

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Erleada 60 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg apalutamid.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Fölgular til grágrænar ílangar filmuhúðaðar töflur (17 mm langar x 9 mm breiðar), ígreypar með „AR 60“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Erleada er ætlað:

- fullorðnum körlum til meðferðar við krabbameini í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (nmCRPC), og sem eru í mikilli hættu á að fá meinvörp (sjá kafla 5.1).
- fullorðnum körlum til meðferðar við hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC) ásamt andrógenbælandi meðferð (ADT) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðilæknar með reynslu af lyfjameðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli skulu hefja meðferð með apalutamidi og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 240 mg (fjórar 60 mg töflur) sem einn stakur dagskammtur til inntöku.

Halda skal áfram hormónahvarfsmeðferð (medical castration) með hliðstæðu við gónadótrópínleysandi hormón (GnRHa) meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum sem ekki hafa gengist undir hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð.

Ef skammtur gleymist skal hann tekinn eins fljótt og auðið er á sama degi og halda síðan áfram eftir venjulegri áætlun næsta dag. Ekki skal taka inn töflur aukalega til að bæta upp fyrir skammt sem gleymdist.

Ef sjúklingur fær ≥ 3 . stigs eiturhrif eða aukaverkun sem þolist ekki skal frekar gera hlé á meðferð en að hætta henni alfarið þar til einkenni hafa gengið til baka að ≤ 1 . stigi eða að upprunalegu ástandi, síðan skal hefja meðferð að nýju með sama skammti eða minni skammti (180 mg eða 120 mg), ef réttlætanlegt. Upplýsingar um algengustu aukaverkanirnar (sjá kafla 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá öldruðum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi þar sem apalutamid hefur ekki verið rannsakað hjá þeim sjúklingahópi (sjá kafla 5.2). Ef meðferð er hafin skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. aukaverkananna í kafla 4.8 og minnka skammta samkvæmt kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf.

Skert lifrastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi við upphaf meðferðar (Child-Pugh flokkur A og B, tilgreint í sömu röð).

Erleada er ekki ráðlagt sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um þennan sjúklingahóp og brotthvarf apalutamids er fyrst og fremst um lifur (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun apalutamids á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Töflurnar skal gleypa heilar til að tryggja að allur skammturinn sé tekinn. Töflurnar má hvorki mylja né brjóta. Töflurnar má taka með eða án matar.

Erleada tekið með goslausum drykk eða mjúkri fæðu

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst töflurnar heilar má leysa Erleada upp í goslausu vatn og blanda síðan saman við einn af eftirtöldum goslausum drykkjum eða mjúka fæðu: appelsínusafi, grænt te, eplamauk, drykkjarjógurt eða viðbótar vatn eins og hér er lýst:

1. Setjið allan ávísaðan skammt af Erleada í bolla. Hvorki má mylja né brjóta töflurnar.
2. Bætið við u.þ.b. 20 ml (4 teskeiðum) af goslausu vatni til að tryggja að töflurnar séu allar ofan í vatninu.
3. Bíðið í 2 mínútur þar til töflurnar hafa sundrast og dreifst og hrærið þá í blöndunni.
4. Bætið við 30 ml (6 teskeiðum eða 2 matskeiðum) af einum af eftirtöldum goslausum drykkjum eða mjúkri fæðu: appelsínusafi, grænt te, eplamauk, drykkjarjógurt eða viðbótar vatn og hrærið í blöndunni.
5. Gleypið blönduna strax.
6. Skolið bollann með nægilega miklu vatni til að vera viss um að allur skammturinn sé tekinn og drekkið það strax.
7. Ekki geyma lyfið/fæðublönduna til notkunar síðar.

Gjöf með næringarsondu um nef (nasogastric feeding tube)

Erleada má einnig gefa með næringarsondu um nef (nefsondu) sem er 8 French eða stærri eins og hér er lýst:

1. Setjið fullan skammt af Erleada í bol sprautu (notið a.m.k. 50 ml sprautu) og dragið upp 20 ml af goslausu vatni í sprautuna.
2. Bíðið í 10 mínútur og hristið síðan kröftuglega til að dreifa innihaldinu fullkomlega.
3. Gefið strax í gegnum nefsonduna.
4. Fyllið sprautuna aftur með goslausu vatni og gefið. Endurtakið þar til engar töfluleifar eru eftir í sprautunni eða sondunni.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Konur sem eru eða geta orðið þungaðar (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Flog

Erleada er ekki ráðlagt handa sjúklingum með sögu um flog eða aðra áhættuþætti fyrir flogum þ.m.t., en ekki takmarkað við, undirliggjandi áverka á heila, nýlegt heilaslag (innan eins árs), frumkomin æxli í heila eða meinvörp í heila. Ef flog kemur fram meðan á meðferð með Erleada stendur skal hætta meðferð alfarið. Hætta á flogum getur aukist hjá sjúklingum sem fá samhliða lyf sem lækka flogapröskuldinn.

Í tveimur slembiröðuðum rannsóknum (SPARTAN og TITAN) komu fram flog hjá 0,6% sjúklinga sem fengu apalutamid og 0,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Rannsóknirnar útilokuðu sjúklinga með sögu um flog eða áhættuþætti flogs.

Engin klínísk reynsla er af því að gefa sjúklingum sem fengu flog Erleada á ný.

Byltur og beinbrot

Byltur og beinbrot komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu apalutamid (sjá kafla 4.8). Meta skal sjúklinga með tilliti til hættu á beinbrotum og byltum áður en meðferð með Erleada er hafin og halda skal áfram að fylgjast með og annast sjúklinga samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum og íhuga skal notkun lyfja sem verka á bein.

Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta og heilaæðablóðþurrð

Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta og heilaæðablóðþurrð, þar með talin tilvik sem leiddu til dauða, kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apalutamidi (sjá kafla 4.8). Meirihluti sjúklinganna voru með áhættuþætti tengda blóðþurrðarsjúkdómi í hjarta/heilaæðum. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna blóðþurrðarsjúkdóms í hjarta og heilaæðablóðþurrðar. Takast skal á við áhættuþætti t.d. háþrýsting, sykursýki og blóðfíturöskun eins og best verður á kosið samkvæmt hefðbundnum meðferðum.

Samhliðanotkun með öðrum lyfjum

Apalutamid er öflugur ensímvírkir og getur dregið úr verkun margra lyfja sem algengt er að séu notuð (sjá kafla 4.5). Þess vegna skal endurskoða lyf sem notuð eru samhliða þegar meðferð með apalutamidi er hafin. Samhliðanotkun apalutamids og lyfja sem eru næm hvarfefni margra umbrotsensíma og ferja (sjá kafla 4.5) skal almennt forðast ef meðferðaráhrif þeirra eru sjúklingnum mjög mikilvæg og ekki er auðvelt að aðlaga skammt á grundvelli eftirlits með verkun eða plasmáþéttni.

Forðast skal samhliðagjöf apalutamids með warfaríni og kúmarín-líkum segavarnarlyfjum. Ef Erleada er gefið samhliða segavarnarlyfi sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C9 (svo sem warfarín eða acenocoumarol) skal auka INR (International Normalised Ratio) eftirlit (sjá kafla 4.5).

Nýlegur hjarta- og æðasjúkdómur

Sjúklingar með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm á síðustu 6 mánuðum, m.a. alvarlega/hvikula hjartaöng, hjartadrep, hjartabilun með einkennum, tilvik slagæða- eða bláæðasegareks (t.d. lungnasegarek, heilablóðfall, meðtalið skammvinnt blóðþurrðarkast) eða sleglatakttruflun sem hefur klíníska þýðingu, voru útilokaðir frá klínísku rannsóknunum. Því hefur öryggi apalutamids ekki verið staðfest hjá þessum sjúklingum. Ef Erleada er ávísað skal fylgjast með sjúklingum með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm með tilliti til áhættuþátta eins og kólesterólhækkunar í blóði, þríglýseríðhækkunar í blóði eða annarra hjarta- eða efnaskiptakvilla (sjá kafla 4.8). Ef við á skal meðhöndla þessa kvilla samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum eftir að meðferð með Erleada er hafin.

Andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið

Læknar skulu meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar á meðal hættuna á Torsade de pointes, hjá sjúklingum með sögu um eða áhættuþætti fyrir lengingu QT-bils og hjá sjúklingum sem samhliða fá lyf sem geta lengt QT-bilið (sjá kafla 4.5) áður en meðferð með Erleada er hafin.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilkynningar um alvarlegar aukaverkanir í húð svo sem lyfjaútbrot með eosínísklafljöld og altækum einkennum (DRESS) og Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos (SJS/TEN), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við meðferð með Erleada (sjá kafla 4.8).

Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni sem benda til DRESS eða SJS/TEN. Ef þessi einkenni koma fram skal strax hætta meðferð með Erleada og sjúklingar skulu leita lækni aðstoðar tafarlaust.

Ekki má hefja meðferð með Erleada að nýju hjá sjúklingum sem hafa fengið DRESS eða SJS/TEN hvenær sem er meðan á notkun Erleada stóð og íhuga skal aðra meðferð.

Millivefslungnasjúkdómur

Greint hefur verið frá tilfellum millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apalutamidi þ.m.t. banvæn tilvik. Ef tilvikin koma skyndilega fram og/eða versnandi einkenni frá lungum án skýringa á að gera hlé á meðferð með apalutamidi þangað til frekari rannsóknir á þessum einkennum hafa verið gerðar. Við greiningu á millivefslungnasjúkdómi á að hætta meðferð með apalutamidi og hefja viðeigandi meðferð eftir þörfum (sjá kafla 4.8).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 240 mg skammti (4 töflur), þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Brotthvarf apalutamids og myndun virka umbrotsefnisins, N-desmetýl apalutamids, verður fyrir tilstilli bæði CYP2C8 og CYP3A4 að svipuðu marki við jafnvægi. Ekki er búist við klínískt mikilvægum breytingum á heildarútsetningu þeirra, sem afleiðing milliverkunar við CYP2C8 eða CYP3A4 hemla eða virkja. Apalutamid er virkir á ensím og ferjur og getur leitt til aukins brotthvarfs margra algengra lyfja.

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á útsetningu fyrir apalutamídi

Lyf sem hamla CYP2C8

CYP2C8 kemur við sögu í brotthvarfi apalutamíds og við myndun virka umbrotsefnis þess. Í rannsókn á lyfjamilliverkunum minnkaði C_{max} apalutamíds um 21% en AUC jókst um 68% í kjölfar samhliðagjafar staks 240 mg apalutamíðs skammts og gemfibrozils (öflugur CYP2C8 hemill). Fyrir virku hlutana (summa apalutamíds og virkni-aðlagðs virks umbrotsefnis) minnkaði C_{max} um 21% en AUC jókst um 45%. Skammtaaðlögun í upphafi er ekki nauðsynleg þegar Erleada er gefið samhliða öflugum CYP2C8 hemli (t.d. gemfibrozil, clopidogrel). Þó skal íhuga að minnka Erleada skammtinn á grundvelli þolanleika (sjá kafla 4.2). Ekki er búist við að vægir eða miðlungsöflugir CYP2C8 hemlar hafi áhrif á útsetningu fyrir apalutamídi.

Lyf sem hamla CYP3A4

CYP3A4 kemur við sögu í brotthvarfi apalutamíds og við myndun virka umbrotsefnis þess. Í rannsókn á lyfjamilliverkunum minnkaði C_{max} apalutamíds um 22% en AUC var svipað í kjölfar samhliðagjafar staks 240 mg Erleada skammts og itraconazols (öflugur CYP3A4 hemill). Fyrir virku hlutana (summa apalutamíds og virkni-aðlagðs virks umbrotsefnis) minnkaði C_{max} um 22% en AUC var áfram svipað. Skammtaaðlögun í upphafi er ekki nauðsynleg þegar Erleada er gefið samhliða öflugum CYP3A4 hemli (t.d. ketoconazol, ritonavir, clarithromycin). Þó skal íhuga að minnka Erleada skammtinn á grundvelli þolanleika (sjá kafla 4.2). Ekki er búist við að vægir eða miðlungsöflugir CYP3A4 hemlar hafi áhrif á útsetningu fyrir apalutamídi.

Lyf sem virkja CYP3A4 eða CYP2C8

Áhrif CYP3A4 eða CYP2C8 virkja á lyfjahvörf apalutamíds hafa ekki verið metin *in vivo*. Á grundvelli niðurstaðna rannsókna á lyfjamilliverkunum með öflugum CYP3A4 hemli eða öflugum CYP2C8 hemli er ekki búist við að CYP3A4 eða CYP2C8 virkjar hafi klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf apalutamíds og virku hlutana, því er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta þegar Erleada er gefið samhliða CYP3A4 eða CYP2C8 virkjum.

Hugsanleg áhrif apalutamíds á útsetningu fyrir öðrum lyfjum

Apalutamíð er öflugur ensímvirkir og eykur myndun margra ensíma og ferja. Því er búist við milliverkunum við mörg algeng lyf sem eru hvarfefni ensíma og ferja. Minnkun á plasmabéttni getur verið veruleg og leitt til verkunartaps eða dregið úr klínískum áhrifum. Einnig er hætta á aukinni myndun virkra umbrotsefna.

Ensím sem umbrjóta lyf

In vitro rannsóknir sýndu að apalutamíð og N-desmetýl apalutamíð eru miðlungsöflugir til öflugir CYP3A4 og CYP2B6 virkjar, miðlungsöflugir CYP2B6 og CYP2C8 hemlar og vægir CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemlar. Apalutamíð og N-desmetýl apalutamíð hafa ekki áhrif á CYP1A2 og CYP2D6 við þéttni sem hefur meðferðaráhrif. Áhrif apalutamíds á hvarfefni CYP2B6 hafa ekki verið metin *in vivo* og hrein áhrif (net effect) eru ekki þekkt eins og er. Þegar hvarfefni CYP2B6 (t.d. efavirenz) eru gefin samhliða Erleada á að hafa eftirlit með aukaverkunum og meta verkunartap hvarfennisins og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta hvarfennisins til að viðhalda æskilegri plasmabéttni.

Hjá mönnum er apalutamíð öflugur CYP3A4 og CYP2C19 virkir og vægur CYP2C9 virkir. Í rannsókn á lyfjamilliverkunum þar sem stuðst var við blandaða nálgun (cocktail approach), leiddi samhliðagjöf apalutamíds og staks skammts til inntöku af næmum CYP hvarfefnum til þess að AUC fyrir midazolam (CYP3A4 hvarfefni) minnkaði um 92%, AUC fyrir omeprazol (CYP2C19 hvarfefni) minnkaði um 85% og AUC fyrir S-warfarín (CYP2C9 hvarfefni) minnkaði um 46%. Apalutamíð leiddi ekki til breytinga sem höfðu klíníska þýðingu á útsetningu fyrir CYP2C8 hvarfnefnum. Samhliðanotkun Erleada með lyfjum sem aðallega umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. darunavir,

felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (t.d. diazepam, omeprazol) eða CYP2C9 (t.d. warfarín, phenytoin) getur leitt til minni útsetningar fyrir þessum lyfjum. Ráðlagt er að skipta þessum lyfjum út þegar það er mögulegt eða meta verkunartap ef notkun lyfsins er haldið áfram. Ef warfarín er gefið samhliða skal fylgjast með INR meðan á meðferð með Erleada stendur.

Virkjun CYP3A4 fyrir tilstilli apalutamids bendir til að UDP-glucuronosyltransferasi (UGT) geti einnig virkjust vegna virkunar pregnane-kjarnaviðtaka (pregnane X receptor, PXR). Samhliðagjöf Erleada með lyfjum sem eru hvarfefni UGT (t.d. levothyroxin, valproínsýra) getur leitt til minni útsetningar fyrir þessum lyfjum. Þegar hvarfefni UGT eru gefin samhliða Erleada skal meta verkunartap hvarfefnisins og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta hvarfefnisins til að viðhalda æskilegri plasmabéttni.

Lyfjaferjur (transporters)

Sýnt var fram á að apalutamid væri vægur virkir P-glykópróteins (P-gp), mótstöðupróteins brjóstakrabbameins (BCRP) og lífræns anjónaflutningsfjölpéptíðs 1B1 (OATP1B1). Rannsókn á lyfjamilliverkunum þar sem stuðst var við blandaða nálgun (cocktail approach) sýndi að samhliðagjöf apalutamids og staks skammts til inntöku af næmum hvarfefnum ferja leiddi til 30% minnkunar á AUC fyrir fexofenadin (P-gp hvarfefni) og 41% minnkunar á AUC fyrir rosuvastatin (BCRP/OATP1B1 hvarfefni) en hafði engin áhrif á C_{max} . Samhliðanotkun Erleada og lyfja sem eru hvarfefni P-gp (t.d. colchicin, dabigatran etexilat, digoxin), BCRP eða OATP1B1 (t.d. lapatinib, metotrexat, rosuvastatin, repaglinid) getur leitt til minni útsetningar fyrir þessum lyfjum. Þegar hvarfefni P-gp, BCRP eða OATP1B1 eru gefin samhliða Erleada skal meta verkunartap hvarfefnisins og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta hvarfefnisins til að viðhalda æskilegri plasmabéttni.

Á grundvelli *in vitro* upplýsinga er ekki hægt að útiloka hömlun á lífrænni katjónaferju 2 (OCT2), lífrænni anjónaferju 3 (OAT3) og fjöllyfja- og eiturefnaútpressunarferjum (MATEs) af völdum apalutamids og N-desmetýl umbrotsefnis þess. Engin *in vitro* hömlun kom fram á lífrænni anjónaferju 1 (OAT1).

Hliðstæða við gónadótrópínleysandi hormón

Hjá einstaklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem fengu leuprolid acetat (hliðstæða við gónadótrópínleysandi hormón), hafði samhliðagjöf með apalutamidi engin sýnileg áhrif á útsetningu leuprolids við jafnvægi.

Lyf sem lengja QT-bilið

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið skal meta vandlega samhliðanotkun Erleada og lyfja sem þekkt er að lengi QT-bilið eða lyfja sem geta orsakað Torsade de pointes, svo sem lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. quinidín, disopyramid) eða flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, geðrofslyf (t.d. haloperidol) o.s.frv. (sjá kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ekki er þekkt hvort apalutamid eða umbrotsefni þess finnist í sæði. Erleada getur verið skaðlegt þroska fósturs. Sjúklingar sem stunda kynlíf með konum á barneignaa aldri eiga að nota smokk ásamt annarri öflugri getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammt af Erleada.

Meðganga

Ekki má nota Erleada hjá konum sem eru eða geta orðið þungaðar (sjá kafla 4.3). Á grundvelli rannsókna á æxlun dýra og verkunarháttar getur Erleada valdið skaða hjá fósturi og fósturláti þegar það er gefið þunguðum konum. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun Erleada hjá þunguðum konum.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort apalutamid/umbrotsefni skiljist út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkinginn. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Erleada.

Frjósemi

Á grundvelli dýrarrannsókna getur Erleada minnkað frjósemi hjá karldýrum á æxlunaráldri (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Erleada hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó hefur verið greint frá flogum hjá sjúklingum sem taka Erleada. Ráðleggja skal sjúklingum varðandi þessa hættu með tilliti til akstur og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir eru þreyta (26%), útbrot á húð (26% af hvaða stigi sem er og 6% af stigi 3 eða 4), háþrýstingur (22%), hitakóf (18%), liðverkir (17%), niðurgangur (16%), byltur (13%) og þyngdartap (13%). Aðrar mikilvægar aukaverkanir eru meðal annars beinbrot (11%), minnkuð matarlyst (11%) og vanvirkni skjaldkirtils (8%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir tíðni. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir þannig: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Aukaverkanir og tíðni
Blóð og eitlar	algengar: dauðkyrningafæð
	tíðni ekki þekkt: kyrningaþurrð
Innkirtlar	algengar: vanvirkni skjaldkirtils ^a
Efnaskipti og næring	mjög algengar: minnkuð matarlyst algengar: kólesterólhækkun í blóði, þríglýseríðhækkun í blóði
Taugakerfi	algengar: bragðtruflun, heilaæðablóðþurrð ^b
	sjaldgæfar: flog ^c (sjá kafla 4.4), fótaóeirð
Hjarta	algengar: blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta ^d
	tíðni ekki þekkt: lenging QT-bils (sjá kafla 4.4 og 4.5)
Æðar	mjög algengar: hitakóf, háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	tíðni ekki þekkt: millivefslungnasjúkdómur ^e

Meltingarfæri	mjög algengar: niðurgangur
Húð og undirhúð	mjög algengar: útbrot á húð ^f
	algengar: kláði, hármisssir
	tíðni ekki þekkt: lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS) ^e , Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos (SJS/TEN) ^e , skæningsútbrot
Stoðkerfi og bandvefur	mjög algengar: beinbrot ^g , liðverkir
	algengar: vöðvakrampi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	mjög algengar: þreyta
Rannsóknaniðurstöður	mjög algengar: þyngdartap
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	mjög algengar: byltur

- ^a Meðtalið er vanvirkni skjaldkirtils, aukning skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, minnkað thyroxin, sjálfsmis skjaldkirtilsbólga, minnkað óbundið thyroxin, minnkað þrí-joðthyronin
- ^b Meðtalið er skammvinnt blóðþurrðarkast, heilablóðfall, heilaæðaröskun, blóðþurrðarslag, æðakölkun í hálsslagæð, þrengingar í hálsslagæð, helfarmáttleysi, drep í heilavef (lacunar infarction), ördrepsslag (lacunar stroke), heiladrep vegna blóðtappa, heilaæðakvilli, drep í litla heila, heiladrep og blóðþurrð í heila
- ^c Meðtalið er tungubit
- ^d Meðtalið er hjartaöng, óstöðug hjartaöng, hjartadrep, brátt hjartadrep, kransæðarstífla, kransæðarþrenging, brátt kransæðaheilkenni, æðakölkun í kransæð, óeðlilegar niðurstöður álagsprófs á hjarta, trópónín hækkun, blóðþurrð í hjartavöðva
- ^e Sjá kafla 4.4
- ^f Sjá „Útbrot á húð“ undir „Lýsing á völdum aukaverkunarum“
- ^g Meðtalið er rifbeinsbrot, lendarhryggubrot, samfallsbrot á hrygg, hryggubrot, fótubrot, mjaðmabrot, upphandleggsbrot, brjósthryggubrot, brot í efri útlím, spjaldhryggubrot, handarbrot, lífbeinsbrot, mjaðmarskálarbrot, ökklabrot, samfallsbrot, brot á brjóski rifbeina, andlitsbeinsbrot, brot í neðri útlím, brot vegna beinþynningar, úlnliðsbrot, brot beinflisar frá beini (avulsion fracture), brot á dálki fótlegs, rófubeinsbrot, grindarholsbrot, ríðisbrot, bringubeinsbrot, álagsbrot, áverkabrot, hálsliðarbrot, brot á lærleggshálsi, sköflungsbrot. Sjá neðar.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Útbrot á húð

Algengast var að útbrotum á húð sem tengdust apalutamídi væri lýst sem dröfnóttum útbrotum eða dröfnuörðuútbrotum. Meðtalið með útbrotum á húð voru útbrot, dröfnuörðuútbrot, útbreidd útbrot, ofsakláði, kláðaútbrot, dröfnótt útbrot, tárubólga, regnbogaroði, örðuútbrot, húðflögnun, kynfæraútbrot, roðapotsútbrot, munnbólga, lyfjaútbrot, sáramyndun í munni, graftarbóluútbrot, blöðrur, bólur, húðupphlaup (pemphigoid), húðfleiður, húðbólgu og útbrot með blöðrum. Tilkynt var um útbrot á húð sem aukaverkun hjá 26% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi. Tilkynt var um 3. stigs útbrot á húð (skilgreint sem að þeki > 30% af líkamsyfirborði [BSA]) hjá 6% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi.

Miðgildi dagafjölda þar til útbrot á húð hófust var 83 dagar. Útbrot gengu til baka hjá 78% sjúklinga og miðgildi dagafjölda að bata var 78 dagar. Lyf sem voru notuð voru meðal annars barksterar til útvortis notkunar, andhistamín til inntöku og 19% sjúklinganna fengu altæka barkstera. Af þeim sjúklingum sem voru með útbrot á húð, var gert hlé á skömmtum hjá 28% sjúklinga og skammtar voru minnkaðir hjá 14% (sjá kafla 4.2). Útbrot á húð komu aftur fram hjá 59% sjúklinga sem tóku skammtahlé. Útbrot á húð leiddu til að meðferð með Erleada var hætt hjá 7% sjúklinga sem fengu útbrot á húð.

Byltur og beinbrot

Í rannsókn ARN-509-003 var tilkynt um beinbrot hjá 11,7% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi og hjá 6,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Helmingur sjúklinga datt innan 7 daga fyrir beinbrot í báðum meðferðarhópum. Tilkynt var um byltur hjá 15,6% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi samanborið við 9,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta og heilaæðablóðþurrð

Í slembiraðaðri rannsókn (SPARTAN) hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, kom fram blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta hjá 4% af sjúklingum sem fengu meðferð með apalutamídi og 3% af sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu. Í slembiraðaðri rannsókn (TITAN) hjá sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, kom fram blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta hjá 4% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi og 2% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Í SPARTAN og TITAN rannsóknunum létust 6 sjúklingar (0,5%) sem fengu meðferð með apalutamídi og 2 sjúklingar (0,2%) sem fengu lyfleysu úr blóðþurrðarsjúkdómi í hjarta (sjá kafla 4.4).

Í SPARTAN rannsókninni, þar sem miðgildi útsetningar fyrir apalutamídi var 32,9 mánuðir og 11,5 mánuðir fyrir lyfleysu, kom heilaæðablóðþurrð fram hjá 4% sjúklinga sem fengu apalutamíð og 1% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá hér fyrir ofan). Í TITAN rannsókninni kom heilaæðablóðþurrð fram hjá svipuðu hlutfalli sjúklinga í apalutamíð hópnum (1,5%) og lyfleysuhópnum (1,5%). Í SPARTAN og TITAN rannsóknunum létust 2 sjúklingar (0,2%) sem fengu meðferð með apalutamídi úr heilaæðablóðþurrð í hjarta og enginn sjúklingur sem fékk lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Vanvirkni skjaldkirtils

Tilkynnt var um vanvirkni skjaldkirtils hjá 8% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi og hjá 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu á grundvelli mats á skjaldkirtilsörvandi hormóni (TSH) á 4 mánaða fresti. Engin tilvik voru af stigi 3 eða 4. Hjá sjúklingum sem þegar fengu uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormóni kom vanvirkni skjaldkirtils fram hjá 30% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með apalutamídi og hjá 3% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu. Hjá sjúklingum sem ekki fengu uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormóni kom vanvirkni skjaldkirtils fram hjá 7% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi og hjá 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þegar klínísk ábending er fyrir notkun uppbótarmeðferðar með skjaldkirtilshormóni skal hefja hana eða aðlaga skammta (sjá kafla 4.5).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert sérstakt mótefni er til við ofskömmtnun apalutamíds. Ef ofskömmtnun verður skal stöðva gjöf Erleada og grípa til almennrar stuðningsmeðferðar þar til klínísk eiturrhif hafa minnkað eða horfið. Aukaverkanir vegna ofskömmtnunar hafa ekki enn komið fram, búist er við að slík viðbrögð sviði til aukaverkana sem taldar eru upp í kafla 4.8.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Innkirtlalyf, and-andrógen, ATC-flokkur: L02BB05

Verkunarháttur

Apalutamíð er gefið til inntöku og er sértækur andrógenviðtakahemill sem binst beint við bindilbindisvæði andrógenviðtakans. Apalutamíð hindrar kjarnatilfærslu andrógenviðtakans, hamlar DNA bindingu, hindrar andrógenviðtakamiðlaða umritun og er án virkni andrógenviðtakaörva. Meðferð með apalutamídi dregur úr fjölgun æxlisfrumna og eykur stýrðan frumudauða sem leiðir til

öflugrar and-æxlis virkni. Aðal umbrotsefnið, N-desmetýl apalutamid, sýndi þriðjung af *in vitro* virkni apalutamids.

Lækkuð gildi sértæks mótefnavaka blöðruhálskirtils (Prostate Specific Antigen (PSA))

Apalutamid 240 mg daglega ásamt andrógenbælandi meðferð hjá sjúklingum með hormónatengt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC) (í TITAN rannsókn) lækkaði gildi PSA niður fyrir greinanleg mörk ($<0,2$ ng/ml) hvenær sem var hjá 68% sjúklinga samanborið við 32% sjúklinga sem fengu eingöngu andrógenbælandi meðferð. Miðgildi tíma þar til gildi PSA lækkuðu niður fyrir greinanleg mörk hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apalutamidi ásamt andrógenbælandi meðferð var 1,9 mánuðir. Apalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð leiddi til $\geq 50\%$ lækkunar á gildum PSA frá upphafsgildi hvenær sem var hjá 90% sjúklinga samanborið við 55% sjúklinga sem fengu eingöngu andrógenbælandi meðferð.

Apalutamid 240 mg daglega ásamt andrógenbælandi meðferð hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (nmCRPC) (í SPARTAN rannsókn) lækkaði gildi PSA niður fyrir greinanleg mörk ($<0,2$ ng/ml) hvenær sem var hjá 38% sjúklinga samanborið við enga sjúklinga (0%) sem fengu eingöngu andrógenbælandi meðferð. Miðgildi tíma þar til gildi PSA lækkuðu niður fyrir greinanleg mörk hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apalutamidi ásamt andrógenbælandi meðferð var 2,8 mánuðir. Apalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð leiddi til $\geq 50\%$ lækkunar á gildum PSA frá upphafsgildi hvenær sem var hjá 90% sjúklinga samanborið við 2,2% sjúklinga sem fengu eingöngu andrógenbælandi meðferð.

Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif apalutamids 240 mg einu sinni á dag á QTc-bilið voru metin í opinni, fjölsetra, einarma rannsókn án samanburðar, sem einbeitti sér að QT hjá 45 sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (CRPC). Við jafnvægi var hámarks meðaltalsbreyting QTcF frá upphafi 12,4 ms (2-hliða 90% efra öryggisbil (CI): 16,0 ms). Greining á útsetningar-QT benti til þéttniháðrar aukningar á QTcF fyrir apalutamid og virkt umbrotsefni þess.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi apalutamids hefur verið ákvarðað í tveimur slembiröðuðum 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu, rannsókn ARN-509-003 (nmCRPC) og 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSCP)

TITAN var fjölsetra, fjölþjóðleg, slembiröðuð, tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem 1.052 sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum var slembiraðað (1:1) til þess að fá annaðhvort apalutamid til inntöku í skammtinum 240 mg einu sinni á sólarhring (N = 525) eða lyfleysu einu sinni á sólarhring (N = 527). Allir sjúklingarnir þurftu að hafa a.m.k. eitt meinvarp í beini samkvæmt teknetín ^{99m} beinaskanni. Sjúklingar voru útilokaðir ef meinvörp voru aðeins í eitlum eða innnyflum (t.d. lifur eða lungum). Allir sjúklingarnir í TITAN rannsókninni fengu samhliða hliðstæðu við gónadótropínleysandi hormón eða höfðu áður farið í brottnám beggja eistna. Um 11% sjúklinganna höfðu áður fengum meðferð með docetaxeli (að hámarki 6 lotur, síðasti skammtur ≤ 2 mánuðum fyrir slembiröðun og svörun hélst fyrir slembiröðun). Útilokunarskilyrðin voru meðal annars þekkt meinvörp í heila, fyrri meðferð með öðrum and- andrógenum af næstu kynslóð (t.d. enzalutamid), CYP17 hemlum (t.d. abirateron acetat), ónæmismeðferðum (t.d. sipuleucel-T), geislavirkum lyfjum eða öðrum meðferðum við krabbameini í blöðruhálskirtli, eða saga um flog eða ástand sem getur gert fólk útsett fyrir flogum. Sjúklingum var lagskipt eftir Gleason skori við greiningu, fyrri docetaxel notkun og heimshluta. Sjúklingar með bæði umfangsmikið (high-volume) eða ekki umfangsmikið (low-volume) hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum voru gjaldgengir í rannsókunina. Umfangsmikill sjúkdómur var skilgreindur sem annaðhvort innnyflameinvörp og a.m.k. 1 beinskemmd eða a.m.k. 4 beinskemmdir, þar sem a.m.k. 1 beinskemmd er ekki í hryggnum eða mjaðmagrind. Sjúkdómur sem er ekki

umfangsmikill var skilgreindur sem sjúkdómur þar sem þær beinskemmd(ir) sem til staðar voru náðu ekki skilgreiningu umfangsmikils sjúkdóms.

Þess var gætt að jafnvægi væri á eftirfarandi lýðfræðilegum þáttum og einkennum sjúkdóms í upphafi hjá meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 68 ár (á bilinu 43-94) og 23% sjúklinganna voru 75 ára eða eldri. Dreifing eftir kynþætti var 68% hvítir, 22% asiskir og 2% svartir. Sextíu og þrjú prósent (63%) sjúklinganna voru með umfangsmikinn sjúkdóm og 37% voru með sjúkdóm sem var ekki umfangsmikill. Sextán prósent (16%) sjúklinganna höfðu gengist undir skurðaðgerð, geislameðferð á blöðruhálskirtli eða bæði. Meirihluti sjúklinganna var með Gleason skor upp á 7 eða hærra (92%). Sextíu og átta prósent (68%) sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð með and-andrógeni af fyrstu kynslóð þegar meinvörp voru ekki til staðar. Þó svo að skilyrðin fyrir því að svara ekki hormóna-hvarfsmeðferð hafi ekki verið ákvörðuð í upphafi, sýndu 94% sjúklinga minnkun í PSA (Prostate Specific Antigen) frá því að andrógenbælandi meðferð var hafin og til fyrsta skammts af apalutamídi eða lyfleysu. Allir sjúklingar fyrir utan einn í lyfleysuhópnum voru með ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) skor upp á 0 eða 1 þegar þeir komu inn í rannsóknina. Á meðal sjúklinga sem hættu í rannsóknarmeðferð (N = 271 fyrir lyfleysu og N = 170 fyrir Erleada) var versnun sjúkdómsins algengasta ástæðan fyrir því að hætta í báðum hópum. Hærra hlutfall (73%) sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu fengu síðar krabbameinslyfjameðferð samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með Erleada (54%).

Helstu mælikvarðarnir á verkunarniðurstöðum í rannsókninni var heildarlifun (OS) og lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu (rPFS). Verkunarniðurstöður TITAN eru teknar saman í töflu 2 og á myndum 1 og 2.

Tafla 2: Samantekt verkunarniðurstaðna – mHSPC þýði sem ætlunin var að meðhöndla (TITAN)

Endapunktur	Erleada N=525	Lyfleysa N=527
Fyrsta heildarlifun^a		
Dauðsföll (%)	83 (16%)	117 (22%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
p-gildi ^c	0,0053	
Uppfærð heildarlifun^d		
Dauðsföll (%)	170 (32%)	235 (45%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	NE (NE; NE)	52 (42; NE)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
p-gildi ^{c,e}	< 0,0001	
Lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu		
Versnun sjúkdóms eða dauðsfall (%)	134 (26%)	231 (44%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
p-gildi ^c	< 0,0001	

^a Þetta er samkvæmt fyrirframskilgreindri milligreiningu þar sem miðgildi eftirfylgni er 22 mánuðir.

^b Áhættuhlutfallið er úr lagskiptum áhættuhlutfalls líkönum. Áhættuhlutfall < 1 er virkri meðferð í hag.

^c p-gildið er úr log-rank prófi og er lagskipt eftir Gleason skori við greiningu (≤ 7 vs. > 7), Svæði (Norður-Ameríka/Evrópusambandið vs. önnur lönd) og fyrri docetaxel notkun (Já vs. Nei).

^d Miðgildi eftirfylgni er 44 mánuðir.

^e Þetta p-gildi er nafngildi í stað þess að vera notað við formlegt tölfræðilegt próf.

NE=Ekki metanlegt

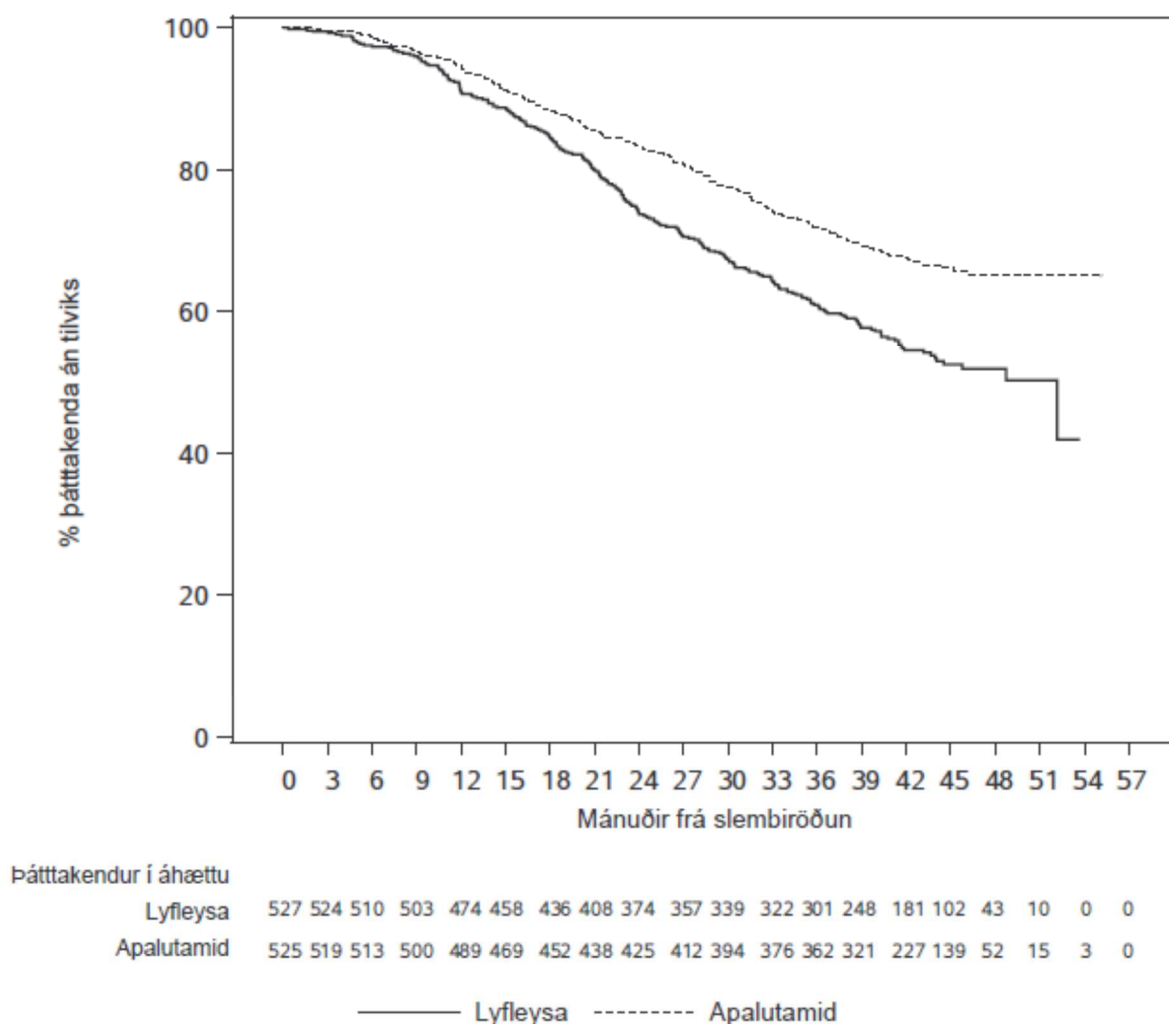
Í frumgreiningunni var sýnt fram á tölfræðilega marktækan ávinning hvað varðar OS og rPFS hjá sjúklingum sem var slembiraðað til þess að fá Erleada samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað til þess að fá lyfleysu. Uppfærð greining á heildarlifun var gerð við lokagreiningu rannsóknarinnar þar sem 405 dauðsföll komu fram og miðgildi eftirfylgni var 44 mánuðir. Niðurstöður þessarar uppfærðu greiningar voru í samræmi við niðurstöður úr fyrirframskilgreindu milligreiningunni. Sýnt var fram á

ávinning með tilliti til heildarlifunar jafnvel þótt 39% sjúklinga í lyfleysuhópnum skiptu yfir í Erleada, þar sem miðgildi meðferðartíma var 15 mánuðir hjá þeim sem skiptu yfir í Erleada.

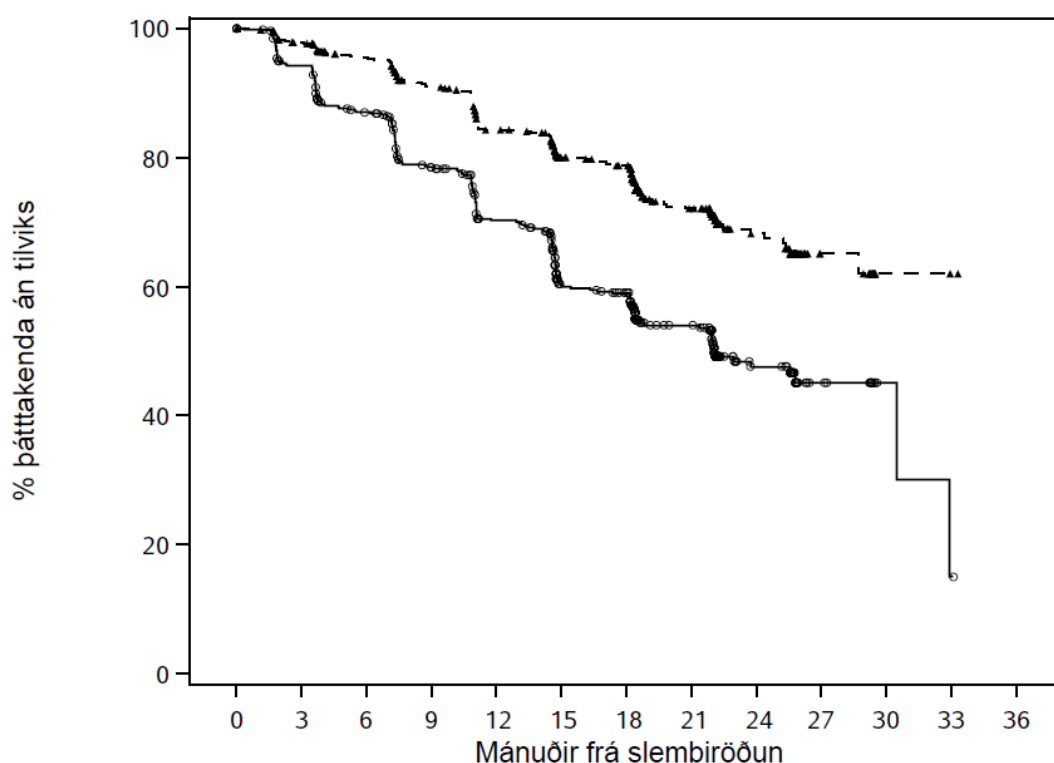
Samræmi var í ávinningi hvað varðar rPFS hjá öllum undirhópum sjúklinga, þar með talið hjá þeim sem voru með umfangsmikinn sjúkdóm eða ekki umfangsmikinn sjúkdóm, stig meinvarpa við greiningu (M0 eða M1), fyrri docetaxel notkun (já eða nei), aldur (< 65 , ≥ 65 , eða ≥ 75 ára), PSA í upphafi meðferðar yfir miðgidi (já eða nei), og fjöldi beinskemmda (≤ 10 eða > 10).

Samræmi var í ávinningi hvað varðar heildarlifun hjá öllum undirhópum sjúklinga, þar með talið hjá þeim sem voru með umfangsmikinn sjúkdóm eða ekki umfangsmikinn sjúkdóm, stig meinvarpa við greiningu (M0 eða M1) og Gleason skor við greiningu (≤ 7 eða > 7).

Mynd 1: Kaplan-Meier graf yfir uppfærða heildarlifun (OS); mHSPC þýði sem ætlunin var að meðhöndla (TITAN)



Mynd 2: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu (rPFS); mHSPC þýði sem ætlunin var að meðhöndla (TITAN)



Þátttakendur í áhættu

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

—●— Lyfleysa — - - - Apalutamid

Meðferð með Erleada seinkaði tölfraðilega marktækt innleiðingu frumudrepandi krabbameinslyfjameðferðar (HR = 0,391, CI = 0,274; 0,558; $p < 0,0001$), sem leiddi til 61% áhættuminnkunar fyrir einstaklinga í meðferðarhópnum samanborið við lyfleysuhópinn.

SPARTAN: Krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð

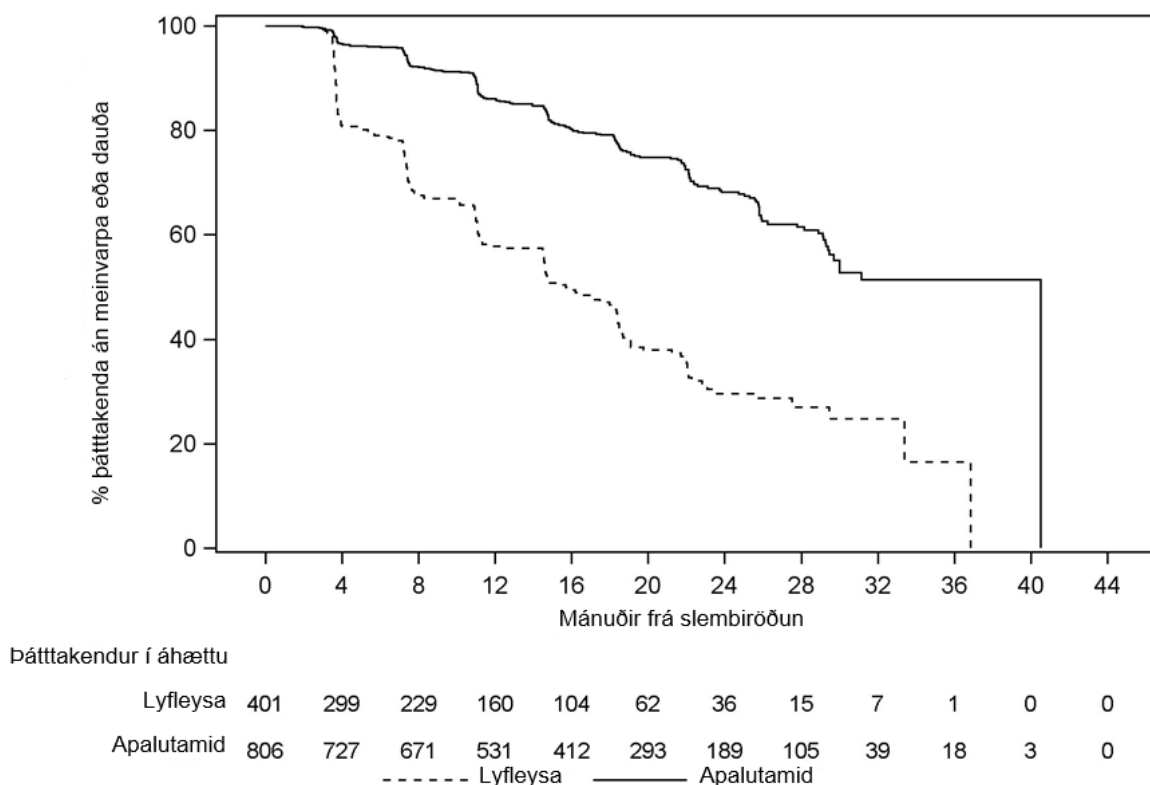
Alls 1207 þátttakendum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki (NM-CRPC), var slembiraðað 2:1 til að fá annaðhvort apalutamid til inntöku í skammtinum 240 mg einu sinni á sólarhring í samsetningu með andrógenbælandi meðferð (ADT) (hormónahvarfsmeðferð með lyfjum eða fyrri hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð) eða lyfleysu ásamt ADT í fjölsetra, tvíblindri klínískri rannsókn (rannsókn ARN-509-003). Einstaklingar sem tóku þátt voru með PSA (Prostate Specific Antigen) tvöföldunartíma (PSADT) ≤ 10 mánuði, taldir vera í yfirvofandi mikilli hættu á að fá meinvörp og á dauða af völdum krabbameins í blöðruhálskirtli. Allir þátttakendur sem ekki höfðu gengist undir hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð fengu ADT samfellt meðan á rannsókninni stóð. Niðurstöður PSA voru blindaðar og voru ekki notaðar við ákvörðun um að hætta meðferð. Þátttakendum var slembiraðað í annan hvorn hópinn og áttu þeir að halda meðferð áfram fram að versnun sjúkdóms, skilgreint með blinduðu miðlægu myndgreiningarmati (BICR), þar til ný meðferð var hafin, eiturhrif urðu óásættanlegar eða þátttöku í rannsókninni var hætt.

Jafnvægi var á eftirfarandi lýðfræðilegum þáttum og einkennum sjúkdóms í upphafi hjá meðferðarhópnum. Miðgildi aldurs var 74 ár (á bilinu 48-97) og 26% þátttakenda var 80 ára eða eldri. Dreifing eftir kynþætti var 66% hvítir, 5,6% svartir, 12% asískir og 0,2% af öðrum kynþætti. Sjöttíu og sjö prósent (77%) þátttakenda í báðum meðferðarhópum höfðu áður gengist undir

skurðaðgerð eða geislameðferð á blöðruhálskirtli. Meirihluti þátttakenda voru með Gleason skor 7 eða hærri (81%). Fimmtán prósent (15%) þátttakenda voru með < 2 cm eitla í grindarholi við upphaf rannsókna. Sjötíu og þrjú prósent (73%) þátttakenda höfðu áður fengið meðferð með fyrstu kynslóðar and-andrógen lyfi; 69% þátttakenda höfðu fengið bicalutamid og 10% þátttakenda höfðu fengið flutamid. Staðfest var með blinduðu miðlægu myndgreiningarmati að allir einstaklingar sem tóku þátt voru ekki með meinvörp og höfðu ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) færnikor 0 eða 1 við upphaf rannsókna.

Lifun án meinvarpa (MFS) var aðalendapunktur, skilgreindur sem tími frá slembiröðun fram að fyrstu vísbendingar um fjarlæg meinvörp í beinum eða mjúkvæf, staðfest með BICR, eða dauðsfalli af hvaða orsök sem er, eftir því hvort varð fyrst. Meðferð með Erleada bætti MFS marktækt. Erleada minnkaði hlutfallslega hættu á fjarlægum meinvörpum eða dauðsfalli um 70% samanborið við lyfleysu (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Miðgildi MFS fyrir Erleada var 41 mánuður og var 16 mánuðir fyrir lyfleysu (sjá mynd 3). Samfelld bæting á MFS með Erleada sást hjá öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum, sem voru aldur, kynþáttur, landsvæði, staða hnúta (nodal status), fjöldi fyrri hormónameðferða, upphafsgildi PSA, PSA tvöföldunartími, upphafsgildi ECOG skors og notkun beinverndandi lyfja.

Mynd 3: Kaplan-Meier graf yfir lifun án meinvarpa (MFS) í rannsókn ARN-509-003



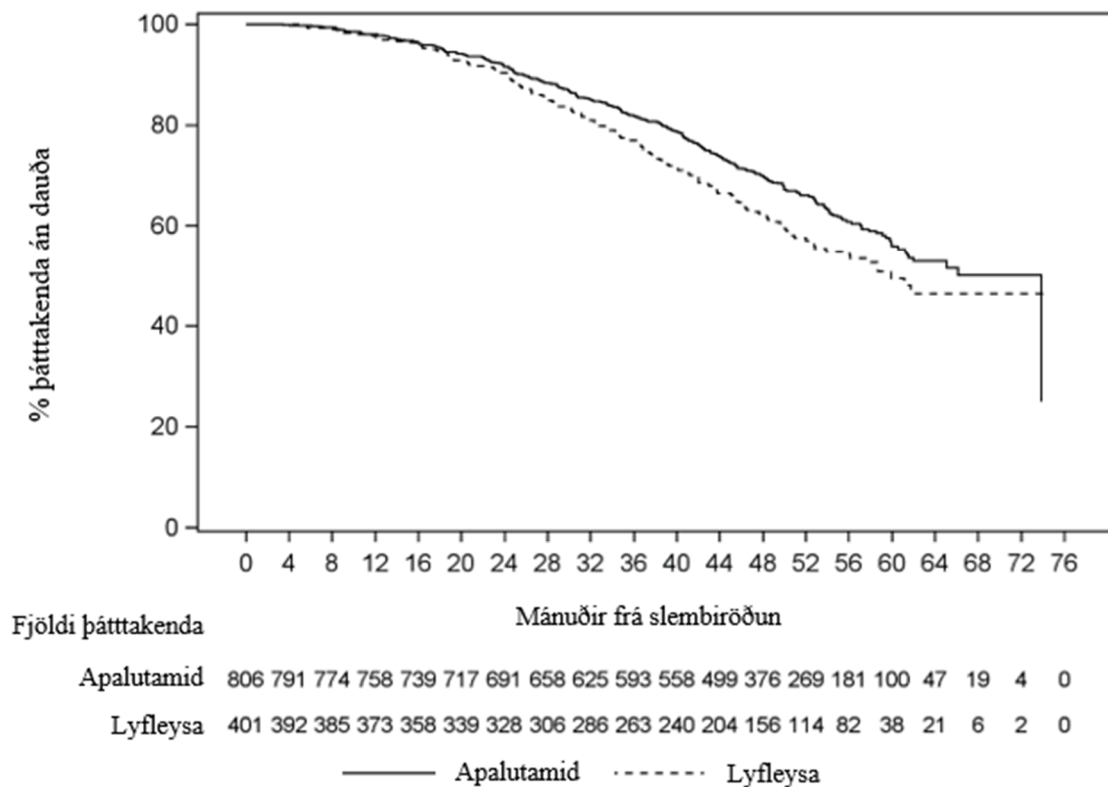
Að teknu tilliti til allra upplýsinga sýndu þátttakendur sem fengu meðferð með Erleada og ADT marktækt meiri ávinning en þeir sem fengu meðferð með ADT eingöngu hvað varðar eftirfarandi aðra endapunkta: tími fram að meinvörpum (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$); lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) (HR = 0,30; 95% CI: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$); tími að versnun einkenna (HR = 0,57; 95% CI: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$); heildarlifun (OS) (HR = 0,78; 95% CI: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) og tími að innleiðslu frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferðar (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Tími að versnun einkenna var skilgreindur sem tími frá slembiröðun þar til fram kom tilvik tengt beinagrind, verkur/einkenni sem kröfðust nýrrar altækra krabbameinslyfjameðferðar eða staðbundin versnun æxlis sem krafðist geislunar/skurðaðgerðar. Þó svo að heildarfjöldi tilvika hafi verið lítill var munurinn á milli hópanna tveggja nógu mikill til að vera tölfræðilega marktækur. Meðferð með

Erleada dró um 43% úr hættu á versnun einkenna miðað við lyfleysu (HR = 0,567; 95% CI: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Miðgildi tíma að versnun einkenna náðist hjá hvorugum meðferðarhópnum.

Við eftirfylgni, sem var 52,0 mánuðir að miðgildi, sýndu niðurstöður að meðferð með Erleada drægi marktækt út hættu á dauðsföllum eða um 22% samanborið við lyfleysu (HR = 0,784; 95% CI: 0,643; 0,956; 2-hliða $p = 0,0161$). Miðgildi heildarlífunar var 73,9 mánuðir í Erleada hópnum og 59,9 mánuðir í lyfleysuhópnum. Farið var fram yfir fyrirframskilgreind alfa mörk ($p \leq 0,046$) og tölfræðimarki var náð. Sýnt var fram á þennan ávinning jafnvel þótt 19% sjúklinga í lyfleysuhópnum fengu meðferð með Erleada í kjölfarið.

Mynd 4: Kaplan-Meier graf yfir heildarlífun (OS) í lokagreiningu í rannsókn ARN-509-003



Meðferð með Erleada dró marktækt eða 37% úr hættu á innleiðingu frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferðar samanborið við lyfleysu (HR = 0,629; 95% CI: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$) sem sýnir tölfræðilega marktækan ávinning með Erleada samanborið við lyfleysu. Miðgildi tíma að innleiðingu frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferðar náðist hjá hvorugum meðferðarhópnum.

PFS-2, skilgreint sem tími fram að dauðsfalli eða versnun sjúkdóms samkvæmt PSA, geislagreiningu eða versnun einkenna í eða eftir fyrstu eftirfylgjandi meðferð, var lengri hjá þáttakendum sem fengu meðferð með Erleada samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Niðurstöður sýndu að áhætta í tengslum við PFS-2 minnkaði um 44% með Erleada samanborið við lyfleysu (HR = 0,565, 95% CI: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Engin skaðleg áhrif komu fram á heilsutengd lífsgæði almennt þegar Erleada var bætt við ADT og lítilsháttar munur sem ekki var klínískt mikilvægur var á breytingu frá upphafsgildi, Erleada í hag, í greiningu á heildarskori FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) og undirkvörðum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Erleada hjá öllum undirhópum barna við langt gengnu krabbameini í blöðruhálskirtli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir endurtekna skömmtun einu sinni á sólarhring jókst útsetning fyrir apalutamídi ($C_{\max}$ og flatarmál undir þéttiferli [AUC]) í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 30 til 480 mg. Eftir gjöf 240 mg einu sinni á sólarhring var jafnvægi apalutamíds náð eftir 4 vikur og meðal uppsöfnunarhlutfall var um það bil 5-falt miðað við stakan skammt. Við jafnvægi voru meðalgildi (CV%) $C_{\max}$ og AUC fyrir apalutamíð 6 míkrog/ml (28%) og 100 míkrog.klst./ml (32%), tilgreint í sömu röð. Daglegar sveiflur í plasmabéttni apalutamíds voru litlar, með meðal hágildis-til-lággildis hlutfall (peak-to-trough ratio) 1,63. Aukning í úthreinsun (apparent clearance, CL/F) kom fram við endurtekna skammta, líklega vegna virkjunar (induction) á eigin umbroti apalutamíds.

Við jafnvægi voru meðalgildi (CV%) $C_{\max}$ og AUC fyrir aðal virka umbrotsefnið, N-desmetýl apalutamíð, 5,9 míkrog/ml (18%) og 124 míkrog.klst./ml (19%), tilgreint í sömu röð. N-desmetýl apalutamíð einkennist af flatrí þéttu-tíma línu við jafnvægi með meðal hágildis-til-lággildis hlutfall 1,27. Meðalhlutfall (CV%) AUC umbrotsefni/upphaflegt lyf fyrir N-desmetýl apalutamíð eftir endurtekna skammta var um 1,3 (21%). Á grundvelli altækrar útsetningar, hlutfallslegrar virkni og lyfjahvarfaeiginleika er líklegt að N-desmetýl apalutamíð stuðli að klínískri virkni apalutamíds.

Frásög

Eftir inntöku var miðgildi tíma fram að hámarks plasmabéttu ($t_{\max}$) 2 klst. (bil: 1 til 5 klst.). Meðalnýting (mean absolute bioavailability) eftir inntöku er um það bil 100%, sem gefur til kynna að apalutamíð frásogist fullkomlega eftir gjöf til inntöku.

Gjöf apalutamíds hjá heilbrigðum einstaklingum við fastandi aðstæður og með fituríkri máltíð leiddi ekki til neinna breytinga á $C_{\max}$ eða AUC sem höfðu klínísku þýðingu. Miðgildi tíma þar til $t_{\max}$ var náð lengdist um hér um bil 2 klst. með mat (sjá kafla 4.2).

Apalutamíð er ekki jónanlegt við viðeigandi lífeðlisfræðilegar pH aðstæður, því er ekki búist við að sýrulækkandi lyf (t.d. prótónpumpuhamlar, H_2 -viðtakablokkar, sýrubindandi lyf) hafi áhrif á leysanleika og aðgengi apalutamíds.

In vitro eru apalutamíð og N-desmetýl, umbrotsefni þess, hvarfefni fyrir P-gp. Þar sem apalutamíð frásogast fullkomlega eftir inntöku, takmarkar P-gp ekki frásög apalutamíds og því er ekki búist við að hömlun eða virkjun P-gp hafi áhrif á aðgengi apalutamíds.

Dreifing

Meðal dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution) apalutamíds við jafnvægi er um það bil 276 l. Dreifingarrúmmál apalutamíds er meira en rúmmál alls vatns í líkamanum, sem bendir til verulegrar dreifingar utan æða.

Apalutamíð og N-desmetýl apalutamíð eru 96% og 95% bundin plasmapróteinum, tilgreint í sömu röð, og bindast aðallega sermisalbúmíni, óháð þéttu.

Umbrot

Eftir staka gjöf til inntöku á 240 mg af ^{14}C -merktu apalutamídi stóðu apalutamíð, virka umbrotsefnið, N-desmetýl apalutamíð og óvirk karboxýlsýru umbrotsefni fyrir meirihluta af ^{14}C -geislavirkninni í plasma, sem voru 45%, 44% og 3%, tilgreint í sömu röð, af heildar ^{14}C -AUC.

Umbrot er megin brotthvarfsleið apalutamids. Það er fyrst og fremst umbrotið fyrir tilstilli CYP2C8 og CYP3A4 til að mynda N-desmetýl apalutamid. Apalutamid og N-desmetýl apalutamid umbrotna enn frekar og mynda óvirkt karboxýlsýru umbrotsefni með karboxýlesterasa. Umfang CYP2C8 og CYP3A4 í umbroti apalutamids er áætlað að sé 58% og 13% eftir stakan skammt en búast má við að gildi umfangs breytist við jafnvægi vegna virkjunar CYP3A4 af völdum apalutamids eftir endurtekna skammta.

Brotthvarf

Brotthvarf apalutamids er fyrst og fremst með þvagi, aðallega sem umbrotsefni. Eftir staka gjöf til inntöku af geislamerktu apalutamidi var 89% af geislavirkninni endurheimt á allt að 70 dögum eftir skammt: 65% var endurheimt í þvagi (1,2% skammts sem óbreytt apalutamid og 2,7% sem N-desmetýl apalutamid) og 24% var endurheimt í hægðum (1,5% skammts sem óbreytt apalutamid og 2% sem N-desmetýl apalutamid).

Úthreinsun eftir inntöku (CL/F) fyrir apalutamid er 1,3 l/klst. eftir stakan skammt og eykst í 2,0 l/klst. við jafnvægi eftir skömmtun einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum er meðaltal helmingunartíma (effective half-life) fyrir apalutamid um það bil 3 dagar við jafnvægi.

In vitro upplýsingar benda til þess að apalutamid og N-desmetýl umbrotsefnið séu ekki hvarfefni fyrir BCRP, OATP1B1 og OATP1B3.

Sérstakir sjúklingahópar

Hér fyrir neðan er samantekt á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi, skertrar lifrarstarfsemi, aldurs, kynþáttar og annarra ytri þátta á lyfjahvörf apalutamids.

Skert nýrnastarfsemi

Sérstök rannsókn á apalutamidi vegna skertrar nýrnastarfsemi hefur ekki verið gerð. Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum á gögnum úr klínískum rannsóknum hjá einstaklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki (CRPC) og heilbrigðum einstaklingum kom enginn marktækur munur fram á altækri útsetningu apalutamids hjá einstaklingum sem voru fyrir með vægt til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði [eGFR] frá 30 til 89 ml/mín./1,73 m²; N=585) samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi í upphafi (eGFR ≥ 90 ml/mín./1,73 m²; N=372). Vegna takmarkaðra upplýsinga hafa hugsanleg áhrif verulega skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóms á lokastigi (eGFR ≤ 29 ml/mín./1,73 m²) ekki verið staðfest.

Skert lifrarstarfsemi

Sérstök rannsókn vegna skertrar lifrarstarfsemi bar altæka útsetningu fyrir apalutamidi og N-desmetýl apalutamidi hjá einstaklingum sem í upphafi voru með vægt skerta lifrarstarfsemi (N=8, Child-Pugh Class A, meðalskor = 5,3) eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (N=8, Child-Pugh Class B, meðalskor = 7,6) saman við hóp með eðlilega lifrarstarfsemi (N=8). Eftir stakan 240 mg skammt af apalutamidi til inntöku var hlutfall margfeldismeðaltala fyrir AUC og C_{max} fyrir apalutamid hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi 95% og 102%, tilgreint í sömu röð, og fyrir AUC og C_{max} fyrir apalutamid hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi var hlutfall margfeldismeðaltala 113% og 104%, tilgreint í sömu röð, samanborið við viðmiðunarhóp heilbrigðra einstaklinga. Klínískar upplýsingar og lyfjavarfaupplýsingar apalutamids eru ekki fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C).

Þjóðerni og kynþáttur

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum var enginn klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum apalutamids hjá hvítum (hvítum eða rómönskum eða suður-amerískum; N=761), svörtum (með afríska

arfleið eða afríska-ameríska; N=71), asískum (ekki japönskum; N=58) og japönskum (N=58) einstaklingum.

Aldur

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum sýndu að aldur (bil: 18 til 94 ára) hefur ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf apalutamids.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Apalutamid var neikvætt gagnvart eiturhrifum á erfðaeftni í hefðbundinni röð af *in vitro* og *in vivo* prófum.

Apalutamid var ekki krabbameinsvaldandi í 6 mánaða rannsókn á karlkyns erfðabreyttum (Tg.rasH2) músum í skömmtum allt að 30 mg/kg á sólarhring, sem er 1,2 föld klínísk útsetning (AUC) fyrir apalutamidi og 0,5 föld klínísk útsetning (AUC) fyrir N-desmetýl apalutamidi við ráðlagðan klínískan skammt sem er 240 mg/sólarhring.

Í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi verkun hjá karlkyns Sprague Dawley rottum var apalutamid gefið með magaslöngu í skömmtunum 5, 15 og 50 mg/kg/sólarhring (0,2, 0,7 og 2,5 falt AUC hjá sjúklingum (útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammtinn 240 mg), tilgreint í sömu röð). Í niðurstöðunum var sýnt fram á æxlismyndun m.a. aukna tíðni kirtilæxla í Leydig-frumum eistna og eistnakrabbameins við skammta stærri en eða jafnt og 5 mg/kg/sólarhring, brjóstkirtilkrabbameins og trefjakirtilæxlis við 15 mg/kg/sólarhring eða 50 mg/kg/sólarhring og skjaldbúskirtilæxli í skjaldkirtli (thyroid follicular cell adenoma) við 50 mg/kg/sólarhring. Þessar niðurstöður voru álitnar vera sértækar fyrir rottur og hafa þess vegna takmarkaða þýðingu fyrir menn.

Á grundvelli niðurstaðna í rannsóknunum á eiturverkun við endurtekna skammta er líklegt að meðferð með apalutamidi skerði frjósemi karla, sem er í samræmi við lyfjafræðilega verkun apalutamids. Í rannsóknunum á eiturhrifum með endurteknum skömmtum hjá karlkyns rottum og hundum kom fram visnun, sáðleysi/sæðisfrumnabrestur, hrörnun og/eða offjölgun frumna eða ofvöxtur æxlunarfæra með skömmtum sem svara til útsetningar sem á grundvelli AUC er um það bil jöfn útsetningu hjá mönnum.

Í rannsókn á frjósemi hjá karlkyns rottum kom fram minnkun í þéttni og hreyfigetu sæðis, samræðis og frjósemi (við pörun með kvenkyns rottum sem ekki höfðu fengið meðferð) ásamt minni þyngd í efri aukakynkirtlum (secondary sex glands) og eistalyppum eftir skömmtun í 4 vikur með skömmtum sem svara til útsetningar sem á grundvelli AUC er um það bil jöfn útsetningu hjá mönnum. Áhrif á karlkyns rottur gengu til baka eftir að 8 vikur voru liðnar frá síðustu gjöf apalutamids.

Í bráðabirgðarannsókn á eiturverkun á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum olli apalutamid eiturverkunum á þroska þegar það var gefið til inntöku í skömmtunum 25, 50 eða 100 mg/kg/sólarhring á tímabili líffæramyndunar (á 6.-20. degi meðgöngu). Þessir skammtar leiddu til altækrar útsetningar sem á grundvelli AUC var u.þ.b. 2-, 4- og 6-föld, tilgreint í sömu röð, útsetning hjá mönnum í skammtinum 240 mg/sólarhring. Niðurstöður tóku til kvendýra sem misstu fóstur við 100 mg/kg/sólarhring og sýndu dauða fósturvísa og fóstura (fósturvisnun) við skammta ≥ 50 mg/kg/sólarhring, minna bil á milli kynfæra og bakraufar hjá fósturum og vansköpun heiladinguls (kringlóttari að lögun) við ≥ 25 mg/kg/sólarhring. Afbrigðileg beinabygging (kjúkur ekki beingerðar, auka stutt brjóst-lendar (thoracolumbar) rifbein og/eða óeðlilegt tungubein) sást einnig við skammta ≥ 25 mg/kg/sólarhring, án þess að það leiddi til áhrifa á meðalþyngd fósturs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Vatnsfrí kísilkvoða
Natríum kroskarmellósi
Hýprósmellósi acetatsuccinat
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi
Örkristallaður sellulósi (kísilhúðaður)

Filmuhúð

Svart járnnoxíð (E 172)
Gult járnnoxíð (E 172)
Macrogol
Pólývínýlalkóhól (að hluta vatnsrofið)
Talkúm
Títantvíoxíð (E 171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
Engin sérstök fyrirmæli eru um hitastig við geymslu lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítt ógegnsætt glas úr háþéttni pólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni (PP).
Hvert glas inniheldur 120 filmuhúðaðar töflur og alls 6 g af kísilhlauppurkefni.

PVC-PCTFE þynna með álþynnu til að þrýsta töflum í gegn, innsigluð í barnheldri vasapakkningu.

- Hver 28 daga askja inniheldur 112 filmuhúðaðar töflur í 4 pappavasapakkningum með 28 filmuhúðuðum töflum hver.
- Hver 30 daga askja inniheldur 120 filmuhúðaðar töflur í 5 pappavasapakkningum með 24 filmuhúðuðum töflum hver.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. janúar 2019
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Erleada 240 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 240 mg apalutamid.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Blágráar til gráar sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur (21 mm langar x 10 mm breiðar), ígreypar með „E240“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Erleada er ætlað:

- fullorðnum körlum til meðferðar við krabbameini í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (nmCRPC), og sem eru í mikilli hættu á að fá meinvörp (sjá kafla 5.1).
- fullorðnum körlum til meðferðar við hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC) ásamt andrógenbælandi meðferð (ADT) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðilæknar með reynslu af lyfjameðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli skulu hefja meðferð með apalutamidi og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 240 mg (ein 240 mg tafla) sem einn stakur dagskammtur til inntöku.

Halda skal áfram hormónahvarfsmeðferð (medical castration) með hliðstæðu við gónadótrópínleysandi hormón (GnRHa) meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum sem ekki hafa gengist undir hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð.

Ef skammtur gleymist skal hann tekinn eins fljótt og auðið er á sama degi og halda síðan áfram eftir venjulegri áætlun næsta dag. Ekki skal taka inn töflur aukalega til að bæta upp fyrir skammt sem gleymdist.

Ef sjúklingur fær ≥ 3 . stigs eiturhrif eða aukaverkun sem þolist ekki skal frekar gera hlé á meðferð en að hætta henni alfarið þar til einkenni hafa gengið til baka að ≤ 1 . stigi eða að upprunalegu ástandi, síðan skal hefja meðferð að nýju með sama skammti eða minni skammti (180 mg eða 120 mg), ef réttlætanlegt. Upplýsingar um algengustu aukaverkanirnar (sjá kafla 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá öldruðum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi þar sem apalutamid hefur ekki verið rannsakað hjá þeim sjúklingahópi (sjá kafla 5.2). Ef meðferð er hafin skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. aukaverkananna í kafla 4.8 og minnka skammta samkvæmt kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf.

Skert lifrastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi við upphaf meðferðar (Child-Pugh flokkur A og B, tilgreint í sömu röð).

Erleada er ekki ráðlagt sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um þennan sjúklingahóp og brotthvarf apalutamids er fyrst og fremst um lifur (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun apalutamids á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Töfluna skal gleypa heila til að tryggja að allur skammturinn sé tekinn. Töfluna má hvorki mylja né brjóta. Töfluna má taka með eða án matar.

Erleada tekið með goslausum drykk eða með mjúkri fæðu

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst töfluna heila má leysa Erleada upp í goslausu vatn og blanda síðan saman við einn af eftirtöldum goslausum drykkjum eða mjúka fæðu: appelsínusafi, grænt te, eplamauk, drykkjarjógúrt eða viðbótar vatn eins og hér er lýst:

1. Setjið heila Erleada 240 mg töflu í bolla. Hvorki má mylja né brjóta töfluna.
2. Bætið við u.þ.b. 10 ml (2 teskeiðum) af goslausu vatni til að tryggja að taflan sé öll ofan í vatninu.
3. Bíðið í 2 mínútur þar til taflan hefur sundrast og dreifst og hrærið þá í blöndunni.
4. Bætið við 30 ml (6 teskeiðum eða 2 matskeiðum) af einum af eftirtöldum goslausum drykkjum eða mjúkri fæðu: appelsínusafi, grænt te, eplamauk, drykkjarjógúrt eða viðbótar vatn og hrærðu í blöndunni.
5. Gleypið blönduna strax.
6. Skolið bollann með nægilega miklu vatni til að vera viss um að allur skammturinn sé tekinn og drekkið það strax.
7. Ekki geyma lyfið/fæðublönduna til að nota seinna.

Gjöf með næringarsondu um nef (nasogastric feeding tube)

Erleada 240 mg töflu má einnig gefa með næringarsondu um nef (nefsondu) sem er 8 French eða stærri eins og hér er lýst:

1. Setjið heila Erleada 240 mg töflu í bol sprautu (notið a.m.k. 20 ml sprautu) og dragið upp 10 ml af goslausu vatni í sprautuna.
2. Bíðið í 10 mínútur og hristið síðan kröftuglega til að dreifa innihaldinu fullkomlega.
3. Gefið strax í gegnum nefsonduna.
4. Fyllið sprautuna aftur með goslausu vatni og gefið. Endurtakið þar til engar töfluleyfar eru eftir í sprautunni eða sondunni.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Konur sem eru eða geta orðið þungaðar (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Flog

Erleada er ekki ráðlagt handa sjúklingum með sögu um flog eða aðra áhættuþætti fyrir flogum þ.m.t., en ekki takmarkað við, undirliggjandi áverka á heila, nýlegt heilaslag (innan eins árs), frumkomin æxli í heila eða meinvörp í heila. Ef flog kemur fram meðan á meðferð með Erleada stendur skal hætta meðferð alfarið. Hætta á flogum getur aukist hjá sjúklingum sem fá samhliða lyf sem lækka flogapröskuldinn.

Í tveimur slembiröðuðum rannsóknum (SPARTAN og TITAN) komu fram flog hjá 0,6% sjúklinga sem fengu apalutamid og 0,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Rannsóknirnar útilokuðu sjúklinga með sögu um flog eða áhættuþætti flogs.

Engin klínísk reynsla er af því að gefa sjúklingum sem fengu flog Erleada á ný.

Byltur og beinbrot

Byltur og beinbrot komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu apalutamid (sjá kafla 4.8). Meta skal sjúklinga með tilliti til hættu á beinbrotum og byltum áður en meðferð með Erleada er hafin og halda skal áfram að fylgjast með og annast sjúklinga samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum og íhuga skal notkun lyfja sem verka á bein.

Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta og heilaæðablóðþurrð

Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta og heilaæðablóðþurrð, þar með talin tilvik sem leiddu til dauða, kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apalutamidi (sjá kafla 4.8). Meirihluti sjúklinganna voru með áhættuþætti tengda blóðþurrðarsjúkdómi í hjarta/heilaæðum. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna blóðþurrðarsjúkdóms í hjarta og heilaæðablóðþurrðar. Takast skal á við áhættuþætti t.d. háþrýsting, sykursýki og blóðfituröskun eins og best verður á kosið samkvæmt hefðbundnum meðferðum.

Samhliðanotkun með öðrum lyfjum

Apalutamid er öflugur ensímvirkir og getur dregið úr verkun margra lyfja sem algengt er að séu notuð (sjá kafla 4.5). Þess vegna skal endurskoða lyf sem notuð eru samhliða þegar meðferð með apalutamidi er hafin. Samhliðanotkun apalutamids og lyfja sem eru næm hvarfefni margra umbrotsensíma og ferja (sjá kafla 4.5) skal almennt forðast ef meðferðaráhrif þeirra eru sjúklingnum mjög mikilvæg og ekki er auðvelt að aðlaga skammt á grundvelli eftirlits með verkun eða plasmáþéttni.

Forðast skal samhliðagjöf apalutamids með warfaríni og kúmarín-likum segavarnarlyfjum. Ef Erleada er gefið samhliða segavarnarlyfi sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C9 (svo sem warfarín eða acenocoumarol) skal auka INR (International Normalised Ratio) eftirlit (sjá kafla 4.5).

Nýlegur hjarta- og æðasjúkdómur

Sjúklingar með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm á síðustu 6 mánuðum, m.a. alvarlega/hvikula hjartaöng, hjartadrep, hjartabilun með einkennum, tilvik slagæða- eða bláæðasegareks (t.d. lungnasegarek, heilablóðfall, meðtalið skammvinnt blóðþurrðarkast) eða sleglatakttruflun sem hefur klíníska þýðingu, voru útilokaðir frá klínísku rannsóknunum. Því hefur öryggi apalutamids ekki verið staðfest hjá þessum sjúklingum. Ef Erleada er ávísað skal fylgjast með sjúklingum með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm með tilliti til áhættuþátta eins og kólesterólhækkunar í blóði, þríglýseríðhækkunar í blóði eða annarra hjarta- eða efnaskiptakvilla (sjá kafla 4.8). Ef við á skal meðhöndla þessa kvilla samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum eftir að meðferð með Erleada er hafin.

Andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið

Læknar skulu meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar á meðal hættuna á Torsade de pointes, hjá sjúklingum með sögu um eða áhættuþætti fyrir lengingu QT-bils og hjá sjúklingum sem samhliða fá lyf sem geta lengt QT-bilið (sjá kafla 4.5) áður en meðferð með Erleada er hafin.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilkynningar um alvarlegar aukaverkanir í húð svo sem lyfjaútbrot með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS) og Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos (SJS/TEN), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við meðferð með Erleada (sjá kafla 4.8).

Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni sem benda til DRESS eða SJS/TEN. Ef þessi einkenni koma fram skal strax hætta meðferð með Erleada og sjúklingar skulu leita lækni aðstoðar tafarlaust.

Ekki má hefja meðferð með Erleada að nýju hjá sjúklingum sem hafa fengið DRESS eða SJS/TEN hvenær sem er meðan á notkun Erleada stóð og íhuga skal aðra meðferð.

Millivefslungnasjúkdómur

Greint hefur verið frá tilfellum millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apalutamídi þ.m.t. banvæn tilvik. Ef tilvikin koma skyndilega fram og/eða versnandi einkenni frá lungum án skýringa á að gera hlé á meðferð með apalutamídi þangað til frekari rannsóknir á þessum einkennum hafa verið gerðar. Við greiningu á millivefslungnasjúkdómi á að hætta meðferð með apalutamídi og hefja viðeigandi meðferð eftir þörfum (sjá kafla 4.8).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 240 mg skammti (1 tafla), þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Brotthvarf apalutamids og myndun virka umbrotsefnisins, N-desmetýl apalutamids, verður fyrir tilstilli bæði CYP2C8 og CYP3A4 að svipuðu marki við jafnvægi. Ekki er búist við klínískt mikilvægum breytingum á heildarútsetningu þeirra, sem afleiðing milliverkunar við CYP2C8 eða CYP3A4 hemla eða virkja. Apalutamíð er virkir á ensím og ferjur og getur leitt til aukins brotthvarfs margra algengra lyfja.

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á útsetningu fyrir apalutamídi

Lyf sem hamla CYP2C8

CYP2C8 kemur við sögu í brotthvarfi apalutamíds og við myndun virka umbrotsefnis þess. Í rannsókn á lyfjamilliverkunum minnkaði C_{max} apalutamíds um 21% en AUC jókst um 68% í kjölfar samhliðagjafar staks 240 mg apalutamíðs skammts og gemfibrozils (öflugur CYP2C8 hemill). Fyrir virku hlutana (summa apalutamíds og virkni-aðlagðs virks umbrotsefnis) minnkaði C_{max} um 21% en AUC jókst um 45%. Skammtaaðlögun í upphafi er ekki nauðsynleg þegar Erleada er gefið samhliða öflugum CYP2C8 hemli (t.d. gemfibrozil, clopidogrel). Þó skal íhuga að minnka Erleada skammtinn á grundvelli þolanleika (sjá kafla 4.2). Ekki er búist við að vægir eða miðlungsöflugir CYP2C8 hemlar hafi áhrif á útsetningu fyrir apalutamídi.

Lyf sem hamla CYP3A4

CYP3A4 kemur við sögu í brotthvarfi apalutamíds og við myndun virka umbrotsefnis þess. Í rannsókn á lyfjamilliverkunum minnkaði C_{max} apalutamíds um 22% en AUC var svipað í kjölfar samhliðagjafar staks 240 mg Erleada skammts og itraconazols (öflugur CYP3A4 hemill). Fyrir virku hlutana (summa apalutamíds og virkni-aðlagðs virks umbrotsefnis) minnkaði C_{max} um 22% en AUC var áfram svipað. Skammtaaðlögun í upphafi er ekki nauðsynleg þegar Erleada er gefið samhliða öflugum CYP3A4 hemli (t.d. ketoconazol, ritonavir, clarithromycin). Þó skal íhuga að minnka Erleada skammtinn á grundvelli þolanleika (sjá kafla 4.2). Ekki er búist við að vægir eða miðlungsöflugir CYP3A4 hemlar hafi áhrif á útsetningu fyrir apalutamídi.

Lyf sem virkja CYP3A4 eða CYP2C8

Áhrif CYP3A4 eða CYP2C8 virkja á lyfjahvörf apalutamíds hafa ekki verið metin *in vivo*. Á grundvelli niðurstaðna rannsókna á lyfjamilliverkunum með öflugum CYP3A4 hemli eða öflugum CYP2C8 hemli er ekki búist við að CYP3A4 eða CYP2C8 virkjar hafi klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf apalutamíds og virku hlutana, því er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta þegar Erleada er gefið samhliða CYP3A4 eða CYP2C8 virkjum.

Hugsanleg áhrif apalutamíds á útsetningu fyrir öðrum lyfjum

Apalutamíð er öflugur ensímvírkir og eykur myndun margra ensíma og ferja. Því er búist við milliverkunum við mörg algeng lyf sem eru hvarfefni ensíma og ferja. Minnkun á plasmabéttni getur verið veruleg og leitt til verkunartaps eða dregið úr klínískum áhrifum. Einnig er hætta á aukinni myndun virkra umbrotsefna.

Ensím sem umbrjóta lyf

In vitro rannsóknir sýndu að apalutamíð og N-desmetýl apalutamíð eru miðlungsöflugir til öflugir CYP3A4 og CYP2B6 virkjar, miðlungsöflugir CYP2B6 og CYP2C8 hemlar og vægir CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemlar. Apalutamíð og N-desmetýl apalutamíð hafa ekki áhrif á CYP1A2 og CYP2D6 við þéttni sem hefur meðferðaráhrif. Áhrif apalutamíds á hvarfefni CYP2B6 hafa ekki verið metin *in vivo* og hrein áhrif (net effect) eru ekki þekkt eins og er. Þegar hvarfefni CYP2B6 (t.d. efavirenz) eru gefin samhliða Erleada á að hafa eftirlit með aukaverkunum og meta verkunartap hvarfennisins og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta hvarfennisins til að viðhalda æskilegri plasmabéttni.

Hjá mönnum er apalutamíð öflugur CYP3A4 og CYP2C19 virkir og vægur CYP2C9 virkir. Í rannsókn á lyfjamilliverkunum þar sem stuðst var við blandaða nálgun (cocktail approach), leiddi samhliðagjöf apalutamíds og staks skammts til inntöku af næmum CYP hvarfefnum til þess að AUC fyrir midazolam (CYP3A4 hvarfefni) minnkaði um 92%, AUC fyrir omeprazol (CYP2C19 hvarfefni) minnkaði um 85% og AUC fyrir S-warfarín (CYP2C9 hvarfefni) minnkaði um 46%. Apalutamíð leiddi ekki til breytinga sem höfðu klíníska þýðingu á útsetningu fyrir CYP2C8 hvarfefnunum. Samhliðanotkun Erleada með lyfjum sem aðallega umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. darunavir,

felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (t.d. diazepam, omeprazol) eða CYP2C9 (t.d. warfarín, phenytoin) getur leitt til minni útsetningar fyrir þessum lyfjum. Ráðlagt er að skipta þessum lyfjum út þegar það er mögulegt eða meta verkunartap ef notkun lyfsins er haldið áfram. Ef warfarín er gefið samhliða skal fylgjast með INR meðan á meðferð með Erleada stendur.

Virkjun CYP3A4 fyrir tilstilli apalutamids bendir til að UDP-glucuronosyltransferasi (UGT) geti einnig virkjust vegna virkunar pregnane-kjarnaviðtaka (pregnane X receptor, PXR). Samhliðagjöf Erleada með lyfjum sem eru hvarfefni UGT (t.d. levothyroxin, valproínsýra) getur leitt til minni útsetningar fyrir þessum lyfjum. Þegar hvarfefni UGT eru gefin samhliða Erleada skal meta verkunartap hvarfefnisins og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta hvarfefnisins til að viðhalda æskilegri plasmabéttni.

Lyfjaferjur (transporters)

Sýnt var fram á að apalutamid væri vægur virkir P-glykópróteins (P-gp), mótstöðupróteins brjóstakrabbameins (BCRP) og lífræns anjónaflutningsfjölpéptíðs 1B1 (OATP1B1). Rannsókn á lyfjamilliverkunum þar sem stuðst var við blandaða nálgun (cocktail approach) sýndi að samhliðagjöf apalutamids og staks skammts til inntöku af næmum hvarfefnum ferja leiddi til 30% minnkunar á AUC fyrir fexofenadin (P-gp hvarfefni) og 41% minnkunar á AUC fyrir rosuvastatin (BCRP/OATP1B1 hvarfefni) en hafði engin áhrif á C_{max} . Samhliðanotkun Erleada og lyfja sem eru hvarfefni P-gp (t.d. colchicin, dabigatran etexilat, digoxin), BCRP eða OATP1B1 (t.d. lapatinib, metotrexat, rosuvastatin, repaglinid) getur leitt til minni útsetningar fyrir þessum lyfjum. Þegar hvarfefni P-gp, BCRP eða OATP1B1 eru gefin samhliða Erleada skal meta verkunartap hvarfefnisins og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta hvarfefnisins til að viðhalda æskilegri plasmabéttni.

Á grundvelli *in vitro* upplýsinga er ekki hægt að útiloka hömlun á lífrænni katjónaferju 2 (OCT2), lífrænni anjónaferju 3 (OAT3) og fjöllyfja- og eiturefnaútpressunarferjum (MATEs) af völdum apalutamids og N-desmetýl umbrotsefnis þess. Engin *in vitro* hömlun kom fram á lífrænni anjónaferju 1 (OAT1).

Hliðstæða við gónadótrópínleysandi hormón

Hjá einstaklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem fengu leuprolid acetat (hliðstæða við gónadótrópínleysandi hormón), hafði samhliðagjöf með apalutamidi engin sýnileg áhrif á útsetningu leuprolids við jafnvægi.

Lyf sem lengja QT-bilið

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið skal meta vandlega samhliðanotkun Erleada og lyfja sem þekkt er að lengi QT-bilið eða lyfja sem geta orsakað Torsade de pointes, svo sem lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. quinidín, disopyramid) eða flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, geðrofslyf (t.d. haloperidol) o.s.frv. (sjá kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ekki er þekkt hvort apalutamid eða umbrotsefni þess finnist í sæði. Erleada getur verið skaðlegt þroska fósturs. Sjúklingar sem stunda kynlíf með konum á barneignaa aldri eiga að nota smokk ásamt annarri öflugri getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammt af Erleada.

Meðganga

Ekki má nota Erleada hjá konum sem eru eða geta orðið þungaðar (sjá kafla 4.3). Á grundvelli rannsókna á æxlun dýra og verkunarháttar getur Erleada valdið skaða hjá fósturi og fósturláti þegar það er gefið þunguðum konum. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun Erleada hjá þunguðum konum.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort apalutamid/umbrotsefni skiljist út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkinginn. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Erleada.

Frjósemi

Á grundvelli dýrarrannsókna getur Erleada minnkað frjósemi hjá karldýrum á æxlunarseldri (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Erleada hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó hefur verið greint frá flogum hjá sjúklingum sem taka Erleada. Ráðleggja skal sjúklingum varðandi þessa hættu með tilliti til akstur og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir eru þreyta (26%), útbrot á húð (26% af hvaða stigi sem er og 6% af stigi 3 eða 4), háþrýstingur (22%), hitakóf (18%), liðverkir (17%), niðurgangur (16%), byltur (13%) og þyngdartap (13%). Aðrar mikilvægar aukaverkanir eru meðal annars beinbrot (11%), minnkuð matarlyst (11%) og vanvirkni skjaldkirtils (8%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir tíðni. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir þannig: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Aukaverkanir og tíðni
Blóð og eitlar	algengar: dauðkyrningafæð
	tíðni ekki þekkt: kyrningaþurrð
Innkirtlar	algengar: vanvirkni skjaldkirtils ^a
Efnaskipti og næring	mjög algengar: minnkuð matarlyst algengar: kólesterólhækkun í blóði, þríglýseríðhækkun í blóði
Taugakerfi	algengar: bragðtruflun, heilaæðablóðþurrð ^b
	sjaldgæfar: flog ^c (sjá kafla 4.4), fótaóeirð
Hjarta	algengar: blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta ^d
	tíðni ekki þekkt: lenging QT-bils (sjá kafla 4.4 og 4.5)
Æðar	mjög algengar: hitakóf, háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	tíðni ekki þekkt: millivefslungnasjúkdómur ^e

Meltingarfæri	mjög algengar: niðurgangur
Húð og undirhúð	mjög algengar: útbrot á húð ^f
	algengar: kláði, hármisssir
	tíðni ekki þekkt: lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS) ^e , Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos (SJS/TEN) ^e , skæningsútbrot
Stoðkerfi og bandvefur	mjög algengar: beinbrot ^g , liðverkir
	algengar: vöðvakrampi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	mjög algengar: þreyta
Rannsóknaniðurstöður	mjög algengar: þyngdartap
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	mjög algengar: byltur

- ^a Meðtalið er vanvirkni skjaldkirtils, aukning skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, minnkað thyroxin, sjálfsmis skjaldkirtilsbólga, minnkað óbundið thyroxin, minnkað þrí-joðthyronin
- ^b Meðtalið er skammvinnt blóðþurrðarkast, heilablóðfall, heilaæðaröskun, blóðþurrðarslag, æðakölkun í hálsslagæð, þrengingar í hálsslagæð, helfarmáttleysi, drep í heilavef (lacunar infarction), ördrepsslag (lacunar stroke), heiladrep vegna blóðtappa, heilaæðakvilli, drep í litla heila, heiladrep og blóðþurrð í heila
- ^c Meðtalið er tungubit
- ^d Meðtalið er hjartaöng, óstöðug hjartaöng, hjartadrep, brátt hjartadrep, kransæðarstífla, kransæðarþrenging, brátt kransæðaheilkenni, æðakölkun í kransæð, óeðlilegar niðurstöður álagsprófs á hjarta, trópónín hækkun, blóðþurrð í hjartavöðva
- ^e Sjá kafla 4.4
- ^f Sjá „Útbrot á húð“ undir „Lýsing á völdum aukaverkunarum“
- ^g Meðtalið er rifbeinsbrot, lendarhryggbrot, samfallsbrot á hrygg, hryggbrot, fótþrot, mjaðmabrot, upphandleggsbrot, brjósthryggbrot, brot í efri útlím, spjaldhryggbrot, handarbrot, lífbeinsbrot, mjaðmarskálarbrot, ökklabrot, samfallsbrot, brot á brjóski rifbeina, andlitsbeinsbrot, brot í neðri útlím, brot vegna beinþynningar, úlnliðsbrot, brot beinflisar frá beini (avulsion fracture), brot á dálki fótleggs, rófubeinsbrot, grindarholsbrot, ríðusbrot, bringubeinsbrot, álagsbrot, áverkabrot, hálsliðarbrot, brot á lærleggshálsi, sköflungsbrot. Sjá neðar.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Útbrot á húð

Algengast var að útbrotum á húð sem tengdust apalutamídi væri lýst sem dröfnóttum útbrotum eða dröfnuörðuútbrotum. Meðtalið með útbrotum á húð voru útbrot, dröfnuörðuútbrot, útbreidd útbrot, ofsakláði, kláðaútbrot, dröfnótt útbrot, tárubólga, regnbogaroði, örðuútbrot, húðflögnun, kynfæraútbrot, roðapotsútbrot, munnbólga, lyfjaútbrot, sáramyndun í munni, graftarbóluútbrot, blöðrur, bólur, húðupphlaup (pemphigoid), húðfleiður, húðbólgu og útbrot með blöðrum. Tilkynt var um útbrot á húð sem aukaverkun hjá 26% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi. Tilkynt var um 3. stigs útbrot á húð (skilgreint sem að þeki > 30% af líkamsyfirborði [BSA]) hjá 6% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi.

Miðgildi dagafjölda þar til útbrot á húð hófust var 83 dagar. Útbrot gengu til baka hjá 78% sjúklinga og miðgildi dagafjölda að bata var 78 dagar. Lyf sem voru notuð voru meðal annars barksterar til útvortis notkunar, andhistamín til inntöku og 19% sjúklinganna fengu altæka barkstera. Af þeim sjúklingum sem voru með útbrot á húð, var gert hlé á skömmtum hjá 28% sjúklinga og skammtar voru minnkaðir hjá 14% (sjá kafla 4.2). Útbrot á húð komu aftur fram hjá 59% sjúklinga sem tóku skammtahlé. Útbrot á húð leiddu til að meðferð með Erleada var hætt hjá 7% sjúklinga sem fengu útbrot á húð.

Byltur og beinbrot

Í rannsókn ARN-509-003 var tilkynt um beinbrot hjá 11,7% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi og hjá 6,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Helmingur sjúklinga datt innan 7 daga fyrir beinbrot í báðum meðferðarhópum. Tilkynt var um byltur hjá 15,6% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi samanborið við 9,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta og heilaæðablóðþurrð

Í slembiraðaðri rannsókn (SPARTAN) hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, kom fram blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta hjá 4% af sjúklingum sem fengu meðferð með apalutamídi og 3% af sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu. Í slembiraðaðri rannsókn (TITAN) hjá sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, kom fram blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta hjá 4% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi og 2% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Í SPARTAN og TITAN rannsóknunum létust 6 sjúklingar (0,5%) sem fengu meðferð með apalutamídi og 2 sjúklingar (0,2%) sem fengu lyfleysu úr blóðþurrðarsjúkdómi í hjarta (sjá kafla 4.4).

Í SPARTAN rannsókninni, þar sem miðgildi útsetningar fyrir apalutamídi var 32,9 mánuðir og 11,5 mánuðir fyrir lyfleysu, kom heilaæðablóðþurrð fram hjá 4% sjúklinga sem fengu apalutamídi og 1% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá hér fyrir ofan). Í TITAN rannsókninni kom heilaæðablóðþurrð fram hjá svipuðu hlutfalli sjúklinga í apalutamídi hópnum (1,5%) og lyfleysuhópnum (1,5%). Í SPARTAN og TITAN rannsóknunum létust 2 sjúklingar (0,2%) sem fengu meðferð með apalutamídi úr heilaæðablóðþurrð í hjarta og enginn sjúklingur sem fékk lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Vanvirkni skjaldkirtils

Tilkynnt var um vanvirkni skjaldkirtils hjá 8% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi og hjá 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu á grundvelli mats á skjaldkirtilsörvandi hormóni (TSH) á 4 mánaða fresti. Engin tilvik voru af stigi 3 eða 4. Hjá sjúklingum sem þegar fengu uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormóni kom vanvirkni skjaldkirtils fram hjá 30% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með apalutamídi og hjá 3% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu. Hjá sjúklingum sem ekki fengu uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormóni kom vanvirkni skjaldkirtils fram hjá 7% sjúklinga sem fengu meðferð með apalutamídi og hjá 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þegar klínísk ábending er fyrir notkun uppbótarmeðferðar með skjaldkirtilshormóni skal hefja hana eða aðlaga skammta (sjá kafla 4.5).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert sérstakt mótefni er til við ofskömmtnun apalutamíds. Ef ofskömmtnun verður skal stöðva gjöf Erleada og grípa til almennrar stuðningsmeðferðar þar til klínísk eiturhrif hafa minnkað eða horfið. Aukaverkanir vegna ofskömmtnunar hafa ekki enn komið fram, búist er við að slík viðbrögð sviði til aukaverkana sem taldar eru upp í kafla 4.8.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Innkirtlalyf, and-andrógen, ATC-flokkur: L02BB05

Verkunarháttur

Apalutamídi er gefið til inntöku og er sértækur andrógenviðtakahemill sem binst beint við bindilbindisvæði andrógenviðtakans. Apalutamídi hindrar kjarnatilfærslu andrógenviðtakans, hamlar DNA bindingu, hindrar andrógenviðtakamiðlaða umritun og er án virkni andrógenviðtakaörva. Meðferð með apalutamídi dregur úr fjölgun æxlisfrumna og eykur stýrðan frumudauða sem leiðir til

öflugrar and-æxlis virkni. Aðal umbrotsefnið, N-desmetýl apalutamid, sýndi þriðjung af *in vitro* virkni apalutamids.

Lækkuð gildi sértæks mótefnavaka blöðruhálskirtils (Prostate Specific Antigen (PSA))

Apalutamid 240 mg daglega ásamt andrógenbælandi meðferð hjá sjúklingum með hormónatengt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC) (í TITAN rannsókn) lækkaði gildi PSA niður fyrir greinanleg mörk ($<0,2$ ng/ml) hvenær sem var hjá 68% sjúklinga samanborið við 32% sjúklinga sem fengu eingöngu andrógenbælandi meðferð. Miðgildi tíma þar til gildi PSA lækkuðu niður fyrir greinanleg mörk hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apalutamidi ásamt andrógenbælandi meðferð var 1,9 mánuðir. Apalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð leiddi til $\geq 50\%$ lækkunar á gildum PSA frá upphafsgildi hvenær sem var hjá 90% sjúklinga samanborið við 55% sjúklinga sem fengu eingöngu andrógenbælandi meðferð.

Apalutamid 240 mg daglega ásamt andrógenbælandi meðferð hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (nmCRPC) (í SPARTAN rannsókn) lækkaði gildi PSA niður fyrir greinanleg mörk ($<0,2$ ng/ml) hvenær sem var hjá 38% sjúklinga samanborið við enga sjúklinga (0%) sem fengu eingöngu andrógenbælandi meðferð. Miðgildi tíma þar til gildi PSA lækkuðu niður fyrir greinanleg mörk hjá sjúklingum sem fengu meðferð með apalutamidi ásamt andrógenbælandi meðferð var 2,8 mánuðir. Apalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð leiddi til $\geq 50\%$ lækkunar á gildum PSA frá upphafsgildi hvenær sem var hjá 90% sjúklinga samanborið við 2,2% sjúklinga sem fengu eingöngu andrógenbælandi meðferð.

Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif apalutamids 240 mg einu sinni á dag á QTc-bilið voru metin í opinni, fjölsetra, einarma rannsókn án samanburðar, sem einbeitti sér að QT hjá 45 sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (CRPC). Við jafnvægi var hámarks meðaltalsbreyting QTcF frá upphafi 12,4 ms (2-hliða 90% efra öryggisbil (CI): 16,0 ms). Greining á útsetningar-QT benti til þéttniháðrar aukningar á QTcF fyrir apalutamid og virkt umbrotsefni þess.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi apalutamids hefur verið ákvarðað í tveimur slembiröðuðum 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu, rannsókn ARN-509-003 (nmCRPC) og 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSCP)

TITAN var fjölsetra, fjölþjóðleg, slembiröðuð, tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem 1.052 sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum var slembiraðað (1:1) til þess að fá annaðhvort apalutamid til inntöku í skammtinum 240 mg einu sinni á sólarhring (N = 525) eða lyfleysu einu sinni á sólarhring (N = 527). Allir sjúklingarnir þurftu að hafa a.m.k. eitt meinvarp í beini samkvæmt teknetín ^{99m} beinaskanni. Sjúklingar voru útilokaðir ef meinvörp voru aðeins í eitlum eða innnyflum (t.d. lifur eða lungum). Allir sjúklingarnir í TITAN rannsókninni fengu samhliða hliðstæðu við gónadótropínleysandi hormón eða höfðu áður farið í brotnám beggja eistna. Um 11% sjúklinganna höfðu áður fengum meðferð með docetaxeli (að hámarki 6 lotur, síðasti skammtur ≤ 2 mánuðum fyrir slembiröðun og svörum hélt fyrir slembiröðun). Útilokunarskilyrðin voru meðal annars þekkt meinvörp í heila, fyrri meðferð með öðrum and- andrógenum af næstu kynslóð (t.d. enzalutamid), CYP17 hemlum (t.d. abirateron acetat), ónæmismeðferðum (t.d. sipuleucel-T), geislavirkum lyfjum eða öðrum meðferðum við krabbameini í blöðruhálskirtli, eða saga um flog eða ástand sem getur gert fólk útsett fyrir flogum. Sjúklingum var lagskipt eftir Gleason skori við greiningu, fyrri docetaxel notkun og heimshluta. Sjúklingar með bæði umfangsmikið (high-volume) eða ekki umfangsmikið (low-volume) hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum voru gjaldgengir í rannsókunina. Umfangsmikill sjúkdómur var skilgreindur sem annaðhvort innnyflameinvörp og a.m.k. 1 beinskemmd eða a.m.k. 4 beinskemmdir, þar sem a.m.k. 1 beinskemmd er ekki í hryggnum eða mjaðmagrind. Sjúkdómur sem er ekki

umfangsmikill var skilgreindur sem sjúkdómur þar sem þær beinskemmd(ir) sem til staðar voru náðu ekki skilgreiningu umfangsmikils sjúkdóms.

Þess var gætt að jafnvægi væri á eftirfarandi lýðfræðilegum þáttum og einkennum sjúkdóms í upphafi hjá meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 68 ár (á bilinu 43-94) og 23% sjúklinganna voru 75 ára eða eldri. Dreifing eftir kynþætti var 68% hvítir, 22% asiskir og 2% svartir. Sextíu og þrjú prósent (63%) sjúklinganna voru með umfangsmikinn sjúkdóm og 37% voru með sjúkdóm sem var ekki umfangsmikill. Sextán prósent (16%) sjúklinganna höfðu gengist undir skurðaðgerð, geislameðferð á blöðruhálskirtli eða bæði. Meirihluti sjúklinganna var með Gleason skor upp á 7 eða hærra (92%). Sextíu og átta prósent (68%) sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð með and-andrógeni af fyrstu kynslóð þegar meinvörp voru ekki til staðar. Þó svo að skilyrðin fyrir því að svara ekki hormóna-hvarfsmeðferð hafi ekki verið ákvörðuð í upphafi, sýndu 94% sjúklinga minnkun í PSA (Prostate Specific Antigen) frá því að andrógenbælandi meðferð var hafin og til fyrsta skammts af apalutamídi eða lyfleysu. Allir sjúklingar fyrir utan einn í lyfleysuhópnum voru með ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) skor upp á 0 eða 1 þegar þeir komu inn í rannsóknina. Á meðal sjúklinga sem hættu í rannsóknarmeðferð (N = 271 fyrir lyfleysu og N = 170 fyrir Erleada) var versnun sjúkdómsins algengasta ástæðan fyrir því að hætta í báðum hópum. Hærra hlutfall (73%) sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu fengu síðar krabbameinslyfjameðferð samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með Erleada (54%).

Helstu mælikvarðarnir á verkunarniðurstöðum í rannsókninni var heildarlifun (OS) og lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu (rPFS). Verkunarniðurstöður TITAN eru teknar saman í töflu 2 og á myndum 1 og 2.

Tafla 2: Samantekt verkunarniðurstaðna – mHSPC þýði sem ætlunin var að meðhöndla (TITAN)

Endapunktur	Erleada N=525	Lyfleysa N=527
Fyrsta heildarlifun^a		
Dauðsföll (%)	83 (16%)	117 (22%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
p-gildi ^c	0,0053	
Uppfærð heildarlifun^d		
Dauðsföll (%)	170 (32%)	235 (45%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	NE (NE; NE)	52 (42; NE)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
p-gildi ^{c,e}	< 0,0001	
Lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu		
Versnun sjúkdóms eða dauðsfall (%)	134 (26%)	231 (44%)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
p-gildi ^c	< 0,0001	

^a Þetta er samkvæmt fyrirframskilgreindri milligreiningu þar sem miðgildi eftirfylgni er 22 mánuðir.

^b Áhættuhlutfallið er úr lagskiptum áhættuhlutfalls líkönum. Áhættuhlutfall < 1 er virkri meðferð í hag.

^c p-gildið er úr log-rank prófi og er lagskipt eftir Gleason skori við greiningu (≤ 7 vs. > 7), Svæði (Norður-Ameríka/Evrópusambandið vs. önnur lönd) og fyrri docetaxel notkun (Já vs. Nei).

^d Miðgildi eftirfylgni er 44 mánuðir.

^e Þetta p-gildi er nafngildi í stað þess að vera notað við formlegt tölfræðilegt próf.

NE=Ekki metanlegt

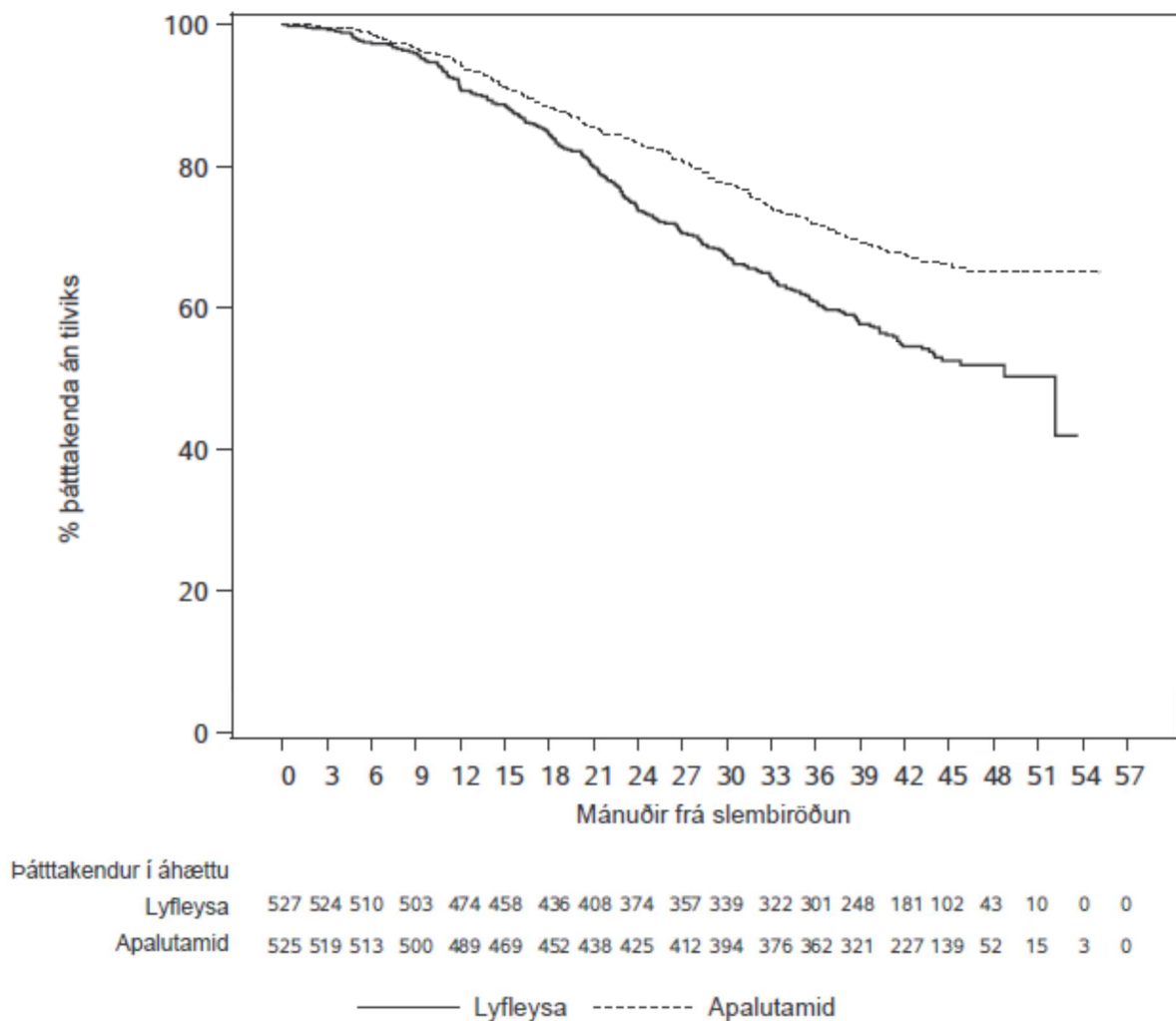
Í frumgreiningunni var sýnt fram á tölfræðilega marktækan ávinning hvað varðar OS og rPFS hjá sjúklingum sem var slembiraðað til þess að fá Erleada samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað til þess að fá lyfleysu. Uppfærð greining á heildarlifun var gerð við lokagreiningu rannsóknarinnar þar sem 405 dauðsföll komu fram og miðgildi eftirfylgni var 44 mánuðir. Niðurstöður þessarar uppfærðu greiningar voru í samræmi við niðurstöður úr fyrirframskilgreindu milligreiningunni. Sýnt var fram á

ávinning með tilliti til heildarlifunar jafnvel þótt 39% sjúklinga í lyfleysuhópnum skiptu yfir í Erleada, þar sem miðgildi meðferðartíma var 15 mánuðir hjá þeim sem skiptu yfir í Erleada.

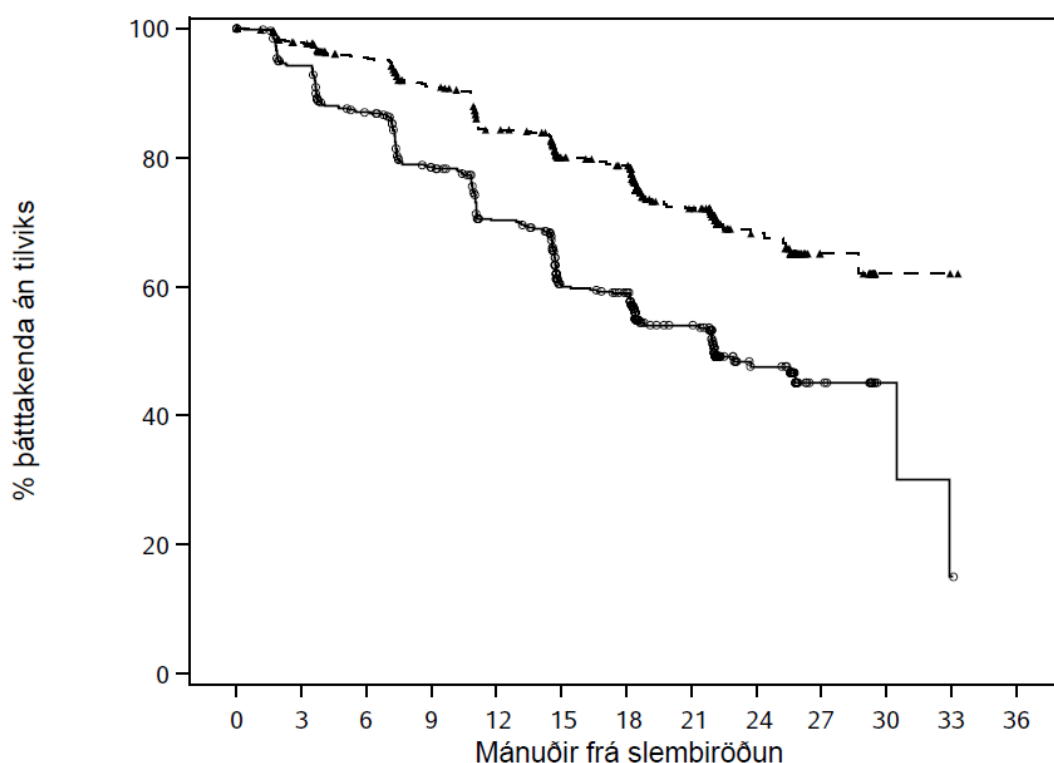
Samræmi var í ávinningi hvað varðar rPFS hjá öllum undirhópum sjúklinga, þar með talið hjá þeim sem voru með umfangsmikinn sjúkdóm eða ekki umfangsmikinn sjúkdóm, stig meinvarpa við greiningu (M0 eða M1), fyrri docetaxel notkun (já eða nei), aldur (< 65, ≥ 65, eða ≥ 75 ára), PSA í upphafi meðferðar yfir miðgildi (já eða nei), og fjöldi beinskemmda (≤ 10 eða > 10).

Samræmi var í ávinningi hvað varðar heildarlifun hjá öllum undirhópum sjúklinga, þar með talið hjá þeim sem voru með umfangsmikinn sjúkdóm eða ekki umfangsmikinn sjúkdóm, stig meinvarpa við greiningu (M0 eða M1) og Gleason skor við greiningu (≤ 7 eða > 7).

Mynd 1: Kaplan-Meier graf yfir uppfærða heildarlifun (OS); mHSPC þýði sem ætlunin var að meðhöndla (TITAN)



Mynd 2: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu (rPFS); mHSPC þýði sem ætlunin var að meðhöndla (TITAN)



Þátttakendur í áhættu

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

—●— Lyfleysa — - - - Apalutamid

Meðferð með Erleada seinkaði tölfraðilega marktækt innleiðingu frumudrepandi krabbameinslyfjameðferðar (HR = 0,391, CI = 0,274; 0,558; $p < 0,0001$), sem leiddi til 61% áhættuminnkunar fyrir einstaklinga í meðferðarhópnum samanborið við lyfleysuhópinn.

SPARTAN: Krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð

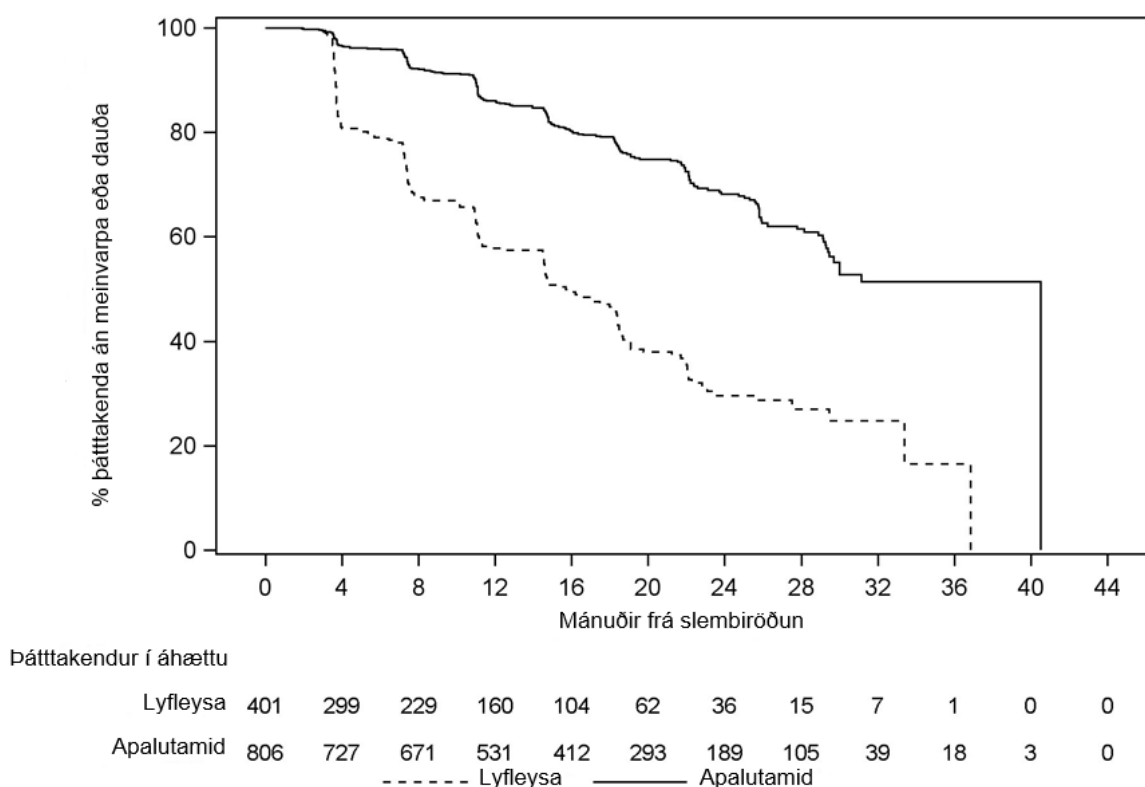
Alls 1207 þátttakendum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki (NM-CRPC), var slembiraðað 2:1 til að fá annaðhvort apalutamid til inntöku í skammtinum 240 mg einu sinni á sólarhring í samsetningu með andrógenbælandi meðferð (ADT) (hormónahvarfsmeðferð með lyfjum eða fyrri hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð) eða lyfleysu ásamt ADT í fjölsetra, tvíblindri klínískri rannsókn (rannsókn ARN-509-003). Einstaklingar sem tóku þátt voru með PSA (Prostate Specific Antigen) tvöföldunartíma (PSADT) ≤ 10 mánuði, taldir vera í yfirvofandi mikilli hættu á að fá meinvörp og á dauða af völdum krabbameins í blöðruhálskirtli. Allir þátttakendur sem ekki höfðu gengist undir hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð fengu ADT samfellt meðan á rannsókninni stóð. Niðurstöður PSA voru blindaðar og voru ekki notaðar við ákvörðun um að hætta meðferð. Þátttakendum var slembiraðað í annan hvorn hópinn og áttu þeir að halda meðferð áfram fram að versnun sjúkdóms, skilgreint með blinduðu miðlægu myndgreiningarmati (BICR), þar til ný meðferð var hafin, eiturhrif urðu óásættanlegar eða þátttöku í rannsókninni var hætt.

Jafnvægi var á eftirfarandi lýðfræðilegum þáttum og einkennum sjúkdóms í upphafi hjá meðferðarhópnum. Miðgildi aldurs var 74 ár (á bilinu 48-97) og 26% þátttakenda var 80 ára eða eldri. Dreifing eftir kynþætti var 66% hvítir, 5,6% svartir, 12% asískir og 0,2% af öðrum kynþætti. Sjöttíu og sjö prósent (77%) þátttakenda í báðum meðferðarhópum höfðu áður gengist undir

skurðaðgerð eða geislameðferð á blöðruhálskirtli. Meirihluti þátttakenda voru með Gleason skor 7 eða hærri (81%). Fimmtán prósent (15%) þátttakenda voru með < 2 cm eitla í grindarholi við upphaf rannsókna. Sjötíu og þrjú prósent (73%) þátttakenda höfðu áður fengið meðferð með fyrstu kynslóðar and-andrógen lyfi; 69% þátttakenda höfðu fengið bicalutamid og 10% þátttakenda höfðu fengið flutamid. Staðfest var með blinduðu miðlægu myndgreiningarmati að allir einstaklingar sem tóku þátt voru ekki með meinvörp og höfðu ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) færnikor 0 eða 1 við upphaf rannsókna.

Lifun án meinvarpa (MFS) var aðalendapunktur, skilgreindur sem tími frá slembiröðun fram að fyrstu vísbendingar um fjarlæg meinvörp í beinum eða mjúkvæf, staðfest með BICR, eða dauðsfalli af hvaða orsök sem er, eftir því hvort varð fyrst. Meðferð með Erleada bætti MFS marktækt. Erleada minnkaði hlutfallslega hættu á fjarlægum meinvörpum eða dauðsfalli um 70% samanborið við lyfleysu (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Miðgildi MFS fyrir Erleada var 41 mánuður og var 16 mánuðir fyrir lyfleysu (sjá mynd 3). Samfelld bæting á MFS með Erleada sást hjá öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum, sem voru aldur, kynþáttur, landsvæði, staða hnúta (nodal status), fjöldi fyrri hormónameðferða, upphafsgildi PSA, PSA tvöföldunartími, upphafsgildi ECOG skors og notkun beinverndandi lyfja.

Mynd 3: Kaplan-Meier graf yfir lifun án meinvarpa (MFS) í rannsókn ARN-509-003



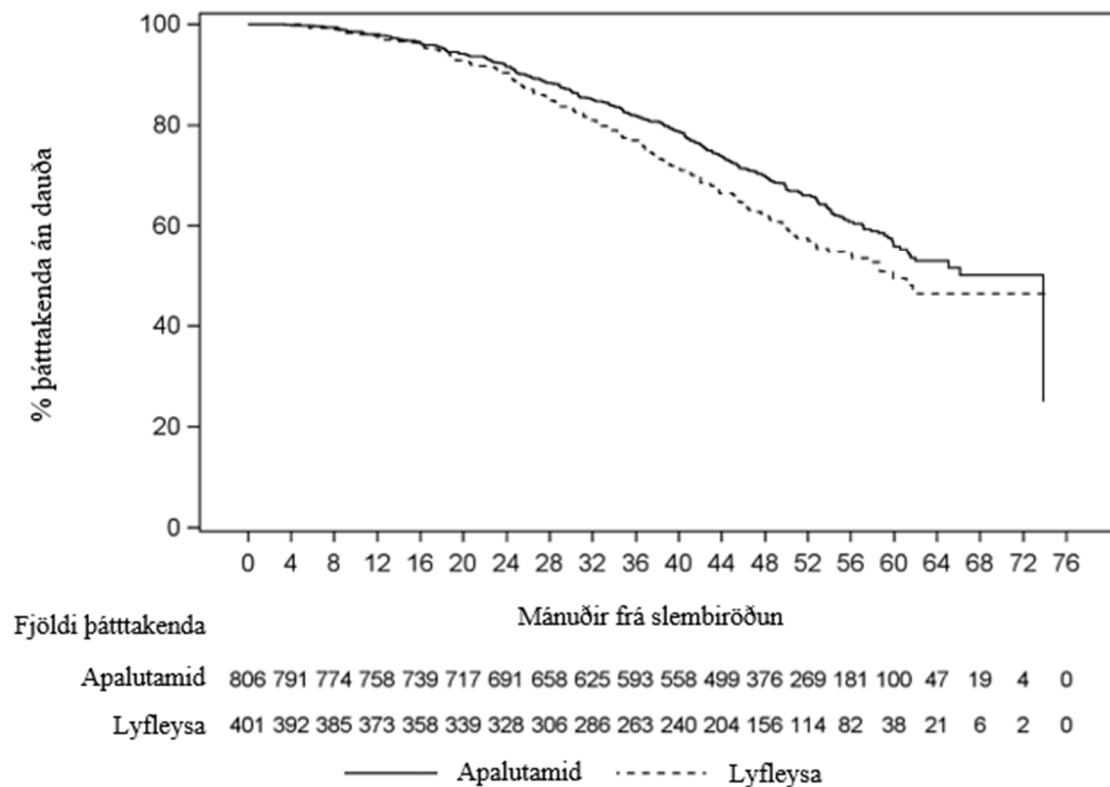
Að teknu tilliti til allra upplýsinga sýndu þátttakendur sem fengu meðferð með Erleada og ADT marktækt meiri ávinning en þeir sem fengu meðferð með ADT eingöngu hvað varðar eftirfarandi aðra endapunkta: tími fram að meinvörpum (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$); lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) (HR = 0,30; 95% CI: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$); tími að versnun einkenna (HR = 0,57; 95% CI: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$); heildarlifun (OS) (HR = 0,78; 95% CI: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) og tími að innleiðslu frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferðar (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Tími að versnun einkenna var skilgreindur sem tími frá slembiröðun þar til fram kom tilvik tengt beinagrind, verkur/einkenni sem kröfðust nýrrar altækra krabbameinslyfjameðferðar eða staðbundin versnun æxlis sem krafðist geislunar/skurðaðgerðar. Þó svo að heildarfjöldi tilvika hafi verið lítill var munurinn á milli hópanna tveggja nógu mikill til að vera tölfræðilega marktækur. Meðferð með

Erleada dró um 43% úr hættu á versnun einkenna miðað við lyfleysu (HR = 0,567; 95% CI: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Miðgildi tíma að versnun einkenna náðist hjá hvorugum meðferðarhópnum.

Við eftirfylgni, sem var 52,0 mánuðir að miðgildi, sýndu niðurstöður að meðferð með Erleada drægi marktækt út hættu á dauðsföllum eða um 22% samanborið við lyfleysu (HR = 0,784; 95% CI: 0,643; 0,956; 2-hliða $p = 0,0161$). Miðgildi heildarlífunar var 73,9 mánuðir í Erleada hópnum og 59,9 mánuðir í lyfleysuhópnum. Farið var fram yfir fyrirframskilgreind alfa mörk ($p \leq 0,046$) og tölfræðimarki var náð. Sýnt var fram á þennan ávinning jafnvel þótt 19% sjúklinga í lyfleysuhópnum fengu meðferð með Erleada í kjölfarið.

Mynd 4: Kaplan-Meier graf yfir heildarlífun (OS) í lokagreiningu í rannsókn ARN-509-003



Meðferð með Erleada dró marktækt eða 37% úr hættu á innleiðingu frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferðar samanborið við lyfleysu (HR = 0,629; 95% CI: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$) sem sýnir tölfræðilega marktækan ávinning með Erleada samanborið við lyfleysu. Miðgildi tíma að innleiðingu frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferðar náðist hjá hvorugum meðferðarhópnum.

PFS-2, skilgreint sem tími fram að dauðsfalli eða versnun sjúkdóms samkvæmt PSA, geislagreiningu eða versnun einkenna í eða eftir fyrstu eftirfylgjandi meðferð, var lengri hjá þátttakendum sem fengu meðferð með Erleada samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Niðurstöður sýndu að áhætta í tengslum við PFS-2 minnkaði um 44% með Erleada samanborið við lyfleysu (HR = 0,565, 95% CI: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Engin skaðleg áhrif komu fram á heilsutengd lífsgæði almennt þegar Erleada var bætt við ADT og lítilsháttar munur sem ekki var klínískt mikilvægur var á breytingu frá upphafsgildi, Erleada í hag, í greiningu á heildarskori FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) og undirkvörðum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Erleada hjá öllum undirhópum barna við langt gengnu krabbameini í blöðruhálskirtli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir endurtekna skömmtun einu sinni á sólarhring jókst útsetning fyrir apalutamídi ($C_{\max}$ og flatarmál undir þéttiferli [AUC]) í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 30 til 480 mg. Eftir gjöf 240 mg einu sinni á sólarhring var jafnvægi apalutamíds náð eftir 4 vikur og meðal uppsöfnunarhlutfall var um það bil 5-falt miðað við stakan skammt. Við jafnvægi voru meðalgildi (CV%) $C_{\max}$ og AUC fyrir apalutamíð 6 míkrog/ml (28%) og 100 míkrog.klst./ml (32%), tilgreint í sömu röð. Daglegar sveiflur í plasmabéttni apalutamíds voru litlar, með meðal hágildis-til-lággildis hlutfall (peak-to-trough ratio) 1,63. Aukning í úthreinsun (apparent clearance, CL/F) kom fram við endurtekna skammta, líklega vegna virkjunar (induction) á eigin umbroti apalutamíds.

Við jafnvægi voru meðalgildi (CV%) $C_{\max}$ og AUC fyrir aðal virka umbrotsefnið, N-desmetýl apalutamíð, 5,9 míkrog/ml (18%) og 124 míkrog.klst./ml (19%), tilgreint í sömu röð. N-desmetýl apalutamíð einkennist af flatrí þéttu-tíma línu við jafnvægi með meðal hágildis-til-lággildis hlutfall 1,27. Meðalhlutfall (CV%) AUC umbrotsefni/upphaflegt lyf fyrir N-desmetýl apalutamíð eftir endurtekna skammta var um 1,3 (21%). Á grundvelli altækrar útsetningar, hlutfallslegrar virkni og lyfjahvarfaeiginleika er líklegt að N-desmetýl apalutamíð stuðli að klínískri virkni apalutamíds.

Frásög

Eftir inntöku var miðgildi tíma fram að hámarks plasmabéttu ($t_{\max}$) 2 klst. (bil: 1 til 5 klst.). Meðalnýting (mean absolute bioavailability) eftir inntöku er um það bil 100%, sem gefur til kynna að apalutamíð frásogist fullkomlega eftir gjöf til inntöku.

Gjöf apalutamíds hjá heilbrigðum einstaklingum við fastandi aðstæður og með fituríkri máltíð leiddi ekki til neinna breytinga á $C_{\max}$ eða AUC sem höfðu klínísku þýðingu. Miðgildi tíma þar til $t_{\max}$ var náð lengdist um hér um bil 2 klst. með mat (sjá kafla 4.2).

Apalutamíð er ekki jónanlegt við viðeigandi lífeðlisfræðilegar pH aðstæður, því er ekki búist við að sýrulækkandi lyf (t.d. prótónpumpuhamlar, H_2 -viðtakablokkar, sýrubindandi lyf) hafi áhrif á leysanleika og aðgengi apalutamíds.

In vitro eru apalutamíð og N-desmetýl, umbrotsefni þess, hvarfefni fyrir P-gp. Þar sem apalutamíð frásogast fullkomlega eftir inntöku, takmarkar P-gp ekki frásög apalutamíds og því er ekki búist við að hömlun eða virkjun P-gp hafi áhrif á aðgengi apalutamíds.

Dreifing

Meðal dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution) apalutamíds við jafnvægi er um það bil 276 l. Dreifingarrúmmál apalutamíds er meira en rúmmál alls vatns í líkamanum, sem bendir til verulegrar dreifingar utan æða.

Apalutamíð og N-desmetýl apalutamíð eru 96% og 95% bundin plasmapróteinum, tilgreint í sömu röð, og bindast aðallega sermisalbúmíni, óháð þéttu.

Umbrot

Eftir staka gjöf til inntöku á 240 mg af ^{14}C -merktu apalutamíði stóðu apalutamíð, virka umbrotsefnið, N-desmetýl apalutamíð og óvirk karboxýlsýru umbrotsefni fyrir meirihluta af ^{14}C -geislavirkninni í plasma, sem voru 45%, 44% og 3%, tilgreint í sömu röð, af heildar ^{14}C -AUC.

Umbrot er megin brotthvarfsleið apalutamids. Það er fyrst og fremst umbrotið fyrir tilstilli CYP2C8 og CYP3A4 til að mynda N-desmetýl apalutamid. Apalutamid og N-desmetýl apalutamid umbrotna enn frekar og mynda óvirkt karboxýlsýru umbrotsefni með karboxýlesterasa. Umfang CYP2C8 og CYP3A4 í umbroti apalutamids er áætlað að sé 58% og 13% eftir stakan skammt en búast má við að gildi umfangs breytist við jafnvægi vegna virkjunar CYP3A4 af völdum apalutamids eftir endurtekna skammta.

Brotthvarf

Brotthvarf apalutamids er fyrst og fremst með þvagi, aðallega sem umbrotsefni. Eftir staka gjöf til inntöku af geislamerktu apalutamidi var 89% af geislavirkninni endurheimt á allt að 70 dögum eftir skammt: 65% var endurheimt í þvagi (1,2% skammts sem óbreytt apalutamid og 2,7% sem N-desmetýl apalutamid) og 24% var endurheimt í hægðum (1,5% skammts sem óbreytt apalutamid og 2% sem N-desmetýl apalutamid).

Úthreinsun eftir inntöku (CL/F) fyrir apalutamid er 1,3 l/klst. eftir stakan skammt og eykst í 2,0 l/klst. við jafnvægi eftir skömmtun einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum er meðaltal helmingunartíma (effective half-life) fyrir apalutamid um það bil 3 dagar við jafnvægi.

In vitro upplýsingar benda til þess að apalutamid og N-desmetýl umbrotsefnið séu ekki hvarfefni fyrir BCRP, OATP1B1 og OATP1B3.

Sérstakir sjúklingahópar

Hér fyrir neðan er samantekt á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi, skertrar lifrarstarfsemi, aldurs, kynþáttar og annarra ytri þátta á lyfjahvörf apalutamids.

Skert nýrnastarfsemi

Sérstök rannsókn á apalutamidi vegna skertrar nýrnastarfsemi hefur ekki verið gerð. Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum á gögnum úr klínískum rannsóknum hjá einstaklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki (CRPC) og heilbrigðum einstaklingum kom enginn marktækur munur fram á altækri útsetningu apalutamids hjá einstaklingum sem voru fyrir með vægt til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði [eGFR] frá 30 til 89 ml/mín./1,73 m²; N=585) samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi í upphafi (eGFR ≥ 90 ml/mín./1,73 m²; N=372). Vegna takmarkaðra upplýsinga hafa hugsanleg áhrif verulega skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóms á lokastigi (eGFR ≤ 29 ml/mín./1,73 m²) ekki verið staðfest.

Skert lifrarstarfsemi

Sérstök rannsókn vegna skertrar lifrarstarfsemi bar altæka útsetningu fyrir apalutamidi og N-desmetýl apalutamidi hjá einstaklingum sem í upphafi voru með vægt skerta lifrarstarfsemi (N=8, Child-Pugh Class A, meðalskor = 5,3) eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (N=8, Child-Pugh Class B, meðalskor = 7,6) saman við hóp með eðlilega lifrarstarfsemi (N=8). Eftir stakan 240 mg skammt af apalutamidi til inntöku var hlutfall margfeldismeðaltala fyrir AUC og C_{max} fyrir apalutamid hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi 95% og 102%, tilgreint í sömu röð, og fyrir AUC og C_{max} fyrir apalutamid hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi var hlutfall margfeldismeðaltala 113% og 104%, tilgreint í sömu röð, samanborið við viðmiðunarhóp heilbrigðra einstaklinga. Klínískar upplýsingar og lyfjavarfaupplýsingar apalutamids eru ekki fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C).

Þjóðerni og kynþáttur

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum var enginn klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum apalutamids hjá hvítum (hvítum eða rómönskum eða suður-amerískum; N=761), svörtum (með afríska

arfleið eða afríska-ameríska; N=71), asískum (ekki japönskum; N=58) og japönskum (N=58) einstaklingum.

Aldur

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum sýndu að aldur (bil: 18 til 94 ára) hefur ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf apalutamids.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Apalutamid var neikvætt gagnvart eiturhrifum á erfðaeftni í hefðbundinni röð af *in vitro* og *in vivo* prófum.

Apalutamid var ekki krabbameinsvaldandi í 6 mánaða rannsókn á karlkyns erfðabreyttum (Tg.rasH2) músum í skömmtum allt að 30 mg/kg á sólarhring, sem er 1,2 föld klínísk útsetning (AUC) fyrir apalutamidi og 0,5 föld klínísk útsetning (AUC) fyrir N-desmetýl apalutamidi við ráðlagðan klínískan skammt sem er 240 mg/sólarhring.

Í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi verkun hjá karlkyns Sprague Dawley rottum var apalutamid gefið með magaslöngu í skömmtunum 5, 15 og 50 mg/kg/sólarhring (0,2, 0,7 og 2,5 falt AUC hjá sjúklingum (útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammtinn 240 mg), tilgreint í sömu röð). Í niðurstöðunum var sýnt fram á æxlismyndun m.a. aukna tíðni kirtilæxla í Leydig-frumum eistna og eistnakrabbameins við skammta stærri en eða jafnt og 5 mg/kg/sólarhring, brjóstkirtilkrabbameins og trefjakirtilæxlis við 15 mg/kg/sólarhring eða 50 mg/kg/sólarhring og skjaldbúskirtilæxli í skjaldkirtli (thyroid follicular cell adenoma) við 50 mg/kg/sólarhring. Þessar niðurstöður voru álitnar vera sértækar fyrir rottur og hafa þess vegna takmarkaða þýðingu fyrir menn.

Á grundvelli niðurstaðna í rannsóknunum á eiturverkun við endurtekna skammta er líklegt að meðferð með apalutamidi skerði frjósemi karla, sem er í samræmi við lyfjafræðilega verkun apalutamids. Í rannsóknunum á eiturhrifum með endurteknum skömmtum hjá karlkyns rottum og hundum kom fram visnun, sáðleysi/sæðisfrumnabrestur, hrörnun og/eða offjölgun frumna eða ofvöxtur æxlunarfæra með skömmtum sem svara til útsetningar sem á grundvelli AUC er um það bil jöfn útsetningu hjá mönnum.

Í rannsókn á frjósemi hjá karlkyns rottum kom fram minnkun í þéttni og hreyfigetu sæðis, samræðis og frjósemi (við pörun með kvenkyns rottum sem ekki höfðu fengið meðferð) ásamt minni þyngd í efri aukakynkirtlum (secondary sex glands) og eistalyppum eftir skömmtun í 4 vikur með skömmtum sem svara til útsetningar sem á grundvelli AUC er um það bil jöfn útsetningu hjá mönnum. Áhrif á karlkyns rottur gengu til baka eftir að 8 vikur voru liðnar frá síðustu gjöf apalutamids.

Í bráðabirgðarannsókn á eiturverkun á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum olli apalutamid eiturverkunum á þroska þegar það var gefið til inntöku í skömmtunum 25, 50 eða 100 mg/kg/sólarhring á tímabili líffæramyndunar (á 6.-20. degi meðgöngu). Þessir skammtar leiddu til altækrar útsetningar sem á grundvelli AUC var u.þ.b. 2-, 4- og 6-föld, tilgreint í sömu röð, útsetning hjá mönnum í skammtinum 240 mg/sólarhring. Niðurstöður tóku til kvendýra sem misstu fóstur við 100 mg/kg/sólarhring og sýndu dauða fósturvísa og fóstura (fósturvisnun) við skammta ≥ 50 mg/kg/sólarhring, minna bil á milli kynfæra og bakraufar hjá fósturum og vansköpun heiladinguls (kringlóttari að lögun) við ≥ 25 mg/kg/sólarhring. Afbrigðileg beinabygging (kjúkur ekki beingerðar, auka stutt brjóst-lendar (thoracolumbar) rifbein og/eða óeðlilegt tungubein) sást einnig við skammta ≥ 25 mg/kg/sólarhring, án þess að það leiddi til áhrifa á meðalþyngd fósturs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Vatnsfrí kísilkvoða
Natríum kroskarmellósi
Hýprósmellósi acetatsuccinat
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi (kísilhúðaður)

Filmuhúð

Glýseról mónócaprylocaprat
Svart járnóxið (E 172)
Pólý (vínýlalkóhól)
Talkúm
Títantvíóxið (E 171)
Macrogol pólý (vínýlalkóhól) ágrædd samfjölliða

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
Engin sérstök fyrirmæli eru um hitastig við geymslu lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvít glas úr háþéttu pólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni (PP). Hvert glas inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur og alls 2 g af kísilhlaupþurrkefni.

Gegnsæ PVC-PCTFE þynna með álþynnu til að þrýsta töflum í gegn, innsiglið í barnheldri vasapakkningu.

- Hver 28 daga askja inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur í 2 pappavasapakkningum með 14 filmuhúðuðum töflum hver.
- Hver 30 daga askja inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur í 3 pappavasapakkningum með 10 filmuhúðuðum töflum hver.
- Hver 84 daga askja (3 x 28 dagar) inniheldur 84 filmuhúðaðar töflur í 6 pappavasapakkningum með 14 filmuhúðuðum töflum hver.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. janúar 2019
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA 60 mg (GLAS)

1. HEITI LYFS

Erleada 60 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg apalutamid.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið töflurnar heilar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Ekki gleypa eða farga þurrkefninu.
Til inntöku.



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1342/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Erleada 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLAS 60 mg****1. HEITI LYFS**

Erleada 60 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 60 mg apalutamid.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

120 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið töflurnar heilar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1342/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA 60 mg (28 dagar)

1. HEITI LYFS

Erleada 60 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg apalutamid.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

112 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið töflurnar heilar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1342/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Erleada 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA 60 mg (30 dagar)

1. HEITI LYFS

Erleada 60 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg apalutamid.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið töflurnar heilar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1342/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Erleada 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

YTRI VASI 60 mg (28 dagar)

1. HEITI LYFS

Erleada 60 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg apalutamid.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur í hverjum vasa

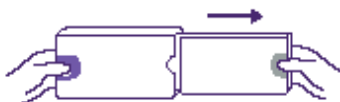
5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið töflurnar heilar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

1. Þrýstið og haldið



2. Togið út



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1342/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Erleada 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

YTRI VASI 60 mg (30 dagar)

1. HEITI LYFS

Erleada 60 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg apalutamid.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

24 filmuhúðaðar töflur í hverjum vasa

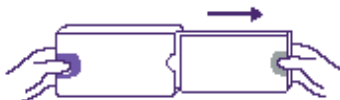
5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið töflurnar heilar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

1. Þrýstið og haldið



2. Togið út



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1342/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Erleada 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

INNRI VASI 60 mg (28 dagar)

1. HEITI LYFS

Erleada 60 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Brjótið saman og lokið



Flettið og opnið



Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
INNRI VASI 60 mg (30 dagar)

1. HEITI LYFS

Erleada 60 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Brjótið saman og lokið



Flettið og opnið



Fyllið inn vikudagana

Upphafsdagur:

Dagur

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA 60 mg (12 stykki) (Þynna innsiglið í innri vasa)

1. HEITI LYFS

Erleada 60 mg filmhúðaðar töflur
apalutamid

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA 60 mg (16 stykki) (Þynna innsiglið í innri vasa)

1. HEITI LYFS

Erleada 60 mg filmhúðaðar töflur
apalutamid

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA 240 mg (GLAS)

1. HEITI LYFS

Erleada 240 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 240 mg apalutamid.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ein tafla á dag.
Gleypið töfluna heila.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Ekki gleypa eða farga þurrkefninu.
Til inntöku.



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1342/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Erleada 240 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLAS 240 mg****1. HEITI LYFS**

Erleada 240 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 240 mg apalutamid.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ein tafla á dag.
Gleypið töfluna heila.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1342/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA 240 mg (28 dagar eða 84 dagar (3 x 28 dagar))

1. HEITI LYFS

Erleada 240 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 240 mg apalutamid.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur

84 filmuhúðaðar töflur (3 x 28 dagar)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ein tafla á dag.
Gleypið töfluna heila.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Erleada 240 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA 240 mg (30 dagar)

1. HEITI LYFS

Erleada 240 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 240 mg apalutamid.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ein tafla á dag.
Gleypið töfluna heila.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1342/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Erleada 240 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

YTRI VASI 240 mg (28 dagar eða 84 dagar (3 x 28 dagar))

1. HEITI LYFS

Erleada 240 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 240 mg apalutamid.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur í hverjum vasa

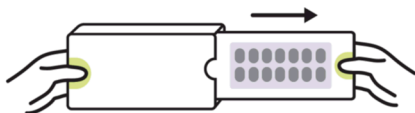
5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ein tafla á dag.
Gleypið töfluna heila.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

1. Þrýstið og haldið



2. Togið út



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Erleada 240 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

YTRI VASI 240 mg (30 dagar)

1. HEITI LYFS

Erleada 240 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 240 mg apalutamid.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur í hverjum vasa

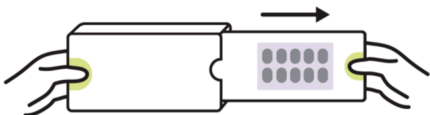
5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ein tafla á dag.
Gleypið töfluna heila.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

1. Þrýstið og haldið



2. Togið út



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1342/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Erleada 240 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
INNRI VASI 240 mg (28 dagar eða 84 dagar (3 x 28 dagar))

1. HEITI LYFS

Erleada 240 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

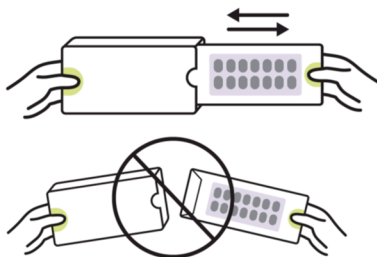
3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD



Upphafsdagur: ____/____/____
Ein tafla á dag

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
INNRI VASI 240 mg (30 dagar)

1. HEITI LYFS

Erleada 240 mg filmuhúðaðar töflur
apalutamid

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

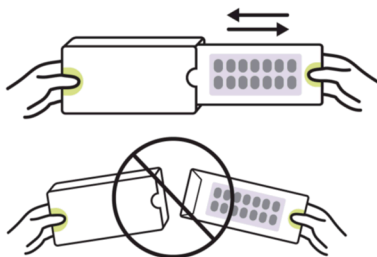
3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD



Upphafsdagur: ____/____/____
Ein tafla á dag

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA 240 mg (14 stykki) (Þynna innsiglið í innri vasa)

1. HEITI LYFS

Erleada 240 mg filmhúðaðar töflur
apalutamid

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA 240 mg (10 stykki) (Þynna innsiglið í innri vasa)

1. HEITI LYFS

Erleada 240 mg filmhúðaðar töflur
apalutamid

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Erleada 60 mg filmuhúðaðar töflur apalutamid

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Erleada og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Erleada
3. Hvernig nota á Erleada
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Erleada
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Erleada og við hverju það er notað

Upplýsingar um Erleada

Erleada er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið apalutamid.

Við hverju Erleada er notað

Það er notað til meðferðar hjá fullorðnum körlum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem:

- er með meinvörpum í öðrum hlutum líkamans og svarar ennþá lyfjameðferðum eða skurðaðgerðum sem lækka testósterón (einnig kallað hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli)
- ekki er með meinvörpum í öðrum hlutum líkamans og svarar ekki lengur lyfjameðferð eða skurðaðgerð sem lækkar testósterón (einnig kallað krabbamein í blöðruhálskirtli þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki).

Hvernig Erleada verkar

Erleada verkar með því að koma í veg fyrir virkni hormóna sem kallast andrógen (svo sem testósterón). Andrógen geta valdið því að krabbameinið vaxi. Með því að koma í veg fyrir áhrif andrógena stöðvar apalutamid vöxt og skiptingu krabbameinsfrumna í blöðruhálskirtli.

2. Áður en byrjað er að nota Erleada

Ekki má nota Erleada

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir apalutamidi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert kona sem ert þunguð eða getur orðið þunguð (sjá frekari upplýsingar í kaflanum um meðgöngu og getnaðarvarnir hér á eftir).

Ekki taka þetta lyf ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Erleada er notað ef:

- þú hefur einhvern tíma fengið flog eða krampa

- þú tekur einhver lyf til að koma í veg fyrir blóðstorknun (svo sem warfarín, acenocoumarol)
- þú ert með einhverja hjarta- eða æðakvilla, þar með talin hjartsláttarvandamál (takttruflun)
- þú hefur einhvern tíma fengið útbreidd útbrot, háan hita og stækkaða eitla (lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum) eða veruleg húðútbrot eða húðflögnun, blöðrur og/eða sár í munni (Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos) eftir að hafa tekið Erleada eða önnur skyld lyf.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þetta lyf er notað.

Byltur og brotin bein

Greint hefur verið frá byltum hjá sjúklingum sem taka Erleada. Gættu sérstakrar varúðar til að minnka hættuna á byltum. Greint hefur verið frá beinbrotum hjá sjúklingum sem taka þetta lyf.

Hjartasjúkdómur, heilaslag eða skammvinn blóðþurrð í heila

Stíflur í kransæðum hjartans eða í hluta heilans sem geta leitt til dauða hafa komið fyrir hjá einstaklingum á meðferð með Erleada.

Heilbrigðisstarfsmaður mun fylgjast með þér með tilliti til einkenna hjarta- eða heilavandamála meðan á meðferð með þessu lyfi stendur.

Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann eða farðu á næstu bráðamóttöku tafarlaust ef þú færð:

- brjóstverk eða óþægindi í hvíld eða við hreyfingu, eða
- andþyngsli, eða
- finnur fyrir vöðvamáttleysi/lömun einhvers staðar í líkamanum eða
- átt erfitt með tal.

Ef þú ert að taka einhver önnur lyf skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing til að kanna hvort þau tengist aukinni hættu á flogum, blæðingum eða hjartakvillum.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum í húð svo sem lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum eða Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslosi við notkun Erleada.

Lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum geta komið fram sem útbreidd útbrot, hár hiti og stækkaðir eitlar. Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos getur byrjað á búknum sem rauðleitir blettir sem líkjast skotskífum eða kringlóttir flekkir, oft með blöðrum í miðjunni. Einnig geta komið fram sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum (rauð og þrútin augu). Þessi alvarlegu húðútbrot koma oft í kjölfar hita og/eða flensulíkra einkenna. Útbrotin geta þróast yfir í útbreidda húðflögnun og lífshættulega fylgikvilla eða orðið banvæn.

Ef þú færð alvarleg útbrot eða önnur af þessum húðeinkennum skaltu hætta að taka lyfið og hafa samband við lækinn þinn eða leita læknishjálp strax.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þetta lyf er notað. Sjá „Alvarlegar aukaverkanir“ efst í kafla 4 fyrir frekari upplýsingar.

Millivefslungnasjúkdómur

Millivefslungnasjúkdómur (smitlaus bólga í lungum sem getur leitt til varanlegra skemmda) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá Erleada þ.m.t. banvæn tilvik. Einkenni millivefslungnasjúkdóms eru hósti og mæði, stundum ásamt hita sem er ekki vegna líkamlegrar áreynslu. Leitaðu tafarlaust til læknis ef einkenni sem geta bent til millivefslungnasjúkdóms koma fram.

Börn og unglingar

Þetta lyf skal ekki nota handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Ef barn eða ungur einstaklingur tekur lyfið fyrir slysi skaltu:

- tafarlaust leita til sjúkrahúss

- taka þennan fylgiseðil með þér til að sýna bráðalækninum.

Notkun annarra lyfja samhliða Erleada

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að Erleada getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun Erleada.

Segðu lækninum sérstaklega frá því ef þú tekur lyf til:

- að lækka há fitugildi í blóði (svo sem gemfibrozil)
- meðferðar við bakteríusýkingum (svo sem moxifloxacin, clarithromycin)
- meðferðar við sveppasýkingum (svo sem itraconazol, ketoconazol)
- meðferðar við HIV sýkingu (svo sem ritonavir, efavirenz, darunavir)
- meðferðar við kvíða (svo sem midazolam, diazepam)
- meðferðar við flogaveiki (svo sem phenytoin, valproínsýra)
- meðferðar við vélindabakflæðissjúkdómi (þegar of mikið er af magasýrum) (svo sem omeprazol)
- að koma í veg fyrir blóðtappa (svo sem warfarin, clopidogrel, dabigatran etexilat)
- meðferðar við heymæði og ofnæmi (svo sem fexofenadin)
- að lækka kólesterólgildi (svo sem „statín“ eins og rosuvastatin, simvastatin)
- meðferðar við hjartasjúkdómum eða sem lækka blóðþrýsting (svo sem digoxin, felodipin)
- meðferðar við hjartsláttarvandamálum (svo sem quinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- meðferðar á skjaldkirtilskvillum (svo sem levothyroxin)
- meðferðar við þvagsýrugigt (svo sem colchicin)
- að lækka blóðsykur (svo sem repaglinid)
- meðferðar við krabbameini (svo sem lapatinib, methotrexat)
- meðferðar við ópíóíðafíkn eða verkjum (svo sem methadon)
- meðferðar við alvarlegum geðsjúkdómum (svo sem haloperidol).

Þú þarft að skrá í lista heiti lyfjanna sem þú tekur og sýna lækninum eða lyfjafræðingi listann þegar þú byrjar að taka nýtt lyf. Segðu lækninum frá því að þú sért að taka Erleada ef læknirinn vill að þú byrjir að taka nýtt lyf. Það getur þurft að breyta skammtinum af Erleada eða einhverju öðru lyfi sem þú tekur.

Meðganga og upplýsingar um getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Upplýsingar fyrir konur

- Þungaðar konur, konur sem gætu orðið þungaðar eða konur sem eru með barn á brjósti mega ekki taka Erleada. Lyfið getur skaðað ófædda barnið.

Upplýsingar fyrir karla – fylgið þessum ráðleggingum meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að henni er hætt

- Ef þú stundar kynlíf með þungaðri konu – notaðu smokk til að verja ófædda barnið.
- Ef þú stundar kynlíf með konu á barneignaaldri – notaðu smokk og aðra öfluga getnaðarvörn.

Notaðu getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að henni er hætt. Leitaðu ráða hjá lækninum ef þú hefur einhverjar spurningar um getnaðarvarnir.

Lyfið gæti minnkað frjósemi karla.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að Erleada hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar tækja og véla.

Aukaverkanir þessa lyfs eru m.a. flog. Ef þú ert í aukinni hættu á flogum (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“) skaltu ræða við lækninn.

Erleada inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 240 mg skammti (4 töflur), þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Erleada

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lækinn getur einnig ávísað þér öðrum lyfjum á meðan þú tekur Erleada.

Hve mikið skal taka

Ráðlagður skammtur lyfsins er 240 mg (fjórar 60 mg töflur) einu sinni á sólarhring.

Notkun Erleada

- Taktu lyfið inn um munn.
- Þú getur tekið lyfið með mat eða á milli máltíða.
- Gleypu hverja töflu heila til að tryggja að allur skammturinn sé tekinn. Hvorki má mylja né brjóta töfluna.

Ef þú getur ekki gleypst töflurnar heilar

- Ef þú getur ekki gleypst lyfið í heilu lagi, getur þú:
 - **Blandað því saman við einn af eftirtöldum goslausum drykkjum eða mjúka fæðu: appelsínusafi, grænt te, eplamauk, drykkjarjógúrt eða viðbótar vatn eins og hér er lýst:**
 - Setjið fullan skammt af Erleada í bolla. Hvorki má mylja né brjóta töflurnar.
 - Bætið við u.þ.b. 20 ml (4 teskeiðum) af goslausu vatni til að tryggja að töflurnar séu allar ofan í vatninu.
 - Bíðið í 2 mínútur þar til töflurnar hafa sundrast og dreifst og hrærið þá í blöndunni.
 - Bætið við 30 ml (6 teskeiðum eða 2 matskeiðum) af einum af eftirtöldum goslausum drykkjum eða mjúkri fæðu: appelsínusafi, grænt te, eplamauk, drykkjarjógúrt eða viðbótar vatn og hrærið í blöndunni.
 - Gleypið blönduna strax.
 - Skolið bollann með nægilega miklu vatni til að vera viss um að allur skammturinn sé tekinn og drekkið það strax.
 - Ekki geyma lyfið/fæðublönduna til notkunar síðar.
 - **Næringarsonda:** Einnig má gefa lyfið með sérstakri næringarsondu. Leitið ráða hjá heilbrigðisstarfsmanni til að fá nákvæmar leiðbeiningar um hvernig á að taka töflurnar í gegnum næringarsondu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur stærri skammt en mælt er fyrir um skaltu hætta að taka lyfið og hafa samband við lækinn. Þú gætir verið í aukinni hættu á aukaverkunum.

Ef gleymist að taka Erleada

- Ef þú gleymir að taka lyfið skaltu taka venjulegan skammt eins fljótt og þú manst eftir því sama dag.
- Ef þú gleymir að taka lyfið í heilan dag – taktu venjulegan skammt næsta dag.
- Ef þú gleymir að taka lyfið lengur en í einn dag – talaðu tafarlaust við lækinn.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Erleada

Ekki hætta að taka lyfið nema ráðfæra þig við lækinn fyrst.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Hættið að taka Erleada og leitið strax til læknis ef eftirfarandi einkenni koma fram:

- útbreidd útbrot, hár hiti og stækkaðir eitlar (lyfjaútbrot með eosíníklafjöld og altækum einkennum)
- rauðleitir, óupphleyptir flekkir á búknum sem eru kringlóttir eða líkjast skotskífum, oft með blöðrum í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Þessi alvarlegu húðútbrot geta komið í kjölfar hita og flensulíkra einkenna (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos).

Segðu læknum strax frá því ef þú færð einhverjar eftirfarandi aukaverkana – læknirinn gæti stöðvað meðferð:

Mjög algengar: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- byltur eða beinbrot. Heilbrigðisstarfsmaður gæti fylgst nánar með þér ef þú ert í hættu á beinbrotum.

Algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- hjartasjúkdómur, heilaslag eða skammvinn blóðþurrð í heila. Heilbrigðisstarfsmaður mun fylgjast með þér með tilliti til einkenna hjarta- eða heilavandamála meðan á Erleada meðferðinni stendur. Hafðu tafarlaust samband við heilbrigðisstarfsmann eða farðu á næstu bráðamóttöku ef þú færð brjóstverk eða óþægindi í hvíld eða við hreyfingu eða finnur fyrir andþyngslum eða vöðvamáttleysi/lömun einhvers staðar í líkamanum eða átt erfitt með tal þegar þú ert á Erleada meðferð.

Sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- flog eða krampar. Læknirinn mun stöðva notkun lyfsins ef þú færð krampa meðan á meðferð stendur.
- fótaóeirð (sterk hvöt að hreyfa fótleggi til að stöðva sársaukafulla eða sérkennilega skynjun, kemur oft fram á kvöldin).

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- hósti og andþyngsli, hugsanlega ásamt hita, sem stafar ekki af líkamlegri áreynslu (bólga í lungum, þekkt sem millivefslungnasjúkdómur).

Segðu heilbrigðisstarfsmanni strax frá því ef þú færð einhverjar af þeim alvarlegu aukaverkunum sem nefndar eru hér fyrir ofan.

Aukaverkanir eru meðal annars:

Segðu heilbrigðisstarfsmanni frá því ef þú færð einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- mikil þreytutilfinning
- liðverkir
- útbrot á húð
- minnkuð matarlyst
- hár blóðþrýstingur
- hitakóf
- niðurgangur
- beinbrot
- byltur
- þyngdartap.

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- vöðvakrampar
- kláði
- hármisur
- breyting á bragðskyni
- blóðpróf sýna mikið magn af kólesteróli í blóði
- blóðpróf sýna mikið magn af tegund blóðfitu sem nefnist „þríglýseríð“
- hjartasjúkdómur
- slag eða skammvinn blóðþurrð í heila vegna lítills blóðflæðis í hluta heilans
- vanvirkni skjaldkirtils sem getur valdið því að þú finnur fyrir meiri þreytu og eigir í erfiðleikum með að komast í gang á morgnana og blóðpróf gætu einnig sýnt vanvirkni skjaldkirtils
- lág gildi ákveðinnar tegundar hvíttra blóðfrumna sem geta valdið því að þú ert í aukinni hættu á að fá sýkingar (daufkyrningafæð).

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- krampar/flog.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- óeðlilegt hjartalínurit
- útbreidd útbrot, hár hiti og stækkaðir eitlar (lyfjautbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum)
- rauðleitir, flekkir á búknum sem eru ekki upphleyptir og eru kringlóttir eða líkjast skotskífum, oft með blöðrum í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum, sem geta komið í kjölfar hita og flensulíkra einkenna. Þessi alvarlegu húðútbrot geta mögulega verið lífshættuleg (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos)
- útbrot á húð og slímhúð (skæningsútbrot)
- mjög lág gildi ákveðinnar tegundar hvíttra blóðfrumna sem geta valdið því að þú ert í aukinni hættu á að fá sýkingar (kyrningaþurrð).

Segðu heilbrigðisstarfsmanni frá því ef þú færð einhverjar af þeim aukaverkunum sem nefndar eru hér á undan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Erleada

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum (þynnum, innri vasa, ytri vasa, glasi eða öskju) á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Engin sérstök fyrirmæli eru um hitastig við geymslu lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Erleada inniheldur

- Virka innihaldsefnið er apalutamid. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg af apalutamidi.
- Önnur innihaldsefni í töflukjarnanum eru vatnsfrí kísilkvoða, natríum kroskarmellósi, hýprómellósi acetatsuccinat, magnesíumsterat, örkristallaður sellulósi og kísilhúðaður örkristallaður sellulósi. Filmuhúðin inniheldur svart járnoxíð (E 172), gult járnoxíð (E 172), macrogol, pólývínýlalkóhól (að hluta vatnsrofið), talkúm og títantvíoxíð (E 171) (sjá kafla 2 „Erleada inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Erleada og pakkningastærðir

Erleada filmuhúðaðar töflur eru fölgular til grágrænar, ílangar filmuhúðaðar töflur (17 mm langar x 9 mm breiðar) með „AR 60“ ritað á aðra hliðina.

Töflurnar eru fáanlegar annaðhvort í glasi eða í vasapakkingu. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Glas

Töflurnar eru fáanlegar í plastglasi með barnaöryggisloki. Hvert glas inniheldur 120 töflur og í heildina 6 g af þurrkefni. Hver askja inniheldur eitt glas. Geymið í upprunalegum umbúðum. Ekki gleypa eða farga þurrkefninu.

28 daga askja

Hver 28 daga askja inniheldur 112 filmuhúðaðar töflur í 4 pappavasapakkingum með 28 filmuhúðuðum töflum hver.

30 daga askja

Hver 30 daga askja inniheldur 120 filmuhúðaðar töflur í 5 pappavasapakkingum með 24 filmuhúðuðum töflum hver.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf.: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955

jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη

A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag

Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.

Tel: +385 1 6610 700

jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: 1 800 709 122

medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB

c/o Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA

Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

janssenita@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL

Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: +386 1 401 18 00

JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy

Puh/Tel: +358 207 531 300

jacfi@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

Til að fá nýjasta fylgiseðilinn skaltu skanna QR kóðann hér eða á öskjunni. Sömu upplýsingar eru einnig aðgengilegar á eftirfarandi vefslóð: <https://epi.jnj>.



Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Erleada 240 mg filmuhúðaðar töflur apalutamid

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Erleada og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Erleada
3. Hvernig nota á Erleada
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Erleada
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Erleada og við hverju það er notað

Upplýsingar um Erleada

Erleada er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið apalutamid.

Við hverju Erleada er notað

Það er notað til meðferðar hjá fullorðnum körlum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem:

- er með meinvörpum í öðrum hlutum líkamans og svarar ennþá lyfjameðferðum eða skurðaðgerðum sem lækka testósterón (einnig kallað hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli)
- ekki er með meinvörpum í öðrum hlutum líkamans og svarar ekki lengur lyfjameðferð eða skurðaðgerð sem lækkar testósterón (einnig kallað krabbamein í blöðruhálskirtli þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki).

Hvernig Erleada verkar

Erleada verkar með því að koma í veg fyrir virkni hormóna sem kallast andrógen (svo sem testósterón). Andrógen geta valdið því að krabbameinið vaxi. Með því að koma í veg fyrir áhrif andrógena stöðvar apalutamid vöxt og skiptingu krabbameinsfrumna í blöðruhálskirtli.

2. Áður en byrjað er að nota Erleada

Ekki má nota Erleada

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir apalutamídi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert kona sem ert þunguð eða getur orðið þunguð (sjá frekari upplýsingar í kaflanum um meðgöngu og getnaðarvarnir hér á eftir).

Ekki taka þetta lyf ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Erleada er notað ef:

- þú hefur einhvern tíma fengið flog eða krampa

- þú tekur einhver lyf til að koma í veg fyrir blóðstorknun (svo sem warfarín, acenocoumarol)
- þú ert með einhverja hjarta- eða æðakvilla, þar með talin hjartsláttarvandamál (takttruflun)
- þú hefur einhvern tíma fengið útbreidd útbrot, háan hita og stækkaða eitla (lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum) eða veruleg húðútbrot eða húðflögnun, blöðrur og/eða sár í munni (Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos) eftir að hafa tekið Erleada eða önnur skyld lyf.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þetta lyf er notað.

Byltur og brotin bein

Greint hefur verið frá byltum hjá sjúklingum sem taka Erleada. Gættu sérstakrar varúðar til að minnka hættuna á byltum. Greint hefur verið frá beinbrotum hjá sjúklingum sem taka þetta lyf.

Hjartasjúkdómur, heilaslag eða skammvinn blóðþurrð í heila

Stíflur í kransæðum hjartans eða í hluta heilans sem geta leitt til dauða hafa komið fyrir hjá einstaklingum á meðferð með Erleada.

Heilbrigðisstarfsmaður mun fylgjast með þér með tilliti til einkenna hjarta- eða heilavandamála meðan á meðferð með þessu lyfi stendur.

Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann eða farðu á næstu bráðamóttöku tafarlaust ef þú færð:

- brjóstverk eða óþægindi í hvíld eða við hreyfingu, eða
- andþyngsli, eða
- finnur fyrir vöðvamáttleysi/lömun einhvers staðar í líkamanum eða
- átt erfitt með tal.

Ef þú ert að taka einhver önnur lyf skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing til að kanna hvort þau tengist aukinni hættu á flogum, blæðingum eða hjartakvillum.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum í húð svo sem lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum eða Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslosi við notkun Erleada.

Lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum geta komið fram sem útbreidd útbrot, hár hiti og stækkaðir eitlar. Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos getur byrjað á búknum sem rauðleitir blettir sem líkjast skotskífum eða kringlóttir flekkir, oft með blöðrum í miðjunni. Einnig geta komið fram sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum (rauð og þrútin augu). Þessi alvarlegu húðútbrot koma oft í kjölfar hita og/eða flensulíkra einkenna. Útbrotin geta þróast yfir í útbreidda húðflögnun og lífshættulega fylgikvilla eða orðið banvæn.

Ef þú færð alvarleg útbrot eða önnur af þessum húðeinkennum skaltu hætta að taka lyfið og hafa samband við lækinn þinn eða leita læknishjálp strax.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þetta lyf er notað. Sjá „Alvarlegar aukaverkanir“ efst í kafla 4 fyrir frekari upplýsingar.

Millivefslungnasjúkdómur

Millivefslungnasjúkdómur (smitlaus bólga í lungum sem getur leitt til varanlegra skemmda) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá Erleada þ.m.t. banvæn tilvik. Einkenni millivefslungnasjúkdóms eru hósti og mæði, stundum ásamt hita sem er ekki vegna líkamlegrar áreynslu. Leitaðu tafarlaust til læknis ef einkenni sem geta bent til millivefslungnasjúkdóms koma fram.

Börn og unglingar

Þetta lyf skal ekki nota handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Ef barn eða ungur einstaklingur tekur lyfið fyrir slysi skaltu:

- tafarlaust leita til sjúkrahúss

- taka þennan fylgiseðil með þér til að sýna bráðalækninum.

Notkun annarra lyfja samhliða Erleada

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að Erleada getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun Erleada.

Segðu lækninum sérstaklega frá því ef þú tekur lyf til:

- að lækka há fitugildi í blóði (svo sem gemfibrozil)
- meðferðar við bakteríusýkingum (svo sem moxifloxacin, clarithromycin)
- meðferðar við sveppasýkingum (svo sem itraconazol, ketoconazol)
- meðferðar við HIV sýkingu (svo sem ritonavir, efavirenz, darunavir)
- meðferðar við kvíða (svo sem midazolam, diazepam)
- meðferðar við flogaveiki (svo sem phenytoin, valproínsýra)
- meðferðar við vélindabakflæðissjúkdómi (þegar of mikið er af magasýrum) (svo sem omeprazol)
- að koma í veg fyrir blóðtappa (svo sem warfarin, clopidogrel, dabigatran etexilat)
- meðferðar við heymæði og ofnæmi (svo sem fexofenadin)
- að lækka kólesterólgildi (svo sem „statín“ eins og rosuvastatin, simvastatin)
- meðferðar við hjartasjúkdómum eða sem lækka blóðþrýsting (svo sem digoxin, felodipin)
- meðferðar við hjartsláttarvandamálum (svo sem quinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- meðferðar á skjaldkirtilskvillum (svo sem levothyroxin)
- meðferðar við þvagsýrugigt (svo sem colchicin)
- að lækka blóðsykur (svo sem repaglinid)
- meðferðar við krabbameini (svo sem lapatinib, methotrexat)
- meðferðar við ópíóíðafíkn eða verkjum (svo sem methadon)
- meðferðar við alvarlegum geðsjúkdómum (svo sem haloperidol).

Þú þarft að skrá í lista heiti lyfjanna sem þú tekur og sýna lækninum eða lyfjafræðingi listann þegar þú byrjar að taka nýtt lyf. Segðu lækninum frá því að þú sért að taka Erleada ef læknirinn vill að þú byrjir að taka nýtt lyf. Það getur þurft að breyta skammtinum af Erleada eða einhverju öðru lyfi sem þú tekur.

Meðganga og upplýsingar um getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Upplýsingar fyrir konur

- Þungaðar konur, konur sem gætu orðið þungaðar eða konur sem eru með barn á brjósti mega ekki taka Erleada. Lyfið getur skaðað ófædda barnið.

Upplýsingar fyrir karla – fylgið þessum ráðleggingum meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að henni er hætt

- Ef þú stundar kynlíf með þungaðri konu – notaðu smokk til að verja ófædda barnið.
- Ef þú stundar kynlíf með konu á barneignaaldri – notaðu smokk og aðra öfluga getnaðarvörn.

Notaðu getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að henni er hætt. Leitaðu ráða hjá lækninum ef þú hefur einhverjar spurningar um getnaðarvarnir.

Lyfið gæti minnkað frjósemi karla.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að Erleada hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar tækja og véla.

Aukaverkanir þessa lyfs eru m.a. flog. Ef þú ert í aukinni hættu á flogum (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“) skaltu ræða við lækninn.

Erleada inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 240 mg skammti (1 tafla), þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Erleada

Notið lyfið alltaf eins og lækinnirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lækinnirinn getur einnig ávísað þér öðrum lyfjum á meðan þú tekur Erleada.

Hve mikið skal taka

Ráðlagður skammtur lyfsins er 240 mg (ein tafla) einu sinni á sólarhring.

Notkun Erleada

- Taktu lyfið inn um munn.
- Þú getur tekið lyfið með mat eða á milli máltíða.
- Gleypu töfluna heila til að tryggja að allur skammturinn sé tekinn. Hvorki má mylja né brjóta töfluna.

Ef þú getur ekki gleypst töfluna heila

- Ef þú getur ekki gleypst lyfið í heilu lagi, getur þú:
 - **Blandað því saman við einn af eftirtöldum goslausum drykkjum eða mjúka fæðu: appelsínusafi, grænt te, eplamauk, drykkjarjógúrt eða viðbótar vatn eins og hér er lýst:**
 - Setjið heila töflu í bolla. Hvorki má mylja né brjóta töfluna.
 - Bætið við u.þ.b. 10 ml (2 teskeiðum) af goslausu vatni til að tryggja að taflan sé öll ofan í vatninu.
 - Bíðið í 2 mínútur þar til taflan hefur sundrast og dreifst og hrærið þá í blöndunni.
 - Bætið við 30 ml (6 teskeiðum eða 2 matskeiðum) af einum af eftirtöldum goslausum drykkjum eða mjúkri fæðu: appelsínusafi, grænt te, eplamauk, drykkjarjógúrt eða viðbótar vatn og hrærdi í blöndunni.
 - Gleypið blönduna strax.
 - Skolið bollann með nægilega miklu vatni til að vera viss um að allur skammturinn sé tekinn og drekkið það strax.
 - Ekki geyma lyfið/fæðublönduna til að nota seinna.
 - **Næringarsonda:** Einnig má gefa lyfið með sérstakri næringarsondu. Leitið ráða hjá heilbrigðisstarfsmanni til að fá nákvæmar leiðbeiningar um hvernig á að taka töfluna í gegnum næringarsondu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur stærri skammt en mælt er fyrir um skaltu hætta að taka lyfið og hafa samband við lækinn. Þú gætir verið í aukinni hættu á aukaverkunum.

Ef gleymist að taka Erleada

- Ef þú gleymir að taka lyfið skaltu taka venjulegan skammt eins fljótt og þú manst eftir því sama dag.
- Ef þú gleymir að taka lyfið í heilan dag – taktu venjulegan skammt næsta dag.
- Ef þú gleymir að taka lyfið lengur en í einn dag – talaðu tafarlaust við lækinn.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Erleada

Ekki hætta að taka lyfið nema ráðfæra þig við lækinn fyrst.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Hættið að taka Erleada og leitið strax til læknis ef eftirfarandi einkenni koma fram:

- útbreidd útbrot, hár hiti og stækkaðir eitlar (lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum)
- rauðleitir, óupphleyptir flekkir á búknum sem eru kringlóttir eða líkjast skotskífum, oft með blöðrum í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Þessi alvarlegu húðútbrot geta komið í kjölfar hita og flensulíkra einkenna (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos).

Segðu læknum strax frá því ef þú færð einhverjar eftirfarandi aukaverkana – læknirinn gæti stöðvað meðferð:

Mjög algengar: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- byltur eða beinbrot. Heilbrigðisstarfsmaður gæti fylgst nánar með þér ef þú ert í hættu á beinbrotum.

Algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- hjartasjúkdómur, heilaslag eða skammvinn blóðþurrð í heila. Heilbrigðisstarfsmaður mun fylgjast með þér með tilliti til einkenna hjarta- eða heilavandamála meðan á Erleada meðferðinni stendur. Hafðu tafarlaust samband við heilbrigðisstarfsmann eða farðu á næstu bráðamóttöku ef þú færð brjóstverk eða óþægindi í hvíld eða við hreyfingu eða finnur fyrir andþyngslum eða vöðvamáttleysi/lömun einhvers staðar í líkamanum eða átt erfitt með tal þegar þú ert á Erleada meðferð.

Sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- flog eða krampar. Læknirinn mun stöðva notkun lyfsins ef þú færð krampa meðan á meðferð stendur.
- fótaóeirð (sterk hvöt að hreyfa fótleggi til að stöðva sársaukafulla eða sérkennilega skynjun, kemur oft fram á kvöldin).

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- hósti og andþyngsli, hugsanlega ásamt hita, sem stafar ekki af líkamlegri áreynslu (bólga í lungum, þekkt sem millivefslungnasjúkdómur).

Segðu heilbrigðisstarfsmanni strax frá því ef þú færð einhverjar af þeim alvarlegu aukaverkunum sem nefndar eru hér fyrir ofan.

Aukaverkanir eru meðal annars:

Segðu heilbrigðisstarfsmanni frá því ef þú færð einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- mikil þreytutilfinning
- liðverkir
- útbrot á húð
- minnkuð matarlyst
- hár blóðþrýstingur
- hitakóf
- niðurgangur
- beinbrot
- byltur
- þyngdartap.

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- vöðvakrampar
- kláði
- hármisur
- breyting á bragðskyni
- blóðpróf sýna mikið magn af kólesteróli í blóði
- blóðpróf sýna mikið magn af tegund blóðfitu sem nefnist „þríglýseríð“
- hjartasjúkdómur
- slag eða skammvinn blóðþurrð í heila vegna lítills blóðflæðis í hluta heilans
- vanvirkni skjaldkirtils sem getur valdið því að þú finnst fyrir meiri þreytu og eigir í erfiðleikum með að komast í gang á morgnana og blóðpróf gætu einnig sýnt vanvirkni skjaldkirtils
- lág gildi ákveðinnar tegundar hvíttra blóðfrumna sem geta valdið því að þú ert í aukinni hættu á að fá sýkingar (daufkyrningafæð).

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- krampar/flog.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- óeðlilegt hjartalínurit
- útbreidd útbrot, hár hiti og stækkaðir eitlar (lyfjautbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum)
- rauðleitir, flekkir á búknum sem eru ekki upphleyptir og eru kringlóttir eða líkjast skotskífum, oft með blöðrum í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum, sem geta komið í kjölfar hita og flensulíkra einkenna. Þessi alvarlegu húðútbrot geta mögulega verið lífshættuleg (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos)
- útbrot á húð og slímhúð (skæningsútbrot)
- mjög lág gildi ákveðinnar tegundar hvíttra blóðfrumna sem geta valdið því að þú ert í aukinni hættu á að fá sýkingar (kyrningaþurrð).

Segðu heilbrigðisstarfsmanni frá því ef þú færð einhverjar af þeim aukaverkunum sem nefndar eru hér á undan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Erleada

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum (þynnum, innri vasa, ytri vasa, glasi eða öskju) á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Engin sérstök fyrirmæli eru um hitastig við geymslu lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Erleada inniheldur

- Virka innihaldsefnið er apalutamid. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 240 mg af apalutamidi.
- Önnur innihaldsefni í töflukjarnanum eru vatnsfrí kísilkvoða, natríum kroskarmellósi, hýprósmellósi acetatsuccinat, magnesíumsterat og kísilhúðaður örkristallaður sellulósi. Filmuhúðin inniheldur glýseról monócaprylocaprat, svart járnoxíð (E 172), pólý (vínýlalkóhól), talkúm, títantvíoxíð (E 171) og macrogol pólý (vínýlalkóhól) ágrædda samfjölliðu (sjá kafla 2 „Erleada inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Erleada og pakkningastærðir

Erleada filmuhúðaðar töflur eru blágráar til gráar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur (21 mm langar x 10 mm breiðar) með „E240“ ritað á aðra hliðina.

Töflurnar eru fáanlegar annaðhvort í glasi eða í vasapakkingu. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Glas

Töflurnar eru fáanlegar í plastglasi með barnaöryggisloki. Hvert glas inniheldur 30 töflur og í heildina 2 g af þurrkefni. Hver askja inniheldur eitt glas. Geymið í upprunalegum umbúðum. Ekki gleypa eða farga þurrkefninu.

28 daga askja

Hver 28 daga askja inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur í 2 pappavasapakkingum með 14 filmuhúðuðum töflum hver.

30 daga askja

Hver 30 daga askja inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur í 3 pappavasapakkingum með 10 filmuhúðuðum töflum hver.

84 daga askja (3 x 28 dagar)

Hver 84 daga askja (3 x 28 dagar) inniheldur 84 filmuhúðaðar töflur í 6 pappavasapakkingum með 14 filmuhúðuðum töflum hver.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

Til að fá nýjasta fylgiseðilinn skaltu skanna QR kóðann hér eða á öskjunni. Sömu upplýsingar eru einnig aðgengilegar á eftirfarandi vefslóð: <https://epi.jnj>.



VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir apalutamid eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um apalutamid og daufkýrningafæð sem og kýrningaþurrð úr aukaverkanatilkyrningum þar sem einkenni gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt og/eða einkenni komu aftur þegar meðferð var hafin að nýju, upplýsingum úr klínískum rannsóknum, birtum gögnum og í ljósi líklegs verkunarmáta, er líklegt að orsakasamband sé milli apalutamids og daufkýrningafæðar sem og apalutamids og kýrningaþurrðar og að lyfjaupplýsingar fyrir lyf sem innihalda apalutamid skuli uppfærðar í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir apalutamid telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda apalutamid sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.