) võrreldes raviselt normaalse neerufunktsiooniga isikutega ($\text{eGFR} \geq 90$ ml/min/1,73 m²; N=372). Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaiguse ($\text{eGFR} \leq 29$ ml/min/1,73 m²) võimalik mõju ei ole teada, sest puuduvad piisavad andmed.

Maksakahjustus

Maksakahjustusele pühendunud uuringus võrreldi apalutamiidi ja N-desmetüülapalutamiidi süsteemseid ekspositsioone isikutel, kellel oli ravi alustamisel kerge maksakahjustus (N=8, Child-Pugh klass A, keskmine skoor = 5,3) või mõõdukas maksakahjustus (N=8, Child-Pugh klass B, keskmine skoor = 7,6), võrreldes tervete, normaalse maksafunktsiooniga isikute kontrollrühmaga (N=8). Pärast apalutamiidi ühekordse suukaudse 240 mg annuse manustamist olid apalutamiidi AUC ja C_{max} geomeetrilised keskmised suhted (GMR) kerge maksakahjustusega patsientidel vastavalt 95% ja 102% ning apalutamiidi AUC ja C_{max} GMR mõõduka maksakahjustusega patsientidel olid vastavalt 113% ja 104% võrreldes tervete kontrollisikutega. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientide kohta puuduvad apalutamiidi kliinilised ja farmakokineetika andmed.

Etniline kuuluvus ja rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel puudusid kliiniliselt olulised erinevused apalutamiidi farmakokineetikas valgetel (euroopa või hispaania või ladina-ameerika päritolu; N=761), mustanahalistel (aafrika või afroameerika päritolu; N=71), aasia (mitte-jaapani päritolu; N=58) ja jaapani (N=58) päritolu isikutel.

Vanus

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitasid, et vanus (vahemikus 18 kuni 94 aastat) ei oma kliiniliselt olulist mõju apalutamiidi farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Apalutamiidil puudus genotoksiline toime *in vitro* ja *in vivo* testide standardseerias.

Apalutamiid ei olnud kartsinogeenne 6-kuulises uuringus isastel transgeensetel (Tg.rasH2) hiirtel annustes kuni 30 mg/kg ööpäevas, mis vastab 1,2-kordsele apalutamiidi ja 0,5-kordsele N-desmetüül-apalutamiidi kliinilisele ekspositsioonile (AUC) soovitatava kliinilise annuse 240 mg ööpäevas puhul.

Ühes 2-aastase kestusega kartsinogeensuse uuringus manustati isastele Sprague-Dawley liini rottidele suukaudse sondi kaudu apalutamiidi annuseid 5, 15 ja 50 mg/kg ööpäevas (ületavad vastavalt 0,2, 0,7 ja 2,5 korda patsientide ekspositsioone AUC alusel (inimese ekspositsioon soovitatava annusega 240 mg)). Täheldati kasvajalisi muutusi, sh suurenesid järgmiste seisundite esinemissagedused: munandi Leydigi-rakuline adenoom ja kartsinoom annustega ≥ 5 mg/kg ööpäevas, rinnanäärme adenokartsinoom ja fibroadenoom annustega 15 mg/kg ööpäevas või 50 mg/kg ööpäevas ja kilpnäärme follikulaarrakuline adenoom annusega 50 mg/kg ööpäevas. Neid leidsid peeti spetsiifiliselt rottidega seotuteks ja seetõttu on nende asjakohasus inimeste jaoks piiratud.

Ravi apalutamiidiga kahjustab tõenäoliselt meeste fertiilsust, nagu näitavad korduvtoksilisuse uuringute tulemused, mis on kooskõlas apalutamiidi farmakoloogilise aktiivsusega. Korduvtoksilisuse uuringutes isastel rottidel ja koertel täheldati reproduktiivse süsteemi atroofiat, aspermiat/hüpospermiat, degeneratsiooni ja/või hüperplaasiat või hüpertroofiat annuste juures, mis vastasid ligikaudu samaväärsetele ekspositsioonidele inimesel AUC alusel.

Fertiilsusuuringutes isastel rottidel täheldati pärast 4-nädalast annustamist spermatoosidide kontsentratsiooni ja liikuvuse vähenemist, paaritumis- ja fertiilsusmäärade vähenemist (paarituides ravimata emastega) koos sekundaarsete sugunäärmete ja munandimanuste massi vähenemisega ekspositsioonide juures, mis vastasid ligikaudu samaväärsetele ekspositsioonidele inimesel AUC alusel. Mõju isastele rottidele oli pöörduv pärast 8 nädalat viimase apalutamiidi annuse manustamisest.

Prekliinilises embrüofetaalsuse arengutoksilisuse uuringus rottidel põhjustas apalutamiid arengutoksilisust, manustatuna suukaudsetes annustes 25, 50 või 100 mg/kg ööpäevas kogu organogeneesi perioodi jooksul (gestatsioonipäevad 6...20). Need annused põhjustasid AUC põhjal vastavalt ligikaudu 2-, 4- ja 6-kordseid süsteemseid ekspositsioone, mis inimestel vastab ekspositsioonile 240 mg ööpäevas. Leidude hulka kuulusid mitte tiinestunud emasloomad annuste juures 100 mg/kg ööpäevas ja embrüofetaalne letaalsus (resorptsioonid) annuste juures ≥ 50 mg/kg ööpäevas, loote anogenitaalse kauguse vähenemine ja moondunud (kujult palju ümaram) hüpofüüs annuste juures ≥ 25 mg/kg ööpäevas. Skeleti variatsioone (luustumata varbalülid, liigne lühike torakolumbaarne roie (liigsed lühikesed torakolumbaarsed roided), ja/või kõrvalekalded keeleluus) täheldati ka annuste juures ≥ 25 mg/kg ööpäevas; need ei põhjustanud mõju loote keskmisele kaalule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumkroskarmelloos
Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga

Tableti kate

Glütseroolmonokaprülakapraat
Must raudoksiid (E172)
Polüvinüülalkohol
Talk
Titaandioksiid (E171)
Makrogooli ja polüvinüülalkoholi pook-kopolümeer

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on polüpropüleenist (PP) lapsekindel kork. Igas pudelis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja kokku 2 g ränigeelist desikanti.

Läbisurutava alumiiniumfooliumist kattega läbipaistev PVC-PCTFE kilest blister, mis on lapsekindlas voldikpakendis.

- Üks 28-päevane pakend sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti 2 kartongist voldikpakendis, igas 14 õhukese polümeerikattega tabletti.
- Üks 30-päevane pakend sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti 3 kartongist voldikpakendis, igas 10 õhukese polümeerikattega tabletti.
- Üks 84-päevane pakend (3 x 28 päeva) sisaldab 84 õhukese polümeerikattega tabletti 6 kartongist voldikpakendis, igas 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. jaanuar 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. september 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA
PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 60 mg (PUDEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Neelake tabletid tervelt alla.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Desikanti ei tohi alla neelata ega ära visata.
Suukaudne.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1342/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT 60 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

120 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Neelake tabletid tervelt alla.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1342/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 60 mg (28 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

112 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Neelake tabletid tervelt alla.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1342/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 60 mg (30 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Neelake tabletid tervelt alla.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1342/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRIS 60 mg (28 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti voldikpakendis

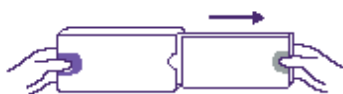
5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Neelake tabletid tervelt alla.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

(1) Vajutage ja hoidke all



(2) Tõmmake välja



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1342/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRIS 60 mg (30 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

24 õhukese polümeerikattega tabletti voldikpakendis

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Neelake tabletid tervelt alla.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

(1) Vajutage ja hoidke all



(2) Tõmmake välja



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1342/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

SISETASKU 60 mg (28 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Sulgemiseks murdke kokku



Avamiseks voltige lahti



Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljapäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

SISETASKU 60 mg (30 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Sulgemiseks murdke kokku



Avamiseks voltige lahti



Märkige nädalapäevad

Alguskuupäev:

Päev

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 60 mg (12 pesa) (blister on sisetaskus)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 60 mg (16 pesa) (blister on sisetaskus)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 240 mg (PUDEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg apalutamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Üks tablett ööpäevas
Neelake tablett tervelt alla.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Desikanti ei tohi alla neelata ega ära visata.
Suukaudne.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1342/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 240 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT 240 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Erleada 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 240 mg apalutamiidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Üks tablett ööpäevas
Neelake tablett tervelt alla.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1342/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 240 mg (28 päeva või 84 päeva (3 x 28 päeva))

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg apalutamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

84 õhukese polümeerikattega tabletti (3 x 28 päeva)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Üks tablett ööpäevas
Neelake tablett tervelt alla.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 240 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 240 mg (30 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg apalutamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Üks tablett ööpäevas
Neelake tablett tervelt alla.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1342/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 240 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRIS 240 mg (28 päeva või 84 päeva (3 x 28 päeva))

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg apalutamiidi.

3. ABIAINED

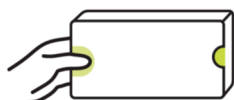
4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti voldikpakendis

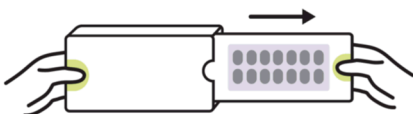
5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Üks tablett ööpäevas
Neelake tablett tervelt alla.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

(1) Vajutage ja hoidke all



(2) Tõmmake välja



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 240 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRIS 240 mg (30 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg apalutamiidi.

3. ABIAINED

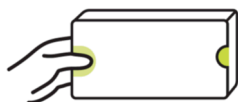
4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti voldikpakendis

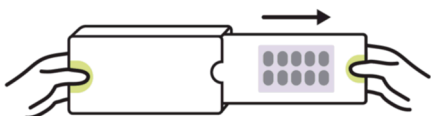
5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Üks tablett ööpäevas
Neelake tablett tervelt alla.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

(1) Vajutage ja hoidke all



(2) Tõmmake välja



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1342/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 240 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

SISETASKU 240 mg (28 päeva või 84 päeva (3 x 28 päeva))

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

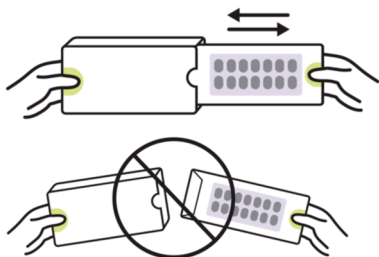
3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU



Alustamise kuupäev: ____/____/____
Üks tablett ööpäevas

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
SISETASKU 240 mg (30 päeva)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

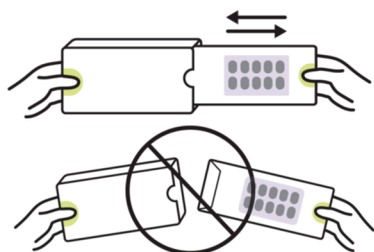
3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU



Alustamise kuupäev: ____/____/____
Üks tablett ööpäevas

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 240 mg (14 pesa) (blister on sisetaskus)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 240 mg (10 pesa) (blister on sisetaskus)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
apalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid apalutamiid (*apalutamidum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Erleada ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Erleada võtmist
3. Kuidas Erleada't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Erleada't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Erleada ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Erleada

Erleada on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainet apalutamiidi.

Milleks Erleada't kasutatakse

Seda kasutatakse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellel:

- on tekkinud metastaase teistesse kehaosadesse ja kes veel alluvad medikamentoosle või kirurgilisele testosteroonitaset alandavale ravile (seda nimetatakse ka hormoon tundlikuks eesnäärmevähiks);
- ei ole tekkinud metastaase teistesse kehaosadesse ja kes ei allu enam medikamentoosle või kirurgilisele testosteroonitaset alandavale ravile (seda nimetatakse ka kastratsioonresistentseks eesnäärmevähiks).

Kuidas Erleada toimib

Erleada toimib, blokeerides androgeenideks nimetatavate hormoonide (nagu testosteroon) aktiivsust. Androgeenid võivad põhjustada vähi kasvamist. Blokeerides androgeenide toime, peatab apalutamiid eesnäärmevähi rakkude kasvamise ja jagunemise.

2. Mida on vaja teada enne Erleada võtmist

Erleada't ei tohi võtta

- kui olete apalutamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete naine, kes on rase või kes võib rasestuda (rohkem teavet vt allpool lõik „Rasedus ja rasestumisvastased vahendid“).

Ärge võtke seda ravimit, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on kunagi olnud tõmblusi või krampe.

- kui te võtate mis tahes ravimit verehüüvete ennetamiseks (nagu varfariin, atsenokumarool).
- kui teil on mis tahes südame- või veresoonkonna haigus, sh südame rütmihäired (arütmia).
- kui teil on kunagi pärast Erleada või teiste sarnaste ravimite võtmist olnud ulatuslik nahalööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon ehk DRESS) või raske nahalööve või naha irdumine, villistumine ja/või suuhaavandid (Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs ehk SJS/TEN).

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Kukkumised ja luumurrud

Erleada't võtvatel patsientidel on esinenud kukkumisi. Olge eriti hoolikas, et vähendada kukkumise ohtu. Seda ravimit võtvatel patsientidel on esinenud luumurde.

Südamehaigus, insult või mini-insult

Mõnedel inimestel on ravi ajal Erleada'ga tekkinud arterite ummistus südames või peaaju osas, mis võib lõppeda surmaga.

Ravi ajal selle ravimiga jälgib teie arst teid südame või peaaju probleemide nähtude ja sümptomite suhtes.

Helistage oma arstile või minge kohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib:

- valu või ebamugavustunne rinnus kas rahuolekus või füüsilisel pingutusel või
- hingeldus või
- lihasnõrkus või -halvatus mis tahes kehaosas või
- kõnetakistus.

Kui võtate mis tahes ravimeid, rääkige sellest oma arstile või apteekrile, et saada teada, kas nendega kaasneb suurenenud risk krampihoogude, verejooksu või südamehaiguse tekkeks.

Masked naha kõrvaltoimed (*Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR*)

Erleada kasutamisel on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (SCAR), sh eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) või Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs (SJS/TEN). DRESS võib avalduda ulatusliku lööbe, kõrge kehatemperatuuri ja suurenenud lümfisõlmedena. SJS/TEN võib algul avalduda kehatüvel tekkivate punetavate punetavate märklauataoliste täppide või ringjate laikudena, mille keskel on tihti vill. Samuti võivad tekkida haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades (punetavad ja paistes silmad). Neile tõsistele nahalöövetele eelnevad tihti palavik ja/või gripilaadsed sümptomid. Lööve võib progresseeruda naha laialdase irdumiseni ja eluohtlike tüsistuste või surmani.

Kui teil tekib tõsine lööve või mõni muu neist nahasümptomitest, lõpetage selle ravimi võtmine ja pöörduge otsekohe oma arsti poole või otsige kohe arstiabi.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Lisainfot vt lõik 4, „Tõsised kõrvaltoimed“ lõigu 4 alguses.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Erleada't võtvatel patsientidel on täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (mittenakkuslik põletik kopsudes, mis võib põhjustada püsivat kahjustust) juhtusid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhud. Interstitsiaalse kopsuhaiguse sümptomid on köha ja hingeldus, mõnikord koos palavikuga, mis ei ole tingitud füüsilisest aktiivsusest. Otsige kohe arstiabi, kui teil tekivad sümptomid, mis võivad olla interstitsiaalse kopsuhaiguse nähud.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei kasutata alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Kui laps või noor inimene võtab kogemata seda ravimit:

- pöörduge kohe haiglasse
- võtke see pakendi infoleht endaga kaasa, et näidata seda valvearstile.

Muud ravimid ja Erleada

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sest Erleada võib mõjutada viisi, kuidas mõned ravimid toimivad. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Erleada toimet.

Eeskätt rääkige oma arstile, kui te võtate ravimeid, mis:

- langetavad veres kõrget rasvade taset (nagu gemfibrosiil)
- ravivad bakteriaalseid infektsioone (nagu moksifloksatsiin, klaritromütsiin)
- ravivad seeninfektsioone (nagu itrakonasool, ketokonasool)
- ravivad HIV infektsiooni (nagu ritonaviir, efavirens, darunaviir)
- ravivad ärevust (nagu midasolaam, diasepaam)
- ravivad epilepsiat (nagu fenütoiin, valproehape)
- ravivad mao-söögitoru reflukshaigust (seisund, kui maos on liiga palju hapet) (nagu omeprasool)
- ennetavad verehüüvete teket (nagu varfariin, klopidoogreel, dabigatraaneteksilaat)
- ravivad heinanohu ja allergiaid (nagu feksofenadiin)
- alandavad kolesteroolitaset (nagu statiinid, nagu rosuvastatiin, simvastatiin)
- ravivad südamehaigusi või langetavad vererõhku (nagu digoksiin, felodipiin)
- ravivad südame rütmihäireid (nagu kinidiin, disopüramiid, amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid)
- ravivad kilpnäärmehaigust (nagu levotüroksiin)
- ravivad podagrat (nagu kolhitsiin)
- alandavad veresuhkru taset (nagu repagliniid)
- ravivad vähki (nagu lapatiniib, metotreksaat)
- ravivad opioidsõltuvust või valu (nagu metadoon)
- ravivad tõsiseid vaimseid haigusi (nagu haloperidool).

Te peate koostama enda poolt võetavate ravimite loetelu ja näitama seda nimekirja oma arstile või apteekrile, kui alustate uue ravimi kasutamist. Mainige oma arstile, et te võtate Erleada't, kui arst soovib teil alustada ravi mis tahes uue ravimiga. Võimalik, et tuleb muuta Erleada või teie teiste ravimite annuseid.

Rasedus ja rasestumisvastased vahendid – teave meestele ja naistele

Teave naistele

- Erleada't ei tohi võtta naised, kes on rasedad, võivad rasestuda või toidavad last rinnaga. See ravim võib kahjustada teie sündimata last.

Teave meestele – järgige seda soovitusi ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist

- Kui olete vahekorras raseda naisega – kasutage kondoomi, et kaitsta sündimata last.
- Kui olete vahekorras naisega, kes võib rasestuda – kasutage kondoomi ja teist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.

Kasutage rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist. Kui teil on küsimusi rasestumisvastaste vahendite kohta, pidage nõu oma arstiga.

See ravim võib vähendada meeste viljakust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Erleada ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Selle ravimi kõrvaltoimena võivad tekkida krambihood. Kui teil on suurem krambirisk (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“), pidage nõu oma arstiga.

Erleada sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 240 mg annuses (4 tabletti), see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Erleada't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst võib teile määrata ka teisi ravimeid samal ajal, kui te võtate Erleada't.

Kui palju ravimit võtta

Selle ravimi soovitatav annus on 240 mg (neli 60 mg tabletti) üks kord ööpäevas.

Erleada võtmine

- Võtke seda ravimit suu kaudu.
- Te võite seda ravimit võtta koos toiduga või toidukordade vahel.
- Neelake iga tablett tervelt alla, et tagada kogu annuse manustamine. Ärge purustage ega poolitage tablette.

Kui te ei ole võimeline tablette tervelt alla neelama

- Kui te ei suuda seda ravimit tervelt alla neelata, siis saate teha järgmist:
 - **Segage tabletid järgmisel viisil ühega järgmisest gaseerimata joogi või pehme toidu valikust: apelsinimahl, roheline tee, õunakaste, joogijogurt või veel vett:**
 - Asetage tassi kogu määratud Erleada annus. Ärge purustage ega poolitage tablette.
 - Lisage ligikaudu 20 ml (4 teelusikatäit) gaseerimata vett, nii et tabletid jäävad üleni vette.
 - Oodake 2 minutit, kuni tabletid on lagunened ja vees laiali läinud, seejärel segage.
 - Lisage 30 ml (6 teelusikatäit või 2 supilusikatäit) ühte järgmisest gaseerimata joogi või pehme toidu valikust: apelsinimahl, roheline tee, õunakaste, joogijogurt või veel vett, ning segage läbi.
 - Neelake segu kohe alla.
 - Loputage tassi piisava koguse veega, et saada kätte kogu annus, ning jooge see kohe ära.
 - Ärge hoidke ravimi/toidu segu alles hilisemaks kasutamiseks.
 - **Toitmissond:** seda ravimit saab manustada ka teatud toitmissondide kaudu. Küsige oma arstilt täpseid juhiseid, kuidas õigesti tablette toitmissondi kaudu manustada.

Kui te võtate Erleada't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate ravimit rohkem kui ette nähtud, lõpetage selle ravimi võtmine ja pöörduge oma arsti poole. Teil võib olla suurenenud risk kõrvaltoimete tekkeks.

Kui te unustate Erleada't võtta

- Kui te unustate seda ravimit võtta, võtke tavaline annus samal päeval niipea kui see meelde tuleb.
- Kui unustate selle ravimi võtmata kogu päeva jooksul – võtke järgmisel päeval oma tavaline annus.
- Kui unustate selle ravimi võtmata rohkem kui ühe päeva jooksul – rääkige sellest kohe oma arstile.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Erleada võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, enne kui olete sellest esmalt oma arstiga rääkinud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Erleada võtmine ja otsige kohe arstiabi, kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest:

- ulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon ehk DRESS);
- punetavad nahaga samal tasapinnal olevad märklauakujulised või ringjad laigud kehatüvel, mille keskel on tihti villid, naha ketendamine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades. Neile tõsistele nahalöövetele võivad eelneda palavik ja gripitaolised sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – teie arst võib ravi lõpetada.

Väga sage: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- kukkumised või luumurrud. Teie arst võib jälgida teid hoolikamalt, kui teil on risk luumurdude tekkeks.

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- südamehaigus, insult või mini-insult. Teie arst jälgib teid ravi ajal südame või peaaju probleemide nähtude ja sümptomite suhtes. Helistage oma arstile või minge kohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui ravi ajal Erleada'ga tekib valu või ebamugavustunne rinnus kas rahuolekus või füüsilisel pingutusel või kui tekib hingeldus või kui teil tekib lihaskramplikus või -halvatus mis tahes kehaosas või kõnetakistus.

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- tõmbused või krampid. Teie arst lõpetab teie ravi selle ravimiga, kui teil tekivad ravi ajal krampid;
- rahutute jalgade sündroom (tungiv vajadus jalgu liigutada, et leevendada valulikkust või ebataavalist tunnet, mis tekib tihti öösi).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- köhimine ja hingeldus koos võimaliku palavikuga, mis ei ole tingitud füüsilisest aktiivsusest (põletik kopsudes, mida nimetatakse interstitsiaalseks kopsuhaiguseks).

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate midagi eespool loetletud kõrvaltoimetest.

Kõrvaltoimed on järgmised

Teatage oma arstile, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- suur väsimustunne
- liigesevalu
- nahalööve
- vähenenud söögiisu
- kõrge vererõhk
- kuumahood
- kõhulahtisus
- luumurrud
- kukkumised

- kehakaalu langus.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- lihasspasmid
- sügelus
- juuste väljalangemine
- maitsetundlikkuse muutus
- vereanalüüsis nähtav kõrge kolesterooli tase veres
- vereanalüüsis nähtav kõrge teatud tüüpi vereraskvade (triglütseriidide) tase veres
- südamehaigus
- insult või mini-insult peaaegu piirkonna verevoolu takistuse tagajärjel
- kilpnäärme alatalitus, mis võib suurendada väsimustunnet ja põhjustada teil raskusi hommikuti virgumisel; ka vereanalüüsid võivad näidata kilpnäärme alatalitlust
- teatud vere valgeliblede väike arv (neutropeenid), mis võib muuta teid infektsioonidele vastuvõtlikumaks.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- krambihood/tõmbused.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- kõrvalekaldeid südame elektrokardiogrammil (EKG)
- ulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon ehk DRESS)
- punetavad tasapinnalised märklauakujulised või ringjad laigud kehatüvel, mille keskel on tihti vill, naha irdumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades, millele võivad eelnenud palavik ja gripilaadsed sümptomid. Need tõsised nahalööbed võivad olla potentsiaalselt eluohtlikud (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs)
- lööve nahal või limaskestadel (lihhenoidne lööve)
- teatud vere valgeliblede väga väike arv (agranulotsütoos), mis võib muuta teid infektsioonidele vastuvõtlikumaks.

Teatage oma arstile, kui märkate mõnda eespool loetletud kõrvaltoimetest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Erleada't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil (fooliumblisid, sisetasku, ümbris, pudel ja karp) pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Erleada sisaldab

- Toimeaine on apalutamiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.
- Teised koostisosad tableti tuumas on kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos ja mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga. Õhuke polümeerikate sisaldab musta raudoksiidi (E172), kollast raudoksiidi (E172), makrogooli, osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkoholi, talki ja titaandioksiidi (E171) (vt lõik 2 „Erleada sisaldab naatriumi“).

Kuidas Erleada välja näeb ja pakendi sisu

Erleada õhukese polümeerikattega tabletid on kergelt kollakas- kuni hallikasrohelised pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tabletid (pikkus 17 mm x laius 9 mm), mille ühel küljel on märgistus „AR 60“.

Tabletid on saadaval kas pudelis või voldikpakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Pudel

Tabletid tarnitakse plastpudelis, millel on lapsekindel kork. Igas pudelis on 120 tabletti ja kokku 6 g desikanti. Igas karbis on üks pudel. Hoida originaalpakendis. Desikanti ei tohi alla neelata ega ära visata.

28-päevane karp

Üks 28-päevane karp sisaldab 112 õhukese polümeerikattega tabletti 4 kartongist voldikpakendis, igas 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

30-päevane karp

Üks 30-päevane karp sisaldab 120 õhukese polümeerikattega tabletti 5 kartongist voldikpakendis, igas 24 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Kõige ajakohasema pakendi infolehe saamiseks skaneerige QR-kood kas siit või karbilt. Sama teave on saadaval ka järgmisel veebilehel: <https://epi.jnj>.



Pakendi infoleht: teave kasutajale

Erleada 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid apalutamiid (*apalutamidum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Erleada ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Erleada võtmist
3. Kuidas Erleada't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Erleada't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Erleada ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Erleada

Erleada on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainet apalutamiidi.

Milleks Erleada't kasutatakse

Seda kasutatakse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellel:

- on tekkinud metastaase teistesse kehaosadesse ja kes veel alluvad medikamentoossele või kirurgilisele testosteroonitaset alandavale ravile (seda nimetatakse ka hormoon tundlikuks eesnäärmevähiks);
- ei ole tekkinud metastaase teistesse kehaosadesse ja kes ei allu enam medikamentoossele või kirurgilisele testosteroonitaset alandavale ravile (seda nimetatakse ka kastratsioonresistentseks eesnäärmevähiks).

Kuidas Erleada toimib

Erleada toimib, blokeerides androgeenideks nimetatavate hormoonide (nagu testosteroon) aktiivsust. Androgeenid võivad põhjustada vähi kasvamist. Blokeerides androgeenide toime, peatab apalutamiid eesnäärmevähi rakkude kasvamise ja jagunemise.

2. Mida on vaja teada enne Erleada võtmist

Erleada't ei tohi võtta

- kui olete apalutamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete naine, kes on rase või kes võib rasestuda (rohkem teavet vt allpool lõik „Rasedus ja rasestumisvastased vahendid“).

Ärge võtke seda ravimit, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on kunagi olnud tõmblusi või krampe.

- kui te võtate mis tahes ravimit verehüüvete ennetamiseks (nagu varfariin, atsenokumarool).
- kui teil on mis tahes südame- või veresoonkonna haigus, sh südame rütmihäired (arütmia).
- kui teil on kunagi pärast Erleada või teiste sarnaste ravimite võtmist olnud ulatuslik nahalööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon ehk DRESS) või raske nahalööve või naha irdumine, villistumine ja/või suuhaavandid (Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs ehk SJS/TEN).

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Kukkumised ja luumurrud

Erleada't võtvatel patsientidel on esinenud kukkumisi. Olge eriti hoolikas, et vähendada kukkumise ohtu. Seda ravimit võtvatel patsientidel on esinenud luumurde.

Südamehaigus, insult või mini-insult

Mõnedel inimestel on ravi ajal Erleada'ga tekkinud arterite ummistus südames või peaaju osas, mis võib lõppeda surmaga.

Ravi ajal selle ravimiga jälgib teie arst teid südame või peaaju probleemide nähtude ja sümptomite suhtes.

Helistage oma arstile või minge kohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekib:

- valu või ebamugavustunne rinnus kas rahuolekus või füüsilisel pingutusel või
- hingeldus või
- lihasnõrkus või -halvatus mis tahes kehaosas või
- kõnetakistus.

Kui võtate mis tahes ravimeid, rääkige sellest oma arstile või apteekrile, et saada teada, kas nendega kaasneb suurenenud risk krampihoogude, verejooksu või südamehaiguse tekkeks.

Masked naha kõrvaltoimed (*Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR*)

Erleada kasutamisel on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (SCAR), sh eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) või Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs (SJS/TEN). DRESS võib avalduda ulatusliku lööbe, kõrge kehatemperatuuri ja suurenenud lümfisõlmedena. SJS/TEN võib algul avalduda kehatüvel tekkivate punetavate märklauataoliste täppide või ringjate laikudena, mille keskel on tihti vill. Samuti võivad tekkida haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades (punetavad ja paistes silmad). Neile tõsistele nahalöövetele eelnevad tihti palavik ja/või gripilaadsed sümptomid. Lööve võib progresseeruda naha laialdase irdumiseni ja eluohtlike tüsistuste või surmani.

Kui teil tekib tõsine lööve või mõni muu neist nahasümptomitest, lõpetage selle ravimi võtmine ja pöörduge otsekohe oma arsti poole või otsige kohe arstiabi.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Lisainfot vt lõik 4, „Tõsised kõrvaltoimed“ lõigu 4 alguses.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Erleada't võtvatel patsientidel on täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (mittenakkuslik põletik kopsudes, mis võib põhjustada püsivat kahjustust) juhtusid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhud. Interstitsiaalse kopsuhaiguse sümptomid on köha ja hingeldus, mõnikord koos palavikuga, mis ei ole tingitud füüsilisest aktiivsusest. Otsige kohe arstiabi, kui teil tekivad sümptomid, mis võivad olla interstitsiaalse kopsuhaiguse nähud.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei kasutata alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Kui laps või noor inimene võtab kogemata seda ravimit:

- pöörduge kohe haiglasse
- võtke see pakendi infoleht endaga kaasa, et näidata seda valvearstile.

Muud ravimid ja Erleada

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sest Erleada võib mõjutada viisi, kuidas mõned ravimid toimivad. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Erleada toimet.

Eeskätt rääkige oma arstile, kui te võtate ravimeid, mis:

- langetavad veres kõrget rasvade taset (nagu gemfibrosiil)
- ravivad bakteriaalseid infektsioone (nagu moksifloksatsiin, klaritromütsiin)
- ravivad seeninfektsioone (nagu itrakonasool, ketokonasool)
- ravivad HIV infektsiooni (nagu ritonaviir, efavirens, darunaviir)
- ravivad ärevust (nagu midasolaam, diasepaam)
- ravivad epilepsiat (nagu fenütoiin, valproehape)
- ravivad mao-söögitoru reflukshaigust (seisund, kui maos on liiga palju hapet) (nagu omeprasool)
- ennetavad verehüüvete teket (nagu varfariin, klopidoogreel, dabigatraaneteksilaat)
- ravivad heinanohu ja allergiaid (nagu feksofenadiin)
- alandavad kolesteroolitaset (nagu statiinid, nagu rosuvastatiin, simvastatiin)
- ravivad südamehaigusi või langetavad vererõhku (nagu digoksiin, felodipiin)
- ravivad südame rütmihäireid (nagu kinidiin, disopüramiid, amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid)
- ravivad kilpnäärmehaigust (nagu levotüroksiin)
- ravivad podagrat (nagu kolhitsiin)
- alandavad veresuhkru taset (nagu repagliniid)
- ravivad vähki (nagu lapatiniib, metotreksaat)
- ravivad opioidsõltuvust või valu (nagu metadoon)
- ravivad tõsiseid vaimseid haigusi (nagu haloperidool).

Te peate koostama enda poolt võetavate ravimite loetelu ja näitama seda nimekirja oma arstile või apteekrile, kui alustate uue ravimi kasutamist. Mainige oma arstile, et te võtate Erleada't, kui arst soovib teil alustada ravi mis tahes uue ravimiga. Võimalik, et tuleb muuta Erleada või teie teiste ravimite annuseid.

Rasedus ja rasestumisvastased vahendid – teave meestele ja naistele

Teave naistele

- Erleada't ei tohi võtta naised, kes on rasedad, võivad rasestuda või toidavad last rinnaga. See ravim võib kahjustada teie sündimata last.

Teave meestele – järgige seda soovitusi ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist

- Kui olete vahekorras raseda naisega – kasutage kondoomi, et kaitsta sündimata last.
- Kui olete vahekorras naisega, kes võib rasestuda – kasutage kondoomi ja teist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.

Kasutage rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist. Kui teil on küsimusi rasestumisvastaste vahendite kohta, pidage nõu oma arstiga.

See ravim võib vähendada meeste viljakust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Erleada ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Selle ravimi kõrvaltoimena võivad tekkida krambihood. Kui teil on suurem krambirisk (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“), pidage nõu oma arstiga.

Erleada sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 240 mg annuses (1 tablett), see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Erleada't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst võib teile määrata ka teisi ravimeid samal ajal, kui te võtate Erleada't.

Kui palju ravimit võtta

Selle ravimi soovitatav annus on 240 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas.

Erleada võtmine

- Võtke seda ravimit suu kaudu.
- Te võite seda ravimit võtta koos toiduga või toidukordade vahel.
- Neelake tablett tervelt alla, et tagada kogu annuse manustamine. Ärge purustage ega poolitage tabletti.

Kui te ei ole võimeline tabletti tervelt alla neelama

- Kui te ei suuda seda ravimit tervelt alla neelata, siis saate teha järgmist:
 - **Segage tablett järgmisel viisil ühega järgmisest gaseerimata joogi või pehme toidu valikust: apelsinimahl, roheline tee, õunakaste, joogijogurt või veel vett:**
 - Asetage tassi terve tablett. Ärge purustage ega poolitage tabletti.
 - Lisage ligikaudu 10 ml (2 teelusikatäit) gaseerimata vett, nii et tablett jääb üleni vette.
 - Oodake 2 minutit, kuni tablett on lagunened ja vees laiali läinud, seejärel segage läbi.
 - Lisage 30 ml (6 teelusikatäit või 2 supilusikatäit) ühte järgmisest gaseerimata joogi või pehme toidu valikust: apelsinimahl, roheline tee, õunakaste, joogijogurt või veel vett, ning segage läbi.
 - Neelake segu kohe alla.
 - Loputage tassi piisava koguse veega, et saada kätte kogu annus, ning jooge see kohe ära.
 - Ärge hoidke ravimi/toidu segu alles hilisemaks kasutamiseks.
 - **Toitmissond:** seda ravimit saab manustada ka teatud toitmissondide kaudu. Küsige oma arstilt täpseid juhiseid, kuidas õigesti tabletti toitmissondi kaudu manustada.

Kui te võtate Erleada't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate ravimit rohkem kui ette nähtud, lõpetage selle ravimi võtmine ja pöörduge oma arsti poole. Teil võib olla suurenenud risk kõrvaltoimete tekkeks.

Kui te unustate Erleada't võtta

- Kui te unustate seda ravimit võtta, võtke tavaline annus samal päeval niipea kui see meelde tuleb.
- Kui unustate selle ravimi võtmata kogu päeva jooksul – võtke järgmisel päeval oma tavaline annus.
- Kui unustate selle ravimi võtmata rohkem kui ühe päeva jooksul – rääkige sellest kohe oma arstile.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Erleada võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, enne kui olete sellest esmalt oma arstiga rääkinud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Erleada võtmine ja otsige kohe arstiabi, kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest:

- ulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon ehk DRESS);
- punetavad nahaga samal tasapinnal olevad märklauakujulised või ringjad laigud kehatüvel, mille keskel on tihti villid, naha ketendamine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades. Neile tõsistele nahalöövetele võivad eelneda palavik ja gripitaolised sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – teie arst võib ravi lõpetada.

Väga sage: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kukkumised või luumurrud. Teie arst võib jälgida teid hoolikamalt, kui teil on risk luumurdude tekkeks.

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- südamehaigus, insult või mini-insult. Teie arst jälgib teid ravi ajal südame või peaaju probleemide nähtude ja sümptomite suhtes. Helistage oma arstile või minge kohe lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, kui ravi ajal Erleada'ga tekib valu või ebamugavustunne rinnus kas rahuolekus või füüsilisel pingutusel või kui tekib hingeldus või kui teil tekib lihasnõrkus või -halvatus mis tahes kehaosas või kõnetakistus.

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- tõmblused või krampid. Teie arst lõpetab teie ravi selle ravimiga, kui teil tekivad ravi ajal krampid;
- rahutute jalgade sündroom (tungiv vajadus jalgu liigutada, et leevendada valulikkust või ebatavalist tunnet, mis tekib tihti öösi).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- köhimine ja hingeldus koos võimaliku palavikuga, mis ei ole tingitud füüsilisest aktiivsusest (põletik kopsudes, mida nimetatakse interstitsiaalseks kopsuhaiguseks).

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate midagi eespool loetletud kõrvaltoimetest.

Kõrvaltoimed on järgmised

Teatage oma arstile, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- suur väsimustunne
- liigesevalu
- nahalööve
- vähenenud söögiisu
- kõrge vererõhk
- kuumahood
- kõhulahtisus

- luumurrud
- kukkumised
- kehakaalu langus.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- lihasspasmid
- sügelus
- juuste väljalangemine
- maitsetundlikkuse muutus
- vereanalüüsis nähtav kõrge kolesterooli tase veres
- vereanalüüsis nähtav kõrge teatud tüüpi vereravade (triglütseriidide) tase veres
- südamehaigus
- insult või mini-insult peaaegu piirkonna verevoolu takistuse tagajärjel
- kilpnäärme alatalitus, mis võib suurendada väsimustunnet ja põhjustada teil raskusi hommikuti virgumisel; ka vereanalüüsid võivad näidata kilpnäärme alatalitlust
- teatud vere valgeliblede väike arv (neutropeenid), mis võib muuta teid infektsioonidele vastuvõtlikumaks.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- krambihood/tõmbused.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- kõrvalekaldeid südame elektrokardiogrammil (EKG)
- ulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon ehk DRESS)
- punetavad tasapinnalised märklauakujulised või ringjad laigud kehatüvel, mille keskel on tihti vill, naha irdumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades, millele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid. Need tõsised nahalööbed võivad olla potentsiaalselt eluohtlikud (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs)
- lööve nahal või limaskestadel (lihhenoidne lööve)
- teatud vere valgeliblede väga väike arv (agranulotsütoos), mis võib muuta teid infektsioonidele vastuvõtlikumaks.

Teatage oma arstile, kui märkate mõnda eespool loetletud kõrvaltoimetest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Erleada't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil (fooliumblistrid, sisetasku, ümbris, pudel ja karp) pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Erleada sisaldab

- Toimeaine on apalutamiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg apalutamiidi.
- Teised koostisosad tableti tuumas on kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, magneesiumstearaat ja mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga. Õhuke polümeerikate sisaldab glütseroolmonokaprülökapaati, musta raudoksiidi (E172), polüvinüülalkoholi, talki, titaandioksiidi (E171) ja makrogooli ja polüvinüülalkoholi pook-kopolümeeri (vt lõik 2 „Erleada sisaldab naatriumi“).

Kuidas Erleada välja näeb ja pakendi sisu

Erleada õhukese polümeerikattega tabletid on sinakashallid kuni hallid ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid (pikkus 21 mm x laius 10 mm), mille ühel küljel on märgistus „E240“.

Tabletid on saadaval kas pudelis või voldikpakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Pudel

Tabletid tarnitakse plastpudelis, millel on lapsekindel kork. Igas pudelis on 30 tabletti ja kokku 2 g desikanti. Igas karbis on üks pudel. Hoida originaalpakendis. Desikanti ei tohi alla neelata ega ära visata.

28-päevane karp

Üks 28-päevane karp sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti 2 kartongist voldikpakendis, igas 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

30-päevane karp

Üks 30-päevane karp sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti 3 kartongist voldikpakendis, igas 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

84-päevane karp (3 x 28 päeva)

Üks 84-päevane karp (3 x 28 päeva) sisaldab 84 õhukese polümeerikattega tabletti 6 kartongist voldikpakendis, igas 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Kõige ajakohasema pakendi infolehe saamiseks skaneerige QR-kood kas siit või karbilt. Sama teave on saadaval ka järgmisel veebilehel: <https://epi.jnj>.



IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet apalutamiidi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Pidades silmas spontaansetest teatistest saadud olemasolevaid andmeid apalutamiidi ning neutropeeniat ja agranulotsütoosi juhtude kohta, mille korral esinesid kõrvaltoime taandumine ravimi ärajätmisel ja/või kõrvaltoime kordumine ravi taasalustamisel ja ajaline kokkulangevus, samuti kliinilistest uuringutest ja kirjandusest saadud andmeid, ning võttes arvesse potentsiaalset toimetehhanismi, on põhjuslik seos apalutamiidi ja neutropeeniat ning apalutamiidi ja agranulotsütoosi vahel vähemalt põhjendatult võimalik ja apalutamiidi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järeldustega ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Apalutamiidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et apalutamiidi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.