

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Erleada 60 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg apalutamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Blijedo žućkaste do sivkastozelene ovalne filmom obložene tablete (duljine 17 mm i širine 9 mm), s utisnutom oznakom „AR 60” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Erleada je indicirana:

- za liječenje nemetastatskog raka prostate rezistentnog na kastraciju (engl. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*, nmCRPC) u odraslih muškaraca u kojih postoji visok rizik od razvoja metastatske bolesti (vidjeti dio 5.1)
- za liječenje odraslih muškaraca s metastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate (engl. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT) (vidjeti dio 5.1)

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje apalutamidom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju raka prostate.

Doziranje

Preporučena doza je 240 mg (četiri tablete od 60 mg), a uzima se peroralno u jednoj dnevnoj dozi.

U bolesnika koji nisu podvrgnuti kirurškoj kastraciji potrebno je tijekom liječenja nastaviti farmakološku kastraciju analogom hormona koji oslobađa gonadotropin (engl. *gonadotropin releasing hormone analogue*, GnRHa).

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka, treba je uzeti što je prije moguće istoga dana, a zatim sljedeći dan nastaviti liječenje prema uobičajenom rasporedu. Bolesnik ne smije uzeti dodatne tablete da bi nadoknadio propuštenu dozu.

Ako se u bolesnika pojavi toksičnost ≥ 3 . stupnja ili nepodnošljiva nuspojava, umjesto trajne obustave liječenja potrebno je odgoditi doziranje lijeka dok se simptomi ne poboljšaju do ≤ 1 . stupnja ili početne težine, a zatim je potrebno nastaviti liječenje istom ili smanjenom dozom (180 mg ili 120 mg), ako je to opravdano. Za najčešće nuspojave vidjeti dio 4.8.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije jer se apalutamid nije ispitivao u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.2). Ako se liječenje uvede, potrebno je nadzirati bolesnike zbog moguće pojave nuspojava navedenih u dijelu 4.8 i pridržavati se smjernica za smanjivanje doze navedenih u dijelu 4.2 „Doziranje i način primjene”.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika koji na početku liječenja imaju blago ili umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A odnosno B).

Erleada se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije jer nema podataka o primjeni u toj populaciji bolesnika, a apalutamid se prvenstveno eliminira kroz jetru (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene apalutamida u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Peroralna primjena.

Tablete treba progutati cijele da bi se osigurala primjena cijele predviđene doze. Tablete se ne smiju drobiti ni lomiti. Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Uzimanje lijeka Erleada s negaziranim napitkom ili kašastom hranom

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, Erleada se može otopiti u negaziranoj vodi i zatim pomiješati s negaziranim napitkom ili kašastom hranom - sokom od naranče, zelenim čajem, kašicom od jabuke, tekućim jogurtom ili dodatnom vodom - na sljedeći način:

1. Staviti cijelu propisanu dozu lijeka Erleada u čašu. Nemojte drobiti niti lomiti tabletu.
2. Dodati približno 20 ml (4 čajne žličice) negazirane vode kako bi tablete bile potpuno uronjene u vodu.
3. Pričekati 2 minute da se tablete otope i dispergiraju, a zatim promiješati mješavinu.
4. Dodati 30 ml (6 čajnih žličica ili 2 velike žlice) negaziranog napitka ili kašaste hrane - soka od naranče, zelenog čaja, kašice od jabuke, tekućeg jogurta ili dodatne vode - i promiješati.
5. Odmah progutati mješavinu.
6. Isprati čašu s dovoljno vode (uliti dovoljno vode) da bi se osigurala primjena cijele doze i odmah je popiti.
7. Lijek pomiješan s napitkom ili hranom ne smije se čuvati za kasniju primjenu.

Primjena putem nazogastrične sonde za hranjenje

Lijek Erleada može se primijeniti i putem nazogastrične sonde (NG-sonde) za hranjenje promjera 8 Fr (engl. *French*, jedinica veličine/promjera sonde) ili većeg na sljedeći način:

1. Staviti cijelu propisanu dozu lijeka Erleada u tijelo štrcaljke (koristiti štrcaljku volumena od najmanje 50 ml) i uvući 20 ml negazirane vode u štrcaljku.
2. Pričekati 10 minuta i zatim snažno protresti da bi se sadržaj potpuno dispergirao.

3. Odmah primijeniti putem nazogastrične sonde za hranjenje.
4. Ponovno napuniti štrcaljku negaziranom vodom i primijeniti. Ponavljati sve dok u štrcaljki ili sondi za hranjenje više ne bude tragova tablete.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnice ili žene koje bi mogle zatrudnjeti (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Napadaji

Erleada se ne preporučuje u bolesnika koji u anamnezi imaju napadaje ili druge predisponirajuće faktore, uključujući (između ostalog) podležeću ozljedu mozga, nedavni moždani udar (unutar prethodnih godinu dana), primarne tumore na mozgu ili moždane metastaze. Ako se tijekom liječenja lijekom Erleada doživi napadaj, liječenje treba trajno obustaviti. Rizik od napadaja može biti povećan u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji snižavaju prag za napadaje.

U dvama randomiziranim ispitivanjima (SPARTAN i TITAN) napadaji su se javili u 0,6% bolesnika koji su primali apalutamid i 0,2% onih koji su primali placebo. U tim ispitivanjima nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su u anamnezi imali napadaje ili predisponirajuće faktore za napadaje.

Nema kliničkog iskustva s ponovnom primjenom lijeka Erleada u bolesnika koji su doživjeli napadaj.

Padovi i prijelomi

U bolesnika liječenih apalutamidom zabilježeni su padovi i prijelomi (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja lijekom Erleada bolesnike je potrebno procijeniti vezano uz rizik prijeloma i padova, a zatim ih je potrebno nastaviti pratiti i liječiti u skladu s utvrđenim smjernicama za liječenje te je potrebno razmotriti primjenu lijekova koji ciljano djeluju na kosti.

Ishemijska bolest srca i ishemijski cerebrovaskularni poremećaji

U bolesnika liječenih apalutamidom zabilježeni su ishemijska bolest srca i ishemijski cerebrovaskularni poremećaji, uključujući događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Većina je bolesnika imala faktore srčanog rizika/rizika za cerebrovaskularnu ishemijsku bolest. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma ishemijske bolesti srca i ishemijskih cerebrovaskularnih poremećaja te optimizirati zbrinjavanje faktora rizika, kao što su hipertenzija, šećerna bolest ili dislipidemija, u skladu sa standardnim liječenjem.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Budući da je apalutamid snažan induktor enzima, može dovesti do gubitka djelotvornosti mnogih lijekova koji se često koriste (vidjeti dio 4.5). Stoga pri uvođenju liječenja apalutamidom treba procijeniti lijekove u istodobnoj primjeni. U načelu treba izbjegavati primjenu apalutamida istodobno s lijekovima koji su osjetljivi supstrati mnogih metabolizirajućih enzima ili prijenosnika (vidjeti dio 4.5) ako je terapijski učinak tih lijekova vrlo važan za bolesnika, a njihove se doze ne mogu jednostavno prilagoditi na temelju praćenja djelotvornosti ili koncentracija u plazmi.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu apalutamida s varfarinom i antikoagulansima kumarinskog tipa. Ako se Erleada primjenjuje istodobno s antikoagulansom koji se metabolizira putem CYP2C9 (poput varfarina ili acenokumarola), treba dodatno pratiti međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR) (vidjeti dio 4.5).

Nedavna kardiovaskularna bolest

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću u prethodnih 6 mjeseci, uključujući tešku/nestabilnu anginu, infarkt miokarda, simptomatsko kongestivno zatajenje srca, arterijske ili venske tromboembolijske događaje (npr. plućnu emboliju, cerebrovaskularni incident, uključujući tranzitornu ishemijsku ataku) ili klinički značajne ventrikularne aritmije. Stoga nije utvrđena sigurnost apalutamida u tih bolesnika. Ako se Erleada propiše, bolesnike s klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću, potrebno je nadzirati na moguće faktore rizika kao što su hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija ili drugi kardiometabolički poremećaji (vidjeti dio 4.8). Ako je to prikladno, u bolesnika treba provoditi liječenje ovih stanja nakon uvođenja lijeka Erleada, u skladu s utvrđenim smjernicama za liječenje.

Terapija deprivacije androgena može produljiti QT interval

U bolesnika koji u anamnezi imaju produljenje QT intervala ili faktore rizika za produljenje QT intervala te bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5) liječnici moraju prije uvođenja lijeka Erleada ocijeniti omjer koristi i rizika, uključujući mogućnost pojave *torsades de pointes*.

Teške kožne nuspojave

Prijave teških kožnih nuspojava (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR) zabilježenih u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) i Stevens-Johnsonov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu (SJS/TEN), koje mogu biti opasne po život ili imati smrtni ishod, bile su povezane s liječenjem lijekom Erleada (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima koji ukazuju na DRESS ili SJS/TEN. Ako se ti simptomi uoče, potrebno je odmah prestati uzimati lijek Erleada, a bolesnici trebaju potražiti hitnu medicinsku pomoć.

Erleada se nikada ne smije ponovno uvoditi bolesnicima u kojih se razvio DRESS ili SJS/TEN bilo kada tijekom uzimanja lijeka Erleada te je potrebno uzeti u obzir zamjensko liječenje.

Intersticijska bolest pluća (IBP)

U bolesnika liječenih apalutamidom zabilježeni su slučajevi IBP-a, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. U slučaju akutnog nastupa i/ili neobjašnjivog pogoršanja plućnih simptoma, potrebno je privremeno prekinuti liječenje apalutamidom dok traje daljnje ispitivanje ovih simptoma. U slučaju postavljanja dijagnoze IBP-a, potrebno je prekinuti primjenu apalutamida i započeti odgovarajuće liječenje sukladno potrebi (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 240 mg (4 tablete), tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U stanju dinamičke ravnoteže, u eliminaciji apalutamida i nastanku njegova aktivnog metabolita N-dezmetil apalutamida posreduju u sličnoj mjeri i CYP2C8 i CYP3A4. Ne očekuju se klinički značajne promjene ukupne izloženosti tim spojevima zbog interakcija s inhibitorima ili induktorima enzima CYP2C8 ili CYP3A4. Budući da je apalutamid induktor enzima i prijenosnika, može povećati eliminaciju mnogih lijekova koji se često koriste.

Potencijal drugih lijekova da utječu na izloženost apalutamidu

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C8

CYP2C8 igra ulogu u eliminaciji apalutamida i nastanku njegova aktivnog metabolita. U jednom ispitivanju interakcija između lijekova, C_{max} apalutamida smanjio se za 21%, dok se AUC povećao za 68% nakon istodobne primjene jednokratne doze apalutamida od 240 mg i gemfibrozila (snažnog inhibitora CYP2C8). C_{max} aktivnih komponenata (apalutamid plus aktivni metabolit prilagođen za potentnost) smanjio se za 21%, dok se AUC povećao za 45%. Nije potrebna prilagodba početne doze kada se Erleada primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorom CYP2C8 (npr. gemfibrozilom, klopidogetrelom), ali potrebno je razmotriti smanjenje doze lijeka Erleada s obzirom na podnošljivost (vidjeti dio 4.2). Ne očekuje se da će blagi ili umjereni inhibitori CYP2C8 utjecati na izloženost apalutamidu.

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4

CYP3A4 igra ulogu u eliminaciji apalutamida i nastanku njegova aktivnog metabolita. U jednom ispitivanju interakcija između lijekova, C_{max} apalutamida smanjio se za 22%, dok je AUC ostao podjednak nakon istodobne primjene jednokratne doze lijeka Erleada od 240 mg i itakonazola (snažnog inhibitora CYP3A4). C_{max} aktivnih komponenata (apalutamid plus aktivni metabolit prilagođen za potentnost) smanjio se za 22%, dok je AUC ponovno bio podjednak. Nije potrebna prilagodba početne doze kada se Erleada primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorom CYP3A4 (npr. ketokonazolom, ritonavinom, klaritromicinom), ali potrebno je razmotriti smanjenje doze lijeka Erleada s obzirom na podnošljivost (vidjeti dio 4.2). Ne očekuje se da će blagi ili umjereni inhibitori CYP3A4 utjecati na izloženost apalutamidu.

Lijekovi koji induciraju CYP3A4 ili CYP2C8

Učinci induktora CYP3A4 ili CYP2C8 na farmakokinetiku apalutamida nisu se ispitivali *in vivo*. S obzirom na rezultate ispitivanja interakcija između lijekova provedenih sa snažnim inhibitorom CYP3A4 ili snažnim inhibitorom CYP2C8, ne očekuje se da će induktori CYP3A4 ili CYP2C8 imati klinički značajan učinak na farmakokinetiku apalutamida i aktivnih komponenata, pa nije potrebno prilagođavati dozu kad se Erleada primjenjuje istodobno s induktorima CYP3A4 ili CYP2C8.

Potencijal apalutamida da utječe na izloženost drugim lijekovima

Apalutamid je snažan induktor enzima koji pojačava sintezu brojnih enzima i prijenosnika; stoga se očekuje interakcija s mnogim često korištenim lijekovima koji su supstrati enzima ili prijenosnika. Snižanje plazmatskih koncentracija može biti znatno i dovesti do gubitka ili smanjenja kliničkog učinka. Postoji i rizik od pojačanog stvaranja aktivnih metabolita.

Enzimi koji metaboliziraju lijekove

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da su apalutamid i N-dezmetil apalutamid umjereni do snažni induktori CYP3A4 i CYP2B6, umjereni inhibitori CYP2B6 i CYP2C8 te slabi inhibitori CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Apalutamid i N-dezmetil apalutamid ne utječu na CYP1A2 i CYP2D6 pri terapijski značajnim koncentracijama. Učinak apalutamida na supstrate CYP2B6 nije se procjenjivao *in vivo* pa neto učinak trenutno nije poznat. Kada se supstrati CYP2B6 (npr. efavirenz) primjenjuju istodobno s lijekom Erleada, potrebno je pratiti bolesnike zbog mogućih nuspojava i provoditi procjene zbog mogućeg gubitka djelotvornosti supstrata, a možda će biti potrebno prilagoditi dozu supstrata radi održavanja optimalnih plazmatskih koncentracija.

Apalutamid je u ljudi snažan induktor CYP3A4 i CYP2C19 te slab induktor CYP2C9. U ispitivanju interakcija u kojem se primjenjivao koktel lijekova, istodobna primjena apalutamida s jednokratnim dozama osjetljivih supstrata CYP enzima smanjila je AUC midazolama (supstrata CYP3A4) za 92%, AUC omeprazola (supstrata CYP2C19) za 85% i AUC S-varfarina (supstrata CYP2C9) za 46%. Apalutamid nije uzrokovao klinički značajne promjene izloženosti supstratu CYP2C8. Istodobna

primjena lijeka Erleada s lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (npr. diazepam, omeprazol) ili CYP2C9 (npr. varfarin, fenitoin) može smanjiti izloženost tim lijekovima. Preporučuje se zamijeniti te lijekove drugima kad je to moguće ili je potrebna procjena mogućeg gubitka djelotvornosti ako se njihova primjena nastavi. Ako se Erleada primjenjuje istodobno s varfarinom, potrebno je pratiti INR tijekom liječenja.

Indukcija CYP3A4 djelovanjem apalutamida ukazuje na to da je moguća i indukcija UDP-glukuronozil transferaze (UGT) putem aktivacije jezgrenog receptora pregnana X (engl. *pregnane X receptor*, PXR). Istodobna primjena lijeka Erleada i lijekova koji su supstrati UGT-a (npr. levotiroksin, valproatna kiselina) može smanjiti izloženost tim lijekovima. Kada se supstrati UGT-a primjenjuju istodobno s lijekom Erleada, potrebno je provoditi procjene kako bi se provjerilo postojanje gubitka djelotvornosti supstrata, a možda će biti potrebno prilagoditi dozu supstrata radi održavanja optimalnih plazmatskih koncentracija.

Prijenosnici lijekova

Pokazalo se da je u kliničkim uvjetima apalutamid slab induktor P-glikoproteina (P-gp), proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) i polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (engl. *organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1). Ispitivanje interakcija u kojem se primjenjivao koktel lijekova pokazalo je da je istodobna primjena apalutamida s jednokratnim peroralnim dozama osjetljivih supstrata prijenosnika smanjila AUC feksofenadina (supstrata P-gp-a) za 30%, a AUC rosuvastatina (supstrata BCRP-a/OATP1B1) za 41%, dok na C_{max} nije utjecala. Istodobna primjena lijeka Erleada s lijekovima koji su supstrati P-gp-a (npr. kolhicin, dabigatran eteksilat, digoksin), BCRP-a ili OATP1B1 (npr. lapatinib, metotreksat, rosuvastatin, repaglinid) može smanjiti izloženost tim lijekovima. Kada se supstrati P-gp-a, BCRP-a ili OATP1B1 primjenjuju istodobno s lijekom Erleada, potrebno je provoditi procjene kako bi se provjerilo postojanje gubitka djelotvornosti supstrata, a možda će biti potrebno prilagoditi dozu supstrata radi održavanja optimalnih plazmatskih koncentracija.

Sudeći prema podacima prikupljenima *in vitro*, ne može se isključiti inhibicija prijenosnika organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2), prijenosnika organskih aniona 3 (engl. *organic anion transporter 3*, OAT3) i prijenosnika za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion*, MATE) uslijed djelovanja apalutamida i njegova N-dezmetil metabolita. Nije opažena inhibicija prijenosnika organskih aniona 1 (engl. *organic anion transporter 1*, OAT1) *in vitro*.

Analog GnRH-a

U ispitanika s mHSPC-om koji su primali leuprolidacetat (analog GnRH-a) istodobna primjena tog lijeka s apalutamidom nije imala vidljivog učinka na izloženost leuprolidu u stanju dinamičke ravnoteže.

Lijekovi koji produljuju QT interval

Budući da terapija deprivacije androgena može produljiti QT interval, potrebno je pažljivo ocijeniti istodobnu primjenu lijeka Erleada s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval ili lijekovima koji mogu inducirati *torsades de pointes*, kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici (npr. haloperidol) itd. (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Nije poznato jesu li apalutamid ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Erleada može naškoditi plodu u razvoju. Ako bolesnici i njihove partnerice reproduktivne dobi imaju spolne odnose trebaju koristiti prezervativ u kombinaciji s još jednom visoko učinkovitom metodom kontracepcije tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Erleada.

Trudnoća

Erleada je kontraindicirana u trudnica ili žena koje bi mogle zatrudnjeti (vidjeti dio 4.3). S obzirom na ispitivanja učinaka na reprodukciju životinja i mehanizam djelovanja, Erleada može naškoditi plodu i izazvati gubitak trudnoće ako se primjenjuje u trudnica. Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Erleada u trudnica.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se apalutamid/njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Erleada se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

S obzirom na ispitivanja na životinjama, Erleada može smanjiti plodnost u muškaraca reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Erleada ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u bolesnika koji su uzimali lijek Erleada prijavljeni su napadaji. Bolesnike treba upozoriti na taj rizik kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su nuspojave umor (26%), kožni osip (26% za osip bilo kojeg stupnja i 6% za osip 3. ili 4. stupnja), hipertenzija (22%), navale vrućine (18%), artralgiya (17%), proljev (16%), pad (13%) i smanjenje tjelesne težine (13%). Druge važne nuspojave uključuju prijelome (11%), smanjen apetit (11%) i hipotireozu (8%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja i/ili razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku prema kategoriji učestalosti. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava i učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često: neutropenija
	nepoznato: agranulocitoza
Endokrini poremećaji	često: hipotireoza ^a
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često: smanjen apetit

	često: hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija
Poremećaji živčanog sustava	često: disgeuzija, ishemijski cerebrovaskularni poremećaji ^b
	manje često: napadaj ^c (vidjeti dio 4.4), sindrom nemirnih nogu
Srčani poremećaji	često: ishemijska bolest srca ^d
	nepoznato: produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	vrlo često: navale vrućine, hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	nepoznato: intersticijska bolest pluća ^e
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često: proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često: kožni osip ^f
	često: pruritus, alopecija
	nepoznato: reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^e , Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (SJS/TEN) ^e , izbijanje lihenoidnih promjena
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često: prijelom ^g , artralgijska
	često: mišićni grč
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često: umor
Pretrage	vrlo često: smanjenje tjelesne težine
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	vrlo često: pad

^a Uključuje hipotireozu, povišene vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, snižene vrijednosti tiroksina, autoimuni tiroiditis, snižene vrijednosti nevezanog tiroksina, snižene vrijednosti trijodotironina

^b Uključuje tranzitornu ishemijsku ataku, cerebrovaskularni incident, cerebrovaskularni poremećaj, ishemijski moždani udar, karotidnu arteriosklerozu, stenozu karotidne arterije, hemiparezu, lakunarni infarkt, lakunarni moždani udar, trombotični cerebralni infarkt, vaskularnu encefalopatiju, cerebelarni infarkt, cerebralni infarkt i cerebralnu ishemiju

^c Uključuje grizenje jezika

^d Uključuje anginu pectoris, nestabilnu anginu, infarkt miokarda, akutni infarkt miokarda, okluziju koronarne arterije, stenozu koronarne arterije, akutni koronarni sindrom, arteriosklerozu koronarne arterije, odstupanja u nalazima testa srčanog opterećenja, povišene vrijednosti troponina, ishemiju miokarda

^e Vidjeti dio 4.4

^f Vidjeti „Kožni osip” u odlomku „Opis odabranih nuspojava”

^g Uključuje prijelom rebra, prijelom lumbalnog kralješka, kompresijski prijelom kralježnice, prijelom kralježnice, prijelom stopala, prijelom kuka, prijelom ramene kosti, prijelom torakalnog kralješka, prijelom gornjeg ekstremiteta, prijelom križne kosti, prijelom šake, prijelom preponske kosti, prijelom acetabula, prijelom gležnja, kompresijski prijelom, prijelom rebrene hrskavice, prijelom ličnih kostiju, prijelom donjeg ekstremiteta, osteoporotski prijelom, prijelom zapešća, avulzijski prijelom, prijelom lisne kosti, prijelom trtične kosti, prijelom zdjelice, prijelom palčane kosti, prijelom prsne kosti, stresni prijelom, traumatski prijelom, prijelom vratnog kralješka, prijelom vrata bedrene kosti, prijelom goljenične kosti. Vidjeti u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Kožni osip

Kožni osip povezan s primjenom apalutamida najčešće se opisivao kao makularni ili makulo-papularni. Kožni osip uključivao je osip, makulopapularni osip, generalizirani osip, urtikariju, pruritički osip, makularni osip, konjunktivitis, multiformni eritem, papularni osip, ljuštenje kože, genitalni osip, eritemski osip, stomatitis, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, ulceraciju u ustima, pustularni osip, mjehure na koži, papule, pemfigoid, eroziju kože, dermatitis i vezikularni osip. Kožni je osip kao nuspojava prijavljen u 26% bolesnika liječenih apalutamidom. Kožni osipi 3. stupnja (definirani kao osipi koji su zahvatili > 30% tjelesne površine) prijavljeni su u 6% bolesnika liječenih apalutamidom.

Medijan vremena do nastupa kožnog osipa iznosio je 83 dana. Osip se povukao u 78% bolesnika, a medijan vremena do povlačenja iznosio je 78 dana. Lijekovi koji su se koristili uključivali su topikalne kortikosteroide, oralne antihistaminike te u 19% bolesnika sistemske kortikosteroide. Među bolesnicima s kožnim osipom, primjena lijeka privremeno je prekinuta u 28% bolesnika, a doza je smanjena u 14% bolesnika (vidjeti dio 4.2). Kožni osip ponovno se pojavio u približno 59% bolesnika kojima je bila privremeno prekinuta primjena lijeka. Kožni osip doveo je do trajne obustave liječenja apalutamidom u 7% bolesnika s kožnim osipom.

Padovi i prijelomi

U ispitivanju ARN-509-003 prijelom je prijavljen u 11,7% bolesnika liječenih apalutamidom i 6,5% onih koji su primali placebo. U obje je liječene skupine polovica bolesnika doživjela pad unutar 7 dana prije događaja prijeloma. Padovi su prijavljeni u 15,6% bolesnika liječenih apalutamidom naspram 9,0% onih koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Ishemijska bolest srca i ishemijski cerebrovaskularni poremećaji

U randomiziranom ispitivanju provedenom u bolesnika s nmCRPC-om (SPARTAN) ishemijska bolest srca javila se u 4% bolesnika liječenih apalutamidom i 3% onih koji su primali placebo. U randomiziranom ispitivanju provedenom u bolesnika s mHSPC-om (TITAN) ishemijska bolest srca javila se u 4% bolesnika liječenih apalutamidom i 2% onih koji su primali placebo. U ispitivanjima SPARTAN i TITAN od ishemijske bolesti srca umrlo je 6 bolesnika (0,5%) liječenih apalutamidom i 2 bolesnika (0,2%) koja su primala placebo (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju SPARTAN, uz medijan izloženosti od 32,9 mjeseci za apalutamid i 11,5 mjeseci za placebo, ishemijski cerebrovaskularni poremećaji javili su se u 4% bolesnika liječenih apalutamidom i 1% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti iznad). U ispitivanju TITAN ishemijski cerebrovaskularni poremećaji javili su se kod sličnog udjela bolesnika u skupini liječenoj apalutamidom (1,5%) i onoj koja je primala placebo (1,5%). U ispitivanjima SPARTAN i TITAN od ishemijskih cerebrovaskularnih poremećaja umrla su 2 bolesnika (0,2%) liječena apalutamidom te niti jedan bolesnik koji je primao placebo (vidjeti dio 4.4).

Hipotireoza

Temeljem vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču (engl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH), koje su se određivale svaka 4 mjeseca, hipotireoza je prijavljena u 8% bolesnika liječenih apalutamidom i 2% onih koji su primali placebo. Nije bilo događaja 3. ni 4. stupnja. Među bolesnicima koji su već primali nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače, hipotireoza se javila u 30% bolesnika u skupini liječenoj apalutamidom i 3% onih u skupini koja je primala placebo. Među bolesnicima koji nisu primali nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače, hipotireoza se javila u 7% bolesnika liječenih apalutamidom i 2% onih koji su primali placebo. Kada je to klinički indicirano, treba uvesti nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače ili prilagoditi njihovu dozu (vidjeti dio 4.5).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema poznatog specifičnog protulijeka za predoziranje apalutamidom. U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti primjenu lijeka Erleada te uvesti opće potporne mjere dok se klinička toksičnost ne smanji ili povuče. Još nisu opažene nuspojave u slučaju predoziranja, ali očekuje se da bi bile slične nuspojavama navedenima u dijelu 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija, anti-androgeni; ATK oznaka: L02BB05

Mehanizam djelovanja

Apalutamid je selektivan inhibitor androgenih receptora za peroralnu primjenu, koji se vezuje izravno za domenu androgenog receptora koja vezuje ligand. Apalutamid sprječava translokaciju androgenih receptora u jezgru, inhibira vezivanje DNA, ometa transkripciju posredovanu androgenim receptorima, a ne djeluje kao agonist androgenih receptora. Liječenje apalutamidom smanjuje proliferaciju tumorskih stanica i pojačava apoptozu te tako ostvaruje snažno protumorsko djelovanje. Aktivnost glavnog metabolita, N-dezmetil apalutamida, iznosila je trećinu aktivnosti apalutamida *in vitro*.

Sniženje razine prostata specifičnog antigena (PSA)

Apalutamid u dozi od 240 mg dnevno u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (ADT) u bolesnika s metastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate (engl. *Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, mHSPC) (u ispitivanju TITAN) snizio je PSA na nemjerljive razine (< 0,2 ng/ml) u bilo kojem trenutku u 68% bolesnika u usporedbi s 32% bolesnika koji su uzimali samo ADT. Medijan vremena do nemjerljivog PSA iznosio je 1,9 mjeseci za bolesnike koji su primali apalutamid u kombinaciji s ADT-om. Apalutamid u kombinaciji s ADT-om je doveo do $\geq 50\%$ -tnog sniženja razine PSA u bilo kojem trenutku u odnosu na početnu vrijednost u 90% bolesnika u usporedbi s 55% bolesnika koji su uzimali samo ADT.

Apalutamid u dozi od 240 mg dnevno u kombinaciji s ADT-om u bolesnika s nemetastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. *Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*, nmCRPC) (u ispitivanju SPARTAN) snizio je PSA na nemjerljive razine (< 0,2 ng/ml) u bilo kojem trenutku u 38% bolesnika u usporedbi s niti jednim bolesnikom (0%) koji je uzimao samo ADT. Medijan vremena do nemjerljivog PSA iznosio je 2,8 mjeseci za bolesnike koji su primali apalutamid u kombinaciji s ADT-om. Apalutamid u kombinaciji s ADT-om doveo je do $\geq 50\%$ -tnog sniženja razine PSA u bilo kojem trenutku u odnosu na početnu vrijednost u 90% bolesnika u usporedbi s 2,2% bolesnika koji su uzimali samo ADT.

Elektrofiziologija srca

Učinak apalutamida u dozi od 240 mg jedanput na dan na QTc interval ocjenjivao se u otvorenom, nekontroliranom, multicentričnom, ispitivanju s jednom skupinom, u kojem se posebno ispitivao učinak na QT interval, a provedeno je u 45 bolesnika s CRPC-om. U stanju dinamičke ravnoteže, najveća srednja vrijednost promjene QTcF intervala u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 12,4 ms (2-strani gornji 90%-tni CI: 16,0 ms). Analiza odnosa između izloženosti lijeku i QT intervala ukazala je na produljenje QTcF intervala ovisno o koncentraciji apalutamida i njegova aktivnog metabolita.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost apalutamida utvrđene su u dvama randomiziranim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3: ispitivanju ARN-509-003 (nmCRPC) i ispitivanju 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: metastatski hormonski osjetljiv rak prostate (mHSPC)

TITAN je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multinacionalno, multicentrično kliničko ispitivanje u kojem su 1052 bolesnika s mHSPC-om bila randomizirana (1:1) za primanje apalutamida u peroralnoj dozi od 240 mg jedanput na dan (N = 525) ili placeba jedanput

na dan (N = 527). Svi su bolesnici morali imati najmanje jednu metastazu na kosti potvrđenu pretragom s tehnecijem 99m. Bolesnici su bili isključeni ako je mjesto metastaza bilo ograničeno na limfne čvorove ili unutarnje organe (npr. jetru ili pluća). Svi bolesnici u ispitivanju TITAN istodobno su primali analog GnRH-a ili su prethodno bili podvrgnuti obostranoj orhidektomiji. Približno 11% bolesnika prethodno je bilo liječeno docetakselom (maksimalno 6 ciklusa, uz posljednju dozu primijenjenu ≤ 2 mjeseca prije randomizacije te održan odgovor prije randomizacije). Isključni kriteriji uključivali su poznate moždane metastaze; prethodno liječenje nekim drugim antiandrogenima nove generacije (npr. enzalutamidom), inhibitorima CYP17 (npr. abirateronacetatom), imunoterapijom (npr. sipuleucelom-T), radiofarmaceuticima ili nekim drugim terapijama za rak prostate; napadaj ili stanje koje može biti predispozicija za napadaj u anamnezi. Bolesnici su bili stratificirani prema Gleasonovu zbroju pri dijagnozi, prethodnoj primjeni docetaksela i geografskoj regiji. U ispitivanju su mogli sudjelovati i bolesnici s mHSPC-om velikog volumena i oni s mHSPC-om malog volumena. Bolest velikog volumena bila je definirana ili kao visceralna mezastaza i najmanje 1 lezija na kosti ili najmanje 4 lezije na kosti s najmanje 1 lezijom kosti izvan kralježnice ili zdjelice. Bolest malog volumena bila je definirana kao prisutnost lezije ili lezija na kosti bez zadovoljanja definiranih kriterija za bolest velikog volumena.

Sljedeće demografske značajke bolesnika i početne značajke bolesti bile su uravnotežene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 68 godina (raspon: 43 - 94), a 23% bolesnika imalo je 75 ili više godina. Rasna raspodjela bila je sljedeća: 68% bijelaca, 22% Azijaca i 2% crnaca. Šezdeset i tri posto (63%) ispitanika imalo je bolest velikog volumena, a njih 37% bolest malog volumena. Šesnaest posto (16%) bolesnika prethodno je bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu, radioterapiji prostate ili obama terapijskim postupcima. Većina ispitanika imala je Gleasonov zbroj 7 ili više (92%). Šezdeset i osam posto (68%) bolesnika prethodno je primalo antiandrogene prve generacije za liječenje nemetastatske bolesti. Iako kriteriji za rezistenciju na kastraciju nisu određeni na početku, 94% bolesnika pokazalo je smanjenje vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) od početka terapije deprivacije androgena (ADT) do prve doze apalutamida ili placeba. Svi osim jednog bolesnika u skupini koja je primala placebo imali su funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status 0 ili 1 pri uključivanju u ispitivanje. Među bolesnicima koji su prekinuli ispitivanu terapiju (N = 271 za placebo i N = 170 za lijek Erleada) najčešći razlog za prekid liječenja u obje skupine bila je progresija bolesti. Udio bolesnika koji su naknadno primili neku drugu terapiju za rak bio je veći među onima koji su primali placebo (73%) nego među onima liječenima lijekom Erleada (54%).

U ovom su ispitivanju glavne mjere ishoda za djelotvornost bile ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i preživljenje bez radiografske progresije bolesti (engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS). Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja TITAN sažeto su prikazani u Tablici 2 te na Slikama 1 i 2.

Tablica 2: Sažetak rezultata za djelotvornost – populacija s mHSPC-om predviđena za liječenje (TITAN)

Mjera ishoda	Erleada N=525	Placebo N=527
Ukupno preživljenje u primarnoj analizi^a		
Smrtni slučajevi (%)	83 (16%)	117 (22%)
Medijan, mjeseci (95% CI)	NP (NP; NP)	NP (NP; NP)
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
p-vrijednost ^c	0,0053	
Ukupno preživljenje u analizi ažuriranih podataka^d		
Smrtni slučajevi (%)	170 (32%)	235 (45%)
Medijan, mjeseci (95% CI)	NP (NP; NP)	52 (42; NP)
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
p-vrijednost ^{c,e}	< 0,0001	
Preživljenje bez radiografske progresije bolesti		
Progresija bolesti ili smrt (%)	134 (26%)	231 (44%)
Medijan, mjeseci (95% CI)	NP (NP; NP)	22,08 (18,46; 32,92)
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	

p-vrijednost ^c	< 0,0001	
---------------------------	----------	--

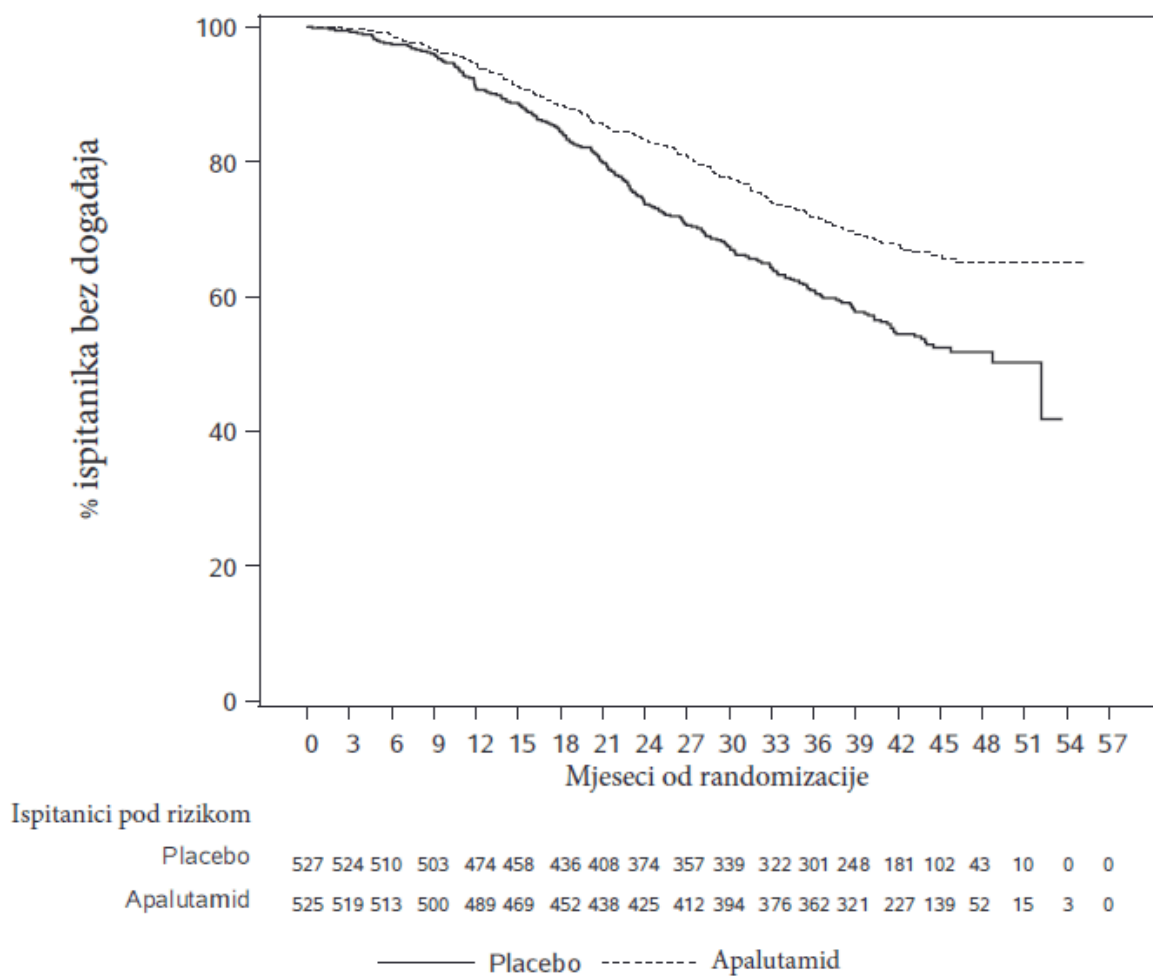
- ^a Podaci se temelje na unaprijed specificiranoj interim analizi uz medijan praćenja od 22 mjeseca.
- ^b Omjer hazarda proizlazi iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda < 1 govori u prilog aktivnom liječenju.
- ^c p-vrijednost proizlazi iz log-rang testa stratificiranog prema Gleasonovu zbroju pri dijagnozi (≤ 7 naspram > 7), regiji (Sjeverna Amerika/EU u odnosu na druge zemlje) i prethodnoj primjeni docetaksela (da ili ne).
- ^d Medijan praćenja od 44 mjeseca.
- ^e Ova je p-vrijednost nominalna, umjesto da se koristi za formalno statističko testiranje.
- NP=ne može se procijeniti

U primarnoj je analizi u bolesnika randomiziranih za primanje lijeka Erleada utvrđeno statistički značajno poboljšanje OS-a i rPFS-a u odnosu na one randomizirane za primanje placeba. U sklopu završne analize podataka iz ispitivanja provedena je analiza ažuriranih podataka za OS nakon što je opaženo 405 smrtnih slučajeva, uz medijan praćenja od 44 mjeseca. Rezultati te analize ažuriranih podataka bili su u skladu s onima iz unaprijed specificirane interim analize. Zabilježeno je poboljšanje OS-a iako je 39% bolesnika iz skupine koja je primala placebo prešlo na liječenje lijekom Erleada, uz medijan trajanja liječenja od 15 mjeseci pri prelasku na lijek Erleada.

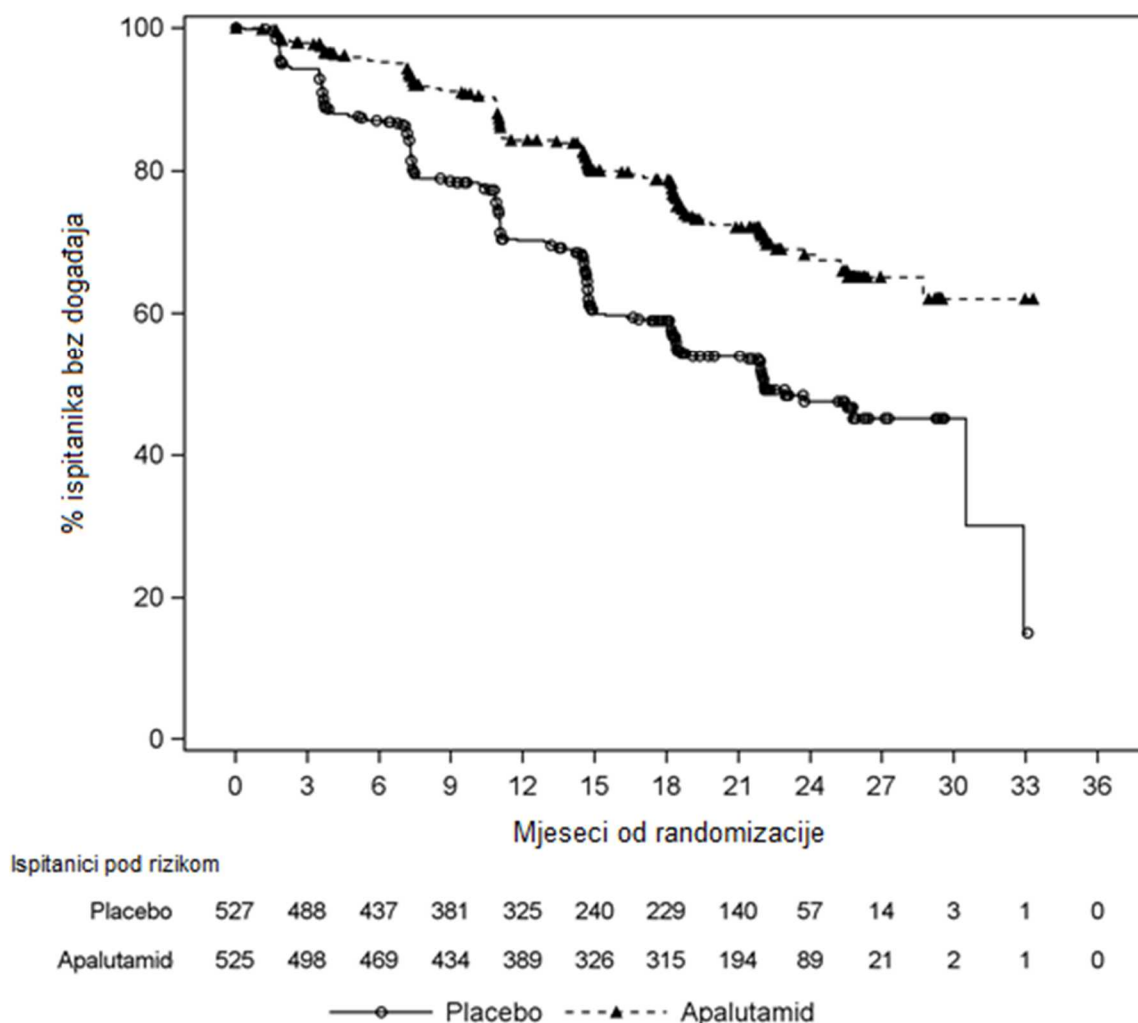
Dosljedna poboljšanja rPFS-a opažena su u svim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine prema volumenu bolesti (velik ili malen), metastatskom statusu pri dijagnozi (M0 ili M1), prethodnoj primjeni docetaksela (da ili ne), dobi (< 65 , ≥ 65 ili ≥ 75 godina), početnoj vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) iznad medijana (da ili ne) i broju koštanih lezija (≤ 10 ili > 10).

Dosljedna poboljšanja OS-a opažena su u svim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine prema volumenu bolesti (velik ili malen), metastatskom statusu pri dijagnozi (M0 ili M1) te Gleasonovu zbroju pri dijagnozi (≤ 7 ili > 7).

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (OS) u analizi ažuriranih podataka; populacija s mHSPC-om predviđena za liječenje (TITAN)



Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez radiografske progresije bolesti (rPFS); populacija s mHSPC-om predviđena za liječenje (TITAN)



Liječenje lijekom Erleada statistički je značajno odgodilo uvođenje citotoksične kemoterapije (HR = 0,391; CI = 0,274; 0,558; $p < 0,0001$), što je dovelo do smanjenja rizika za 61% u ispitanika koji su primali aktivno liječenje u odnosu na one koji su primali placebo.

SPARTAN: nemetastatski rak prostate rezistentan na kastraciju (nmCRPC)

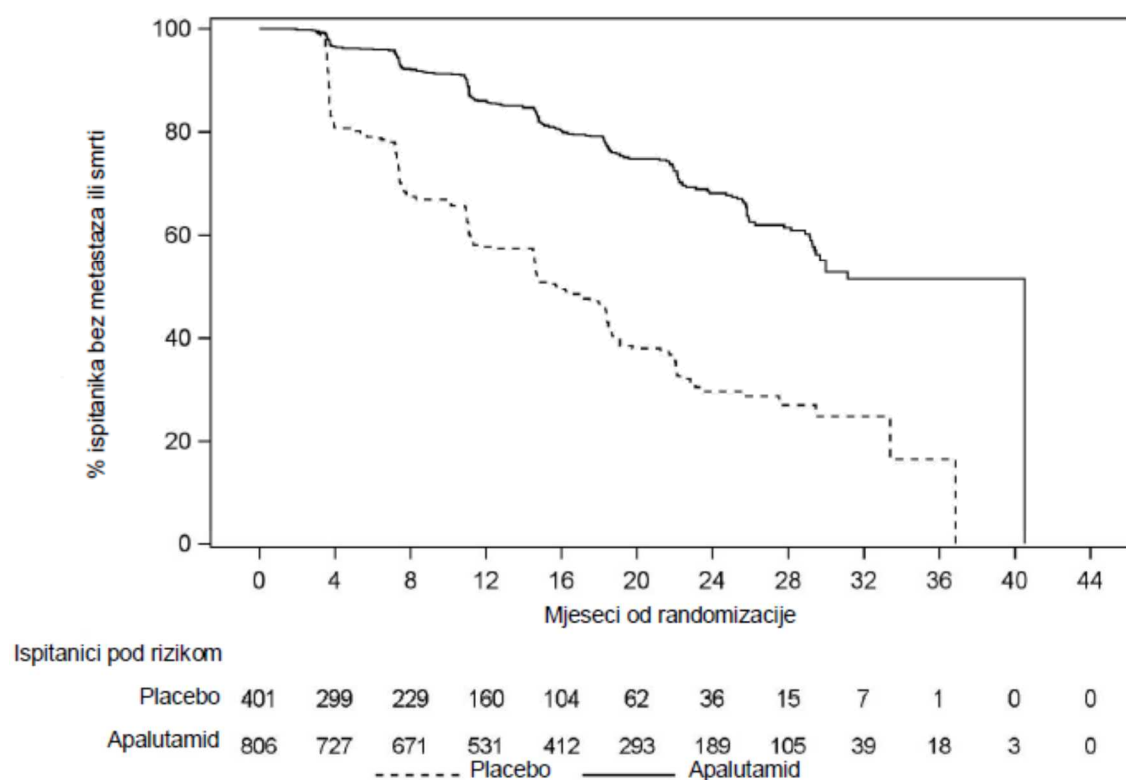
Ukupno je 1207 ispitanika s NM-CRPC-om bilo randomizirano u omjeru 2:1 za primanje peroralne doze apalutamida od 240 mg jedanput na dan u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (ADT) (farmakološka kastracija ili prethodna kirurška kastracija) ili placebo u kombinaciji s ADT-om u multicentričnom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju (ispitivanje ARN-509-003). Uključeni ispitanici imali su vrijeme do udvostručenja vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) ≤ 10 mjeseci, te se smatralo da imaju visok rizik za neminovan razvoj metastatske bolesti i smrt zbog raka prostate. Svi ispitanici koji nisu bili podvrgnuti kirurškoj kastraciji kontinuirano su primali ADT tijekom cijelog ispitivanja. Rezultati za PSA bili su zaslijepljeni i nisu se koristili za obustavu liječenja. Ispitanici randomizirani u bilo koju od navedenih skupina trebali su nastaviti liječenje do progresije bolesti definirane slijepom centralnom ocjenom snimaka (engl. *blinded central imaging review*, BICR), uvođenja nove terapije, pojave neprihvatljive toksičnosti ili povlačenja iz ispitivanja.

Sljedeće demografske značajke bolesnika i početne značajke bolesti bile su uravnotežene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 74 godine (raspon: 48 – 97), a 26% ispitanika imalo je 80 ili više godina. Rasna raspodjela bila je sljedeća: 66% bijelaca, 5,6% crnaca, 12% Azijaca i 0,2% ostalih. Sedamdeset i sedam posto (77%) ispitanika u obje liječene skupine prethodno je bilo

podvrgnuto kirurškom zahvatu ili radioterapiji prostate. Većina ispitanika imala je Gleasonov zbroj 7 ili više (81%). Petnaest posto (15%) ispitanika imalo je zdjelne limfne čvorove veličine < 2 cm pri uključivanju u ispitivanje. Sedamdeset i tri posto (73%) ispitanika prethodno se liječilo antiandrogenom prve generacije; 69% ispitanika primalo je bikalutamid, a 10% njih flutamid. Svi su uključeni ispitanici imali potvrđenu nemetastatsku bolest (potvrđeno slijepom centralnom ocjenom snimaka) te funkcionalni ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) status 0 ili 1 pri uključivanju u ispitivanje.

Preživljenje bez metastaza (engl. *metastasis-free survival*, MFS) bilo je primarna mjera ishoda, koja se definirala kao vrijeme od randomizacije do prvog dokaza udaljene metastaze u koštanoj ili mekom tkivu potvrđene slijepom centralnom ocjenom snimaka ili do smrti, što god je nastupilo prije. Liječenje lijekom Erleada značajno je produljilo MFS. Erleada je smanjila relativan rizik od udaljenih metastaza ili smrti za 70% u odnosu na placebo (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Medijan MFS-a uz lijek Erleada iznosio je 41 mjesec, a uz placebo 16 mjeseci (vidjeti Sliku 3). Dosljedno poboljšanje MFS uz lijek Erleada bio je zapažen za sve unaprijed određene podskupine, uključujući dob, rasu, regiju svijeta, nodalni status, prethodni broj hormonskih terapija, početni PSA, vrijeme udvostručavanja PSA, početni ECOG status i upotrebu lijekova koji štede kosti (engl. *bone sparing agents*).

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez metastaza (MFS) u ispitivanju ARN-509-003



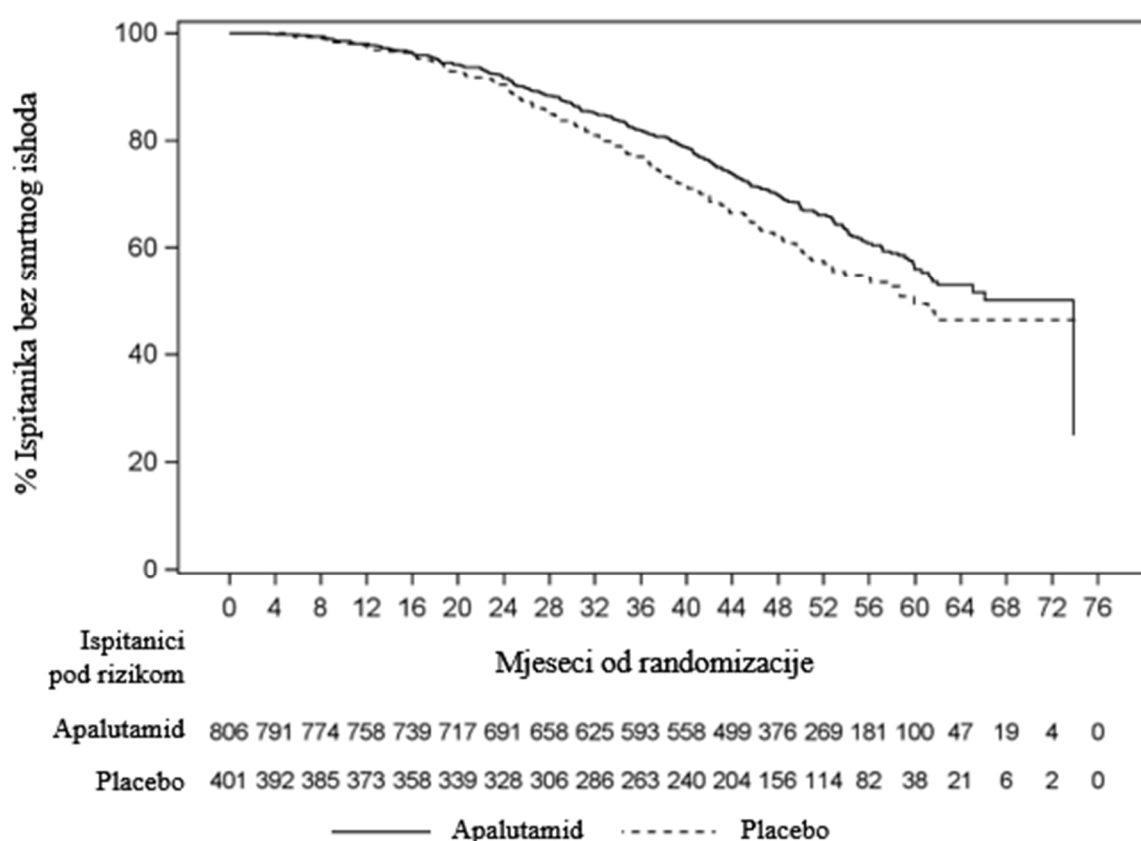
Uzimajući u obzir sve podatke, u usporedbi s ispitanicima koji su primali samo ADT, ispitanici liječeni lijekom Erleada i ADT-om pokazali su značajno poboljšanje sljedećih sekundarnih mjera ishoda: vremena do pojave metastaze (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) (HR = 0,30; 95% CI: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$); vremena do simptomatske progresije (HR = 0,57; 95% CI: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$); ukupnog preživljenja (OS) (HR = 0,78; 95% CI: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) i vremena do uvođenja citotoksične kemoterapije (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Vrijeme do simptomatske progresije definiralo se kao vrijeme od randomizacije do razvoja koštanog događaja, pojave boli/simptoma koji zahtijevaju uvođenje nove sistemske protutumorske terapije ili

lokoregionalne progresije tumora koja iziskuje zračenje/kirurški zahvat. Dok je ukupni broj događaja bio mali, razlika između dvije skupine je bila dovoljno velika za dostizanje statističkog značaja. Liječenje lijekom Erleada smanjilo je rizik od simptomatske progresije za 43% u odnosu na placebo (HR = 0,567; 95% CI: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Medijan vremena do simptomatske progresije nije dostignut ni u jednoj liječenoj skupini.

Nakon medijana praćenja od 52,0 mjeseci rezultati su pokazali da liječenje lijekom Erleada značajno smanjuje rizik od smrti za 22% u odnosu na placebo (HR = 0,784; 95% CI: 0,643; 0,956; dvostrana p -vrijednost = 0,0161). Medijan OS-a iznosio je 73,9 mjeseci u skupini liječenoj lijekom Erleada, odnosno 59,9 mjeseci u skupini koja je primala placebo. Premašena je unaprijed definirana granična vrijednost alfa ($p \leq 0,046$) i dostignut statistički značaj. To je poboljšanje bilo vidljivo iako je 19% bolesnika iz skupine koja je primala placebo primilo lijek Erleada kao sljedeću terapiju.

Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (OS) u završnoj analizi u ispitivanju ARN-509-003



Liječenje lijekom Erleada značajno je smanjilo rizik od uvođenja citotoksične kemoterapije za 37% u odnosu na placebo (HR = 0,629; 95% CI: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$), što pokazuje statistički značajno poboljšanje kod liječenja lijekom Erleada u odnosu na placebo. Medijan vremena do uvođenja citotoksične kemoterapije nije dostignut ni u jednoj liječenoj skupini.

PFS-2, koji se definirao kao vrijeme do smrti ili progresije bolesti zbog progresije PSA, radiografske ili simptomatske progresije tijekom ili nakon prve sljedeće terapije bio je dulji u ispitanika liječenih lijekom Erleada nego u onih koji su primali placebo. Rezultati su pokazali smanjenje rizika od PFS-2 za 44% uz lijek Erleada u odnosu na placebo (HR = 0,565; 95% CI: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Dodavanje lijeka Erleada ADT-u nije imalo štetnih učinaka na ukupnu kvalitetu života vezanu uz zdravlje, a u analizi ukupnog rezultata i podrezultata upitnika za funkcionalnu ocjenu terapije za rak prostate (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P) opažena je mala, no

klinički nevažna razlika u korist lijeka Erleada s obzirom na promjenu tih rezultata od početka ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Erleada u svim podskupinama pedijatrijske populacije za indicaciju uznapredovalog raka prostate. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon ponovljene primjene jedanput na dan, izloženost apalutamidu ($C_{\max}$ i područje ispod krivulje koncentracije [engl. *area under the concentration curve*, AUC]) povećala se proporcionalno dozi u rasponu doza od 30 do 480 mg. Nakon primjene doze od 240 mg jedanput na dan, stanje dinamičke ravnoteže apalutamida postignuto je nakon 4 tjedna, uz srednju vrijednost omjera akumulacije koja je bila približno 5 puta veća nego kod primjene samo jedne doze. Srednja vrijednost (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV] %) $C_{\max}$ i AUC-a apalutamida u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 6 µg/ml (28%) odnosno 100 µg.h/ml (32%). Dnevne fluktuacije plazmatskih koncentracija apalutamida bile su niske, uz srednju vrijednost omjera vršnih i najnižih koncentracija od 1,63. Kod ponovljene primjene opaženo je povećanje prividnog klirensa (CL/F), vjerojatno zbog indukcije metabolizma samog apalutamida.

Srednja vrijednost (CV%) $C_{\max}$ i AUC-a glavnog aktivnog metabolita, N-dezmetil apalutamida, u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 5,9 µg/ml (18%) odnosno 124 µg.h/ml (19%). N-dezmetil apalutamid karakterizira stabilan profil koncentracije kroz vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže, uz srednju vrijednost omjera vršnih i najnižih koncentracija od 1,27. Srednja vrijednost (CV%) omjera AUC-a metabolita i ishodišnog spoja za N-dezmetil apalutamid nakon ponovljene primjene iznosila je približno 1,3 (21%). S obzirom na sistemsku izloženost, relativnu potentnost i farmakokinetička svojstva, N-dezmetil apalutamid vjerojatno pridonosi kliničkoj aktivnosti apalutamida.

Apsorpcija

Medijan vremena do postizanja vršnih plazmatskih koncentracija ($t_{\max}$) nakon peroralne primjene iznosio je 2 sata (raspon: 1 – 5 sati). Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti nakon peroralne primjene iznosi približno 100%, što ukazuje na potpunu apsorpciju apalutamida nakon peroralne primjene.

Primjena apalutamida zdravim ispitanicima natašte i uz obrok s visokim udjelom masti nije dovela do klinički značajnih promjena vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a. Medijan vremena do postizanja $t_{\max}$ produljio se za približno 2 sata kod primjene s hranom (vidjeti dio 4.2).

Budući da se apalutamid ne ionizira pri relevantnim fiziološkim pH vrijednostima, ne očekuje se da će lijekovi koji smanjuju količinu kiseline (npr. inhibitori protonske pumpe, antagonisti H_2 -receptora, antacidi) utjecati na topljivost i bioraspoloživost apalutamida.

In vitro su apalutamid i njegov N-dezmetil metabolit supstrati P-gp-a. Budući da se apalutamid potpuno apsorbira nakon peroralne primjene, P-gp ne ograničava apsorpciju apalutamida pa se ne očekuje da će inhibicija ili indukcija P-gp-a utjecati na bioraspoloživost apalutamida.

Distribucija

Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije apalutamida u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 276 l. Volumen distribucije apalutamida veći je od volumena ukupne količine vode u tijelu, što ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju.

Neovisno o koncentraciji, 96% apalutamida i 95% N-dezmetil apalutamida vezuje se za proteine u plazmi, i to uglavnom za serumski albumin.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene jedne doze ^{14}C -označenog apalutamida od 240 mg, glavninu ^{14}C -radioaktivnosti u plazmi činili su apalutamid, aktivni metabolit N-dezmetil apalutamid i neaktivni metabolit (derivat karboksilne kiseline), koji su predstavljali 45%, 44% odnosno 3% ukupnog ^{14}C -AUC-a.

Metabolizam je glavni put eliminacije apalutamida. Metabolizira se prvenstveno djelovanjem CYP2C8 i CYP3A4 do N-dezmetil apalutamida. Apalutamid i N-dezmetil apalutamid dodatno se metaboliziraju djelovanjem karboksilesteraze do neaktivnog metabolita – derivata karboksilne kiseline. Procjenjuje se da doprinos CYP2C8 i CYP3A4 metabolizmu apalutamida nakon primjene jedne doze iznosi 58% odnosno 13%, no očekuje se da će se razina tog doprinosa promijeniti u stanju dinamičke ravnoteže zbog indukcije CYP3A4 apalutamidom nakon višekratne primjene.

Eliminacija

Apalutamid, prvenstveno u obliku metabolita, prvenstveno se izlučuje kroz mokraću. Nakon jednokratne peroralne primjene radioaktivno označenog apalutamida, 89% radioaktivnosti pronađeno je do 70 dana nakon primjene: 65% pronađeno je u mokraći (1,2% doze u obliku neizmijenjenog apalutamida i 2,7% u obliku N-dezmetil apalutamida), dok je 24% pronađeno u fecesu (1,5% doze u obliku neizmijenjenog apalutamida i 2% u obliku N-dezmetil apalutamida).

Prividni klirens peroralno primijenjenog apalutamida (CL/F) iznosi 1,3 l/h nakon primjene jedne doze te se povećava do 2,0 l/h u stanju dinamičke ravnoteže uz primjenu jedanput na dan. Srednja vrijednost efektivnog poluvijeka apalutamida u bolesnika iznosi približno 3 dana u stanju dinamičke ravnoteže.

In vitro podaci ukazuju na to da apalutamid i njegov N-dezmetil metabolit nisu supstrati prijenosnika BCRP, OATP1B1 ni OATP1B3.

Posebne populacije

Učinci oštećenja bubrežne funkcije, oštećenja jetrene funkcije, dobi, rase i drugih ekstrinzičnih faktora na farmakokinetiku apalutamida sažeto su opisani u nastavku.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije provedeno posebno ispitivanje učinaka oštećenja bubrežne funkcije na apalutamid. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi utemeljenoj na podacima iz kliničkih ispitivanja provedenih u ispitanika s rakom prostate rezistentnim na kastraciju (CRPC) i zdravih ispitanika, nije opažena značajna razlika u sistemske izloženosti apalutamidu između ispitanika s otprije postojećim blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] između 30 i 89 ml/min/1,73 m²; N=585) i onih koji su na početku ispitivanja imali normalnu bubrežnu funkciju (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²; N=372). Mogući učinci teškog oštećenja bubrežne funkcije ili bubrežne bolesti u terminalnoj fazi (eGFR $\leq$ 29 ml/min/1,73²) nisu utvrđeni jer nema dovoljno podataka.

Oštećenje funkcije jetre

U posebnom ispitivanju učinaka oštećenja jetrene funkcije uspoređivala se sistemska izloženost apalutamidu i N-dezmetil apalutamidu u ispitanika koji su na početku ispitivanja imali blago (N=8, Child-Pugh stadij A, srednja vrijednost rezultata = 5,3) ili umjereno oštećenje jetrene funkcije (N=8, Child-Pugh stadij B, srednja vrijednost rezultata = 7,6) u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom (N=8). Nakon primjene jedne peroralne doze apalutamida od 240 mg, geometrijska srednja vrijednost omjera (engl. *geometric mean ratio*, GMR) za AUC i C_{max} apalutamida u ispitanika s blagim oštećenjem iznosila je 95% odnosno 102%, dok je u ispitanika s

umjerenim oštećenjem iznosila 113% odnosno 104% u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. Nisu dostupni klinički ni farmakokinetički podaci o primjeni apalutamida u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C).

Etnička pripadnost i rasa

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici apalutamida između bijelaca (europci, Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci; N=761), crnaca (crnci afričkog porijekla ili Afroamerikanci; N=71), Azijaca (izuzevši Japanace; N=58) i Japanaca (N=58).

Dob

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da dob (raspon: 18 - 94 godine) nema klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku apalutamida.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Apalutamid se nije pokazao genotoksičnim u standardnom nizu testova *in vitro* i *in vivo*. Apalutamid nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju u mužjaka transgeničnih miševa (Tg.rasH2) pri dozama do 30 mg/kg na dan, što je 1,2 i 0,5 puta vrijednosti kliničke izloženosti (AUC) za apalutamid odnosno N-dezmetil apalutamid pri klinički preporučenoj dozi od 240 mg/dan.

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti u mužjaka Sprague-Dawley štakora, apalutamid je bio primijenjen oralnom gavažom u dozama od 5, 15 i 50 mg/kg/dan (0,2; 0,7 odnosno 2,5 puta AUC u bolesnika (izloženost u ljudi pri preporučenoj dozi od 240 mg)). Zabilježeni su neoplastični nalazi uključujući povećanu incidenciju adenoma i karcinoma Leydigovih stanica testisa pri dozama većim od ili jednakima 5 mg/kg/dan, adenokarcinoma i fibroadenoma dojki pri 15 mg/kg/dan ili 50 mg/kg/dan, te adenoma folikularnih stanica štitnjače pri 50 mg/kg/dan. Za ove nalaze smatra se da su specifični za štakore te su stoga od ograničenog značaja za ljude.

Prema nalazima ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, koji su bili u skladu s farmakološkom aktivnošću apalutamida, liječenje apalutamidom vjerojatno će smanjiti plodnost muškaraca. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenima na mužjacima štakora i pasa opažene su atrofija, aspermija/hipospermija, degeneracija i/ili hiperplazija ili hipertrofija u reproduktivnom sustavu pri dozama kojima su postignute razine izloženosti približno jednake onima koje se postižu u ljudi na temelju AUC-a.

U ispitivanju plodnosti provedenom na mužjacima štakora opaženo je smanjenje koncentracije i pokretljivosti spermija te stopa kopulacije i plodnosti (nakon parenja sa ženkama kojima nije primijenjen lijek), kao i smanjena težina sekundarnih spolnih žlijezda i epididimisa, nakon 4 tjedna primjene doza kojima su postignute razine izloženosti približno jednake onima koje se postižu u ljudi na temelju AUC-a. Učinci na mužjake štakora povukli su se 8 tjedana nakon posljednje doze apalutamida.

U preliminarnom ispitivanju embriofetalne razvojne toksičnosti u štakora, apalutamid je uzrokovao razvojnu toksičnost kada se primjenjivao u peroralnim dozama od 25, 50 ili 100 mg/kg/dan tijekom razdoblja organogeneze (6.-20. dan gestacije). Te su doze rezultirale sistemskom izloženosti približno 2, 4 odnosno 6 puta većom od izloženosti u ljudi pri dozi od 240 mg/dan, na temelju AUC. Nalazi su uključivali neskotne ženke pri dozi od 100 mg/kg/dan i embriofetalnu smrtnost (resorpcije) pri dozama $\geq$ 50 mg/kg/dan, smanjenu fetalnu anogenitalnu udaljenost i deformiranu hipofizu (više okruglog oblika) pri dozi od $\geq$ 25 mg/kg/dan. Varijacije skeleta (neokoštavanje falangi, prekomjerna kratka torakolumbalna rebra i/ili abnormalnosti hioida) također su zabilježene pri dozama $\geq$ 25 mg/kg/dan, bez učinka na srednju vrijednost težine fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena
hipromelozaacetatsukcinat
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična
celuloza, mikrokristalična (silicificirana)

Film ovojnica

željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
makrogol
poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran)
talk
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela, neprozirna boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 120 filmom obloženih tableta i ukupno 6 g silika gela kao sredstva za sušenje.

Blister od PVC-PCTFE folije prekriven protisnom aluminijskom folijom i zatvoren u ovitak siguran za djecu.

- Jedno 28-dnevno pakiranje sadrži 112 filmom obloženih tableta u 4 kartonska ovitka, od kojih svaki sadrži 28 filmom obloženih tableta.
- Jedno 30-dnevno pakiranje sadrži 120 filmom obloženih tableta u 5 kartonskih ovitaka, od kojih svaki sadrži 24 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Erleada 240 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg apalutamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Plavkasto sive do sive ovalne filmom obložene tablete (duljine 21 mm i širine 10 mm), s utisnutom oznakom „E240” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Erleada je indicirana:

- za liječenje nemetastatskog raka prostate rezistentnog na kastraciju (engl. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*, nmCRPC) u odraslih muškaraca u kojih postoji visok rizik od razvoja metastatske bolesti (vidjeti dio 5.1)
- za liječenje odraslih muškaraca s metastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate (engl. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT) (vidjeti dio 5.1)

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje apalutamidom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju raka prostate.

Doziranje

Preporučena doza je 240 mg (jedna tableta od 240 mg), a uzima se peroralno u jednoj dnevnoj dozi.

U bolesnika koji nisu podvrgnuti kirurškoj kastraciji potrebno je tijekom liječenja nastaviti farmakološku kastraciju analogom hormona koji oslobađa gonadotropin (engl. *gonadotropin releasing hormone analogue*, GnRHa).

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka, treba je uzeti što je prije moguće istoga dana, a zatim sljedeći dan nastaviti liječenje prema uobičajenom rasporedu. Bolesnik ne smije uzeti dodatnu tabletu da bi nadoknadio propuštenu dozu.

Ako se u bolesnika pojavi toksičnost ≥ 3 . stupnja ili nepodnošljiva nuspojava, umjesto trajne obustave liječenja potrebno je odgoditi doziranje lijeka dok se simptomi ne poboljšaju do ≤ 1 . stupnja ili početne težine, a zatim je potrebno nastaviti liječenje istom ili smanjenom dozom (180 mg ili 120 mg), ako je to opravdano. Za najčešće nuspojave vidjeti dio 4.8.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije jer se apalutamid nije ispitivao u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.2). Ako se liječenje uvede, potrebno je nadzirati bolesnike zbog moguće pojave nuspojava navedenih u dijelu 4.8 i pridržavati se smjernica za smanjivanje doze navedenih u dijelu 4.2 „Doziranje i način primjene”.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika koji na početku liječenja imaju blago ili umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A odnosno B).

Erleada se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije jer nema podataka o primjeni u toj populaciji bolesnika, a apalutamid se prvenstveno eliminira kroz jetru (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene apalutamida u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Peroralna primjena.

Tabletu treba progutati cijelu da bi se osigurala primjena cijele predviđene doze. Tableta se ne smije drobiti ni lomiti. Tableta se može uzeti s hranom ili bez nje.

Uzimanje lijeka Erleada s negaziranim napitkom ili kašastom hranom

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu Erleada se može otopiti u negaziranoj vodi i zatim pomiješati s negaziranim napitkom ili kašastom hranom - sokom od naranče, zelenim čajem, kašicom od jabuke, tekućim jogurtom ili dodatnom vodom - na sljedeći način:

1. Staviti cijelu tabletu lijeka Erleada od 240 mg u čašu. Nemojte drobiti niti lomiti tabletu.
2. Dodati približno 10 ml (2 čajne žličice) negazirane vode kako bi tableta bila potpuno uronjena u vodu.
3. Pričekati 2 minute da se tableta otopi i dispergira, a zatim promiješati mješavinu.
4. Dodati 30 ml (6 čajnih žličica ili 2 velike žlice) negaziranog napitka ili kašaste hrane - soka od naranče, zelenog čaja, kašice od jabuke, tekućeg jogurta ili dodatne vode - i promiješati.
5. Odmah progutati mješavinu.
6. Isprati čašu s dovoljno vode (uliti dovoljno vode) da bi se osigurala primjena cijele doze i odmah je popiti.
7. Lijek pomiješan s napitkom ili hranom ne smije se čuvati za kasniju primjenu.

Primjena putem nazogastrične sonde za hranjenje

Tableta lijeka Erleada od 240 mg može se primijeniti i putem nazogastrične sonde (NG-sonde) za hranjenje promjera 8 Fr (engl. *French*, jedinica veličine/promjera sonde) ili većeg na sljedeći način:

1. Staviti cijelu tabletu lijeka Erleada od 240 mg u tijelo štrcaljke (koristiti štrcaljku volumena od najmanje 20 ml) i uvući 10 ml negazirane vode u štrcaljku.
2. Pričekati 10 minuta i zatim snažno protresti da bi se sadržaj potpuno dispergirao.

3. Odmah primijeniti putem nazogastrične sonde za hranjenje.
4. Ponovno napuniti štrcaljku negaziranom vodom i primijeniti. Ponavljati sve dok u štrcaljki ili sondi za hranjenje više ne bude tragova tablete.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnice ili žene koje bi mogle zatrudnjeti (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Napadaji

Erleada se ne preporučuje u bolesnika koji u anamnezi imaju napadaje ili druge predisponirajuće faktore, uključujući (između ostalog) podležeću ozljedu mozga, nedavni moždani udar (unutar prethodnih godinu dana), primarne tumore na mozgu ili moždane metastaze. Ako se tijekom liječenja lijekom Erleada doživi napadaj, liječenje treba trajno obustaviti. Rizik od napadaja može biti povećan u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji snižavaju prag za napadaje.

U dvama randomiziranim ispitivanjima (SPARTAN i TITAN) napadaji su se javili u 0,6% bolesnika koji su primali apalutamid i 0,2% onih koji su primali placebo. U tim ispitivanjima nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su u anamnezi imali napadaje ili predisponirajuće faktore za napadaje.

Nema kliničkog iskustva s ponovnom primjenom lijeka Erleada u bolesnika koji su doživjeli napadaj.

Padovi i prijelomi

U bolesnika liječenih apalutamidom zabilježeni su padovi i prijelomi (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja lijekom Erleada bolesnike je potrebno procijeniti vezano uz rizik prijeloma i padova, a zatim ih je potrebno nastaviti pratiti i liječiti u skladu s utvrđenim smjernicama za liječenje te je potrebno razmotriti primjenu lijekova koji ciljano djeluju na kosti.

Ishemijska bolest srca i ishemijski cerebrovaskularni poremećaji

U bolesnika liječenih apalutamidom zabilježeni su ishemijska bolest srca i ishemijski cerebrovaskularni poremećaji, uključujući događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Većina je bolesnika imala faktore srčanog rizika/rizika za cerebrovaskularnu ishemijsku bolest. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma ishemijske bolesti srca i ishemijskih cerebrovaskularnih poremećaja te optimizirati zbrinjavanje faktora rizika, kao što su hipertenzija, šećerna bolest ili dislipidemija, u skladu sa standardnim liječenjem.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Budući da je apalutamid snažan induktor enzima, može dovesti do gubitka djelotvornosti mnogih lijekova koji se često koriste (vidjeti dio 4.5). Stoga pri uvođenju liječenja apalutamidom treba procijeniti lijekove u istodobnoj primjeni. U načelu treba izbjegavati primjenu apalutamida istodobno s lijekovima koji su osjetljivi supstrati mnogih metabolizirajućih enzima ili prijenosnika (vidjeti dio 4.5) ako je terapijski učinak tih lijekova vrlo važan za bolesnika, a njihove se doze ne mogu jednostavno prilagoditi na temelju praćenja djelotvornosti ili koncentracija u plazmi.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu apalutamida s varfarinom i antikoagulansima kumarinskog tipa. Ako se Erleada primjenjuje istodobno s antikoagulansom koji se metabolizira putem CYP2C9 (poput varfarina ili acenokumarola), treba dodatno pratiti međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR) (vidjeti dio 4.5).

Nedavna kardiovaskularna bolest

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću u prethodnih 6 mjeseci, uključujući tešku/nestabilnu anginu, infarkt miokarda, simptomatsko kongestivno zatajenje srca, arterijske ili venske tromboembolijske događaje (npr. plućnu emboliju, cerebrovaskularni incident, uključujući tranzitornu ishemijsku ataku) ili klinički značajne ventrikularne aritmije. Stoga nije utvrđena sigurnost apalutamida u tih bolesnika. Ako se Erleada propiše, bolesnike s klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću, potrebno je nadzirati na moguće faktore rizika kao što su hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija ili drugi kardiometabolički poremećaji (vidjeti dio 4.8). Ako je to prikladno, u bolesnika treba provoditi liječenje ovih stanja nakon uvođenja lijeka Erleada, u skladu s utvrđenim smjernicama za liječenje.

Terapija deprivacije androgena može produljiti QT interval

U bolesnika koji u anamnezi imaju produljenje QT intervala ili faktore rizika za produljenje QT intervala te bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5) liječnici moraju prije uvođenja lijeka Erleada ocijeniti omjer koristi i rizika, uključujući mogućnost pojave *torsades de pointes*.

Teške kožne nuspojave

Prijave teških kožnih nuspojava (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR) zabilježenih u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) i Stevens-Johnsonov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu (SJS/TEN), koje mogu biti opasne po život ili imati smrtni ishod, bile su povezane s liječenjem lijekom Erleada (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima koji ukazuju na DRESS ili SJS/TEN. Ako se ti simptomi uoče, potrebno je odmah prestati uzimati lijek Erleada, a bolesnici trebaju potražiti hitnu medicinsku pomoć.

Erleada se nikada ne smije ponovno uvoditi bolesnicima u kojih se razvio DRESS ili SJS/TEN bilo kada tijekom uzimanja lijeka Erleada te je potrebno uzeti u obzir zamjensko liječenje.

Intersticijska bolest pluća (IBP)

U bolesnika liječenih apalutamidom zabilježeni su slučajevi IBP-a, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. U slučaju akutnog nastupa i/ili neobjašnjivog pogoršanja plućnih simptoma, potrebno je privremeno prekinuti liječenje apalutamidom dok traje daljnje ispitivanje ovih simptoma. U slučaju postavljanja dijagnoze IBP-a, potrebno je prekinuti primjenu apalutamida i započeti odgovarajuće liječenje sukladno potrebi (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 240 mg (1 tableta), tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U stanju dinamičke ravnoteže, u eliminaciji apalutamida i nastanku njegova aktivnog metabolita N-dezmetil apalutamida posreduju u sličnoj mjeri i CYP2C8 i CYP3A4. Ne očekuju se klinički značajne promjene ukupne izloženosti tim spojevima zbog interakcija s inhibitorima ili induktorima enzima CYP2C8 ili CYP3A4. Budući da je apalutamid induktor enzima i prijenosnika, može povećati eliminaciju mnogih lijekova koji se često koriste.

Potencijal drugih lijekova da utječu na izloženost apalutamidu

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C8

CYP2C8 igra ulogu u eliminaciji apalutamida i nastanku njegova aktivnog metabolita. U jednom ispitivanju interakcija između lijekova, C_{max} apalutamida smanjio se za 21%, dok se AUC povećao za 68% nakon istodobne primjene jednokratne doze apalutamida od 240 mg i gemfibrozila (snažnog inhibitora CYP2C8). C_{max} aktivnih komponenata (apalutamid plus aktivni metabolit prilagođen za potentnost) smanjio se za 21%, dok se AUC povećao za 45%. Nije potrebna prilagodba početne doze kada se Erleada primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorom CYP2C8 (npr. gemfibrozilom, klopidogetrelom), ali potrebno je razmotriti smanjenje doze lijeka Erleada s obzirom na podnošljivost (vidjeti dio 4.2). Ne očekuje se da će blagi ili umjereni inhibitori CYP2C8 utjecati na izloženost apalutamidu.

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4

CYP3A4 igra ulogu u eliminaciji apalutamida i nastanku njegova aktivnog metabolita. U jednom ispitivanju interakcija između lijekova, C_{max} apalutamida smanjio se za 22%, dok je AUC ostao podjednak nakon istodobne primjene jednokratne doze lijeka Erleada od 240 mg i itakonazola (snažnog inhibitora CYP3A4). C_{max} aktivnih komponenata (apalutamid plus aktivni metabolit prilagođen za potentnost) smanjio se za 22%, dok je AUC ponovno bio podjednak. Nije potrebna prilagodba početne doze kada se Erleada primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorom CYP3A4 (npr. ketokonazolom, ritonavinom, klaritromicinom), ali potrebno je razmotriti smanjenje doze lijeka Erleada s obzirom na podnošljivost (vidjeti dio 4.2). Ne očekuje se da će blagi ili umjereni inhibitori CYP3A4 utjecati na izloženost apalutamidu.

Lijekovi koji induciraju CYP3A4 ili CYP2C8

Učinci induktora CYP3A4 ili CYP2C8 na farmakokinetiku apalutamida nisu se ispitivali *in vivo*. S obzirom na rezultate ispitivanja interakcija između lijekova provedenih sa snažnim inhibitorom CYP3A4 ili snažnim inhibitorom CYP2C8, ne očekuje se da će induktori CYP3A4 ili CYP2C8 imati klinički značajan učinak na farmakokinetiku apalutamida i aktivnih komponenata, pa nije potrebno prilagođavati dozu kad se Erleada primjenjuje istodobno s induktorima CYP3A4 ili CYP2C8.

Potencijal apalutamida da utječe na izloženost drugim lijekovima

Apalutamid je snažan induktor enzima koji pojačava sintezu brojnih enzima i prijenosnika; stoga se očekuje interakcija s mnogim često korištenim lijekovima koji su supstrati enzima ili prijenosnika. Snižanje plazmatskih koncentracija može biti znatno i dovesti do gubitka ili smanjenja kliničkog učinka. Postoji i rizik od pojačanog stvaranja aktivnih metabolita.

Enzimi koji metaboliziraju lijekove

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da su apalutamid i N-dezmetil apalutamid umjereni do snažni induktori CYP3A4 i CYP2B6, umjereni inhibitori CYP2B6 i CYP2C8 te slabi inhibitori CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Apalutamid i N-dezmetil apalutamid ne utječu na CYP1A2 i CYP2D6 pri terapijski značajnim koncentracijama. Učinak apalutamida na supstrate CYP2B6 nije se procjenjivao *in vivo* pa neto učinak trenutno nije poznat. Kada se supstrati CYP2B6 (npr. efavirenz) primjenjuju istodobno s lijekom Erleada, potrebno je pratiti bolesnike zbog mogućih nuspojava i provoditi procjene zbog mogućeg gubitka djelotvornosti supstrata, a možda će biti potrebno prilagoditi dozu supstrata radi održavanja optimalnih plazmatskih koncentracija.

Apalutamid je u ljudi snažan induktor CYP3A4 i CYP2C19 te slab induktor CYP2C9. U ispitivanju interakcija u kojem se primjenjivao koktel lijekova, istodobna primjena apalutamida s jednokratnim dozama osjetljivih supstrata CYP enzima smanjila je AUC midazolama (supstrata CYP3A4) za 92%, AUC omeprazola (supstrata CYP2C19) za 85% i AUC S-varfarina (supstrata CYP2C9) za 46%. Apalutamid nije uzrokovao klinički značajne promjene izloženosti supstratu CYP2C8. Istodobna

primjena lijeka Erleada s lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (npr. diazepam, omeprazol) ili CYP2C9 (npr. varfarin, fenitoin) može smanjiti izloženost tim lijekovima. Preporučuje se zamijeniti te lijekove drugima kad je to moguće ili je potrebna procjena mogućeg gubitka djelotvornosti ako se njihova primjena nastavi. Ako se Erleada primjenjuje istodobno s varfarinom, potrebno je pratiti INR tijekom liječenja.

Indukcija CYP3A4 djelovanjem apalutamida ukazuje na to da je moguća i indukcija UDP-glukuronozil transferaze (UGT) putem aktivacije jezgrenog receptora pregnana X (engl. *pregnane X receptor*, PXR). Istodobna primjena lijeka Erleada i lijekova koji su supstrati UGT-a (npr. levotiroksin, valproatna kiselina) može smanjiti izloženost tim lijekovima. Kada se supstrati UGT-a primjenjuju istodobno s lijekom Erleada, potrebno je provoditi procjene kako bi se provjerilo postojanje gubitka djelotvornosti supstrata, a možda će biti potrebno prilagoditi dozu supstrata radi održavanja optimalnih plazmatskih koncentracija.

Prijenosnici lijekova

Pokazalo se da je u kliničkim uvjetima apalutamid slab induktor P-glikoproteina (P-gp), proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) i polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (engl. *organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1). Ispitivanje interakcija u kojem se primjenjivao koktel lijekova pokazalo je da je istodobna primjena apalutamida s jednokratnim peroralnim dozama osjetljivih supstrata prijenosnika smanjila AUC feksofenadina (supstrata P-gp-a) za 30%, a AUC rosuvastatina (supstrata BCRP-a/OATP1B1) za 41%, dok na C_{max} nije utjecala. Istodobna primjena lijeka Erleada s lijekovima koji su supstrati P-gp-a (npr. kolhicin, dabigatran eteksilat, digoksin), BCRP-a ili OATP1B1 (npr. lapatinib, metotreksat, rosuvastatin, repaglinid) može smanjiti izloženost tim lijekovima. Kada se supstrati P-gp-a, BCRP-a ili OATP1B1 primjenjuju istodobno s lijekom Erleada, potrebno je provoditi procjene kako bi se provjerilo postojanje gubitka djelotvornosti supstrata, a možda će biti potrebno prilagoditi dozu supstrata radi održavanja optimalnih plazmatskih koncentracija.

Sudeći prema podacima prikupljenima *in vitro*, ne može se isključiti inhibicija prijenosnika organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2), prijenosnika organskih aniona 3 (engl. *organic anion transporter 3*, OAT3) i prijenosnika za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion*, MATE) uslijed djelovanja apalutamida i njegova N-dezmetil metabolita. Nije opažena inhibicija prijenosnika organskih aniona 1 (engl. *organic anion transporter 1*, OAT1) *in vitro*.

Analog GnRH-a

U ispitanika s mHSPC-om koji su primali leuprolidacetat (analog GnRH-a) istodobna primjena tog lijeka s apalutamidom nije imala vidljivog učinka na izloženost leuprolidu u stanju dinamičke ravnoteže.

Lijekovi koji produljuju QT interval

Budući da terapija deprivacije androgena može produljiti QT interval, potrebno je pažljivo ocijeniti istodobnu primjenu lijeka Erleada s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval ili lijekovima koji mogu inducirati *torsades de pointes*, kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici (npr. haloperidol) itd. (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Nije poznato jesu li apalutamid ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Erleada može naškoditi plodu u razvoju. Ako bolesnici i njihove partnerice reproduktivne dobi imaju spolne odnose trebaju koristiti prezervativ u kombinaciji s još jednom visoko učinkovitom metodom kontracepcije tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Erleada.

Trudnoća

Erleada je kontraindicirana u trudnica ili žena koje bi mogle zatrudnjeti (vidjeti dio 4.3). S obzirom na ispitivanja učinaka na reprodukciju životinja i mehanizam djelovanja, Erleada može naškoditi plodu i izazvati gubitak trudnoće ako se primjenjuje u trudnica. Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Erleada u trudnica.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se apalutamid/njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Erleada se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

S obzirom na ispitivanja na životinjama, Erleada može smanjiti plodnost u muškaraca reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Erleada ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u bolesnika koji su uzimali lijek Erleada prijavljeni su napadaji. Bolesnike treba upozoriti na taj rizik kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su nuspojave umor (26%), kožni osip (26% za osip bilo kojeg stupnja i 6% za osip 3. ili 4. stupnja), hipertenzija (22%), navale vrućine (18%), artralgiya (17%), proljev (16%), pad (13%) i smanjenje tjelesne težine (13%). Druge važne nuspojave uključuju prijelome (11%), smanjen apetit (11%) i hipotireozu (8%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja i/ili razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku prema kategoriji učestalosti. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava i učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često: neutropenija nepoznato: agranulocitoza
Endokrini poremećaji	često: hipotireoza ^a
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često: smanjen apetit često: hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija
Poremećaji živčanog sustava	često: disgeuzija, ishemijski cerebrovaskularni poremećaji ^b manje često: napadaj ^c (vidjeti dio 4.4), sindrom nemirnih nogu
Srčani poremećaji	često: ishemijska bolest srca ^d nepoznato: produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	vrlo često: navale vrućine, hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	nepoznato: intersticijska bolest pluća ^e
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često: proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često: kožni osip ^f često: pruritus, alopecija nepoznato: reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^g , Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (SJS/TEN) ^g , izbijanje lihenoidnih promjena
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često: prijelom ^g , artralgijska često: mišićni grč
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često: umor
Pretrage	vrlo često: smanjenje tjelesne težine
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	vrlo često: pad

^a Uključuje hipotireozu, povišene vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, snižene vrijednosti tiroksina, autoimuni tiroiditis, snižene vrijednosti nevezanog tiroksina, snižene vrijednosti trijodotironina

^b Uključuje tranzitornu ishemijsku ataku, cerebrovaskularni incident, cerebrovaskularni poremećaj, ishemijski moždani udar, karotidnu arteriosklerozu, stenozu karotidne arterije, hemiparezu, lakunarni infarkt, lakunarni moždani udar, trombotični cerebralni infarkt, vaskularnu encefalopatiju, cerebelarni infarkt, cerebralni infarkt i cerebralnu ishemiju

^c Uključuje grizenje jezika

^d Uključuje anginu pectoris, nestabilnu anginu, infarkt miokarda, akutni infarkt miokarda, okluziju koronarne arterije, stenozu koronarne arterije, akutni koronarni sindrom, arteriosklerozu koronarne arterije, odstupanja u nalazima testa srčanog opterećenja, povišene vrijednosti troponina, ishemiju miokarda

^e Vidjeti dio 4.4

^f Vidjeti „Kožni osip” u odlomku „Opis odabranih nuspojava”

^g Uključuje prijelom rebra, prijelom lumbalnog kralješka, kompresijski prijelom kralježnice, prijelom kralježnice, prijelom stopala, prijelom kuka, prijelom ramene kosti, prijelom torakalnog kralješka, prijelom gornjeg ekstremiteta, prijelom križne kosti, prijelom šake, prijelom preponske kosti, prijelom acetabula, prijelom gležnja, kompresijski prijelom, prijelom rebrene hrskavice, prijelom ličnih kostiju, prijelom donjeg ekstremiteta, osteoporotski prijelom, prijelom zapešća, avulzijski prijelom, prijelom lisne kosti, prijelom trtične kosti, prijelom zdjelice, prijelom palčane kosti, prijelom prsne kosti, stresni prijelom, traumatski prijelom, prijelom vratnog kralješka, prijelom vrata bedrene kosti, prijelom goljenične kosti. Vidjeti u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Kožni osip

Kožni osip povezan s primjenom apalutamida najčešće se opisivao kao makularni ili makulo-papularni. Kožni osip uključivao je osip, makulopapularni osip, generalizirani osip, urtikariju, pruritički osip, makularni osip, konjunktivitis, multififormni eritem, papularni osip, ljuštenje kože, genitalni osip, eritemski osip, stomatitis, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, ulceraciju u

ustima, pustularni osip, mjehure na koži, papule, pemfigoid, eroziju kože, dermatitis i vezikularni osip. Kožni je osip kao nuspojava prijavljen u 26% bolesnika liječenih apalutamidom. Kožni osipi 3. stupnja (definirani kao osipi koji su zahvatili > 30% tjelesne površine) prijavljeni su u 6% bolesnika liječenih apalutamidom.

Medijan vremena do nastupa kožnog osipa iznosio je 83 dana. Osip se povukao u 78% bolesnika, a medijan vremena do povlačenja iznosio je 78 dana. Lijekovi koji su se koristili uključivali su topikalne kortikosteroide, oralne antihistaminike te u 19% bolesnika sistemske kortikosteroide. Među bolesnicima s kožnim osipom, primjena lijeka privremeno je prekinuta u 28% bolesnika, a doza je smanjena u 14% bolesnika (vidjeti dio 4.2). Kožni osip ponovno se pojavio u približno 59% bolesnika kojima je bila privremeno prekinuta primjena lijeka. Kožni osip doveo je do trajne obustave liječenja apalutamidom u 7% bolesnika s kožnim osipom.

Padovi i prijelomi

U ispitivanju ARN-509-003 prijelom je prijavljen u 11,7% bolesnika liječenih apalutamidom i 6,5% onih koji su primali placebo. U obje je liječene skupine polovica bolesnika doživjela pad unutar 7 dana prije događaja prijeloma. Padovi su prijavljeni u 15,6% bolesnika liječenih apalutamidom naspram 9,0% onih koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Ishemijska bolest srca i ishemijski cerebrovaskularni poremećaji

U randomiziranom ispitivanju provedenom u bolesnika s nmCRPC-om (SPARTAN) ishemijska bolest srca javila se u 4% bolesnika liječenih apalutamidom i 3% onih koji su primali placebo. U randomiziranom ispitivanju provedenom u bolesnika s mHSPC-om (TITAN) ishemijska bolest srca javila se u 4% bolesnika liječenih apalutamidom i 2% onih koji su primali placebo. U ispitivanjima SPARTAN i TITAN od ishemijske bolesti srca umrlo je 6 bolesnika (0,5%) liječenih apalutamidom i 2 bolesnika (0,2%) koja su primala placebo (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju SPARTAN, uz medijan izloženosti od 32,9 mjeseci za apalutamid i 11,5 mjeseci za placebo, ishemijski cerebrovaskularni poremećaji javili su se u 4% bolesnika liječenih apalutamidom i 1% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti iznad). U ispitivanju TITAN ishemijski cerebrovaskularni poremećaji javili su se kod sličnog udjela bolesnika u skupini liječenoj apalutamidom (1,5%) i onoj koja je primala placebo (1,5%). U ispitivanjima SPARTAN i TITAN od ishemijskih cerebrovaskularnih poremećaja umrla su 2 bolesnika (0,2%) liječena apalutamidom te niti jedan bolesnik koji je primao placebo (vidjeti dio 4.4).

Hipotireoza

Temeljem vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču (engl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH), koje su se određivale svaka 4 mjeseca, hipotireoza je prijavljena u 8% bolesnika liječenih apalutamidom i 2% onih koji su primali placebo. Nije bilo događaja 3. ni 4. stupnja. Među bolesnicima koji su već primali nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače, hipotireoza se javila u 30% bolesnika u skupini liječenoj apalutamidom i 3% onih u skupini koja je primala placebo. Među bolesnicima koji nisu primali nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače, hipotireoza se javila u 7% bolesnika liječenih apalutamidom i 2% onih koji su primali placebo. Kada je to klinički indicirano, treba uvesti nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače ili prilagoditi njihovu dozu (vidjeti dio 4.5).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema poznatog specifičnog protulijeka za predoziranje apalutamidom. U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti primjenu lijeka Erleada te uvesti opće potporne mjere dok se klinička toksičnost ne smanji ili povuče. Još nisu opažene nuspojave u slučaju predoziranja, ali očekuje se da bi bile slične nuspojavama navedenima u dijelu 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija, anti-androgeni; ATK oznaka: L02BB05

Mehanizam djelovanja

Apalutamid je selektivan inhibitor androgenih receptora za peroralnu primjenu, koji se vezuje izravno za domenu androgenog receptora koja vezuje ligand. Apalutamid sprječava translokaciju androgenih receptora u jezgru, inhibira vezivanje DNA, ometa transkripciju posredovanu androgenim receptorima, a ne djeluje kao agonist androgenih receptora. Liječenje apalutamidom smanjuje proliferaciju tumorskih stanica i pojačava apoptozu te tako ostvaruje snažno protutumorsko djelovanje. Aktivnost glavnog metabolita, N-dezmetil apalutamida, iznosila je trećinu aktivnosti apalutamida *in vitro*.

Sniženje razine prostata specifičnog antigena (PSA)

Apalutamid u dozi od 240 mg dnevno u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (ADT) u bolesnika s metastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate (engl. *Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, mHSPC) (u ispitivanju TITAN) snizio je PSA na nemjerljive razine (< 0,2 ng/ml) u bilo kojem trenutku u 68% bolesnika u usporedbi s 32% bolesnika koji su uzimali samo ADT. Medijan vremena do nemjerljivog PSA iznosio je 1,9 mjeseci za bolesnike koji su primali apalutamid u kombinaciji s ADT-om. Apalutamid u kombinaciji s ADT-om je doveo do $\geq 50\%$ -tnog sniženja razine PSA u bilo kojem trenutku u odnosu na početnu vrijednost u 90% bolesnika u usporedbi s 55% bolesnika koji su uzimali samo ADT.

Apalutamid u dozi od 240 mg dnevno u kombinaciji s ADT-om u bolesnika s nemetastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. *Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*, nmCRPC) (u ispitivanju SPARTAN) snizio je PSA na nemjerljive razine (< 0,2 ng/ml) u bilo kojem trenutku u 38% bolesnika u usporedbi s niti jednim bolesnikom (0%) koji je uzimao samo ADT. Medijan vremena do nemjerljivog PSA iznosio je 2,8 mjeseci za bolesnike koji su primali apalutamid u kombinaciji s ADT-om. Apalutamid u kombinaciji s ADT-om doveo je do $\geq 50\%$ -tnog sniženja razine PSA u bilo kojem trenutku u odnosu na početnu vrijednost u 90% bolesnika u usporedbi s 2,2% bolesnika koji su uzimali samo ADT.

Elektrofiziologija srca

Učinak apalutamida u dozi od 240 mg jedanput na dan na QTc interval ocjenjivao se u otvorenom, nekontroliranom, multicentričnom, ispitivanju s jednom skupinom, u kojem se posebno ispitivao učinak na QT interval, a provedeno je u 45 bolesnika s CRPC-om. U stanju dinamičke ravnoteže, najveća srednja vrijednost promjene QTcF intervala u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 12,4 ms (2-strani gornji 90%-tni CI: 16,0 ms). Analiza odnosa između izloženosti lijeku i QT intervala ukazala je na produljenje QTcF intervala ovisno o koncentraciji apalutamida i njegova aktivnog metabolita.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost apalutamida utvrđene su u dvama randomiziranim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3: ispitivanju ARN-509-003 (nmCRPC) i ispitivanju 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: metastatski hormonski osjetljiv rak prostate (mHSPC)

TITAN je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multinacionalno, multicentrično kliničko ispitivanje u kojem su 1052 bolesnika s mHSPC-om bila randomizirana (1:1) za primanje apalutamida u peroralnoj dozi od 240 mg jedanput da dan (N = 525) ili placeba jedanput na dan (N = 527). Svi su bolesnici morali imati najmanje jednu metastazu na kosti potvrđenu pretragom s tehnecijem 99m. Bolesnici su bili isključeni ako je mjesto metastaza bilo ograničeno na limfne čvorove ili unutarnje organe (npr. jetru ili pluća). Svi bolesnici u ispitivanju TITAN istodobno su primali analog GnRH-a ili su prethodno bili podvrgnuti obostranoj orhidektomiji. Približno 11% bolesnika prethodno je bilo liječeno docetakselom (maksimalno 6 ciklusa, uz posljednju dozu primijenjenu ≤ 2 mjeseca prije randomizacije te održan odgovor prije randomizacije). Isključni kriteriji uključivali su poznate moždane metastaze; prethodno liječenje nekim drugim antiandrogenima nove generacije (npr. enzalutamidom), inhibitorima CYP17 (npr. abirateronacetatom), imunoterapijom (npr. sipuleucelom-T), radiofarmaceuticima ili nekim drugim terapijama za rak prostate; napadaj ili stanje koje može biti predispozicija za napadaj u anamnezi. Bolesnici su bili stratificirani prema Gleasonovu zbroju pri dijagnozi, prethodnoj primjeni docetaksela i geografskoj regiji. U ispitivanju su mogli sudjelovati i bolesnici s mHSPC-om velikog volumena i oni s mHSPC-om malog volumena. Bolest velikog volumena bila je definirana ili kao visceralna mezastaza i najmanje 1 lezija na kosti ili najmanje 4 lezije na kosti s najmanje 1 lezijom kosti izvan kralježnice ili zdjelice. Bolest malog volumena bila je definirana kao prisutnost lezije ili lezija na kosti bez zadovoljanja definiranih kriterija za bolest velikog volumena.

Sljedeće demografske značajke bolesnika i početne značajke bolesti bile su uravnotežene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 68 godina (raspon: 43 - 94), a 23% bolesnika imalo je 75 ili više godina. Rasna raspodjela bila je sljedeća: 68% bijelaca, 22% Azijaca i 2% crnaca. Šezdeset i tri posto (63%) ispitanika imalo je bolest velikog volumena, a njih 37% bolest malog volumena. Šesnaest posto (16%) bolesnika prethodno je bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu, radioterapiji prostate ili obama terapijskim postupcima. Većina ispitanika imala je Gleasonov zbroj 7 ili više (92%). Šezdeset i osam posto (68%) bolesnika prethodno je primalo antiandrogene prve generacije za liječenje nemetastatske bolesti. Iako kriteriji za rezistenciju na kastraciju nisu određeni na početku, 94% bolesnika pokazalo je smanjenje vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) od početka terapije deprivacije androgena (ADT) do prve doze apalutamida ili placeba. Svi osim jednog bolesnika u skupini koja je primala placebo imali su funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status 0 ili 1 pri uključivanju u ispitivanje. Među bolesnicima koji su prekinuli ispitivanu terapiju (N = 271 za placebo i N = 170 za lijek Erleada) najčešći razlog za prekid liječenja u obje skupine bila je progresija bolesti. Udio bolesnika koji su naknadno primili neku drugu terapiju za rak bio je veći među onima koji su primali placebo (73%) nego među onima liječenima lijekom Erleada (54%).

U ovom su ispitivanju glavne mjere ishoda za djelotvornost bile ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i preživljenje bez radiografske progresije bolesti (engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS). Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja TITAN sažeto su prikazani u Tablici 2 te na Slikama 1 i 2.

Tablica 2: Sažetak rezultata za djelotvornost – populacija s mHSPC-om predviđena za liječenje (TITAN)

Mjera ishoda	Erleada N=525	Placebo N=527
Ukupno preživljenje u primarnoj analizi^a		
Smrtni slučajevi (%)	83 (16%)	117 (22%)
Medijan, mjeseci (95% CI)	NP (NP; NP)	NP (NP; NP)
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
p-vrijednost ^c	0,0053	

Ukupno preživljenje u analizi ažuriranih podataka^d		
Smrtni slučajevi (%)	170 (32%)	235 (45%)
Medijan, mjeseci (95% CI)	NP (NP; NP)	52 (42; NP)
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
p-vrijednost ^{c,e}	<0,0001	
Preživljenje bez radiografske progresije bolesti		
Progresija bolesti ili smrt (%)	134 (26%)	231 (44%)
Medijan, mjeseci (95% CI)	NP (NP; NP)	22,08 (18,46; 32,92)
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
p-vrijednost ^c	<0,0001	

^a Podaci se temelje na unaprijed specificiranoj interim analizi uz medijan praćenja od 22 mjeseca.

^b Omjer hazarda proizlazi iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda < 1 govori u prilog aktivnom liječenju.

^c p-vrijednost proizlazi iz log-rang testa stratificiranog prema Gleasonovu zbroju pri dijagnozi (≤ 7 naspram > 7), regiji (Sjeverna Amerika/EU u odnosu na druge zemlje) i prethodnoj primjeni docetaksela (da ili ne).

^d Medijan praćenja od 44 mjeseca.

^e Ova je p-vrijednost nominalna, umjesto da se koristi za formalno statističko testiranje.

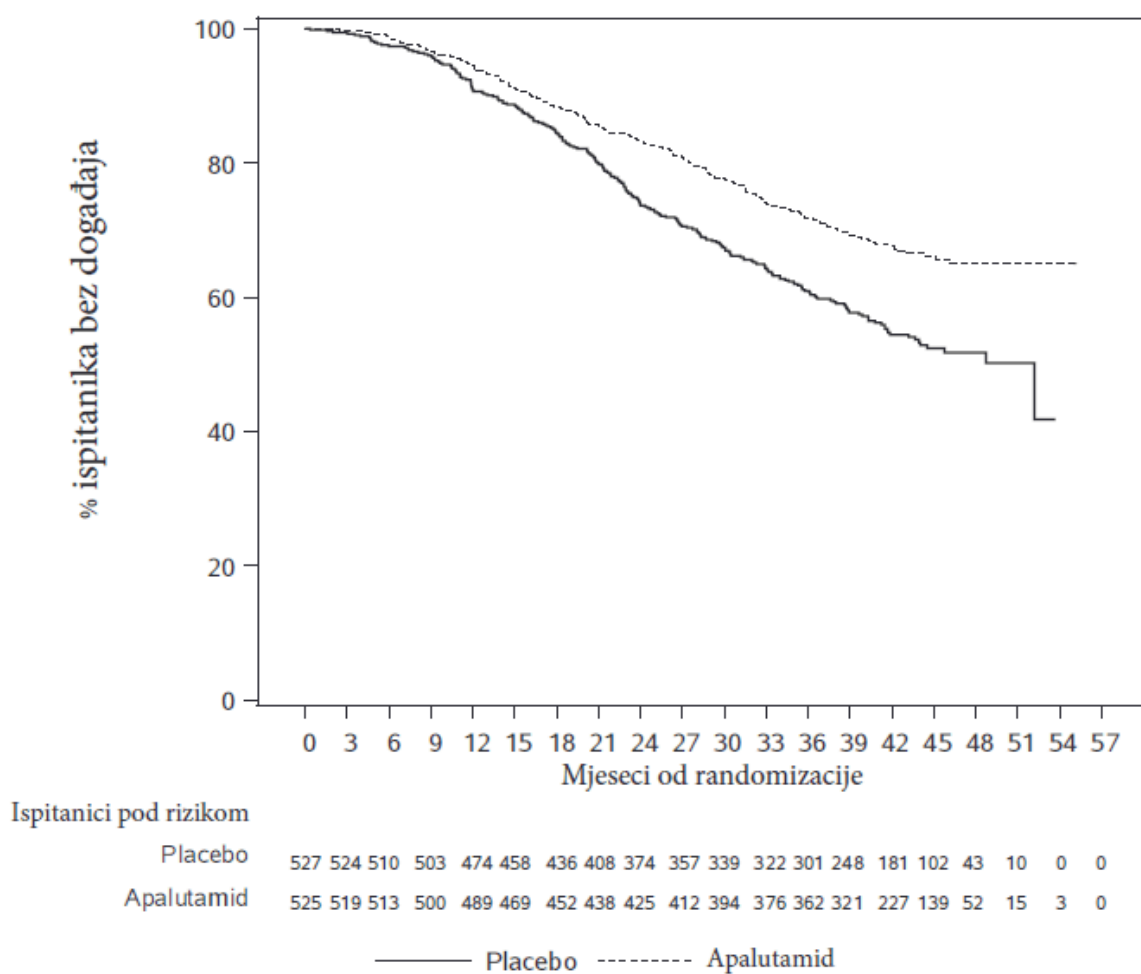
NP=ne može se procijeniti

U primarnoj je analizi u bolesnika randomiziranih za primanje lijeka Erleada utvrđeno statistički značajno poboljšanje OS-a i rPFS-a u odnosu na one randomizirane za primanje placeba. U sklopu završne analize podataka iz ispitivanja provedena je analiza ažuriranih podataka za OS nakon što je opaženo 405 smrtnih slučajeva, uz medijan praćenja od 44 mjeseca. Rezultati te analize ažuriranih podataka bili su u skladu s onima iz unaprijed specificirane interim analize. Zabilježeno je poboljšanje OS-a iako je 39% bolesnika iz skupine koja je primala placebo prešlo na liječenje lijekom Erleada, uz medijan trajanja liječenja od 15 mjeseci pri prelasku na lijek Erleada.

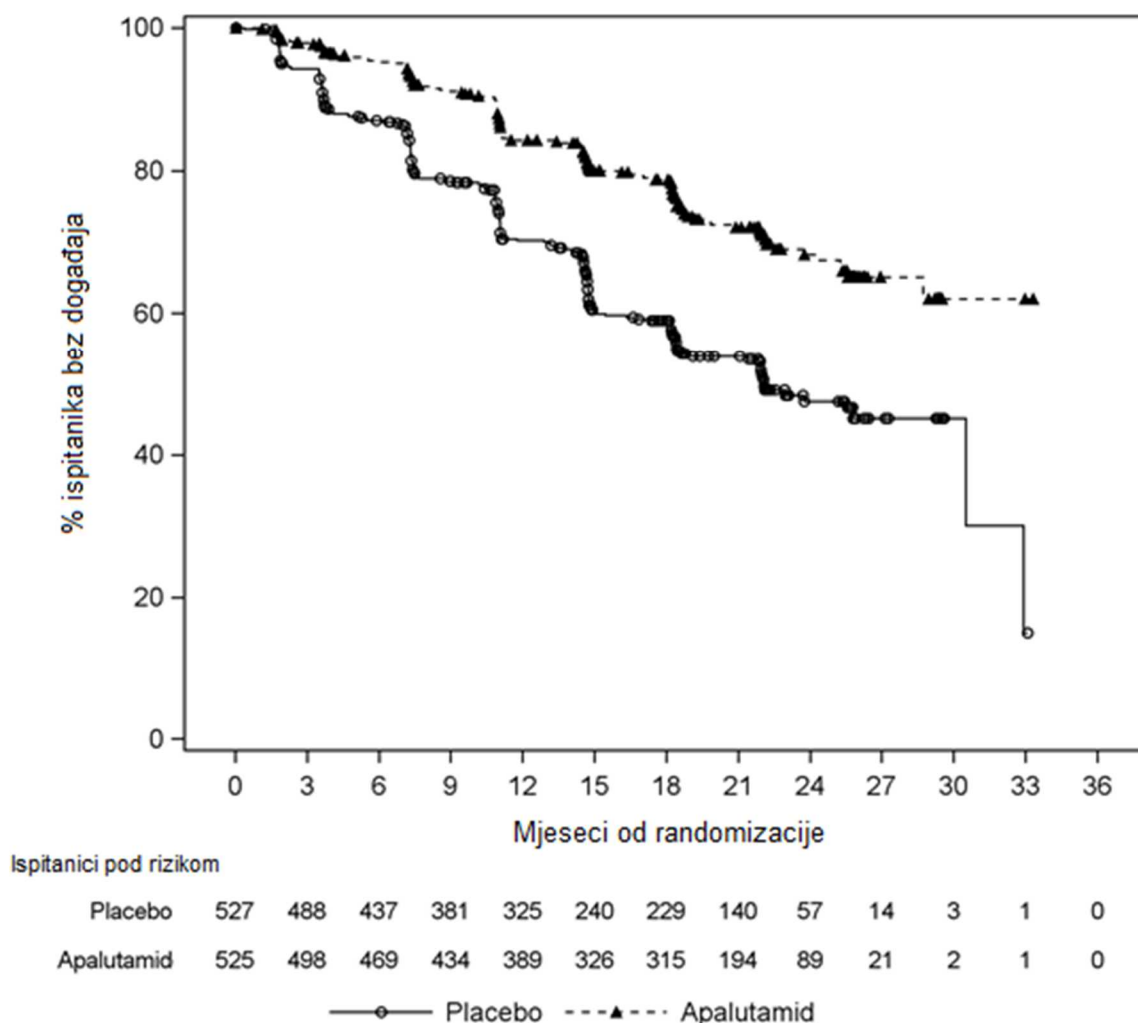
Dosljedna poboljšanja rPFS-a opažena su u svim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine prema volumenu bolesti (velik ili malen), metastatskom statusu pri dijagnozi (M0 ili M1), prethodnoj primjeni docetaksela (da ili ne), dobi (< 65 , ≥ 65 ili ≥ 75 godina), početnoj vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) iznad medijana (da ili ne) i broju koštanih lezija (≤ 10 ili > 10).

Dosljedna poboljšanja OS-a opažena su u svim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine prema volumenu bolesti (velik ili malen), metastatskom statusu pri dijagnozi (M0 ili M1) te Gleasonovu zbroju pri dijagnozi (≤ 7 ili > 7).

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (OS) u analizi ažuriranih podataka; populacija s mHSPC-om predviđena za liječenje (TITAN)



Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez radiografske progresije bolesti (rPFS); populacija s mHSPC-om predviđena za liječenje (TITAN)



Liječenje lijekom Erleada statistički je značajno odgodilo uvođenje citotoksične kemoterapije (HR = 0,391; CI = 0,274; 0,558; $p < 0,0001$), što je dovelo do smanjenja rizika za 61% u ispitanika koji su primali aktivno liječenje u odnosu na one koji su primali placebo.

SPARTAN: nemetastatski rak prostate rezistentan na kastraciju (nmCRPC)

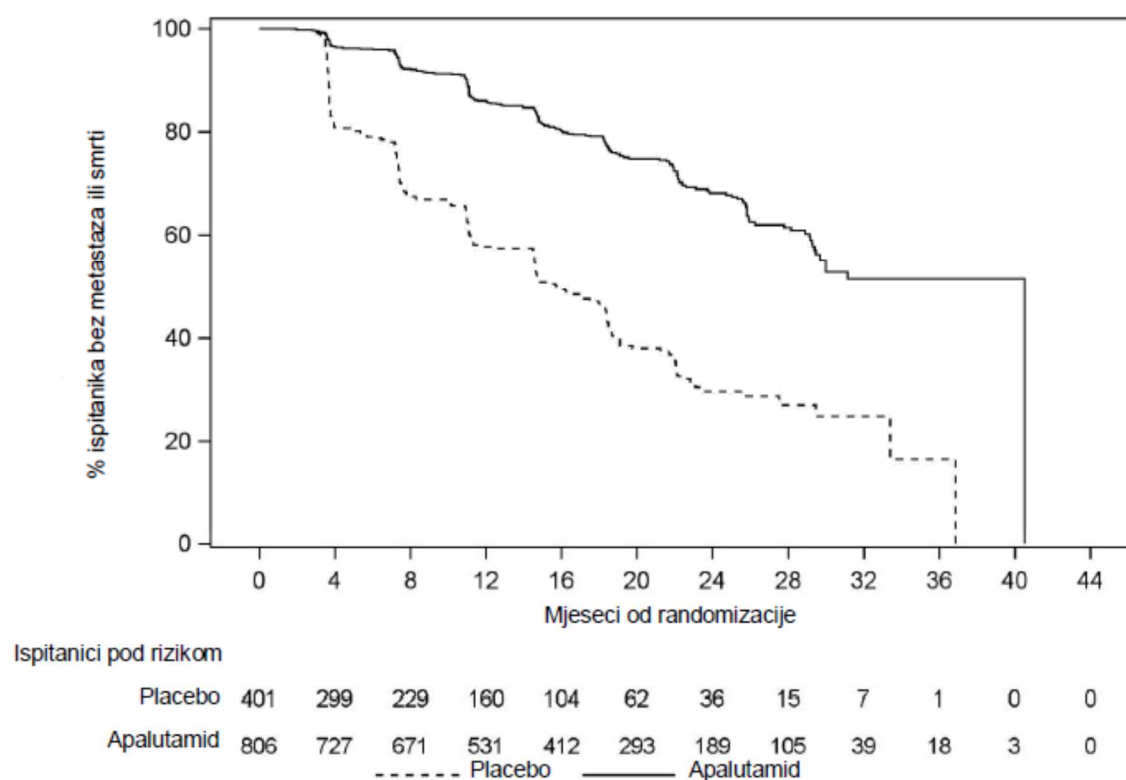
Ukupno je 1207 ispitanika s NM-CRPC-om bilo randomizirano u omjeru 2:1 za primanje peroralne doze apalutamida od 240 mg jedanput na dan u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (ADT) (farmakološka kastracija ili prethodna kirurška kastracija) ili placebo u kombinaciji s ADT-om u multicentričnom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju (ispitivanje ARN-509-003). Uključeni ispitanici imali su vrijeme do udvostručenja vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) ≤ 10 mjeseci, te se smatralo da imaju visok rizik za neminovan razvoj metastatske bolesti i smrt zbog raka prostate. Svi ispitanici koji nisu bili podvrgnuti kirurškoj kastraciji kontinuirano su primali ADT tijekom cijelog ispitivanja. Rezultati za PSA bili su zaslijepljeni i nisu se koristili za obustavu liječenja. Ispitanici randomizirani u bilo koju od navedenih skupina trebali su nastaviti liječenje do progresije bolesti definirane slijepom centralnom ocjenom snimaka (engl. *blinded central imaging review*, BICR), uvođenja nove terapije, pojave neprihvatljive toksičnosti ili povlačenja iz ispitivanja.

Sljedeće demografske značajke bolesnika i početne značajke bolesti bile su uravnotežene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 74 godine (raspon: 48 – 97), a 26% ispitanika imalo je 80 ili više godina. Rasna raspodjela bila je sljedeća: 66% bijelaca, 5,6% crnaca, 12% Azijaca i 0,2% ostalih. Sedamdeset i sedam posto (77%) ispitanika u obje liječene skupine prethodno je bilo

podvrgnuto kirurškom zahvatu ili radioterapiji prostate. Većina ispitanika imala je Gleasonov zbroj 7 ili više (81%). Petnaest posto (15%) ispitanika imalo je zdjelne limfne čvorove veličine < 2 cm pri uključivanju u ispitivanje. Sedamdeset i tri posto (73%) ispitanika prethodno se liječilo antiandrogenom prve generacije; 69% ispitanika primalo je bikalutamid, a 10% njih flutamid. Svi su uključeni ispitanici imali potvrđenu nemetastatsku bolest (potvrđeno slijepom centralnom ocjenom snimaka) te funkcionalni ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) status 0 ili 1 pri uključivanju u ispitivanje.

Preživljenje bez metastaza (engl. *metastasis-free survival*, MFS) bilo je primarna mjera ishoda, koja se definirala kao vrijeme od randomizacije do prvog dokaza udaljene metastaze u koštanoj ili mekom tkivu potvrđene slijepom centralnom ocjenom snimaka ili do smrti, što god je nastupilo prije. Liječenje lijekom Erleada značajno je produljilo MFS. Erleada je smanjila relativan rizik od udaljenih metastaza ili smrti za 70% u odnosu na placebo (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Medijan MFS-a uz lijek Erleada iznosio je 41 mjesec, a uz placebo 16 mjeseci (vidjeti Sliku 3). Dosljedno poboljšanje MFS uz lijek Erleada bio je zapažen za sve unaprijed određene podskupine, uključujući dob, rasu, regiju svijeta, nodalni status, prethodni broj hormonskih terapija, početni PSA, vrijeme udvostručavanja PSA, početni ECOG status i upotrebu lijekova koji štede kosti (engl. *bone sparing agents*).

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez metastaza (MFS) u ispitivanju ARN-509-003



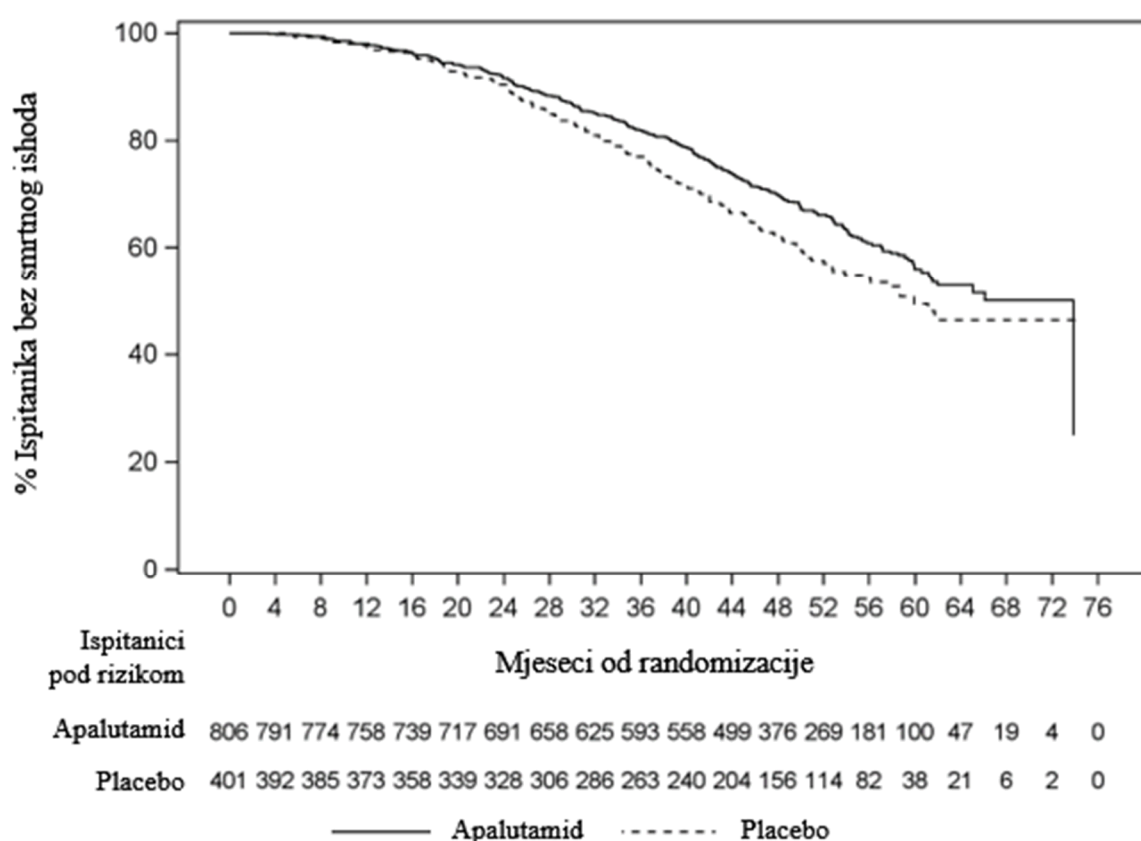
Uzimajući u obzir sve podatke, u usporedbi s ispitanicima koji su primali samo ADT, ispitanici liječeni lijekom Erleada i ADT-om pokazali su značajno poboljšanje sljedećih sekundarnih mjera ishoda: vremena do pojave metastaze (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) (HR = 0,30; 95% CI: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$); vremena do simptomatske progresije (HR = 0,57; 95% CI: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$); ukupnog preživljenja (OS) (HR = 0,78; 95% CI: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) i vremena do uvođenja citotoksične kemoterapije (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Vrijeme do simptomatske progresije definiralo se kao vrijeme od randomizacije do razvoja koštanog događaja, pojave boli/simptoma koji zahtijevaju uvođenje nove sistemske protutumorske terapije ili

lokoregionalne progresije tumora koja iziskuje zračenje/kirurški zahvat. Dok je ukupni broj događaja bio mali, razlika između dvije skupine je bila dovoljno velika za dostizanje statističkog značaja. Liječenje lijekom Erleada smanjilo je rizik od simptomatske progresije za 43% u odnosu na placebo (HR = 0,567; 95% CI: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Medijan vremena do simptomatske progresije nije dostignut ni u jednoj liječenoj skupini.

Nakon medijana praćenja od 52,0 mjeseci rezultati su pokazali da liječenje lijekom Erleada značajno smanjuje rizik od smrti za 22% u odnosu na placebo (HR = 0,784; 95% CI: 0,643; 0,956; dvostrana p-vrijednost = 0,0161). Medijan OS-a iznosio je 73,9 mjeseci u skupini liječenoj lijekom Erleada, odnosno 59,9 mjeseci u skupini koja je primala placebo. Premašena je unaprijed definirana granična vrijednost alfa ($p \leq 0,046$) i dostignut statistički značaj. To je poboljšanje bilo vidljivo iako je 19% bolesnika iz skupine koja je primala placebo primilo lijek Erleada kao sljedeću terapiju.

Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (OS) u završnoj analizi u ispitivanju ARN-509-003



Liječenje lijekom Erleada značajno je smanjilo rizik od uvođenja citotoksične kemoterapije za 37% u odnosu na placebo (HR = 0,629; 95% CI: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$), što pokazuje statistički značajno poboljšanje kod liječenja lijekom Erleada u odnosu na placebo. Medijan vremena do uvođenja citotoksične kemoterapije nije dostignut ni u jednoj liječenoj skupini.

PFS-2, koji se definirao kao vrijeme do smrti ili progresije bolesti zbog progresije PSA, radiografske ili simptomatske progresije tijekom ili nakon prve sljedeće terapije bio je dulji u ispitanika liječenih lijekom Erleada nego u onih koji su primali placebo. Rezultati su pokazali smanjenje rizika od PFS-2 za 44% uz lijek Erleada u odnosu na placebo (HR = 0,565; 95% CI: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Dodavanje lijeka Erleada ADT-u nije imalo štetnih učinaka na ukupnu kvalitetu života vezanu uz zdravlje, a u analizi ukupnog rezultata i podrezultata upitnika za funkcionalnu ocjenu terapije za rak prostate (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P) opažena je mala, no

klinički nevažna razlika u korist lijeka Erleada s obzirom na promjenu tih rezultata od početka ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Erleada u svim podskupinama pedijatrijske populacije za indikaciju uznapredovalog raka prostate. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon ponovljene primjene jedanput na dan, izloženost apalutamidu ($C_{\max}$ i područje ispod krivulje koncentracije [engl. *area under the concentration curve*, AUC]) povećala se proporcionalno dozi u rasponu doza od 30 do 480 mg. Nakon primjene doze od 240 mg jedanput na dan, stanje dinamičke ravnoteže apalutamida postignuto je nakon 4 tjedna, uz srednju vrijednost omjera akumulacije koja je bila približno 5 puta veća nego kod primjene samo jedne doze. Srednja vrijednost (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV] %) $C_{\max}$ i AUC-a apalutamida u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 6 µg/ml (28%) odnosno 100 µg.h/ml (32%). Dnevne fluktuacije plazmatskih koncentracija apalutamida bile su niske, uz srednju vrijednost omjera vršnih i najnižih koncentracija od 1,63. Kod ponovljene primjene opaženo je povećanje prividnog klirensa (CL/F), vjerojatno zbog indukcije metabolizma samog apalutamida.

Srednja vrijednost (CV%) $C_{\max}$ i AUC-a glavnog aktivnog metabolita, N-dezmetil apalutamida, u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 5,9 µg/ml (18%) odnosno 124 µg.h/ml (19%). N-dezmetil apalutamid karakterizira stabilan profil koncentracije kroz vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže, uz srednju vrijednost omjera vršnih i najnižih koncentracija od 1,27. Srednja vrijednost (CV%) omjera AUC-a metabolita i ishodišnog spoja za N-dezmetil apalutamid nakon ponovljene primjene iznosila je približno 1,3 (21%). S obzirom na sistemsku izloženost, relativnu potentnost i farmakokinetička svojstva, N-dezmetil apalutamid vjerojatno pridonosi kliničkoj aktivnosti apalutamida.

Apsorpcija

Medijan vremena do postizanja vršnih plazmatskih koncentracija ($t_{\max}$) nakon peroralne primjene iznosio je 2 sata (raspon: 1 – 5 sati). Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti nakon peroralne primjene iznosi približno 100%, što ukazuje na potpunu apsorpciju apalutamida nakon peroralne primjene.

Primjena apalutamida zdravim ispitanicima natašte i uz obrok s visokim udjelom masti nije dovela do klinički značajnih promjena vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a. Medijan vremena do postizanja $t_{\max}$ produžio se za približno 2 sata kod primjene s hranom (vidjeti dio 4.2).

Budući da se apalutamid ne ionizira pri relevantnim fiziološkim pH vrijednostima, ne očekuje se da će lijekovi koji smanjuju količinu kiseline (npr. inhibitori protonske pumpe, antagonisti H_2 -receptora, antacidi) utjecati na topljivost i bioraspoloživost apalutamida.

In vitro su apalutamid i njegov N-dezmetil metabolit supstrati P-gp-a. Budući da se apalutamid potpuno apsorbira nakon peroralne primjene, P-gp ne ograničava apsorpciju apalutamida pa se ne očekuje da će inhibicija ili indukcija P-gp-a utjecati na bioraspoloživost apalutamida.

Distribucija

Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije apalutamida u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 276 l. Volumen distribucije apalutamida veći je od volumena ukupne količine vode u tijelu, što ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju.

Neovisno o koncentraciji, 96% apalutamida i 95% N-dezmetil apalutamida vezuje se za proteine u plazmi, i to uglavnom za serumski albumin.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene jedne doze ^{14}C -označenog apalutamida od 240 mg, glavni ^{14}C -radioaktivnosti u plazmi činili su apalutamid, aktivni metabolit N-dezmetil apalutamid i neaktivni metabolit (derivat karboksilne kiseline), koji su predstavljali 45%, 44% odnosno 3% ukupnog ^{14}C -AUC-a.

Metabolizam je glavni put eliminacije apalutamida. Metabolizira se prvenstveno djelovanjem CYP2C8 i CYP3A4 do N-dezmetil apalutamida. Apalutamid i N-dezmetil apalutamid dodatno se metaboliziraju djelovanjem karboksilesteraze do neaktivnog metabolita – derivata karboksilne kiseline. Procjenjuje se da doprinos CYP2C8 i CYP3A4 metabolizmu apalutamida nakon primjene jedne doze iznosi 58% odnosno 13%, no očekuje se da će se razina tog doprinosa promijeniti u stanju dinamičke ravnoteže zbog indukcije CYP3A4 apalutamidom nakon višekratne primjene.

Eliminacija

Apalutamid, prvenstveno u obliku metabolita, prvenstveno se izlučuje kroz mokraću. Nakon jednokratne peroralne primjene radioaktivno označenog apalutamida, 89% radioaktivnosti pronađeno je do 70 dana nakon primjene: 65% pronađeno je u mokraći (1,2% doze u obliku neizmijenjenog apalutamida i 2,7% u obliku N-dezmetil apalutamida), dok je 24% pronađeno u fecesu (1,5% doze u obliku neizmijenjenog apalutamida i 2% u obliku N-dezmetil apalutamida).

Pravidni klirens peroralno primijenjenog apalutamida (CL/F) iznosi 1,3 l/h nakon primjene jedne doze te se povećava do 2,0 l/h u stanju dinamičke ravnoteže uz primjenu jedanput na dan. Srednja vrijednost efektivnog poluvijeka apalutamida u bolesnika iznosi približno 3 dana u stanju dinamičke ravnoteže.

In vitro podaci ukazuju na to da apalutamid i njegov N-dezmetil metabolit nisu supstrati prijenosnika BCRP, OATP1B1 ni OATP1B3.

Posebne populacije

Učinci oštećenja bubrežne funkcije, oštećenja jetrene funkcije, dobi, rase i drugih ekstrinzičnih faktora na farmakokinetiku apalutamida sažeto su opisani u nastavku.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije provedeno posebno ispitivanje učinaka oštećenja bubrežne funkcije na apalutamid. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi utemeljenoj na podacima iz kliničkih ispitivanja provedenih u ispitanika s rakom prostate rezistentnim na kastraciju (CRPC) i zdravih ispitanika, nije opažena značajna razlika u sistemske izloženosti apalutamidu između ispitanika s otprije postojećim blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] između 30 i 89 ml/min/1,73 m²; N=585) i onih koji su na početku ispitivanja imali normalnu bubrežnu funkciju (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²; N=372). Mogući učinci teškog oštećenja bubrežne funkcije ili bubrežne bolesti u terminalnoj fazi (eGFR $\leq$ 29 ml/min/1,73²) nisu utvrđeni jer nema dovoljno podataka.

Oštećenje funkcije jetre

U posebnom ispitivanju učinaka oštećenja jetrene funkcije uspoređivala se sistemska izloženost apalutamidu i N-dezmetil apalutamidu u ispitanika koji su na početku ispitivanja imali blago (N=8, Child-Pugh stadij A, srednja vrijednost rezultata = 5,3) ili umjereno oštećenje jetrene funkcije (N=8, Child-Pugh stadij B, srednja vrijednost rezultata = 7,6) u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom (N=8). Nakon primjene jedne peroralne doze apalutamida od 240 mg, geometrijska srednja vrijednost omjera (engl. *geometric mean ratio*, GMR) za AUC i C_{max} apalutamida u ispitanika s blagim oštećenjem iznosila je 95% odnosno 102%, dok je u ispitanika s

umjerenim oštećenjem iznosila 113% odnosno 104% u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. Nisu dostupni klinički ni farmakokinetički podaci o primjeni apalutamida u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C).

Etnička pripadnost i rasa

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici apalutamida između bijelaca (europci, Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci; N=761), crnaca (crnci afričkog porijekla ili Afroamerikanci; N=71), Azijaca (izuzevši Japanace; N=58) i Japanaca (N=58).

Dob

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da dob (raspon: 18 - 94 godine) nema klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku apalutamida.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Apalutamid se nije pokazao genotoksičnim u standardnom nizu testova *in vitro* i *in vivo*. Apalutamid nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju u mužjaka transgeničnih miševa (Tg.rasH2) pri dozama do 30 mg/kg na dan, što je 1,2 i 0,5 puta vrijednosti kliničke izloženosti (AUC) za apalutamid odnosno N-dezmetil apalutamid pri klinički preporučenoj dozi od 240 mg/dan.

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti u mužjaka Sprague-Dawley štakora, apalutamid je bio primijenjen oralnom gavažom u dozama od 5, 15 i 50 mg/kg/dan (0,2; 0,7 odnosno 2,5 puta AUC u bolesnika (izloženost u ljudi pri preporučenoj dozi od 240 mg)). Zabilježeni su neoplastični nalazi uključujući povećanu incidenciju adenoma i karcinoma Leydigovih stanica testisa pri dozama većim od ili jednakima 5 mg/kg/dan, adenokarcinoma i fibroadenoma dojki pri 15 mg/kg/dan ili 50 mg/kg/dan, te adenoma folikularnih stanica štitnjače pri 50 mg/kg/dan. Za ove nalaze smatra se da su specifični za štakore te su stoga od ograničenog značaja za ljude.

Prema nalazima ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, koji su bili u skladu s farmakološkom aktivnošću apalutamida, liječenje apalutamidom vjerojatno će smanjiti plodnost muškaraca. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenima na mužjacima štakora i pasa opažene su atrofija, aspermija/hipospermija, degeneracija i/ili hiperplazija ili hipertrofija u reproduktivnom sustavu pri dozama kojima su postignute razine izloženosti približno jednake onima koje se postižu u ljudi na temelju AUC-a.

U ispitivanju plodnosti provedenom na mužjacima štakora opaženo je smanjenje koncentracije i pokretljivosti spermija te stopa kopulacije i plodnosti (nakon parenja sa ženka kojima nije primijenjen lijek), kao i smanjena težina sekundarnih spolnih žlijezda i epididimisa, nakon 4 tjedna primjene doza kojima su postignute razine izloženosti približno jednake onima koje se postižu u ljudi na temelju AUC-a. Učinci na mužjake štakora povukli su se 8 tjedana nakon posljednje doze apalutamida.

U preliminarnom ispitivanju embriofetalne razvojne toksičnosti u štakora, apalutamid je uzrokovao razvojnu toksičnost kada se primjenjivao u peroralnim dozama od 25, 50 ili 100 mg/kg/dan tijekom razdoblja organogeneze (6.-20. dan gestacije). Te su doze rezultirale sistemskom izloženošću približno 2, 4 odnosno 6 puta većom od izloženosti u ljudi pri dozi od 240 mg/dan, na temelju AUC. Nalazi su uključivali neskotne ženke pri dozi od 100 mg/kg/dan i embriofetalnu smrtnost (resorpcije) pri dozama ≥ 50 mg/kg/dan, smanjenu fetalnu anogenitalnu udaljenost i deformiranu hipofizu (više okruglog oblika) pri dozi od ≥ 25 mg/kg/dan. Varijacije skeleta (neokoštavanje falangi, prekobrojna kratka torakolumbalna rebra i/ili abnormalnosti hioida) također su zabilježene pri dozama ≥ 25 mg/kg/dan, bez učinka na srednju vrijednost težine fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena
hipromelozaacetatsukcinat
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična (silicificirana)

Film ovojnice

glicerolkaprilokaprat
željezov oksid, crni (E172)
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)
makrogolpoli(vinilni alkohol), kopolimer, graftirani

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 30 filmom obloženih tableta i ukupno 2 g silika gela kao sredstva za sušenje.

Blister od prozirnog PVC-PCTFE filma prekriven protisnom aluminijskom folijom i zatvoren u ovitak siguran za djecu.

- Jedno 28-dnevno pakiranje sadrži 28 filmom obloženih tableta u 2 kartonska ovitka, od kojih svaki sadrži 14 filmom obloženih tableta.
- Jedno 30-dnevno pakiranje sadrži 30 filmom obloženih tableta u 3 kartonska ovitka, od kojih svaki sadrži 10 filmom obloženih tableta.
- Jedno 84-dnevno pakiranje (3 x 28 dana) sadrži 84 filmom obloženih tableta u 6 kartonskih ovitaka, od kojih svaki sadrži 14 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 60 mg (BOCA)****1. NAZIV LIJEKA**

Erleada 60 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg apalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Tablete progutajte cijele.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Nemojte progutati niti baciti sredstvo za sušenje.
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1342/003

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erleada 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE 60 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Erleada 60 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 60 mg apalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

120 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Tablete progutajte cijele.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1342/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA 60 mg (28 dana)

1. NAZIV LIJEKA

Erleada 60 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg apalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

112 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Tablete progutajte cijele.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1342/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erleada 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA 60 mg (30 dana)

1. NAZIV LIJEKA

Erleada 60 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg apalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Tablete progutajte cijele.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1342/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erleada 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**VANJSKI OVITAK 60 mg (28 dana)****1. NAZIV LIJEKA**

Erleada 60 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg apalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta po ovitku

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Tablete progutajte cijele.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

(1) Pritisnite i držite



(2) Izvucite

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1342/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erleada 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**VANJSKI OVITAK 60 mg (30 dana)****1. NAZIV LIJEKA**

Erleada 60 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg apalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

24 filmom obložene tablete po ovitku

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Tablete progutajte cijele.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

(1) Pritisnite i držite



(2) Izvucite

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1342/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erleada 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

UNUTARNJI OVITAK 60 mg (28 dana)

1. NAZIV LIJEKA

Erleada 60 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Preklopite da biste zatvorili



Rastvorite



Ponedjeljak
Utorak
Srijeda
Četvrtak
Petak
Subota
Nedjelja

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

UNUTARNJI OVITAK 60 mg (30 dana)

1. NAZIV LIJEKA

Erleada 60 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Preklopite da biste zatvorili



Rastvorite



Zapišite dane u tjednu

Datum početka uzimanja:

Dan

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 60 mg (12 tableta) (blister zatvoren u unutarnji ovitak)

1. NAZIV LIJEKA

Erleada 60 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 60 mg (16 tableta) (blister zatvoren u unutarnji ovitak)

1. NAZIV LIJEKA

Erleada 60 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 240 mg (BOCA)****1. NAZIV LIJEKA**

Erleada 240 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg apalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Jedna tableta na dan
Tabletu progutajte cijelu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Nemojte progutati niti baciti sredstvo za sušenje.
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1342/006

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erleada 240 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE 240 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Erleada 240 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 240 mg apalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Jedna tableta na dan
Tabletu progutajte cijelu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1342/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 240 mg (28 dana ili 84 dana(3 x 28 dana))****1. NAZIV LIJEKA**

Erleada 240 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg apalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

84 filmom obloženih tableta (3 x 28 dana)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Jedna tableta na dan
Tabletu progutajte cijelu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1342/004: 28 tableta
EU/1/18/1342/007: 84 tablete

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erleada 240 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 240 mg (30 dana)****1. NAZIV LIJEKA**

Erleada 240 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg apalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Jedna tableta na dan
Tabletu progutajte cijelu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1342/005

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erleada 240 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**VANJSKI OVITAK 240 mg (28 dana ili 84 dana(3 x 28 dana))****1. NAZIV LIJEKA**

Erleada 240 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg apalutamida.

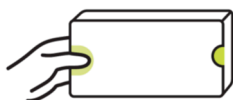
3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta po ovitku

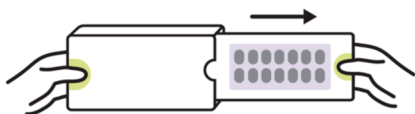
5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Jedna tableta na dan
Tabletu progutajte cijelu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

(1) Pritisnite i držite



(2) Izvucite

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1342/004: 28 tableta
EU/1/18/1342/007: 84 tablete

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erleada 240 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**VANJSKI OVITAK 240 mg (30 dana)****1. NAZIV LIJEKA**

Erleada 240 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg apalutamida.

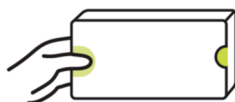
3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 filmom obloženih tableta po ovitku

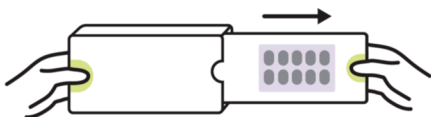
5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Jedna tableta na dan
Tabletu progutajte cijelu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

(1) Pritisnite i držite



(2) Izvucite

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neupotrijebljene tablete potrebno je pravilno zbrinuti, sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1342/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erleada 240 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

UNUTARNJI OVITAK 240 mg (28 dana ili 84 dana (3 x 28 dana))

1. NAZIV LIJEKA

Erleada 240 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

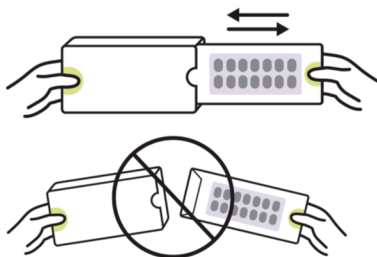
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO



Datum početka: ____/____/____
Jedna tableta na dan

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

UNUTARNJI OVITAK 240 mg (30 dana)

1. NAZIV LIJEKA

Erleada 240 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

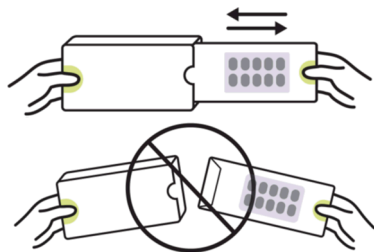
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO



Datum početka: ____/____/____

Jedna tableta na dan

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 240 mg (14 tableta) (blister zatvoren u unutarnji ovitak)

1. NAZIV LIJEKA

Erleada 240 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 240 mg (10 tableta) (blister zatvoren u unutarnji ovitak)

1. NAZIV LIJEKA

Erleada 240 mg filmom obložene tablete
apalutamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Erleada 60 mg filmom obložene tablete apalutamid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Erleada i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Erleada
3. Kako uzimati lijek Erleada
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Erleada
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Erleada i za što se koristi

Što je Erleada

Erleada je lijek namijenjen za liječenje raka, a sadrži djelatnu tvar „apalutamid”.

Za što se Erleada koristi

Koristi se za liječenje odraslih muškaraca s rakom prostate:

- koji se proširio (metastazirao) u druge dijelove tijela i još uvijek odgovara na farmakološko (primjenom lijekova) ili kirurško liječenje koje snizuje razine testosterona (naziva se još i hormonski osjetljivim rakom prostate)
- koji nije metastazirao u druge dijelove tijela i više ne odgovara na farmakološko ili kirurško liječenje koje snizuje razine testosterona (naziva se još i rakom prostate rezistentnim na kastraciju).

Kako Erleada djeluje

Erleada djeluje tako da blokira aktivnost hormona koji se zovu androgeni (kao što je testosteron). Androgeni mogu uzrokovati rast raka. Blokiranjem učinaka androgena apalutamid zaustavlja rast i diobu stanica raka prostate.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Erleada

Nemojte uzimati lijek Erleada

- ako ste alergični na apalutamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudnica ili žena koja bi mogla zatrudnjeti (pogledajte dio „Trudnoća i kontracepcija” u nastavku za više informacija).

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek:

- ako ste ikada imali napadaje

- ako uzimate bilo koji lijek za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka (kao što su varfarin, acenokumarol)
- ako imate bilo kakvu bolest srca ili krvnih žila, uključujući probleme sa srčanim ritmom (aritmiju)
- ako ste ikada imali jako prošireni osip, povišenu tjelesnu temperaturu i povećanje limfnih čvorova (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima ili DRESS (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)) ili težak kožni osip ili ljuštenje kože, stvaranje mjehura i/ili čireva u ustima (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ili SJS/TEN) nakon uzimanja lijeka Erleada ili drugih sličnih lijekova.

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Padovi i prijelomi kostiju

U bolesnika koji su uzimali lijek Erleada opaženi su padovi. Budite posebno oprezni kako biste smanjili rizik od padova. U bolesnika koji su uzimali ovaj lijek primijećeni su prijelomi kostiju.

Bolest srca, moždani udar ili mini moždani udar

U nekih je osoba tijekom liječenja lijekom Erleada došlo do začepljenja srčanih arterija ili arterija u jednom dijelu mozga, koje može dovesti do smrti.

Liječnik će Vas nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma srčanih ili moždanih tegoba tijekom liječenja ovim lijekom.

Odmah se javite liječniku ili otidite u najbližu hitnu službu ako primijetite:

- bol ili nelagodu u prsnom košu u mirovanju ili pri tjelesnoj aktivnosti
- nedostatak zraka
- slabost u mišićima/paralizu bilo kojeg dijela tijela ili
- poteškoće s govorom.

Ako uzimate bilo koji lijek, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom kako biste vidjeli jesu li ti lijekovi povezani s povećanim rizikom od napadaja, krvarenja ili srčane bolesti.

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Teške kožne nuspojave (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ili Stevens-Johnsonov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu (SJS/TEN), bile su prijavljene tijekom uzimanja lijeka Erleada. DRESS se može pojaviti kao jako prošireni osip, povišena tjelesna temperatura i povećanje limfnih čvorova. SJS/TEN se inicijalno može pojaviti na području trupa kao crvene točke oblika mete ili kao mrlje kružnog oblika, često s mjehurima u sredini. Također, mogu se pojaviti čirevi u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima i očima (crvene i otečene oči). Ovim ozbiljnim osipima kože često prethodi vrućica i/ili simptomi nalik gripi. Ti osipi mogu se razviti u rasprostranjeno ljuštenje kože i komplikacije opasne po život ili mogu imati smrtni ishod.

Ako Vam se razvije ozbiljan osip ili bilo koji od navedenih simptoma na koži, prestanite uzimati ovaj lijek i obratite se svome liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć.

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek. Za više informacija pogledajte odlomak „Ozbiljne nuspojave” na početku dijela 4.

Intersticijska bolest pluća

U bolesnika liječenih lijekom Erleada primijećeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (neinfektivna upala u plućima koja može dovesti do trajnog oštećenja), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Simptomi intersticijske bolesti pluća su kašalj i nedostatak zraka, ponekad s vrućicom, koji nisu uzrokovani tjelesnom aktivnošću. Potražite odmah medicinsku pomoć ako Vam se pojave simptomi koji bi mogli biti znakovi intersticijske bolesti pluća.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Ako dijete ili mlada osoba slučajno uzmu ovaj lijek:

- odmah otidite u bolnicu
- ponesite ovu uputu o lijeku sa sobom i pokažite je liječniku u hitnoj službi.

Drugi lijekovi i Erleada

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, Erleada može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Isto tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Erleada.

Naročito obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove za:

- snižavanje visokih razina masnoća u krvi (kao što je gemfibrozil)
- liječenje bakterijskih infekcija (kao što su moksifloksacin, klaritromicin)
- liječenje gljivičnih infekcija (kao što su itrakonazol, ketokonazol)
- liječenje HIV infekcije (kao što su ritonavir, efavirenz, darunavir)
- liječenje tjeskobe (kao što su midazolam, diazepam)
- liječenje epilepsije (kao što su fenitoin, valproatna kiselina)
- liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (stanja kod kojega ima previše kiseline u želucu) (kao što je omeprazol)
- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka (kao što su varfarin, klopidogetrel, dabigatraneteksilat)
- liječenje peludne groznice i alergija (kao što je feksofenadin)
- snižavanje razina kolesterola (npr. 'statine', kao što su rosuvastatin, simvastatin)
- liječenje srčanih bolesti ili snižavanje krvnog tlaka (kao što su digoksin, felodipin)
- liječenje problema sa srčanim ritmom (kao što su kinidin, dizopiramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- liječenje bolesti štitnjače (kao što je levotiroksin)
- liječenje gihta (kao što je kolhicin)
- snižavanje razine glukoze u krvi (kao što je repaglinid)
- liječenje raka (kao što su lapatinib, metotreksat)
- liječenje ovisnosti o opioidima ili liječenje boli (kao što je metadon)
- liječenje ozbiljnih psihičkih bolesti (kao što je haloperidol).

Trebali biste sastaviti popis s nazivima lijekova koje uzimate i pokazati taj popis svom liječniku ili ljekarniku kad započnete liječenje nekim novim lijekom. Napomenite svom liječniku da uzimate lijek Erleada ako Vam želi uvesti bilo koji novi lijek. Možda će trebati promijeniti dozu lijeka Erleada ili nekog drugog lijeka koji uzimate.

Informacije o trudnoći i kontracepciji za muškarce i žene

Informacije za žene

- Lijek Erleada ne smiju uzimati trudnice, žene koje bi mogle zatrudnjeti ni dojilje. Ovaj lijek može naškoditi nerođenom djetetu.

Informacije za muškarce – pridržavajte se ovih savjeta tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon što liječenje završi

- Ako imate spolni odnos s trudnicom – Vi i vaša partnerica trebate koristiti prezervativ kako biste zaštitili nerođeno dijete.
- Ako imate spolni odnos sa ženom koja može zatrudnjeti – Vi i vaša partnerica trebate koristiti prezervativ i još jednu visokoučinkovitu metodu kontracepcije.

Koristite kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca po njegovu završetku. Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o kontracepciji.

Ovaj lijek može smanjiti plodnost muškaraca.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Erleada utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima ili alatima.

Nuspojave ovog lijeka uključuju napadaje. Ako kod Vas postoji povećan rizik od napadaja (pogledajte odlomak „Upozorenja i mjere opreza” u dijelu 2.), razgovarajte sa svojim liječnikom.

Erleada sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 240 mg (4 tablete), tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Erleada

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam tijekom liječenja lijekom Erleada možda propisati i neke druge lijekove.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza ovog lijeka je 240 mg (četiri tablete od 60 mg) jedanput na dan.

Uzimanje lijeka Erleada

- Uzmite ovaj lijek kroz usta.
- Ovaj lijek možete uzeti s hranom ili između obroka.
- Svaku tabletu progutajte cijelu kako biste bili sigurni da ste uzeli cijelu dozu. Nemojte drobiti ni lomiti tablete.

Ako ne možete progutati cijelu tabletu

- Ako ne možete progutati cijelu tabletu, možete učiniti sljedeće:
 - **Pomiješajte lijek s negaziranim napitkom ili kašastom hranom: sokom od naranče, zelenim čajem, kašicom od jabuke, tekućim jogurtom ili dodatnom vodom, na sljedeći način:**
 - Stavite cijelu propisanu dozu lijeka Erleada u čašu. Nemojte drobiti ni lomiti tabletu.
 - Dodajte približno 20 ml (4 čajne žličice) negazirane vode kako biste osigurali da su tablete potpuno uronjene u vodu.
 - Pričekajte 2 minute da se tablete otope i rasprše, a zatim promiješajte mješavinu.
 - Dodajte 30 ml (6 čajnih žličica ili 2 velike žlice) negaziranog napitka ili kašaste hrane: soka od naranče, zelenog čaja, kašice od jabuke, tekućeg jogurta ili dodatne vode i promiješajte.
 - Odmah progutajte mješavinu.
 - Isperite čašu s vodom (ulijte dovoljno vode u čašu) kako biste bili sigurni da ćete uzeti cijelu dozu i odmah je popijte.
 - Lijek pomiješan s napitkom ili hranom nemojte čuvati za kasniju primjenu.
 - **Sonda za hranjenje:** Ovaj se lijek može primijeniti i putem određenih sondi za hranjenje. Pitajte liječnika za detaljne upute o tome kako pravilno uzeti tabletu putem sonde za hranjenje.

Ako uzmete više lijeka Erleada nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, prestanite uzimati ovaj lijek i obratite se svom liječniku. Možete imati povećan rizik od nuspojava.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Erleada

- Ako ste zaboravili uzeti ovaj lijek, uzmite uobičajenu dozu istoga dana čim se sjetite.

- Ako ste zaboravili uzeti ovaj lijek cijeli taj dan – preskočite propuštenu dozu i uzmite uobičajenu dozu sljedeći dan.
- Ako ste zaboravili uzeti ovaj lijek više od jednog dana – odmah se obratite svom liječniku.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Erleada

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Prestanite uzimati lijek Erleada i odmah potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma u nastavku:

- jako prošireni osip, povišena tjelesna temperatura i povećanje limfnih čvorova (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, tj. DRESS)
- crvenkaste mrlje na površini kože oblika mete ili kružnog oblika na trupu često s mjehurima u sredini, ljuštenje kože, čirevi u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima ili očima. Ovim ozbiljnim osipima kože mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Odmah se obratite svom liječniku ako se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava – liječnik će možda prekinuti liječenje:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- padovi ili prijelomi kostiju. Liječnik će Vas možda pažljivije nadzirati ako kod Vas postoji rizik od prijeloma.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- srčana bolest, moždani udar ili mini moždani udar. Liječnik će Vas nadzirati tijekom liječenja zbog mogućih znakova i simptoma srčanih ili moždanih tegoba. Odmah se javite liječniku ili otidite u najbližu hitnu službu ako tijekom liječenja lijekom Erleada primijetite bol ili nelagodu u prsnoj koži u mirovanju ili pri tjelesnoj aktivnosti, nedostatak zraka, slabost u mišićima/paralizu bilo kojeg dijela tijela ili poteškoće s govorom.

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- napadaj. Liječnik će prekinuti liječenje ovim lijekom ako doživite napadaj tijekom liječenja.
- sindrom nemirnih nogu (nagon za pomicanjem nogu kako bi se zaustavio bolan ili neuobičajen osjećaj koji se često javlja noću).

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- kašalj i nedostatak zraka, moguće praćeni vrućicom, koji nisu izazvani tjelesnom aktivnošću (upala u plućima poznata kao intersticijska bolest pluća).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od gore navedenih ozbiljnih nuspojava.

Nuspojave uključuju

Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- izrazit umor
- bol u zglobovima

- kožni osip
- smanjen tek
- visok krvni tlak
- navale vrućine
- proljev
- prijelomi kostiju
- padovi
- gubitak tjelesne težine.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- mišićni grčevi
- svrbež
- gubitak kose
- promjena osjeta okusa
- visoke razine kolesterola u krvi, vidljive u nalazima krvnih pretraga
- visoke razine jedne vrste masnoća (zovu se trigliceridi) u krvi, vidljive u nalazima krvnih pretraga
- srčana bolest
- moždani udar ili mini moždani udar uzrokovan niskim dotokom krvi u dio mozga
- smanjena aktivnost štitnjače, zbog čega se možete osjećati umornije i imati poteškoća s razbuđivanjem ujutro, a koja također može biti vidljiva u nalazima krvnih pretraga
- niska razina jedne vrste bijelih krvnih stanica, zbog čega možete biti skloniji infekcijama (neutropenija).

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- napadaji.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- poremećaj srčane aktivnosti vidljiv na elektrokardiogramu (EKG)
- jako prošireni osip, povišena tjelesna temperatura i povećanje limfnih čvorova (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima ili DRESS)
- crvenkaste neuzdignute mrlje u obliku mete ili kruga na trupu, često s mjehurima u sredini, ljuštenje kože, čirevi u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima i očima, kojima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi. Takvi ozbiljni kožni osipi mogu biti opasni po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
- izbijanje kožnih promjena ili promjena mukoznih membrana (izbijanje lihenoidnih promjena)
- vrlo niska razina jedne vrste bijelih krvnih stanica, zbog čega možete biti skloniji infekcijama (agranulocitoza).

Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Erleada

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na spremniku (foliji blistera, unutarnjem ovitku, vanjskom ovitku, boci i kutiji) iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Erleada sadrži

- Djelatna tvar je apalutamid. Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg apalutamida.
- Drugi sastojci jezgre tablete su bezvodni koloidni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, hipromelozaacetatsukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza i silicificirana mikrokristalična celuloza. Film ovojnica sadrži crni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), makrogol, poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran), talk i titanijev dioksid (E171) (pogledajte dio 2. „Erleada sadrži natrij”).

Kako Erleada izgleda i sadržaj pakiranja

Erleada filmom obložene tablete su blijedo žućkaste do sivkastozelene ovalne filmom obložene tablete (duljine 17 mm i širine 9 mm) s oznakom „AR 60” na jednoj strani.

Tablete mogu dolaziti zapakirane u bocu ili ovitak. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Boca

Tablete dolaze u plastičnoj boci sa zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 120 tableta i ukupno 6 g sredstva za sušenje. Jedno pakiranje sadrži jednu bocu. Čuvati u originalnom pakiranju. Nemojte progutati niti baciti sredstvo za sušenje.

28-dnevno pakiranje

Jedno 28-dnevno pakiranje sadrži 112 filmom obloženih tableta u 4 kartonska ovitka, od kojih svaki sadrži 28 filmom obloženih tableta.

30-dnevno pakiranje

Jedno 30-dnevno pakiranje sadrži 120 filmom obloženih tableta u 5 kartonskih ovitaka, od kojih svaki sadrži 24 filmom obložene tablete.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Skenirajte QR kod u nastavku ili na kutiji kako biste otvorili najnoviju uputu o lijeku. Iste su informacije dostupne i na URL adresi: <https://epi.jnj>.



Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Erleada 240 mg filmom obložene tablete apalutamid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Erleada i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Erleada
3. Kako uzimati lijek Erleada
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Erleada
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Erleada i za što se koristi

Što je Erleada

Erleada je lijek namijenjen za liječenje raka, a sadrži djelatnu tvar „apalutamid”.

Za što se Erleada koristi

Koristi se za liječenje odraslih muškaraca s rakom prostate:

- koji se proširio (metastazirao) u druge dijelove tijela i još uvijek odgovara na farmakološko (primjenom lijekova) ili kirurško liječenje koje snizuje razine testosterona (naziva se još i hormonski osjetljivim rakom prostate)
- koji nije metastazirao u druge dijelove tijela i više ne odgovara na farmakološko ili kirurško liječenje koje snizuje razine testosterona (naziva se još i rakom prostate rezistentnim na kastraciju).

Kako Erleada djeluje

Erleada djeluje tako da blokira aktivnost hormona koji se zovu androgeni (kao što je testosteron). Androgeni mogu uzrokovati rast raka. Blokiranjem učinaka androgena apalutamid zaustavlja rast i diobu stanica raka prostate.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Erleada

Nemojte uzimati lijek Erleada

- ako ste alergični na apalutamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudnica ili žena koja bi mogla zatrudnjeti (pogledajte dio „Trudnoća i kontracepcija” u nastavku za više informacija).

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek:

- ako ste ikada imali napadaje

- ako uzimate bilo koji lijek za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka (kao što su varfarin, acenokumarol)
- ako imate bilo kakvu bolest srca ili krvnih žila, uključujući probleme sa srčanim ritmom (aritmiju)
- ako ste ikada imali jako prošireni osip, povišenu tjelesnu temperaturu i povećanje limfnih čvorova (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima ili DRESS (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)) ili težak kožni osip ili ljuštenje kože, stvaranje mjehura i/ili čireva u ustima (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ili SJS/TEN) nakon uzimanja lijeka Erleada ili drugih sličnih lijekova.

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Padovi i prijelomi kostiju

U bolesnika koji su uzimali lijek Erleada opaženi su padovi. Budite posebno oprezni kako biste smanjili rizik od padova. U bolesnika koji su uzimali ovaj lijek primijećeni su prijelomi kostiju.

Bolest srca, moždani udar ili mini moždani udar

U nekih je osoba tijekom liječenja lijekom Erleada došlo do začepljenja srčanih arterija ili arterija u jednom dijelu mozga, koje može dovesti do smrti.

Liječnik će Vas nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma srčanih ili moždanih tegoba tijekom liječenja ovim lijekom.

Odmah se javite liječniku ili otidite u najbližu hitnu službu ako primijetite:

- bol ili nelagodu u prsnom košu u mirovanju ili pri tjelesnoj aktivnosti
- nedostatak zraka
- slabost u mišićima/paralizu bilo kojeg dijela tijela ili
- poteškoće s govorom.

Ako uzimate bilo koji lijek, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom kako biste vidjeli jesu li ti lijekovi povezani s povećanim rizikom od napadaja, krvarenja ili srčane bolesti.

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Teške kožne nuspojave (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ili Stevens-Johnsonov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu (SJS/TEN), bile su prijavljene tijekom uzimanja lijeka Erleada. DRESS se može pojaviti kao jako prošireni osip, povišena tjelesna temperatura i povećanje limfnih čvorova. SJS/TEN se inicijalno može pojaviti na području trupa kao crvene točke oblika mete ili kao mrlje kružnog oblika, često s mjehurima u sredini. Također, mogu se pojaviti čirevi u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima i očima (crvene i otečene oči). Ovim ozbiljnim osipima kože često prethodi vrućica i/ili simptomi nalik gripi. Ti osipi mogu se razviti u rasprostranjeno ljuštenje kože i komplikacije opasne po život ili mogu imati smrtni ishod.

Ako Vam se razvije ozbiljan osip ili bilo koji od navedenih simptoma na koži, prestanite uzimati ovaj lijek i obratite se svome liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć.

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek. Za više informacija pogledajte odlomak „Ozbiljne nuspojave” na početku dijela 4.

Intersticijska bolest pluća

U bolesnika liječenih lijekom Erleada primijećeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (neinfektivna upala u plućima koja može dovesti do trajnog oštećenja), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Simptomi intersticijske bolesti pluća su kašalj i nedostatak zraka, ponekad s vrućicom, koji nisu uzrokovani tjelesnom aktivnošću. Potražite odmah medicinsku pomoć ako Vam se pojave simptomi koji bi mogli biti znakovi intersticijske bolesti pluća.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Ako dijete ili mlada osoba slučajno uzmu ovaj lijek:

- odmah otidite u bolnicu
- ponesite ovu uputu o lijeku sa sobom i pokažite je liječniku u hitnoj službi.

Drugi lijekovi i Erleada

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, Erleada može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Isto tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Erleada.

Naročito obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove za:

- snižavanje visokih razina masnoća u krvi (kao što je gemfibrozil)
- liječenje bakterijskih infekcija (kao što su moksifloksacin, klaritromicin)
- liječenje gljivičnih infekcija (kao što su itrakonazol, ketokonazol)
- liječenje HIV infekcije (kao što su ritonavir, efavirenz, darunavir)
- liječenje tjeskobe (kao što su midazolam, diazepam)
- liječenje epilepsije (kao što su fenitoin, valproatna kiselina)
- liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (stanja kod kojega ima previše kiseline u želucu) (kao što je omeprazol)
- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka (kao što su varfarin, klopidogetrel, dabigatraneteksilat)
- liječenje peludne groznice i alergija (kao što je feksofenadin)
- snižavanje razina kolesterola (npr. 'statine', kao što su rosuvastatin, simvastatin)
- liječenje srčanih bolesti ili snižavanje krvnog tlaka (kao što su digoksin, felodipin)
- liječenje problema sa srčanim ritmom (kao što su kinidin, dizopiramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- liječenje bolesti štitnjače (kao što je levotiroksin)
- liječenje gihta (kao što je kolhicin)
- snižavanje razine glukoze u krvi (kao što je repaglinid)
- liječenje raka (kao što su lapatinib, metotreksat)
- liječenje ovisnosti o opioidima ili liječenje boli (kao što je metadon)
- liječenje ozbiljnih psihičkih bolesti (kao što je haloperidol).

Trebali biste sastaviti popis s nazivima lijekova koje uzimate i pokazati taj popis svom liječniku ili ljekarniku kad započnete liječenje nekim novim lijekom. Napomenite svom liječniku da uzimate lijek Erleada ako Vam želi uvesti bilo koji novi lijek. Možda će trebati promijeniti dozu lijeka Erleada ili nekog drugog lijeka koji uzimate.

Informacije o trudnoći i kontracepciji za muškarce i žene

Informacije za žene

- Lijek Erleada ne smiju uzimati trudnice, žene koje bi mogle zatrudnjeti ni dojilje. Ovaj lijek može naškoditi nerođenom djetetu.

Informacije za muškarce – pridržavajte se ovih savjeta tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon što liječenje završi

- Ako imate spolni odnos s trudnicom – Vi i vaša partnerica trebate koristiti prezervativ kako biste zaštitili nerođeno dijete.
- Ako imate spolni odnos sa ženom koja može zatrudnjeti – Vi i vaša partnerica trebate koristiti prezervativ i još jednu visokoučinkovitu metodu kontracepcije.

Koristite kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca po njegovu završetku. Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o kontracepciji.

Ovaj lijek može smanjiti plodnost muškaraca.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Erleada utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima ili alatima.

Nuspojave ovog lijeka uključuju napadaje. Ako kod Vas postoji povećan rizik od napadaja (pogledajte odlomak „Upozorenja i mjere opreza” u dijelu 2.), razgovarajte sa svojim liječnikom.

Erleada sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 240 mg (1 tableta), tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Erleada

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam tijekom liječenja lijekom Erleada možda propisati i neke druge lijekove.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza ovog lijeka je 240 mg (jedna tableta) jedanput na dan.

Uzimanje lijeka Erleada

- Uzmite ovaj lijek kroz usta.
- Ovaj lijek možete uzeti s hranom ili između obroka.
- Tabletu progutajte cijelu kako biste bili sigurni da ste uzeli cijelu dozu. Nemojte drobiti ni lomiti tabletu.

Ako ne možete progutati cijelu tabletu

- Ako ne možete progutati cijelu tabletu, možete učiniti sljedeće:
 - **Pomiješajte lijek s negaziranim napitkom ili kašastom hranom: sokom od naranče, zelenim čajem, kašicom od jabuke, tekućim jogurtom ili dodatnom vodom, na sljedeći način:**
 - Stavite cijelu tabletu u čašu. Nemojte drobiti ni lomiti tabletu.
 - Dodajte približno 10 ml (2 čajne žličice) negazirane vode kako biste osigurali da je tableta potpuno uronjena u vodu.
 - Pričekajte 2 minute da se tableta otopi i rasprši, a zatim promiješajte mješavinu.
 - Dodajte 30 ml (6 čajnih žličica ili 2 velike žlice) negaziranog napitka ili kašaste hrane: soka od naranče, zelenog čaja, kašice od jabuke, tekućeg jogurta ili dodatne vode i promiješajte.
 - Odmah progutajte mješavinu.
 - Isperite čašu s vodom (ulijte dovoljno vode u čašu) kako biste bili sigurni da ćete uzeti cijelu dozu i odmah je popijte.
 - Lijek pomiješan s napitkom ili hranom nemojte čuvati za kasniju primjenu.
 - **Sonda za hranjenje:** Ovaj se lijek može primijeniti i putem određenih sondi za hranjenje. Pitajte liječnika za detaljne upute o tome kako pravilno uzeti tabletu putem sonde za hranjenje.

Ako uzmete više lijeka Erleada nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, prestanite uzimati ovaj lijek i obratite se svom liječniku. Možete imati povećan rizik od nuspojava.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Erleada

- Ako ste zaboravili uzeti ovaj lijek, uzmite uobičajenu dozu istoga dana čim se sjetite.
- Ako ste zaboravili uzeti ovaj lijek cijeli taj dan – preskočite propuštenu dozu i uzmite uobičajenu dozu sljedeći dan.
- Ako ste zaboravili uzeti ovaj lijek više od jednog dana – odmah se obratite svom liječniku.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Erleada

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Prestanite uzimati lijek Erleada i odmah potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma u nastavku:

- jako prošireni osip, povišena tjelesna temperatura i povećanje limfnih čvorova (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, tj. DRESS)
- crvenkaste mrlje na površini kože oblika mete ili kružnog oblika na trupu često s mjehurima u sredini, ljuštenje kože, čirevi u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima ili očima. Ovim ozbiljnim osipima kože mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Odmah se obratite svom liječniku ako se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava – liječnik će možda prekinuti liječenje:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- padovi ili prijelomi kostiju. Liječnik će Vas možda pažljivije nadzirati ako kod Vas postoji rizik od prijeloma.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- srčana bolest, moždani udar ili mini moždani udar. Liječnik će Vas nadzirati tijekom liječenja zbog mogućih znakova i simptoma srčanih ili moždanih tegoba. Odmah se javite liječniku ili otidite u najbližu hitnu službu ako tijekom liječenja lijekom Erleada primijetite bol ili nelagodu u prsnom košu u mirovanju ili pri tjelesnoj aktivnosti, nedostatak zraka, slabost u mišićima/paralizu bilo kojeg dijela tijela ili poteškoće s govorom.

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- napadaj. Liječnik će prekinuti liječenje ovim lijekom ako doživite napadaj tijekom liječenja.
- sindrom nemirnih nogu (nagon za pomicanjem nogu kako bi se zaustavio bolan ili neuobičajen osjećaj koji se često javlja noću).

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- kašalj i nedostatak zraka, moguće praćeni vrućicom, koji nisu izazvani tjelesnom aktivnošću (upala u plućima poznata kao intersticijska bolest pluća).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od gore navedenih ozbiljnih nuspojava.

Nuspojave uključuju

Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- izrazit umor
- bol u zglobovima
- kožni osip
- smanjen tek
- visok krvni tlak
- navale vrućine
- proljev
- prijelomi kostiju
- padovi
- gubitak tjelesne težine.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- mišićni grčevi
- svrbež
- gubitak kose
- promjena osjeta okusa
- visoke razine kolesterola u krvi, vidljive u nalazima krvnih pretraga
- visoke razine jedne vrste masnoća (zovu se trigliceridi) u krvi, vidljive u nalazima krvnih pretraga
- srčana bolest
- moždani udar ili mini moždani udar uzrokovan niskim dotokom krvi u dio mozga
- smanjena aktivnost štitnjače, zbog čega se možete osjećati umornije i imati poteškoća s razbuđivanjem ujutro, a koja također može biti vidljiva u nalazima krvnih pretraga
- niska razina jedne vrste bijelih krvnih stanica, zbog čega možete biti skloniji infekcijama (neutropenija).

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- napadaji.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- poremećaj srčane aktivnosti vidljiv na elektrokardiogramu (EKG)
- jako prošireni osip, povišena tjelesna temperatura i povećanje limfnih čvorova (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima ili DRESS)
- crvenkaste neuzdignute mrlje u obliku mete ili kruga na trupu, često s mjehurima u sredini, ljuštenje kože, čirevi u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima i očima, kojima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi. Takvi ozbiljni kožni osipi mogu biti opasni po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
- izbijanje kožnih promjena ili promjena mukoznih membrana (izbijanje lihenoidnih promjena)
- vrlo niska razina jedne vrste bijelih krvnih stanica, zbog čega možete biti skloniji infekcijama (agranulocitoza).

Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Erleada

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na spremniku (foliji blistera, unutarnjem ovitku, vanjskom ovitku, boci i kutiji) iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Erleada sadrži

- Djelatna tvar je apalutamid. Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg apalutamida.
- Drugi sastojci jezgre tablete su bezvodni koloidni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, hipromelozoacetatsukcinat, magnezijev stearat i silicificirana mikrokristalična celuloza. Film ovojnica sadrži glicerolkaprilokaprat, crni željezov oksid (E172), poli(vinilni alkohol), talk, titanijev dioksid (E171) i graftirani makrogolpoli(vinilni alkohol) kopolimer (pogledajte dio 2. „Erleada sadrži natrij”).

Kako Erleada izgleda i sadržaj pakiranja

Erleada filmom obložene tablete su plavkasto sive do sive ovalne filmom obložene tablete (duljine 21 mm i širine 10 mm) s oznakom „E240” na jednoj strani.

Tablete mogu dolaziti zapakirane u bocu ili ovitak. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Boca

Tablete dolaze u plastičnoj boci sa zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 30 tableta i ukupno 2 g sredstva za sušenje. Jedno pakiranje sadrži jednu bocu. Čuvati u originalnom pakiranju. Nemojte progutati niti baciti sredstvo za sušenje.

28-dnevno pakiranje

Jedno 28-dnevno pakiranje sadrži 28 filmom obloženih tableta u 2 kartonska ovitka, od kojih svaki sadrži 14 filmom obloženih tableta.

30-dnevno pakiranje

Jedno 30-dnevno pakiranje sadrži 30 filmom obloženih tableta u 3 kartonska ovitka, od kojih svaki sadrži 10 filmom obloženih tableta.

84-dnevno pakiranje (3 x 28 dana)

Jedno 84-dnevno pakiranje (3 x 28 dana) sadrži 84 filmom obloženih tableta u 6 kartonskih ovitaka, od kojih svaki sadrži 14 filmom obloženih tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Skenirajte QR kod u nastavku ili na kutiji kako biste otvorili najnoviju uputu o lijeku. Iste su informacije dostupne i na URL adresi: <https://epi.jnj>.



PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za apalutamid, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o apalutamidu i neutropeniji kao i agranulocitozi iz spontanijh prijava slučajeva s pozitivnim *dechallenge*-om i/ili *rechallenge*-om i vremenskom podudarnošću početka, podatke iz kliničkih ispitivanja i literature te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, uzročno-posljedična povezanost između apalutamida i neutropenije, kao i apalutamida i agranulocitoze, barem je razumna mogućnost i u skladu s time potrebno je izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže apalutamid.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za apalutamid, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) apalutamid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.