

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 60 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg apalutamido (*apalutamidum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Nuo gelsvos iki pilkšvai žalios spalvos, pailgos formos plėvele dengtos tabletės (17 mm ilgio x 9 mm pločio), su „AR 60“ įspaudu vienoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Erleada yra skirtas:

- nemetastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio (nm-KAPV) gydymui suaugusiems vyrams, kuriems yra didelė metastazinės ligos išsivystymo rizika (žr. 5.1 skyrių);
- metastazavusio hormonams jautraus prostatos vėžio (m-HJPV) gydymui suaugusiems vyrams derinyje su androgenų deprivacijos terapija (ADT) (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą apalutamidu turi pradėti ir prižiūrėti gydytojai specialistai, turintys prostatos vėžio gydymo vaistiniais preparatais patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama per burną vartojama paros dozė yra 240 mg (keturios 60 mg tabletės) kartą per parą.

Pacientams, kuriems neatlikta chirurginė kastracija, gydymo metu turi būti tęsiama medicininė kastracija gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnAH) analogu.

Jei dozė praleidžiama, ją reikia suvartoti kuo greičiau tą pačią dieną, ir toliau kitą dieną tęsti įprastą vartojimą. Negalima vartoti papildomų tablečių, siekiant kompensuoti praleistą dozę.

Jei pacientui pasireiškia ≥ 3 laipsnio toksiškumas arba nepageidaujamos reakcijos, kurių jis netoleruoja, geriau reikėtų laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą, užuot visai nutraukus gydymą, kol pasireiškiantys simptomai susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinės būsenos, tuomet reikia grįžti prie tos pačios arba mažesnės vaistinio preparato dozės (180 mg arba 120 mg), jeigu to reikia. Dažniausiai pasitaikančias nepageidaujamas reakcijas (žr. 4.8 skyriuje).

Ypatingosios populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Atsargiai reikia skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes apalutamido tyrimų šiai pacientų populiacijai neatlikta (žr. 5.2 skyrių). Jei gydymas pradėtas, pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia 4.8 skyriuje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, ir sumažinti dozę, kaip aprašyta 4.2 skyriuje „Dozavimas ir vartojimo metodas“.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems jau yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (atitinkamai A ir B klasės pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia.

Erleada nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nes šiai pacientų populiacijai duomenų nėra, o apalutamidas daugiausia yra šalinamas per kepenis (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Apalutamidas nėra skirtas vaikų populiacijai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletę reikia nuryti visą, siekiant užtikrinti, kad būtų suvartota visa paskirta dozė. Tablečių negalima smulkinti ar dalyti. Tabletes galima vartoti su maistu arba be maisto.

Erleada vartojimas su negazuotais gėrimais arba minkštu maistu

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, Erleada galima ištirpinti negazuotame vandenyje ir tuomet sumaišyti su vienu iš toliau išvardytų negazuotų gėrimų ar minkštu maistu: apelsinų sultimis, žaliaja arbata, obuolių tyrė, geriamuoju jogurtu ar papildomai įpilti vandens, kaip nurodyta toliau:

1. Į puodelį įdėti visą paskirtą Erleada dozę. Tabletės nesmulkinti ar nedalyti.
2. Įpilti apie 20 ml (4 arbatinius šaukštelių) negazuoto vandens ir įsitikinti, kad tabletės yra apsemtos vandens.
3. Palaukti 2 minutes, kol tabletės suirs ir puodelyje išsiskaidys, tuomet mišinį išmaišyti.
4. Įpilti 30 ml (6 arbatinius šaukštelių arba 2 valgomuosius šaukštus) vieno iš toliau išvardytų negazuotų gėrimų ar minkšto maisto: apelsinų sulčių, žaliosios arbatos, obuolių tyrės, geriamojo jogurto ar papildomai vandens ir išmaišyti mišinį.
5. Mišinį reikia suvartoti iškart.
6. Praskalauti puodelį pakankamu kiekiu vandens ir iškart išgerti, siekiant užtikrinti, kad būtų suvartota visa dozė.
7. Nepalikti vaistinio preparato ir maisto mišinio vėlesniam vartojimui.

Vartojimas per nazogastrinę maitinimo zoną

Erleada taip pat galima vartoti per nazogastrinę maitinimo zoną (NG zoną) 8 Fr ar didesnę, kaip nurodyta toliau:

1. Įdėti visą paskirtą Erleada dozę į švirkšto korpusą (naudoti mažiausiai 50 ml švirkštą) ir į švirkštą įtraukti iki 20 ml negazuoto vandens.
2. Palaukti 10 minučių ir tuomet stipriai supurtyti, kad turinys visiškai ištirptų.
3. Suvartoti nedelsiant, naudojant NG zoną.
4. Vėl į švirkštą įtraukti negazuoto vandens ir suvartoti. Šį veiksmą kartoti tol, kol tabletės likučių neliks nei švirkšte, nei maitinimo zonde.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėščios arba galinčios pastoti moterys (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Traukuliai

Erleada nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra buvę traukulių ar kitų juos skatinančių veiksnių, įskaitant, bet neapsiribojant, esamų smegenų pažeidimų, neseniai buvusiu insultu (per pastaruosius vienerius metus), pirminiais smegenų navikais ar metastazėmis galvos smegenyse. Jei gydant Erleada prasideda traukuliai, gydymą reikia visam laikui nutraukti. Traukulių rizika gali padidėti, jeigu pacientai kartu vartoja vaistinius preparatus, mažinančius traukulių slenkstį.

Dviejų atsitiktinių imčių tyrimų (SPARTAN ir TITAN) metu traukuliai pasireiškė 0,6 % apalutamidą vartojusių pacientų ir 0,2 % gydytų placebo. Į šiuos tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems anksčiau yra buvę traukulių arba buvo predisponuojančių traukulių atsiradimo veiksnių.

Nėra klinikinės patirties su pacientais, kurie patyrę traukulių vėl pradėjo vartoti Erleada.

Pargriuvimai ir lūžiai

Apalutamidą vartojusiems pacientams pasireiškė pargriuvimai ir lūžiai (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant vartoti Erleada, reikia įvertinti pacientus dėl pargriuvimo bei lūžio rizikos, ir toliau reikia tęsti stebėjimą bei skirti priežiūrą, vadovaujantis nustatytomis gydymo rekomendacijomis, bei apsvarstyti kaulus veikiančių vaistinių preparatų vartojimą.

Išeminė širdies liga ir išeminiai smegenų kraujagyslių sutrikimai

Apalutamidu gydytiems pacientams pasireiškė išeminė širdies liga ir išeminiai smegenų kraujagyslių sutrikimai, įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Daugumai pacientų buvo širdies / smegenų kraujagyslių išeminės ligos rizikos veiksnių. Pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda išeminės širdies ligos ir išeminių smegenų kraujagyslių sutrikimų požymių ir simptomų. Vadovaujantis priežiūros standartais, reikia optimizuoti rizikos veiksnių, tokių kaip hipertenzija, diabetas ar dislipidemija, valdymą.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Apalutamidas yra stiprus fermentų induktorius ir gali sumažinti daugelio dažnai vartojamų vaistinių preparatų veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių). Todėl pradedant gydymą apalutamidu, reikia peržiūrėti kartu vartojamus vaistinius preparatus. Paprastai reikia vengti kartu vartoti apalutamidą su vaistiniais preparatais, kurie yra jautrūs daugelio metabolizuojančių fermentų ar nešiklių substratai (žr. 4.5 skyrių), jei jų terapinis poveikis yra ypač svarbus pacientui, ir jeigu remiantis veiksmingumo ar koncentracijos plazmoje stebėjimu negalima lengvai koreguoti jų dozės.

Reikia vengti apalutamidą kartu vartoti su varfarinu ir į kumariną panašiais antikoaguliantais. Jeigu Erleada vartojamas kartu su CYP2C9 metabolizuojamu antikoaguliantu (tokiu, kaip varfarinas ar acenokumarolis), papildomai reikia stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS) (žr. 4.5 skyrių).

Neseniai buvusi širdies ir kraujagyslių liga

Į klinikinius tyrimus buvo neįtraukti pacientai, kuriems per paskutiniuosius 6 mėnesius buvo kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių liga, įskaitant sunkią / nestabilią anginą, miokardo infarktą, simptominių stazinių širdies nepakankamumą, arterijų ar venų tromboembolijos reiškinius (pvz., plaučių emboliją, galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, įskaitant praeinančius smegenų išemijos

priepuolius), ar kliniškai reikšmingos skilvelių aritmijos. Todėl apalutamido saugumas šiems pacientams nenustatytas. Jeigu skiriamas Erleada, dėl rizikos veiksmų, tokių kaip hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija ar kiti širdies ir medžiagų apykaitos sutrikimai, reikia stebėti pacientus, kuriems yra kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių liga (žr. 4.8 skyrių). Pradėjus gydymą Erleada, pacientus, jeigu būtina, reikia gydyti dėl šių būklių pagal nustatytas gydymo gaires.

Androgenų deprivacijos terapija gali ilginti QT intervalą

Prieš pradėdant gydymą Erleada, gydytojas turi įvertinti naudos ir rizikos santykį, įskaitant galimą *Torsades de pointes*, pacientams, kuriems yra buvęs QT intervalo pailgėjimas arba yra QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksmų, ir pacientams, kartu vartojantiems vaistinius preparatus, kurie gali pailginti QT intervalą (žr. 4.5 skyrių).

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Poregistraciniu laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie su gydymu Erleada susijusias SNOR, įskaitant vaistinio preparato sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) bei Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą / toksinę epidermio nekrolizę (*SJS / TEN*), kurie gali būti gyvybei pavojingi ar mirtini (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams reikia pasakyti, kokie gali būti požymiai ir simptomai, kurie leidžia įtarti *DRESS* ar *SJS / TEN*. Pasireiškus šiems simptomams, Erleada vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas ir pacientai kuo greičiau turi kreiptis gydytojo konsultacijos.

Pacientams, kuriems vartojant Erleada bet kuriuo metu pasireiškė *DRESS* ar *SJS / TEN*, gydymo Erleada atnaujinti negalima, reikia apsvarstyti skirti kitą gydymą.

Intersticinė plaučių liga (IPL)

Buvo pastebėta IPL pasireiškimo atvejų pacientams, gydytiems apalutamidu, įskaitant mirtinus atvejus. Ūmiai prasidėjus plaučių simptomams ir (arba) jiems dėl neaiškių priežasčių pablogėjus, gydymą apalutamidu reikia nutraukti, kol bus atliktas tolesnis šių simptomų įvertinimas. Jeigu diagnozuojama IPL, gydymą apalutamidu reikia nutraukti ir, jeigu reikia, pradėti atitinkamą gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato 240 mg dozėje (4 tabletėse) yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Apalutamido eliminacija ir jo aktyvaus metabolito N-desmetilapalutamido susidarymas, susidarius pusiausvyrinės apykaitos vaistinio preparato koncentracijai kraujyje, yra veikiami tiek CYP2C8, tiek ir CYP3A4 panašiu mastu. Dėl vaistinių preparatų sąveikos su CYP2C8 ar CYP3A4 inhibitoriais ar induktoriais, jokių kliniškai reikšmingų jų bendrosios ekspozicijos pokyčių nesitikima. Apalutamidas yra fermentų ir nešiklių induktorius ir gali padidinti daugelio dažnai vartojamų vaistinių preparatų eliminaciją.

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis apalutamido ekspozicijai

Vaistiniai preparatai, kurie slopina CYP2C8

CYP2C8 turi įtakos apalutamido eliminacijai ir jo aktyvaus metabolito susidarymui. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu kartu pavartojus vienkartinę 240 mg apalutamido dozę su gemfibroziliu (stipriu CYP2C8 inhibitoriumi) apalutamido C_{max} sumažėjo 21 %, o AUC padidėjo 68 %. Aktyviajai preparato daliai (kurią sudaro apalutamido ir koreguoto stiprumo aktyvaus

metabolito suma) $C_{\max}$ sumažėjo 21 %, o AUC padidėjo 45 %. Erleada vartojant kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu, klopidrogeliu) pradinės dozės koreguoti nereikia, tačiau reikia apsvarstyti sumažinti Erleada dozę, remiantis vaistinio preparato toleravimu (žr. 4.2 skyrių). Nesitikima, kad lengvo ar vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriai paveiks apalutamido ekspoziciją.

Vaistiniai preparatai, kurie slopina CYP3A4

CYP3A4 turi įtakos apalutamido eliminacijai ir jo aktyvaus metabolito susidarymui. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu kartu pavartojus vienkartinę 240 mg Erleada dozę su itrakonazolu (stipriu CYP3A4 inhibitoriumi) apalutamido $C_{\max}$ sumažėjo 22 %, kai AUC buvo panašus. Aktyviajai vaistinio preparato daliai (kurią sudaro apalutamido ir koreguoto stiprumo aktyvaus metabolito suma) $C_{\max}$ sumažėjo 22 %, o AUC vėl buvo panašus. Erleada vartojant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, ritonaviru, klaritromicinu) pradinės dozės koreguoti nereikia, tačiau reikia apsvarstyti sumažinti Erleada dozę, remiantis vaistinio preparato toleravimu (žr. 4.2 skyrių). Nesitikima, kad lengvo ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai paveiks apalutamido ekspoziciją.

Vaistiniai preparatai, kurie indukuoja CYP3A4 ar CYP2C8

CYP3A4 ar CYP2C8 induktorių poveikis apalutamido farmakokinetikai *in vivo* neįvertintas. Remiantis vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ar stipriu CYP2C8 inhibitoriumi, CYP3A4 ar CYP2C8 induktoriais rezultatais, kliniškai reikšmingo poveikio apalutamido farmakokinetikai ir jo aktyvioms vaistinio preparato dalims nesitikima, todėl Erleada vartojant kartu su CYP3A4 ar CYP2C8 induktoriais dozės koreguoti nereikia.

Galimas apalutamido poveikis kitų vaistinių preparatų ekspozicijoms

Apalutamidas yra stiprus fermentų induktorius ir didina daugelio fermentų ir nešiklių sintezę, todėl tikimasi sąveikos su daugeliu dažnai vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra fermentų ar nešiklių substratai. Gali pasireikšti didelis koncentracijos plazmoje sumažėjimas, dėl kurio išnyksta arba sumažėja klinikinis poveikis. Taip pat padidėja aktyvių metabolitų susidarymo rizika.

Vaistus metabolizuojantys fermentai

Tyrimai *in vitro* parodė, kad apalutamidas ir N-desmetilapalutamidas yra vidutinio stiprumo arba stiprūs CYP3A4 ir CYP2B6 induktoriai, vidutinio stiprumo CYP2B6 ir CYP2C8 inhibitoriai ir silpnai CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4 inhibitoriai. Apalutamidas ir N-desmetilapalutamidas neveikia CYP1A2 ir CYP2D6, esant gydymui reikšmingai koncentracijai. Apalutamido poveikis CYP2B6 substratams *in vivo* neįvertintas ir bendrasis poveikis šiuo metu nežinomas. Kai CYP2B6 substratai (pvz., efavirenzas) yra vartojami su Erleada, reikia stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos, ir įvertinti substratų veiksmingumo praradimą ir, norint palaikyti optimalią koncentraciją plazmoje, gali reikėti koreguoti substrato dozę.

Žmonėms apalutamidas yra stiprus CYP3A4 ir CYP2C19 induktorius ir silpnas CYP2C9 induktorius. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu taikant mišinio metodą, kartu vartojant apalutamidą su vienkartinę geriamąją jautraus CYP substrato doze, 92 % sumažėjo midazolamo AUC (CYP3A4 substratas), 85 % sumažėjo omeprazolo AUC (CYP2C19 substratas) ir 46 % sumažėjo S-varfarino AUC (CYP2C9 substratas). CYP2C8 substrato ekspozicijai kliniškai reikšmingų pokyčių apalutamidas nesukėlė. Erleada vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie pirmiausia metabolizuojami CYP3A4 (pvz., darunaviras, felodipinas, midazolamas, simvastatinas), CYP2C19 (pvz., diazepamai, omeprazolas) ar CYP2C9 (pvz., varfarinas, fenitoinas), gali sumažėti šių vaistinių preparatų ekspozicija. Kai įmanoma, rekomenduojama šiuos vaistinius preparatus pakeisti kitais arba įvertinti veiksmingumo praradimą, jeigu vaistinis preparatas ir toliau vartojamas. Jeigu Erleada skiriamas kartu su varfarinu, gydymo metu reikia stebėti TNS.

Kadangi apalutamidas sukelia CYP3A4 indukciją, galima manyti, kad, aktyvuojant branduolyje esanti pregnano X receptorių (PXR), galima taip pat sukelti UDF (uridindifosfato)-gliukuroniltransferazės

(UGT) indukciją. Erleada vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra UGT substratai (pvz., levotiroksinas, valpro rūgštis), gali sumažinti šių vaistinių preparatų ekspoziciją. Kai UGT substratai vartojami kartu su Erleada, reikia įvertinti substrato veiksmingumo praradimą, ir siekiant palaikyti optimalią koncentraciją plazmoje, gali reikėti koreguoti substrato dozę.

Vaistų nešikliai

Buvo įrodyta, kad apalutamidas kliniškai yra silpnas P-glikoproteino (P-gp), krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP, angl. *breast cancer resistance protein*) ir organinio anijonus transportuojančio polipeptido 1B1 (OATP1B1) induktorius. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai, taikant mišinio metodą, parodė, kad apalutamidą vartojant kartu su vienkartinę geriamąją jautraus nešiklio substrato doze, 30 % sumažėjo feksofenadino AUC (P-gp substratas) ir 41 % sumažėjo rozuvastatino AUC (BCRP / OATP1B1 substratas), bet nebuvo jokio poveikio C_{max} rodmeniui. Erleada, vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra P-gp substratai (pvz., kolchicinas, dabigatrano eteksilatas, digoksinas), BCRP ar OATP1B1 substratai (pvz., lapatinibas, metotreksatas, rozuvastatinas, repaglinidas), gali sumažinti šių vaistinių preparatų ekspoziciją. Kai P-gp, BCRP ar OATP1B1 substratai vartojami kartu su Erleada, reikia įvertinti substrato veiksmingumo praradimą, ir siekiant palaikyti optimalią koncentraciją plazmoje, gali reikėti koreguoti substrato dozę.

Remiantis duomenimis *in vitro*, negalima atmesti organinio katijoninio nešiklio 2 (OCT2), organinio anijoninio nešiklio 3 (OAT3) ir dauginio vaistinių ir toksiškų medžiagų šalinimo (angl. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE) slopinimo apalutamidu ir jo N-desmetilo metabolitais. Tyrimuose *in vitro* nebuvo pastebėta organinio anijoninio nešiklio 1 (OAT1) slopinimo.

GnAH analogai

Sergantiems m-HJPV tiriamiesiems, vartojantiems leuprolido acetatą (GnAH analogą), pastarojo vartojimas kartu su apalutamidu neturėjo akivaizdaus poveikio leuprolido ekspozicijai pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis.

Vaistiniai preparatai, kurie ilgina QT intervalą

Kadangi androgenų deprivacijos terapija gali pailginti QT intervalą, Erleada vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie, kaip žinoma, ilgina QT intervalą, ar vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti *Torsade de pointes*, tokiais kaip IA klasės (pvz., chinidinas, dizopiramidas) ar III klasės (pvz., amjodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas) antiaritminiai vaistiniai preparatai, metadonas, moksifloksacinas, antipsichotikai (pvz., haloperidolis) ir kt., turi būti atidžiai įvertintas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Nežinoma, ar apalutamidas arba jo metabolitai patenka į spermą. Erleada gali būti kenksmingas vaisiaus vystymuisi. Pacientai, turėdami lytinių santykių su vaisingo amžiaus partnere moterimi, turi naudoti prezervatyvą kartu su labai veiksmingu kontracepcijos metodu gydymo metu ir dar 3 mėnesius po paskutinės Erleada dozės vartojimo.

Nėštumas

Erleada negalima vartoti moterims, kurios yra nėščios ar gali pastoti (žr. 4.3 skyrių). Remiantis gyvūnų reprodukcijos tyrimo duomenimis ir veikimo mechanizmu, Erleada vartojimas nėščioms moterims gali sukelti žalingą poveikį vaisiui ir nėštumo praradimą. Duomenų apie Erleada vartojimą nėštumo metu nėra.

Žindymas

Nežinoma, ar apalutamidas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams atmesti negalima. Erleada negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Remiantis tyrimais su gyvūnais, Erleada gali sumažinti vaisingumą reprodukcinio amžiaus vyrams (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Erleada gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau buvo gauta pranešimų apie Erleada vartojusiems pacientams pasireiškusių traukulius. Pacientus, jeigu jie vairuoja ar valdo mechanizmus, reikia įspėti apie šią riziką.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra nuovargis (26 %), odos išbėrimas (26 % bet kokio laipsnio ir 6 % 3 ar 4 laipsnio), hipertenzija (22 %), karščio pylimas (18 %), artralgija (17 %), viduriavimas (16 %), pargriuvimas (13 %) ir sumažėjęs svoris (13 %). Kitos svarbios nepageidaujamos reakcijos yra lūžiai (11 %), sumažėjęs apetitas (11 %) ir hipotirozė (8 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir (arba) vaistinių preparatų pateikus į rinką pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos toliau pagal dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos ir dažnis
Endokrininiai sutrikimai	dažni: hipotirozė ^a
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	labai dažni: sumažėjęs apetitas dažni: hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija
Nervų sistemos sutrikimai	dažni: disgeuzija, išeminiai smegenų kraujagyslių sutrikimai ^b nedažni: traukuliai ^c (žr. 4.4 skyrių), neramių kojų sindromas
Širdies sutrikimai	dažni: išeminė širdies liga ^d dažnis nežinomas: QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)
Kraujagyslių sutrikimai	labai dažni: karščio pylimas, hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	dažnis nežinomas: intersticinė plaučių liga ^e
Virškinimo trakto sutrikimai	labai dažni: viduriavimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	labai dažni: odos išbėrimas ^f dažni: niežulys, alopecija

	dažnis nežinomas: vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (<i>DRESS</i>) ^e , Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė (<i>SJS / TEN</i>) ^e , lichenoidinis (kerpligiškas) išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	labai dažni: lūžiai ^g , atralgija
	dažni: raumenų spazmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	labai dažni: nuovargis
Tyrimai	labai dažni: sumažėjęs svoris
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	labai dažni: pargriuvimas

^a Įskaitant hipotirozę, skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumo padidėjimą kraujyje, tiroksino kiekio sumažėjimą, autoimuninį tiroiditą, laisvojo tiroksino kiekio sumažėjimą, trijodtironino kiekio sumažėjimą

^b Įskaitant trumpalaikį išemijos priepuolį, insultą, smegenų kraujagyslių sutrikimą, išeminį insultą, miego arterijos aterosklerozę, miego arterijos stenozę, hemiparezę, lakunarinį infarktą, lakunarinį insultą, trombozinį smegenų infarktą, kraujagyslių encefalopatiją, smegenėlių infarktą, smegenų infarktą ir smegenų išemiją

^c Įskaitant liežuvio įkandimą

^d Įskaitant krūtinės anginą, nestabilią krūtinės anginą, miokardo infarktą, ūminį miokardo infarktą, vainikinių arterijų okliuziją, vainikinių arterijų stenozę, ūminį koronarinį sindromą, vainikinių arterijų aterosklerozę, pakitusius širdies krūvio mėginių rezultatus, padidėjusį troponino kiekį, miokardo išemiją

^e Žr. 4.4 skyrių

^f Žr. „Odos išbėrimas“ poskyryje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

^g Įskaitant šonkaulių lūžius, juosmens slankstelių lūžius, kompresinius stuburo lūžius, stuburo lūžius, pėdų lūžius, klubo lūžius, žastikaulio lūžius, krūtinės slankstelių lūžius, viršutinių galūnių lūžius, kryžkaulio lūžius, rankų lūžius, gaktikaulio lūžius, gūžduobės lūžius, kulkšnių lūžius, kompresinius lūžius, šonkaulių kremzlių lūžius, veido kaulų lūžius, apatinių galūnių lūžius, osteoporozinius lūžius, riešo lūžius, avulsinius lūžius, šėivikaulio lūžius, uodegikaulio lūžius, dubens lūžius, stipinkaulio lūžius, krūtinkaulio lūžius, stresinius lūžius, trauminius lūžius, kaklo slankstelių lūžius, šlaunikaulio kaklo lūžius, blauzdikaulio lūžius. Žr. toliau.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Odos išbėrimas

Dažniausias aprašytas su apalutamido vartojimu susijęs odos išbėrimas buvo makulinis ar makulopapulinis. Odos išbėrimas pasireiškė kaip išvardyta toliau, įskaitant išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą, dilgėlinę, niežtinį išbėrimą, makulinį išbėrimą, konjunktyvitą, daugiaformę eritemą, papulinį išbėrimą, odos eksfoliaciją, lytinių organų išbėrimą, eriteminį išbėrimą, stomatitą, išbėrimą nuo vaistinio preparato, burnos išopėjimą, pustulinį išbėrimą, pūsleles, papules, pemfigoidą, odos eroziją, dermatitą ir vezikulinį išbėrimą. Buvo pranešimų apie nepageidaujamas odos reakcijas, pasireiškusias odos išbėrimu, 26 % apalutamidu gydytų pacientų. Buvo pranešimų apie 3 laipsnio odos išbėrimus (apibrėžiamus, kai yra išberta > 30 % kūno paviršiaus ploto [KPP]) 6 % apalutamidu gydytų pacientų.

Laiko iki odos bėrimo pradžios mediana buvo 83 dienos. Septyniasdešimt aštuoniems procentams pacientų odos išbėrimas išnyko, laiko iki išbėrimo išnykimo medianai esant 78 dienoms. Buvo naudojami vietiniai kortikosteroidai, geriamieji antihistamininiai vaistiniai preparatai, o 19 % pacientų vartojo sisteminis kortikosteroidus. Tarp pacientų, kuriems pasireiškė odos išbėrimas, 28 % reikėjo laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir 14 % pacientų reikėjo sumažinti dozę (žr. 4.2 skyrių). Odos išbėrimas atsinaujino 59 % pacientų, laikinai nutraukusių vaistinio preparato vartojimą. Dėl odos išbėrimo 7 % pacientų, kuriems pasireiškė odos išbėrimas, gydymą apalutamidu reikėjo visam laikui nutraukti.

Pargriuvimai ir lūžiai

Tyrimo ARN-509-003 metu buvo gauta pranešimų apie lūžius 11,7 % pacientų, gydytų apalutamidu, ir 6,5 % pacientų, gydytų placebo. Per 7 dienas prieš nustatytus lūžius abiejose gydymo grupėse pusė pacientų pargriuvo. Apie pargriuvimus buvo pranešta 15,6 % pacientų, gydytų apalutamidu, lyginant su 9,0 % pacientų, gydytų placebo (žr. 4.4 skyrių).

Išeminė širdies liga ir išeminiai smegenų kraujagyslių sutrikimai

Atsitiktinių imčių tyrime (SPARTAN) su nm-KAPV sergančiais pacientais išeminė širdies liga pasireiškė 4 % apalutamidu gydytų pacientų ir 3 % gydytų placebo. Atsitiktinių imčių tyrime (TITAN) su m-HJPV sergančiais pacientais išeminė širdies liga pasireiškė 4 % apalutamidu gydytų pacientų ir 2 % gydytų placebo. Abiejuose (SPARTAN ir TITAN) tyrimuose 6 pacientai (0,5 %), gydyti apalutamidu, ir 2 pacientai (0,2 %), gydyti placebo, mirė nuo išeminės širdies ligos (žr. 4.4 skyrių).

SPARTAN tyrime, apalutamido ekspozicijos laiko medianai esant 32,9 mėnesio ir placebo – 11,5 mėnesio, išeminiai smegenų kraujagyslių sutrikimai pasireiškė 4 % apalutamidu gydytų pacientų ir 1 % gavusių placebo (žr. aukščiau). TITAN tyrime išeminiai smegenų kraujagyslių sutrikimai pasireiškė panašiai pacientų daliai apalutamido (1,5 %) ir placebo (1,5 %) grupėse. Abiejuose (SPARTAN ir TITAN) tyrimuose nuo išeminių smegenų kraujagyslių sutrikimų mirė 2 pacientai (0,2 %), gydyti apalutamidu, ir nė vienas pacientas, kuris gavo placebo (žr. 4.4 skyrių).

Hipotirozė

Buvo pranešimų apie hipotirozę, pasireiškusių 8 % pacientų, gydytų apalutamidu, ir 2 % pacientų, gydytų placebo, remiantis skydliaukę stimuliuojančio hormono (SSH) įvertinimu kas 4 mėnesius. 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių nebuvo. Tarp pacientų, kuriems jau buvo taikoma pakeičiamoji skydliaukės hormonų terapija, hipotirozė pasireiškė 30 % pacientų gydymo apalutamidu grupėje ir 3 % pacientų placebo grupėje. Pacientams, kuriems nebuvo taikoma pakeičiamoji skydliaukės hormonų terapija, hipotirozė pasireiškė 7 % pacientų, gydytų apalutamidu, ir 2 % pacientų, gydytų placebo. Esant klinikiniam poreikiui, turi būti pradėta pakeičiamoji skydliaukės hormonų terapija arba koreguojama dozė (žr. 4.5 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus apalutamido specifinio priešnuodžio nėra žinoma. Perdozavus reikia nutraukti Erleada vartojimą ir taikyti bendrąsias palaikomąsias priemones, kol klinikinis toksiškumas sumažės ar išnyks. Nepageidaujamų reakcijų perdozavus dar nebuvo pastebėta; tikimasi, kad šios reakcijos turėtų būti panašios į 4.8 skyriuje išvardytas nepageidaujamas reakcijas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – endokrininė terapija, antiandrogenai, ATC kodas – L02BB05.

Veikimo mechanizmas

Apalutamidas yra per burną vartojamas selektyvus androgenų receptorių (AR) inhibitorius, kuris tiesiogiai prisijungia prie ligandų sujungiančio AR domeno. Apalutamidas apsaugo nuo AR translokacijos branduoliuose, slopina susijungimą su DNR, trikdo AR tarpininkaujamą transkripciją; apalutamidas nepasižymi androgenų receptorių agonisto poveikiu. Gydymas apalutamidu sumažina naviko ląstelių proliferaciją ir skatina apoptozę, ir tai reiškia, kad jis pasižymi stipriu priešnavikiniu poveikiu. Pagrindinis preparato metabolitas, N-desmetilapalutamidas, *in vitro* pasižymėjo trečdaliu apalutamido veikimo stiprumo.

Prostatos specifinio antigeno (PSA) kiekio sumažėjimas

m-HJPV sergantiems pacientams (tyrime TITAN) 240 mg apalutamido paros dozė kartu su androgenų deprivacijos terapija (ADT) 68 % pacientų bet kuriuo metu PSA sumažino iki neaptinkamos koncentracijos (< 0,2 ng/ml), lyginant su 32 % tik ADT vartojusių pacientų. Laiko iki neaptinkamos PSA koncentracijos mediana pacientams, vartojantiems apalutamidą kartu su ADT, buvo 1,9 mėnesio. Apalutamidas, skiriamas kartu su ADT, 90 % pacientų sukėlė ≥ 50 % PSA koncentracijos sumažėjimą nuo pradžioje buvusios koncentracijos bet kuriuo metu, lyginant su 55 % pacientų, vartojusių tik ADT.

nm-KAPV sergantiems pacientams (tyrime SPARTAN) 240 mg apalutamido paros dozė kartu su ADT 38 % pacientų bet kuriuo metu sumažino PSA iki neaptinkamos koncentracijos (< 0,2 ng/ml), lyginant su 0 % pacientų, vartojusių vien ADT. Laiko iki neaptinkamos PSA koncentracijos mediana pacientams, vartojantiems apalutamidą kartu su ADT, buvo 2,8 mėnesio. Apalutamidas, skiriamas kartu su ADT, 90 % pacientų sukėlė ≥ 50 % PSA koncentracijos sumažėjimą bet kuriuo metu nuo pradžioje buvusios koncentracijos, lyginant su 2,2 % pacientų, vartojusių tik ADT.

Širdies elektrofiziologija

240 mg kartą per parą vartojamo apalutamido poveikis QT intervalui buvo įvertintas atvirame nekontroliuojamame daugiacentriame vienos grupės tyrime, kuris buvo skirtas vaistinio preparato poveikiui QT intervalui įvertinti, 45 pacientams, sergantiems KAPV. Esant pusiausvyrinei apykaitai, maksimalus QTcF vidurkio pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo 12,4 ms (dvipusis 90 % viršutinis PI: 16,0 ms). Ekspozicijos apalutamidui-QT intervalo priklausomybės analizė leidžia manyti, kad QTcF padidėjimas veikiant apalutamidui ir jo aktyviems metabolitams priklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Apalutamido veiksmingumas ir saugumas buvo nustatyti dviejų III fazės atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų tyrimų ARN-509-003 (nm-KAPV) ir 56021927PCR3002 (m-HJPV) metu.

TITAN: metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys (m-HJPV)

TITAN buvo atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas daugiatautis daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame 1 052 m-HJPV sergantys pacientai atsitiktinai (1:1) buvo paskirti vartoti arba per burną vartojamą apalutamido 240 mg dozę vieną kartą per parą (N = 525), arba placebo vieną kartą per parą (N = 527). Visiems pacientams turėjo būti bent viena metastazė kauluose, nustatyta atliekant kaulų scintigrafiją techneciu^{99m}. Jei metastazių pasireiškimo vieta apsiribojo limfmazgiais arba vidaus organais (pvz., kepenyse ar plaučiuose), pacientai į tyrimą įtraukiami nebuvo. Visi pacientai TITAN tyrime kartu vartojo GnAH analogą arba jiems anksčiau buvo atlikta abipusė orchiektomija. Maždaug 11 % pacientų anksčiau buvo gydyti docetakseliu (daugiausia 6 ciklus, paskutinė dozė skirta likus ≤ 2 mėnesiams iki atsitiktinės atrankos ir iki atsitiktinės atrankos buvo nustatytas išlikęs atsakas). Neįtraukimo į tyrimą kriterijai apėmė žinomas metastazes galvos smegenyse, ankstesnį gydymą kitais naujos kartos antiandrogeniniais vaistiniais preparatais (pvz., enzalutamidu), CYP17 inhibitoriais (pvz., abiraterono acetatu), imunoterapija (pvz., sipuleuceliu-T), radiofarmaciniais preparatais ar kitokius prostatos vėžiui skirtus gydymo metodus; buvusius traukulius arba būkles su polinkiu išsivystyti traukuliams. Pacientai buvo stratifikuoti pagal Gleason balą diagnozės nustatymo metu, pagal tai, ar anksčiau vartojo docetakselį, bei pagal pasaulio regioną. Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, kurių m-HJPV buvo tiek mažo tūrio, tiek ir didelio tūrio. Didelio tūrio liga buvo apibrėžiama kaip arba metastazės vidaus organuose ir bent 1 kaulų pažaida, arba kaip bent 4 kaulų pažaidos, iš kurių bent 1 kaulų pažaida yra ne stubure ir ne dubenyje. Mažo tūrio liga buvo apibrėžiama kaip esama (-os) kaulų pažaida (-os), neatitinkanti (-čios) didelio tūrio ligos apibrėžimo.

Toliau aprašytos pacientų demografinės ir pradinės ligos charakteristikos buvo panašios tarp gydymo grupių. Amžiaus mediana buvo 68 metai (intervalas 43-94), o 23 % pacientų buvo 75 metų amžiaus ar

vyresni. Rasinis pasiskirstymas buvo toks: 68 % baltųjų rasės, 22 % azijiečių ir 2 % juodaodžių. Šešiasdešimt trims procentams (63 %) pacientų liga buvo didelio tūrio, o 37 % liga buvo mažo tūrio. Šešiolikai procentų (16 %) pacientų anksčiau buvo taikytas chirurginis prostatos gydymas, radioterapija arba abu šie gydymo būdai. Daugumai pacientų įvertinimas pagal *Gleason* skalę buvo 7 balai ar aukštesnis (92 %). Šešiasdešimt aštuoniems procentams (68 %) pacientų anksčiau dėl nemetastazinio vėžio buvo skirtas gydymas pirmos kartos antiandrogeniniais vaistinėmis preparatais. Nors pradžioje nebuvo nustatyti atsparumo kastracijai kriterijai, nuo androgenų deprivacijos terapijos (ADT) pradžios iki pirmosios apalutamido dozės arba placebo paskyrimo 94 % pacientų pasireiškė prostatos specifinio antigeno (PSA) kiekio sumažėjimas. Visų pacientų, išskyrus vieną placebo grupėje, įtraukimo į tyrimą metu veiklumo būklė buvo įvertinta 0 ar 1 balu pagal Rytų bendradarbiaujančios onkologijos grupės funkcinės būklės įvertinimo (ECOG PS – angl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) skalę. Tarp pacientų, kurie nutraukė gydymą tiriamuoju vaistiniu preparatu (N = 271 placebo grupėje ir N = 170 Erleada grupėje), dažniausia nutraukimo priežastis abiejose grupėse buvo ligos progresavimas. Didesnei daliai (73 %) pacientų, gydytų placebo, vėliau buvo taikytas gydymas nuo vėžio, lyginant su pacientais, gydytais Erleada (54 %).

Pagrindiniai tyrimo veiksmingumo kriterijai buvo bendrasis išgyvenamumas (BI) ir išgyvenamumas be radiografinio progresavimo (IBrP). TITAN tyrimo veiksmingumo rezultatų santrauka pateikta 2 lentelėje ir 1 bei 2 pav.

2 lentelė: Veiksmingumo rezultatų santrauka – ketintų gydyti m-HJPV populiacija (TITAN)

Vertinamoji baigtis	Erleada N = 525	Placebas N = 527
Pagrindinis bendrasis išgyvenamumas^a		
Mirtys (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,671 (0,507, 0,890)	
p-reikšmė ^c	0,0053	
Atnaujintas bendrasis išgyvenamumas^d		
Mirtys (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
p-reikšmė ^{c,e}	<0,0001	
Išgyvenamumas be radiografinio progresavimo		
Ligos progresavimas arba mirtis (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,484 (0,391, 0,600)	
p-reikšmė ^c	<0,0001	

^a Remiantis iš anksto numatyta tarpine analize, kai stebėjimo laiko mediana buvo 22 mėnesiai.

^b Rizikos santykis pateikiamas remiantis stratifikuotu proporcingų rizikų modeliu. Rizikos santykis <1 rodo gydymo veikliąją medžiagą pranašumą.

^c p-reikšmė nustatyta iš *log-rank* testo, stratifikuoto pagal *Gleason* balą diagnozės nustatymo metu (≤ 7 lyginant su > 7), regioną (Šiaurės Ameriką / ES lyginant su kitomis šalimis) ir anksčiau taikytą gydymą docetakseliu (Taip lyginant su Ne).

^d Stebėjimo laiko mediana 44 mėnesiai.

^e Ši p-reikšmė yra nominali, o ne naudojama formaliam statistiniam testavimui.

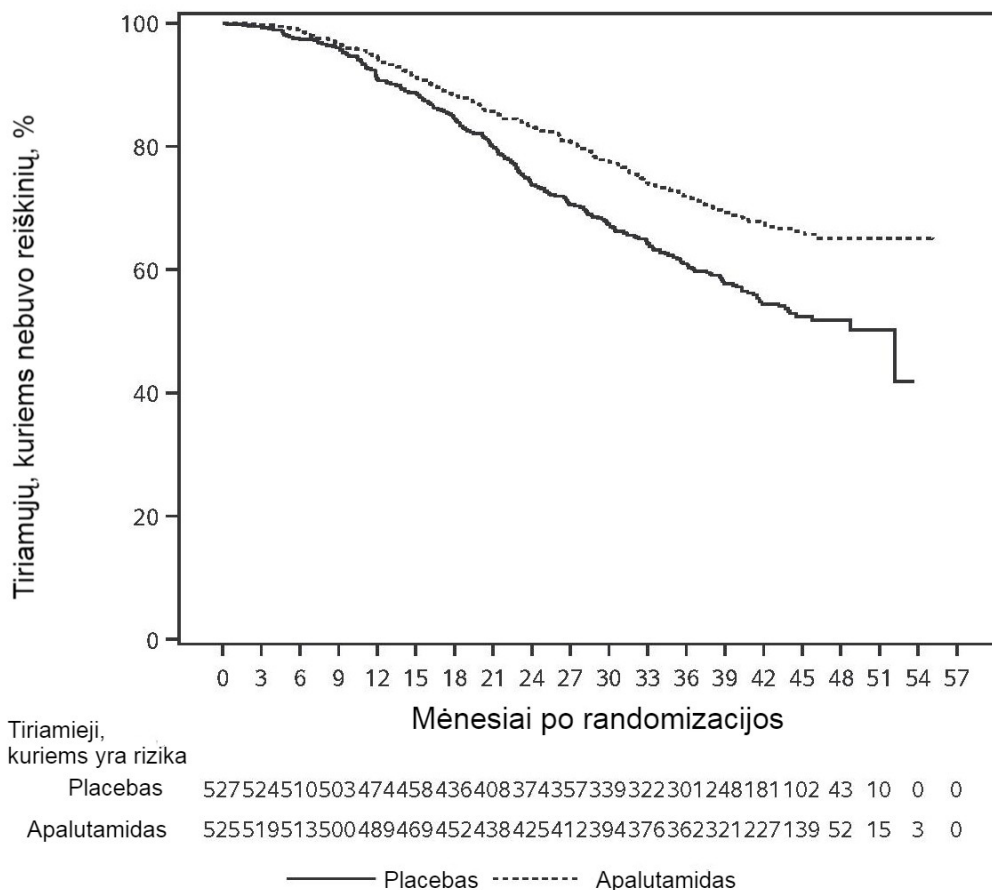
NE = nenustatoma.

BI ir IBrP rodmenų statistiškai reikšmingas pagerėjimas pasireiškė pacientams, pirminės analizės metu atsitiktinai paskirtiems vartoti Erleada, lyginant su atsitiktinai paskirtais vartoti placebo. Atnaujinta BI analizė buvo atlikta kartu su galutine tyrimo analize, kai buvo užfiksuotos 405 mirtys esant 44 mėnesių stebėjimo laiko medianai. Šios atnaujintos analizės rezultatai sutapo su iš anksto numatytos tarpinės analizės rezultatais. BI pagerėjimas buvo pastebėtas net 39 % pacientų, kurie iš placebo grupės perėjo į gydymo Erleada grupę, ir gydymo Erleada mediana pakeitus gydymą buvo 15 mėnesių.

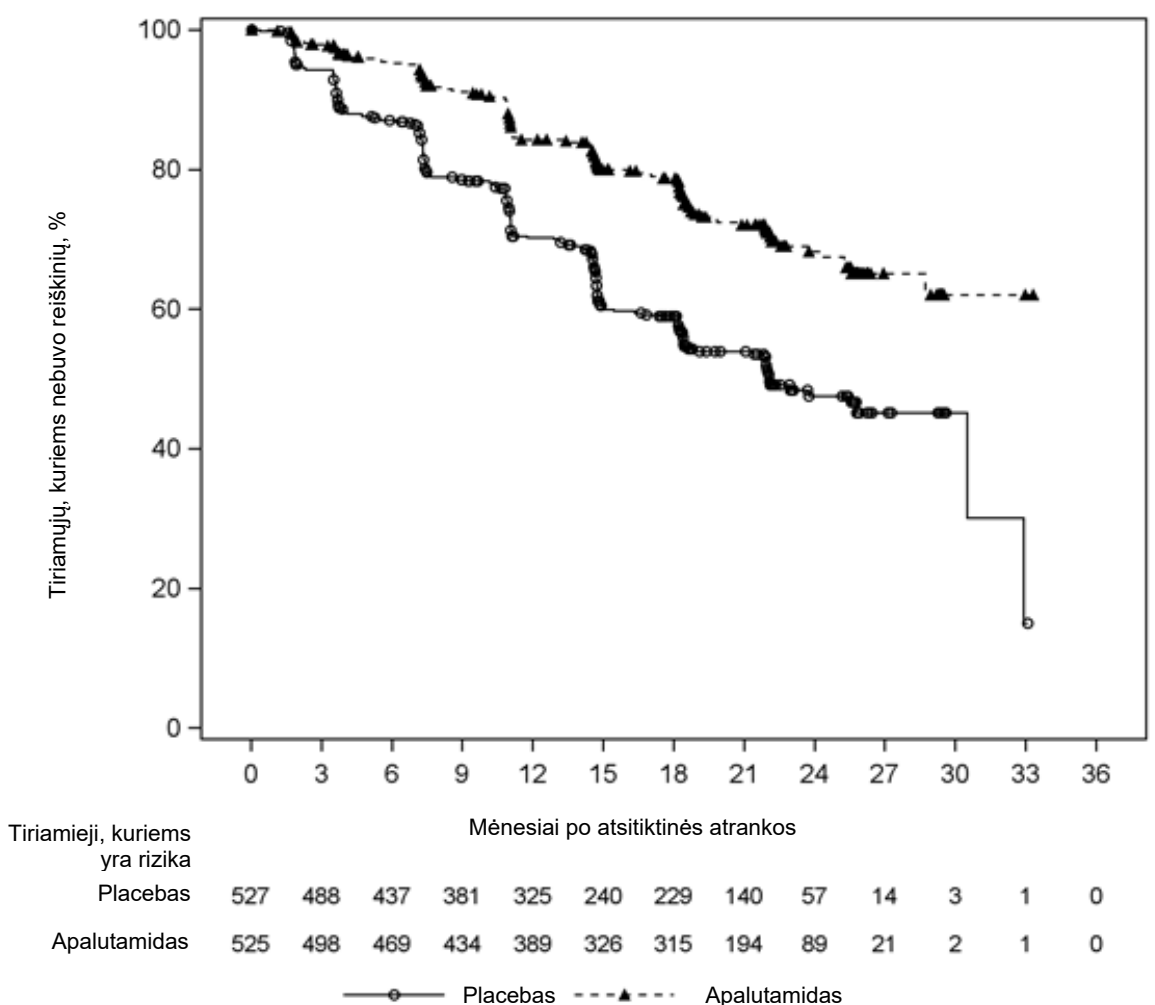
Nuoseklus IBRp pagerėjimas buvo stebimas tarp pacientų pogrupių, įskaitant sudarytų pagal didelį arba mažą ligos tūrį, metastazių stadiją diagnozės nustatymo metu (M0 ar M1), ankstesnį docetakselio vartojimą (taip arba ne), amžių (< 65, ≥ 65 arba ≥ 75 metų amžiaus), didesnę nei mediana pradinį PSA rodiklį (taip arba ne) ir kaulų pažeidų skaičių (≤ 10 arba > 10).

Nuoseklus BI pagerėjimas buvo stebimas tarp pacientų pogrupių, įskaitant sudarytų pagal didelį arba mažą ligos tūrį, metastazių stadiją diagnozės nustatymo metu (M0 ar M1) ir *Gleason* skalės balą diagnozės nustatymo metu (≤ 7 lyginant su > 7).

1 pav.: Atnaujinto bendrojo išgyvenamumo (BI) Kaplano-Mejerio kreivė; ketintų gydyti m-HJPV populiacija (TITAN)



2 pav.: Išgyvenamumo be radiografinio progresavimo (IBrP) Kaplano-Mejerio kreivė; ketintų gydyti m-HJPV populiacija (TITAN)



Gydymas Erleada statistškai reikšmingai atitolino chemoterapijos citotoksinais vaistiniais preparatais pradžią (RS = 0,391, PI = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), dėl to 61 % sumažėjo rizika tiriamiesiems gydymo grupėje, lyginant su placebo grupe.

SPARTAN: nemetastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys (nm-KAPV)

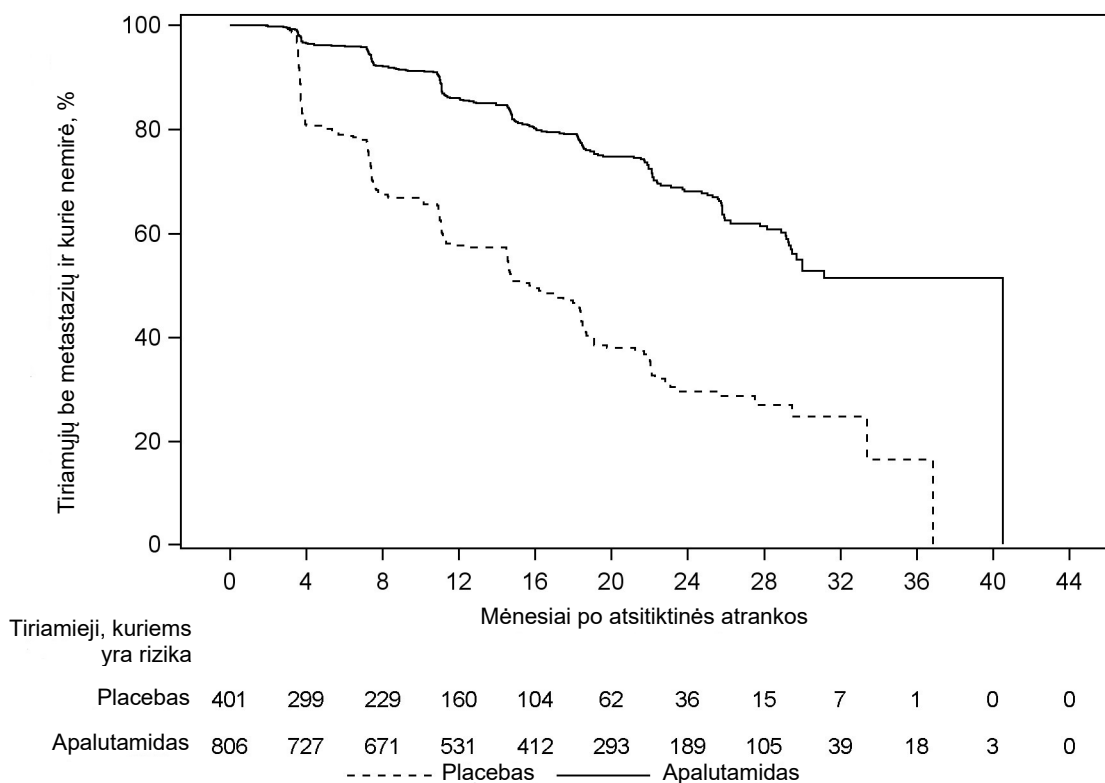
Daugiacentrio dvigubai koduoto klinikinio tyrimo (ARN-509-003 tyrimo) metu iš viso 1 207 tiriamieji, kuriems buvo nm-KAPV, atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo paskirti per burną vartoti arba 240 mg apalutamido dozę kartą per parą derinyje su androgenų deprivacijos terapija (ADT) (t. y., medicininė kastracija arba anksčiau atlikta chirurginė kastracija), arba placebo su ADT. Tiriamiesiems, kurie buvo įtraukti į tyrimą, buvo nustatytas prostatos specifinio antigeno (PSA) padvigubėjimas (PSADT – angl. *Prostate Specific Antigen Doubling Time*) per ≤ 10 mėnesių, todėl jiems buvo didelė gresiančios metastazinės ligos ir su prostatos vėžiu susijusios mirties rizika. Visi tiriamieji, kuriems nebuvo atlikta chirurginė kastracija, tyrimo metu ir toliau vartojo ADT. PSA rezultatai buvo koduoti ir nebuvo naudojami kaip priežastis nutraukti gydymą. Tiriamieji atsitiktiniu būdu buvo paskirti į kurią nors grupę, ir jiems gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo, apibrėžiamo pagal koduotą centrinę vaizdų peržiūrą (KCVP), naujo gydymo pradžios, nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba dalyvavimo tyrime nutraukimo.

Toliau pateiktos pacientų demografinės ir pradinės ligos charakteristikos buvo suderintos tarp abiejų gydymo grupių. Amžiaus mediana buvo 74 metai (intervalas nuo 48 iki 97 metų) ir 26 % tiriamųjų buvo 80 metų amžiaus ar vyresni. Rasinis pasiskirstymas buvo toks: 66 % baltųjų rasės, 5,6 % juodaodžiai, 12 % azijiečiai ir 0,2 % kitų. Septynioliosdešimt septyniems procentams (77 %) tiriamųjų

abiejose gydymo grupėse anksčiau buvo atlikta prostatos operacija ar taikoma radioterapija. Daugumai tiriamųjų įvertinimas pagal *Gleason* skalę buvo 7 arba daugiau balų (81 %). Penkiolikai procentų (15 %) tiriamųjų tyrimo pradžioje buvo nustatyta, kad dubens limfmazgiai buvo < 2 cm skersmens. Septyniasdešimt trims procentams (73 %) tiriamųjų anksčiau buvo taikytas gydymas pirmosios kartos antiandrogeniniais vaistinėmis preparatais; 69 % tiriamųjų vartojo bicalutamidą ir 10 % tiriamųjų vartojo flutamidą. Visiems tiriamiesiems, įtrauktiems į tyrimą, buvo patvirtintas metastazių nebuvimas, atliekant koduotas centrines vaizdinių tyrimų peržiūras, ir įtraukimo į tyrimą metu įvertinimas pagal Rytų bendradarbiaujančios onkologijos grupės funkcinės būklės įvertinimo (ECOG PS – angl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) skalę buvo 0 arba 1 balas.

Išgyvenamumas be metastazių (IBM) buvo pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis, apibrėžta kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos į tyrimą iki momento, kai buvo nustatyti pirmieji KCVP patvirtinti tolimųjų metastazių kauluose ar minkštuosiuose audiniuose įrodymai ar mirties atvejai dėl bet kokios priežasties – priklausomai nuo to, kas buvo nustatyta pirmiau. Gydymas Erleada reikšmingai pagerino IBM. Erleada sumažino santykinę tolimųjų metastazių ar mirties riziką 70 %, palyginus su placebo (SR = 0,30; 95 % PI: 0,24, 0,36; $p < 0,0001$). IBM mediana Erleada vartojusiųjų grupėje buvo 41 mėnuo, o placebo grupėje – 16 mėnesių (žr. 3 paveikslėlį). Skiriant Erleada, visiems iš anksto numatytiems pacientų pogrupiams, įskaitant amžių, rasę, pasaulio regioną, limfmazgių būklę, prieš tai taikyto gydymo hormonais skaičių, pradinį PSA, PSA padvigubėjimo laiką, pradinę ECOG būklę ir kaulus tausojančių vaistinių preparatų vartojimą, buvo stebimas nuoseklus IBM rodmenų gerėjimas.

3 pav.: Kaplan-Mejerio išgyvenamumo be metastazių (IBM) kreivė tyrime ARN-509-003



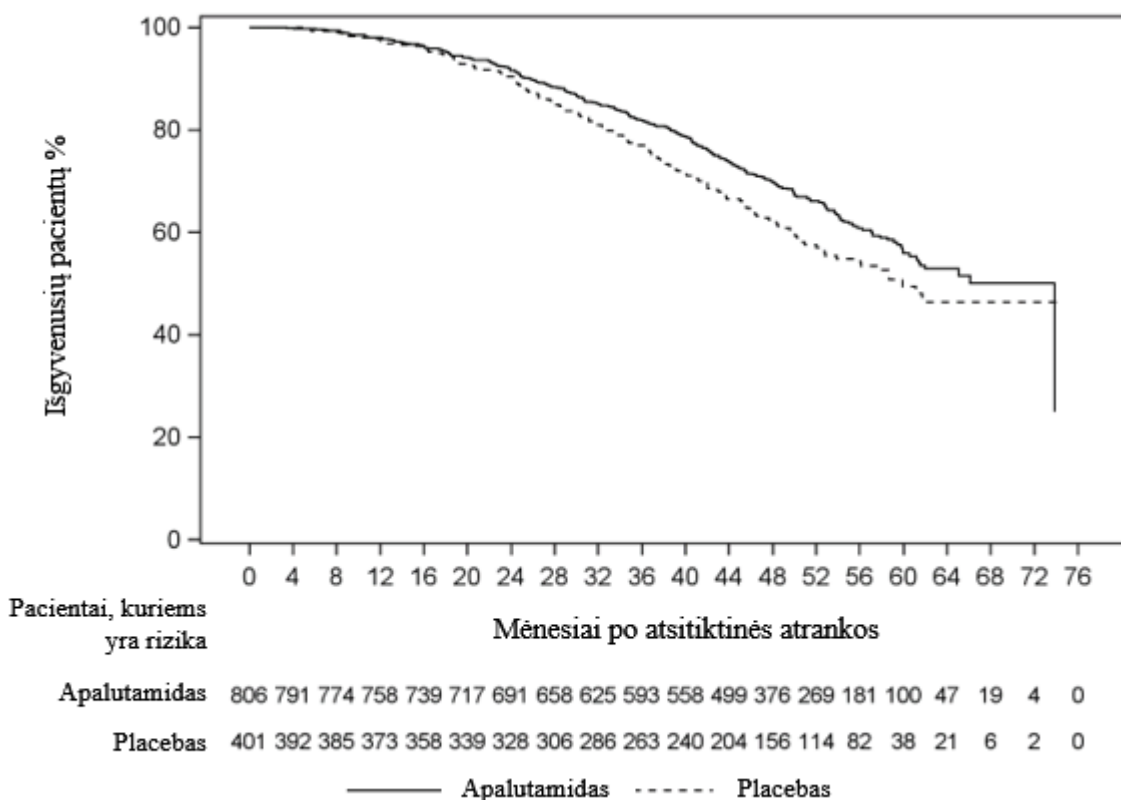
Atsižvelgiant į visus duomenis, tiriamiesiems, kuriems buvo taikytas gydymas Erleada ir ADT, buvo nustatytas reikšmingai didesnis pagerėjimas, palyginus su tiriamaisiais, kurie buvo gydyti vien ADT, vertinant šias antrines vertinamąsias baigtis: laiką iki metastazių atsiradimo (SR = 0,28; 95 % PI: 0,23, 0,34; $p < 0,0001$), išgyvenamumą be ligos progresavimo (SR = 0,30; 95 % PI: 0,25, 0,36; $p < 0,0001$); laiką iki simptominio ligos progresavimo (SR = 0,57; 95 % PI: 0,44, 0,73; $p < 0,0001$); bendrąjį išgyvenamumą (SR = 0,78; 95 % PI: 0,64, 0,96; $p = 0,0161$) ir laiką iki chemoterapijos citotoksinių vaistinių preparatų pradžios (SR = 0,63; 95 % PI: 0,49, 0,81; $p = 0,0002$).

Laikas iki simptominio ligos progresavimo buvo apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos iki reiškinio, susijusio su skeletu, skausmo / simptomų, dėl kurių prirėikė pradėti naują sisteminį gydymą

nuo vėžio, arba vietinio-regioninio naviko progresavimo, kuriam reikalingas gydymas švitinimu arba operacija, pasireiškimo. Nors bendrasis tokių reiškinių skaičius buvo mažas, skirtumas tarp abiejų grupių buvo pakankamai didelis, kad būtų statistiškai patikimas. Gydymas Erleada sumažino simptominio ligos progresavimo riziką 43 %, lyginant su placebo (SR = 0,567; 95 % PI: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). Laiko iki simptominio ligos progresavimo mediana nė vienoje grupėje pasiekta nebuvo.

Stebėjimo laiko medianai esant 52,0 mėnesio, rezultatai parodė, kad gydymas Erleada reikšmingai sumažino mirties riziką 22 %, lyginant su placebo (SR = 0,784; 95 % PI: 0,643, 0,956; 2-pusis $p = 0,0161$). BI mediana buvo 73,9 mėnesio Erleada grupėje ir 59,9 mėnesio placebo grupėje. Iš anksto nustatytas alfa lygmuo ($p \leq 0,046$) buvo viršytas ir buvo pasiektas statistinis reikšmingumas. Šis pagerėjimas buvo matomas netgi kai 19 % placebo grupės pacientų vėliau buvo gydomi Erleada.

4 pav.: Bendro išgyvenamumo (BI) Kaplano-Mejerio kreivė tyrime ARN-509-003 galutinės analizės metu



Gydymas Erleada reikšmingai sumažino poreikio pradėti chemoterapiją citotoksinais vaistais preparatais riziką 37 %, lyginant su placebo (SR = 0,629; 95 % PI: 0,489, 0,808; $p = 0,0002$), parodydamas statistiškai reikšmingą pagerėjimą vartojant Erleada, palyginus su placebo. Laiko iki chemoterapijos citotoksinais vaistais preparatais pradžios mediana nė vienoje gydymo grupėje pasiekta nebuvo.

PFS-2 (angl. *post-progression survival*), apibrėžiamas kaip laikas iki mirties arba ligos progresavimo pagal PSA, radiografinį ar simptominį progresavimą pirmojo tolesnio gydymo metu arba po jo, buvo ilgesnis tiriamiesiems, gydytiems Erleada, palyginus su tiriamiesiems, kurie gavo placebo. Rezultatai parodė, kad vartojant Erleada PFS-2 rizika sumažėjo 44 %, palyginus su placebo (SR = 0,565, 95 % PI: 0,471, 0,677; $p < 0,0001$).

Nebuvo nustatyta kenksmingo poveikio bendrai su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, prie gydymo ADT pridėjant gydymą Erleada, ir buvo pastebėtas nedidelis, bet kliniškai nereikšmingas skirtumas, palyginus su pradiniu įvertinimu, Erleada naudai, Funkcinio vėžio gydymo įvertinimo - prostatos vėžiui (FACT-P – angl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) bendrojo įvertinimo balo ir subskalių analizėje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Erleada tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis išplitusiam prostatos vėžiui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vartojant kartotines apalutamido dozes vieną kartą per parą, jo ekspozicija ($C_{\max}$ ir plotas po koncentracijos kreivę [AUC]) didėjo proporcingai vaistinio preparato dozei, kai dozė buvo didinama nuo 30 mg iki 480 mg. Vartojant apalutamidą po 240 mg vieną kartą per parą kasdien, jo pusiausvyrinė apykaita buvo pasiekta po 4 savaitių, o akumuliacijos santykio vidurkis buvo maždaug 5 kartus didesnis nei nustatytas rodmuo pavartojus vienkartinę dozę. Esant pusiausvyrinei apykaitai, $C_{\max}$ ir AUC verčių apalutamidui vidurkiai (CV %) atitinkamai buvo 6 µg/ml (28 %) ir 100 µg.h/ml (32 %). Apalutamido koncentracijos kraujo plazmoje paros svyravimai buvo nedideli, santykio tarp didžiausios ir mažiausios vertės vidurkiui sudarant 1,63. Vartojant vaistinį preparatą kartotinai, buvo pastebėtas menamo klirenso padidėjimas (CL/F), tikėtina, kad dėl apalutamido indukcinio poveikio jo paties metabolizmui.

Esant pusiausvyrinei apykaitai, $C_{\max}$ ir AUC verčių pagrindiniam aktyviam metabolitui, N-desmetilapalutamidui, vidurkiai (CV %) atitinkamai buvo 5,9 µg/ml (18 %) ir 124 µg.h/ml (19 %). N-desmetilapalutamidas, esant pusiausvyrinei apykaitai, pasižymi plokščia koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreive, jo santykio tarp didžiausios ir mažiausios vertės vidurkiui sudarant 1,27. N-desmetilapalutamido, vartojant vaistinį preparatą kartotinai, metabolito / pirminio preparato AUC santykio vidurkis (CV %) buvo apie 1,3 (21 %). Atsižvelgiant į sisteminę ekspoziciją, santykinį stiprumą ir farmakokinetines savybes, panašu, kad N-desmetilapalutamidas prisideda prie klinikinio apalutamido poveikio.

Absorbcija

Pavartojus per burną, vidutinis laikas, per kurį pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje ($t_{\max}$), buvo 2 valandos (intervalas: nuo 1 iki 5 valandų). Vidutinis per burną pavartoto preparato absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 100 %, o tai reiškia, kad apalutamido pavartojus per burną jis yra visiškai absorbuojamas.

Apalutamido skyrimas sveikiems asmenims nevalgius arba su maistu, kuriame yra daug riebalų, nesudarė kliniškai reikšmingų $C_{\max}$ ir AUC pokyčių. Vartojant su maistu, laiko, kurio reikia pasiekti $t_{\max}$, mediana pailgėjo maždaug 2 valandomis (žr. 4.2 skyrių).

Apalutamidas nėra jonizuojamas, esant fiziologinei pH terpei, todėl nesitikima, kad rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai (pvz., protonų siurblio inhibitoriai, H₂-receptorių blokatoriai, antacidiniai vaistiniai preparatai) turėtų įtakos apalutamido tirpumui ir biologiniam prieinamumui.

In vitro apalutamidas ir jo N-desmetilintas metabolitas yra P-gp substratai. Kadangi išgertas apalutamidas visiškai rezorbuojamas, P-gp neapriboja apalutamido absorbcijos, todėl nėra tikimasi, kad P-gp inhibicija arba indukcija turėtų įtakos biologiniam apalutamido prieinamumui.

Pasiskirstymas

Apalutamido menamo pasiskirstymo tūrio vidurkis, esant pusiausvyrinei apykaitai, yra maždaug 276 litrai. Apalutamido pasiskirstymo tūris yra didesnis nei bendro organizme esančio vandens tūris, ir tai rodo, jog vaistinis preparatas masyviai pasiskirsto už kraujagyslių ribų.

Apalutamido ir N-desmetilapalutamido su plazmos baltymais susijungia atitinkamai 96 % ir 95 %. Daugiausia jie susijungia su serumo albuminu, nesant priklausomybės nuo koncentracijos.

Biotransformacija

Išgėrus vienkartinę ^{14}C -žymėtą apalutamido 240 mg dozę, apalutamidas, aktyvusis metabolitas N-desmetilapalutamidas ir neaktyvus karboksilinės rūgšties metabolitas sudarė didžiąją dalį ^{14}C -radioaktyviojo junginio kraujo plazmoje, t. y., atitinkamai sudarė 45 %, 44 % ir 3 % bendrojo ^{14}C -AUC.

Metabolizmas yra pagrindinis apalutamido pašalinimo iš organizmo būdas. Didžiąją dalį vaistinio preparato metabolizuoja CYP2C8 ir CYP3A4 iki N-desmetilapalutamido. Apalutamidą ir N-desmetilapalutamidą karboksilesterazė toliau metabolizuoja iki neaktyvus karboksilinės rūgšties metabolito. Apskaičiuota, kad CYP2C8 ir CYP3A4 poveikis apalutamido metabolizme sudaro 58 % ir 13 % po vienkartinės vaistinio preparato dozės suvartojimo, bet tikėtina, kad fermentų indėlis į metabolizmą keičiasi, kai preparatas pasiekia pusiausvyrinę apykaitą, dėl apalutamido sukeltos CYP3A4 indukcijos, vartojant vaistinį preparatą kartotinėmis dozėmis.

Eliminacija

Apalutamidas, daugiausia metabolitų pavidalu, iš organizmo pašalinamas daugiausia su šlapimu. Suvartojus vienkartinę radioaktyviuoju izotopu žymėtą apalutamido dozę per burną, 89 % radioaktyvumo buvo pašalinta per laikotarpį, trukusį iki 70 dienų po vaistinio preparato pavartojimo: 65 % nustatyta šlapime (1,2 % vaistinio preparato dozės nepakitęs apalutamido pavidalu ir 2,7 % – N-desmetilapalutamido pavidalu); 24 % nustatyta išmatose (1,5 % vaistinio preparato dozės nepakitęs apalutamido pavidalu, 2 % – N-desmetilapalutamido pavidalu).

Menamas per burną vartojamo apalutamido klirensas (CL/F) yra 1,3 l/h po vienkartinės dozės pavartojimo ir padidėja iki 2,0 l/h, esant pusiausvyrinei apykaitai, kai vaistinis preparatas vartojamas vieną kartą per parą. Apalutamido efektyvus pusinės eliminacijos laikotarpio vidurkis pacientų organizme yra apie 3 dienas, esant pusiausvyrinei apykaitai.

In vitro duomenys rodo, kad apalutamidas ir jo N-desmetilintas metabolitas nėra BCRP, OATP1B1 ar OATP1B3 substratai.

Ypatingosios populiacijos

Sutrikusios inkstų funkcijos, sutrikusios kepenų funkcijos, amžiaus, rasės ir kitų išorinių veiksnių poveikis apalutamido farmakokinetikai yra apibendrintas toliau.

Sutrikusi inkstų funkcija

Specialaus apalutamido tyrimo, esant inkstų funkcijos sutrikimui, neatlikta. Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, naudojant duomenis iš klinikinių tyrimų su tiriamaisiais, kuriems yra kastracijai atsparus prostatos vėžys (KAPV) ir sveikais tiriamaisiais, nebuvo pastebėta reikšmingo sisteminės apalutamido ekspozicijos skirtumo tiriamiesiems, kuriems jau yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] 30-89 ml/min./1,73 m²; N = 585), lyginant su tais tiriamaisiais, kuriems pradinė inkstų funkcija buvo normali (aGFG $\geq$ 90 ml/min./1,73 m²; N = 372). Galimas sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo ar terminalinės inkstų ligos stadijos (aGFR $\leq$ 29 ml/min./1,73 m²) poveikis nebuvo nustatytas dėl nepakankamo duomenų kiekio.

Sutrikusi kepenų funkcija

Specialiame tyrime, skirtame nustatyti apalutamido poveikį pacientams su kepenų funkcijos sutrikimu, buvo palyginta sisteminė apalutamido ir N-desmetilapalutamido ekspozicija tiriamųjų, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (N = 8, A klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, vertinimo balais vidurkis = 5,3) arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (N = 8, B klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, vertinimo balais vidurkis = 7,6), bei sveikų kontrolinių asmenų, kurių kepenų funkcija normali, organizme (N = 8). Per burną suvartojus vienkartinę 240 mg apalutamido dozę, apalutamido

AUC ir $C_{\max}$ rodmenų geometrinių vidurkių santykis (GVS) tiriamiesiems, kuriems buvo nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, atitinkamai buvo 95 % ir 102 %, apalutamido AUC ir $C_{\max}$ rodmenų GVS tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, atitinkamai buvo 113 % ir 104 %, palyginus su sveikais kontroliniais asmenimis. Klinikinių ir farmakokinetinių apalutamido duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (C klasės pagal *Child-Pugh*), nėra.

Etninė grupė ir rasė

Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, nėra kliniškai reikšmingų apalutamido farmakokinetikos skirtumų tarp baltųjų rasės (europidų, lotynų amerikiečių ar amerikiečių, kilusių iš Centrinės ar Pietų Amerikos; N = 761), juodaodžių (Afrikos ar Afrikos-Amerikos kilmės; N = 71), azijiečių (ne japonų; N = 58) ir japonų (N = 58).

Amžius

Farmakokinetikos duomenų populiacijoje analizė parodė, kad amžius (intervalas: nuo 18 iki 94 metų) neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos apalutamido farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikus standartinę *in vitro* ir *in vivo* tyrimų seriją, skirtą nustatyti genotoksinį vaistinio preparato poveikį, pavojaus, kurį keltų apalutamidas, nustatyta nebuvo.

Apalutamidas nebuvo kancerogeniškas atliekant 6 mėnesių trukmės tyrimą su transgeninių (Tg.rasH2) pelių patiniais, jiems duodant iki 30 mg/kg per parą dozes, kurios apalutamidui ir N-desmetil apalutamidui atitinkamai 1,2 ir 0,5 karto skiriasi nuo klinikinės ekspozicijos (AUC) vartojant rekomenduojamą klinikinę 240 mg per parą dozę.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo su *Sprague-Dawley* žiurkių patiniais metu apalutamidas buvo skiriamas į virškinimo traktą per zondą 5, 15 ir 50 mg/kg per parą dozėmis (atitinkamai AUC 0,2, 0,7 ir 2,5 karto skiriasi nuo klinikinės ekspozicijos (AUC) pacientams [ekspozicijos žmogui vartojant rekomenduojamą 240 mg dozę]). Neoplazijos, įskaitant padidėjusį sėklidžių Leidigo (*Leydig*) ląstelių adenomos ir karcinomos dažnį, buvo pastebėtos vartojant 5 mg/kg per parą ar didesnes dozes, pieno liaukų adenokarcinoma ir fibroadenoma buvo nustatytos vartojant 15 mg/kg per parą arba 50 mg/kg per parą dozes, o skydliaukės folikulinė ląstelių adenoma – vartojant 50 mg/kg per parą dozę. Šie radiniai buvo laikomi specifiniais žiurkėms ir todėl jų reikšmė žmonėms buvo ribotos reikšmės.

Remiantis kartotinių dozių toksikologijos tyrimų duomenimis, kurie atitinka informaciją apie farmakologinį apalutamido veikimą, tikėtina, kad gydymas apalutamidu sutrikdo vyrų vaisingumą. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai, atlikti su žiurkių ir šunų patiniais, vartojant vaistinį preparatą dozėmis, atitinkančiomis ekspozicijas, panašias į tas, kurios susidaro žmogaus organizme, remiantis AUC, parodė, jog vaistinis preparatas sukėlė reprodukcinės sistemos atrofiją, aspermiją / hipospermiją, reprodukcinės sistemos degeneraciją ir (arba) hiperplaziją arba hipertrofiją.

Poveikio vaisingumui tyrimų metu po 4 vaistinio preparato vartojimo savaitių, jį vartojant dozėmis, atitinkančiomis ekspozicijas, panašias į tas, kurios susidaro žmogaus organizme, remiantis AUC, žiurkių patinams buvo nustatytas spermos koncentracijos ir spermatozoidų judrumo sumažėjimas, kopuliacijų ir vaisingumo dažnio sumažėjimas (patinams poruojantis su vaistinio preparato negavusiomis patelėmis), taip pat nustatytas sumažėjęs antrinių lytinių liaukų ir sėklidės prielipo svoris. Poveikis žiurkių patinams pranyko praėjus 8 savaitėms nuo paskutinės apalutamido dozės pavartojimo.

Preliminaraus toksiškumo embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimo su žiurkėmis metu apalutamidas sukėlė toksinį poveikį vystymuisi, kai buvo duodamas geriamosiomis dozėmis po 25, 50 ar 100 mg/kg per parą organogenezės metu (6–20 gestacijos dienomis). Šios dozės sukėlė atitinkamai maždaug 2, 4 ir 6 kartus didesnę sisteminę ekspoziciją nei ekspozicija žmonėms paros dozei esant 240 mg, vertinant

pagal AUC. Buvo pastebėta, kad patelės, kurioms buvo duodama 100 mg/kg per parą, buvo nevaikingos, dozei esant ≥ 50 mg/kg buvo stebėta embriono ar vaisiaus žūtis (rezorbcija), o dozei esant ≥ 25 mg/kg per parą – sumažėjęs vaisiaus anogenitalinis atstumas ir hipofizės deformacija (apvalesnė forma). Dozei esant ≥ 25 mg/kg per parą tai pat buvo stebėti skeleto pokyčiai (nesukaulėję pirštakauliai, papildomi trumpi krūtinės ir juosmens šonkauliai ir (arba) poliežuvinio kaulo anomalijos) be poveikio vidutiniam vaisiaus svoriui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Kroskarmeliozės natrio druska
Hipromeliozės acetatas-sukcinatas
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Mikrokristalinė celiuliozė (silikatinta)

Plėvelė

Juodasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Makrogolis
Polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas)
Talkas
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas, permatomas didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, su polipropileno (PP) sunkiai vaikų atidaromu uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 120 plėvele dengtų tablečių ir 6 g silikagelio sausiklio.

PVC-PCTFE folijos lizdinė plokštelė su aliuminio išspaudžiama folijos plėvele, užklijuota vaikų sunkiai atidaromame dėkle.

- Kiekvienoje 28 dienų dėžutėje yra 112 plėvele dengtų tablečių 4 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 28 plėvele dengtas tabletės.
- Kiekvienoje 30 dienų dėžutėje yra 120 plėvele dengtų tablečių 5 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 24 plėvele dengtas tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. sausio 14 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. rugsėjo 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 240 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 240 mg apalutamido (*apalutamidum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Nuo melsvai pilkos iki pilkos spalvos, ovalo formos plėvele dengtos tabletės (21 mm ilgio x 10 mm pločio), su „E240“ įspaudu vienoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Erleada yra skirtas:

- nemetastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio (nm-KAPV) gydymui suaugusiems vyrams, kuriems yra didelė metastazinės ligos išsivystymo rizika (žr. 5.1 skyrių);
- metastazavusio hormonams jautraus prostatos vėžio (m-HJPV) gydymui suaugusiems vyrams derinyje su androgenų deprivacijos terapija (ADT) (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą apalutamidu turi pradėti ir prižiūrėti gydytojai specialistai, turintys prostatos vėžio gydymo vaistiniais preparatais patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama per burną vartojama paros dozė yra 240 mg (viena 240 mg tabletė) kartą per parą.

Pacientams, kuriems neatlikta chirurginė kastracija, gydymo metu turi būti tęsiama medicininė kastracija gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnAH) analogu.

Jei dozė praleidžiama, ją reikia suvartoti kuo greičiau tą pačią dieną, ir toliau kitą dieną tęsti įprastą vartojimą. Negalima vartoti papildomų tablečių, siekiant kompensuoti praleistą dozę.

Jei pacientui pasireiškia ≥ 3 laipsnio toksiškumas arba nepageidaujamos reakcijos, kurių jis netoleruoja, geriau reikėtų laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą, užuot visai nutraukus gydymą, kol pasireiškiantys simptomai susilpnės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinės būsenos, tuomet reikia grįžti prie tos pačios arba mažesnės vaistinio preparato dozės (180 mg arba 120 mg), jeigu to reikia. Dažniausiai pasitaikančias nepageidaujamas reakcijas (žr. 4.8 skyriuje).

Ypatingosios populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Atsargiai reikia skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes apalutamido tyrimų šiai pacientų populiacijai neatlikta (žr. 5.2 skyrių). Jei gydymas pradėtas, pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia 4.8 skyriuje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, ir sumažinti dozę, kaip aprašyta 4.2 skyriuje „Dozavimas ir vartojimo metodas“.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems jau yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (atitinkamai A ir B klasės pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia.

Erleada nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nes šiai pacientų populiacijai duomenų nėra, o apalutamidas daugiausia yra šalinamas per kepenis (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Apalutamidas nėra skirtas vaikų populiacijai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletę reikia nuryti visą, siekiant užtikrinti, kad būtų suvartota visa paskirta dozė. Tabletės negalima smulkinti ar dalyti. Tabletę galima vartoti su maistu arba be maisto.

Erleada vartojimas su negazuotais gėrimais arba minkštu maistu

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, Erleada galima ištirpinti negazuotame vandenyje ir tuomet sumaišyti su vienu iš toliau išvardytų negazuotų gėrimų ar minkštu maistu: apelsinų sultimis, žaliaja arbata, obuolių tyrė, geriamuoju jogurtu ar papildomai įpilti vandens, kaip nurodyta toliau:

1. Į puodelį įdėti visą Erleada 240 mg tabletę. Tabletės nesmulkinti ar nedalyti.
2. Įpilti apie 10 ml (2 arbatinius šaukštelių) negazuoto vandens ir įsitikinti, kad visa tabletė yra apsemta vandens.
3. Palaukti 2 minutes, kol tabletė suirs ir puodelyje išsiskaidys, tuomet mišinį išmaišyti.
4. Įpilti 30 ml (6 arbatinius šaukštelių arba 2 valgomuosius šaukštus) vieno iš toliau išvardytų negazuotų gėrimų ar minkšto maisto: apelsinų sulčių, žaliosios arbatos, obuolių tyrės, geriamojo jogurto ar papildomai vandens ir išmaišyti mišinį.
5. Mišinį reikia suvartoti iškart.
6. Praskalauti puodelį pakankamu kiekiu vandens ir iškart išgerti, siekiant užtikrinti, kad būtų suvartota visa dozė.
7. Nepalikti vaistinio preparato ir maisto mišinio vėlesniam vartojimui.

Vartojimas per nazogastrinę maitinimo zondą

Erleada 240 mg tabletę taip pat galima vartoti per nazogastrinę maitinimo zondą (NG zondą) 8 Fr ar didesnę, kaip nurodyta toliau:

1. Įdėti visą 240 mg Erleada tabletę į švirkšto korpusą (naudoti mažiausiai 20 ml švirkštą) ir į švirkštą įtraukti iki 10 ml negazuoto vandens.
2. Palaukti 10 minučių ir tuomet stipriai supurtyti, kad turinys visiškai ištirptų.
3. Suvartoti nedelsiant, naudojant NG zondą.
4. Vėl į švirkštą įtraukti negazuoto vandens ir suvartoti. Šį veiksmą kartoti tol, kol tabletės likučių neliks nei švirkšte, nei maitinimo zonde.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėščios arba galinčios pastoti moterys (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Traukuliai

Erleada nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra buvę traukulių ar kitų juos skatinančių veiksnių, įskaitant, bet neapsiribojant, esamų smegenų pažeidimų, neseniai buvusiu insultu (per pastaruosius vienerius metus), pirminiais smegenų navikais ar metastazėmis galvos smegenyse. Jei gydant Erleada prasideda traukuliai, gydymą reikia visam laikui nutraukti. Traukulių rizika gali padidėti, jeigu pacientai kartu vartoja vaistinius preparatus, mažinančius traukulių slenkstį.

Dviejų atsitiktinių imčių tyrimų (SPARTAN ir TITAN) metu traukuliai pasireiškė 0,6 % apalutamidą vartojusių pacientų ir 0,2 % gydytų placebo. Į šiuos tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems anksčiau yra buvę traukulių arba buvo predisponuojančių traukulių atsiradimo veiksnių.

Nėra klinikinės patirties su pacientais, kurie patyrę traukulių vėl pradėjo vartoti Erleada.

Pargriuvimai ir lūžiai

Apalutamidą vartojusiems pacientams pasireiškė pargriuvimai ir lūžiai (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant vartoti Erleada, reikia įvertinti pacientus dėl pargriuvimo bei lūžio rizikos, ir toliau reikia tęsti stebėjimą bei skirti priežiūrą, vadovaujantis nustatytomis gydymo rekomendacijomis, bei apsvarstyti kaulus veikiančių vaistinių preparatų vartojimą.

Išeminė širdies liga ir išeminiai smegenų kraujagyslių sutrikimai

Apalutamidu gydytiems pacientams pasireiškė išeminė širdies liga ir išeminiai smegenų kraujagyslių sutrikimai, įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Daugumai pacientų buvo širdies / smegenų kraujagyslių išeminės ligos rizikos veiksnių. Pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda išeminės širdies ligos ir išeminių smegenų kraujagyslių sutrikimų požymių ir simptomų. Vadovaujantis priežiūros standartais, reikia optimizuoti rizikos veiksnių, tokių kaip hipertenzija, diabetas ar dislipidemija, valdymą.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Apalutamidas yra stiprus fermentų induktorius ir gali sumažinti daugelio dažnai vartojamų vaistinių preparatų veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių). Todėl pradedant gydymą apalutamidu, reikia peržiūrėti kartu vartojamus vaistinius preparatus. Paprastai reikia vengti kartu vartoti apalutamidą su vaistiniais preparatais, kurie yra jautrūs daugelio metabolizuojančių fermentų ar nešiklių substratai (žr. 4.5 skyrių), jei jų terapinis poveikis yra ypač svarbus pacientui, ir jeigu remiantis veiksmingumo ar koncentracijos plazmoje stebėjimu negalima lengvai koreguoti jų dozės.

Reikia vengti apalutamidą kartu vartoti su varfarinu ir į kumariną panašiais antikoaguliantais. Jeigu Erleada vartojamas kartu su CYP2C9 metabolizuojamu antikoaguliantu (tokiu, kaip varfarinas ar acenokumarolis), papildomai reikia stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS) (žr. 4.5 skyrių).

Neseniai buvusi širdies ir kraujagyslių liga

Į klinikinius tyrimus buvo neįtraukti pacientai, kuriems per paskutiniuosius 6 mėnesius buvo kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių liga, įskaitant sunkią / nestabilią anginą, miokardo infarktą, simptominių stazinių širdies nepakankamumą, arterijų ar venų tromboembolijos reiškinius (pvz., plaučių emboliją, galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, įskaitant praeinančius smegenų išemijos

priepuolius), ar kliniškai reikšmingos skilvelių aritmijos. Todėl apalutamido saugumas šiems pacientams nenustatytas. Jeigu skiriamas Erleada, dėl rizikos veiksnių, tokių kaip hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija ar kiti širdies ir medžiagų apykaitos sutrikimai, reikia stebėti pacientus, kuriems yra kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių liga (žr. 4.8 skyrių). Pradėjus gydymą Erleada, pacientus, jeigu būtina, reikia gydyti dėl šių būklių pagal nustatytas gydymo gaires.

Androgenų deprivacijos terapija gali ilginti QT intervalą

Prieš pradėdant gydymą Erleada, gydytojas turi įvertinti naudos ir rizikos santykį, įskaitant galimą *Torsades de pointes*, pacientams, kuriems yra buvęs QT intervalo pailgėjimas arba yra QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksnių, ir pacientams, kartu vartojantiems vaistinius preparatus, kurie gali pailginti QT intervalą (žr. 4.5 skyrių).

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Poregistraciniu laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie su gydymu Erleada susijusias SNOR, įskaitant vaistinio preparato sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) bei Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą / toksinę epidermio nekrolizę (*SJS / TEN*), kurie gali būti gyvybei pavojingi ar mirtini (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams reikia pasakyti, kokie gali būti požymiai ir simptomai, kurie leidžia įtarti *DRESS* ar *SJS / TEN*. Pasireiškus šiems simptomams, Erleada vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas ir pacientai kuo greičiau turi kreiptis gydytojo konsultacijos.

Pacientams, kuriems vartojant Erleada bet kuriuo metu pasireiškė *DRESS* ar *SJS / TEN*, gydymo Erleada atnaujinti negalima, reikia apsvarstyti skirti kitą gydymą.

Intersticinė plaučių liga (IPL)

Buvo pastebėta IPL pasireiškimo atvejų pacientams, gydytiems apalutamidu, įskaitant mirtinus atvejus. Ūmiai prasidėjus plaučių simptomams ir (arba) jiems dėl neaiškių priežasčių pablogėjus, gydymą apalutamidu reikia nutraukti, kol bus atliktas tolesnis šių simptomų įvertinimas. Jeigu diagnozuojama IPL, gydymą apalutamidu reikia nutraukti ir, jeigu reikia, pradėti atitinkamą gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato 240 mg dozėje (1 tabletėje) yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Apalutamido eliminacija ir jo aktyvaus metabolito N-desmetilapalutamido susidarymas, susidarius pusiausvyrinės apykaitos vaistinio preparato koncentracijai kraujyje, yra veikiami tiek CYP2C8, tiek ir CYP3A4 panašiu mastu. Dėl vaistinių preparatų sąveikos su CYP2C8 ar CYP3A4 inhibitoriais ar induktoriais, jokių kliniškai reikšmingų jų bendrosios ekspozicijos pokyčių nesitikima. Apalutamidas yra fermentų ir nešiklių induktorius ir gali padidinti daugelio dažnai vartojamų vaistinių preparatų eliminaciją.

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis apalutamido ekspozicijai

Vaistiniai preparatai, kurie slopina CYP2C8

CYP2C8 turi įtakos apalutamido eliminacijai ir jo aktyvaus metabolito susidarymui. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu kartu pavartojus vienkartinę 240 mg apalutamido dozę su gemfibroziliu (stipriu CYP2C8 inhibitoriumi) apalutamido C_{max} sumažėjo 21 %, o AUC padidėjo

68 %. Aktyviajai preparato daliai (kurią sudaro apalutamido ir koreguoto stiprumo aktyvaus metabolito suma) $C_{\max}$ sumažėjo 21 %, o AUC padidėjo 45 %. Erleada vartojant kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu, klopidozoliu) pradinės dozės koreguoti nereikia, tačiau reikia apsvarstyti sumažinti Erleada dozę, remiantis vaistinio preparato toleravimu (žr. 4.2 skyrių). Nesitikima, kad lengvo ar vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriai paveiks apalutamido ekspoziciją.

Vaistiniai preparatai, kurie slopina CYP3A4

CYP3A4 turi įtakos apalutamido eliminacijai ir jo aktyvaus metabolito susidarymui. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu kartu pavartojus vienkartinę 240 mg Erleada dozę su itrakonazolu (stipriu CYP3A4 inhibitoriumi) apalutamido $C_{\max}$ sumažėjo 22 %, kai AUC buvo panašus. Aktyviajai vaistinio preparato daliai (kurią sudaro apalutamido ir koreguoto stiprumo aktyvaus metabolito suma) $C_{\max}$ sumažėjo 22 %, o AUC vėl buvo panašus. Erleada vartojant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, ritonaviru, klaritromicinu) pradinės dozės koreguoti nereikia, tačiau reikia apsvarstyti sumažinti Erleada dozę, remiantis vaistinio preparato toleravimu (žr. 4.2 skyrių). Nesitikima, kad lengvo ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai paveiks apalutamido ekspoziciją.

Vaistiniai preparatai, kurie indukuoja CYP3A4 ar CYP2C8

CYP3A4 ar CYP2C8 induktorių poveikis apalutamido farmakokinetikai *in vivo* neįvertintas. Remiantis vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ar stipriu CYP2C8 inhibitoriumi, CYP3A4 ar CYP2C8 induktoriais rezultatais, kliniškai reikšmingo poveikio apalutamido farmakokinetikai ir jo aktyvioms vaistinio preparato dalims nesitikima, todėl Erleada vartojant kartu su CYP3A4 ar CYP2C8 induktoriais dozės koreguoti nereikia.

Galimas apalutamido poveikis kitų vaistinių preparatų ekspozicijoms

Apalutamidas yra stiprus fermentų induktorius ir didina daugelio fermentų ir nešiklių sintezę, todėl tikimasi sąveikos su daugeliu dažnai vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra fermentų ar nešiklių substratai. Gali pasireikšti didelis koncentracijos plazmoje sumažėjimas, dėl kurio išnyksta arba sumažėja klinikinis poveikis. Taip pat padidėja aktyvių metabolitų susidarymo rizika.

Vaistus metabolizuojantys fermentai

Tyrimai *in vitro* parodė, kad apalutamidas ir N-desmetilapalutamidas yra vidutinio stiprumo arba stiprūs CYP3A4 ir CYP2B6 induktoriai, vidutinio stiprumo CYP2B6 ir CYP2C8 inhibitoriai ir silpnai CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4 inhibitoriai. Apalutamidas ir N-desmetilapalutamidas neveikia CYP1A2 ir CYP2D6, esant gydymui reikšmingai koncentracijai. Apalutamido poveikis CYP2B6 substratams *in vivo* neįvertintas ir bendrasis poveikis šiuo metu nežinomas. Kai CYP2B6 substratai (pvz., efavirenzas) yra vartojami su Erleada, reikia stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos, ir įvertinti substratų veiksmingumo praradimą ir, norint palaikyti optimalią koncentraciją plazmoje, gali reikėti koreguoti substrato dozę.

Žmonėms apalutamidas yra stiprus CYP3A4 ir CYP2C19 induktorius ir silpnas CYP2C9 induktorius. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu taikant mišinio metodą, kartu vartojant apalutamidą su vienkartinę geriamąją jautraus CYP substrato doze, 92 % sumažėjo midazolamo AUC (CYP3A4 substratas), 85 % sumažėjo omeprazolo AUC (CYP2C19 substratas) ir 46 % sumažėjo S-varfarino AUC (CYP2C9 substratas). CYP2C8 substrato ekspozicijai kliniškai reikšmingų pokyčių apalutamidas nesukėlė. Erleada vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie pirmiausia metabolizuojami CYP3A4 (pvz., darunaviras, felodipinas, midazolamas, simvastatinas), CYP2C19 (pvz., diazepamai, omeprazolas) ar CYP2C9 (pvz., varfarinas, fenitoinas), gali sumažėti šių vaistinių preparatų ekspozicija. Kai įmanoma, rekomenduojama šiuos vaistinius preparatus pakeisti kitais arba įvertinti veiksmingumo praradimą, jeigu vaistinis preparatas ir toliau vartojamas. Jeigu Erleada skiriamas kartu su varfarinu, gydymo metu reikia stebėti TNS.

Kadangi apalutamidas sukelia CYP3A4 indukciją, galima manyti, kad, aktyvuojant branduolyje esantį pregnano X receptorių (PXR), galima taip pat sukelti UDF (uridindifosfato)-gliukuroniltransferazės (UGT) indukciją. Erleada vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra UGT substratai (pvz., levotiroksinas, valpro rūgštis), gali sumažinti šių vaistinių preparatų ekspoziciją. Kai UGT substratai vartojami kartu su Erleada, reikia įvertinti substrato veiksmingumo praradimą, ir siekiant palaikyti optimalią koncentraciją plazmoje, gali reikėti koreguoti substrato dozę.

Vaistų nešikliai

Buvo įrodyta, kad apalutamidas kliniškai yra silpnas P-glikoproteino (P-gp), krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP, angl. *breast cancer resistance protein*) ir organinio anijonus transportuojančio polipeptido 1B1 (OATP1B1) induktorius. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai, taikant mišinio metodą, parodė, kad apalutamidą vartojant kartu su vienkartinę geriamąją jautraus nešiklio substrato doze, 30 % sumažėjo feksofenadino AUC (P-gp substratas) ir 41 % sumažėjo rozuvastatino AUC (BCRP / OATP1B1 substratas), bet nebuvo jokio poveikio C_{max} rodmeniui. Erleada, vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra P-gp substratai (pvz., kolchicinas, dabigatrano eteksilatas, digoksinas), BCRP ar OATP1B1 substratai (pvz., lapatinibas, metotreksatas, rozuvastatinas, repaglinidas), gali sumažinti šių vaistinių preparatų ekspoziciją. Kai P-gp, BCRP ar OATP1B1 substratai vartojami kartu su Erleada, reikia įvertinti substrato veiksmingumo praradimą, ir siekiant palaikyti optimalią koncentraciją plazmoje, gali reikėti koreguoti substrato dozę.

Remiantis duomenimis *in vitro*, negalima atmesti organinio katijoninio nešiklio 2 (OCT2), organinio anijoninio nešiklio 3 (OAT3) ir dauginio vaistinių ir toksiškų medžiagų šalinimo (angl. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE) slopinimo apalutamidu ir jo N-desmetilo metabolitais. Tyrimuose *in vitro* nebuvo pastebėta organinio anijoninio nešiklio 1 (OAT1) slopinimo.

GnAH analogai

Sergantiems m-HJPV tiriamiesiems, vartojantiems leuprolido acetatą (GnAH analogą), pastarojo vartojimas kartu su apalutamidu neturėjo akivaizdaus poveikio leuprolido ekspozicijai pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis.

Vaistiniai preparatai, kurie ilgina QT intervalą

Kadangi androgenų deprivacijos terapija gali pailginti QT intervalą, Erleada vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie, kaip žinoma, ilgina QT intervalą, ar vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti *Torsade de pointes*, tokiais kaip IA klasės (pvz., chinidinas, dizopiramidas) ar III klasės (pvz., amjodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas) antiaritminiai vaistiniai preparatai, metadonas, moksifloksacinas, antipsichotikai (pvz., haloperidolis) ir kt., turi būti atidžiai įvertintas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Nežinoma, ar apalutamidas arba jo metabolitai patenka į spermą. Erleada gali būti kenksmingas vaisiaus vystymuisi. Pacientai, turėdami lytinių santykių su vaisingo amžiaus partnere moterimi, turi naudoti prezervatyvą kartu su labai veiksmingu kontracepcijos metodu gydymo metu ir dar 3 mėnesius po paskutinės Erleada dozės vartojimo.

Nėštumas

Erleada negalima vartoti moterims, kurios yra nėščios ar gali pastoti (žr. 4.3 skyrių). Remiantis gyvūnų reprodukcijos tyrimo duomenimis ir veikimo mechanizmu, Erleada vartojimas nėščioms

moterims gali sukelti žalingą poveikį vaisiui ir nėštumo praradimą. Duomenų apie Erleada vartojimą nėštumo metu nėra.

Žindymas

Nežinoma, ar apalutamidas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams atmesti negalima. Erleada negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Remiantis tyrimais su gyvūnais, Erleada gali sumažinti vaisingumą reprodukcinio amžiaus vyrams (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Erleada gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau buvo gauta pranešimų apie Erleada vartojusiems pacientams pasireiškusius traukulius. Pacientus, jeigu jie vairuoja ar valdo mechanizmus, reikia įspėti apie šią riziką.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra nuovargis (26 %), odos išbėrimas (26 % bet kokio laipsnio ir 6 % 3 ar 4 laipsnio), hipertenzija (22 %), karščio pylimas (18 %), artralgija (17 %), viduriavimas (16 %), pargriuvimas (13 %) ir sumažėjęs svoris (13 %). Kitos svarbios nepageidaujamos reakcijos yra lūžiai (11 %), sumažėjęs apetitas (11 %) ir hipotirozė (8 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir (arba) vaistinių preparatų pateikus į rinką pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos toliau pagal dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos ir dažnis
Endokrininiai sutrikimai	dažni: hipotirozė ^a
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	labai dažni: sumažėjęs apetitas dažni: hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija
Nervų sistemos sutrikimai	dažni: disgeuzija, išeminiai smegenų kraujagyslių sutrikimai ^b nedažni: traukuliai ^c (žr. 4.4 skyrių), neramių kojų sindromas
Širdies sutrikimai	dažni: išeminė širdies liga ^d dažnis nežinomas: QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)
Kraujagyslių sutrikimai	labai dažni: karščio pylimas, hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	dažnis nežinomas: intersticinė plaučių liga ^e
Virškinimo trakto sutrikimai	labai dažni: viduriavimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	labai dažni: odos išbėrimas ^f dažni: niežulys, alopecija

	dažnis nežinomas: vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (<i>DRESS</i>) ^e , Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė (<i>SJS / TEN</i>) ^e , lichenoidinis (kerpligiškas) išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	labai dažni: lūžiai ^g , atralgija
	dažni: raumenų spazmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	labai dažni: nuovargis
Tyrimai	labai dažni: sumažėjęs svoris
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	labai dažni: pargriuvimas

^a Įskaitant hipotirozę, skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumo padidėjimą kraujyje, tiroksino kiekio sumažėjimą, autoimuninį tiroiditą, laisvojo tiroksino kiekio sumažėjimą, trijodtironino kiekio sumažėjimą

^b Įskaitant trumpalaikį išemijos priepuolį, insultą, smegenų kraujagyslių sutrikimą, išeminį insultą, miego arterijos aterosklerozę, miego arterijos stenozę, hemiparezę, lakunarinį infarktą, lakunarinį insultą, trombozinį smegenų infarktą, kraujagyslių encefalopatiją, smegenėlių infarktą, smegenų infarktą ir smegenų išemiją

^c Įskaitant liežuvio įkandimą

^d Įskaitant krūtinės anginą, nestabilią krūtinės anginą, miokardo infarktą, ūminį miokardo infarktą, vainikinių arterijų okliuziją, vainikinių arterijų stenozę, ūminį koronarinį sindromą, vainikinių arterijų aterosklerozę, pakitusius širdies krūvio mėginių rezultatus, padidėjusį troponino kiekį, miokardo išemiją

^e Žr. 4.4 skyrių

^f Žr. „Odos išbėrimas“ poskyryje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

^g Įskaitant šonkaulių lūžius, juosmens slankstelių lūžius, kompresinius stuburo lūžius, stuburo lūžius, pėdų lūžius, klubo lūžius, žastikaulio lūžius, krūtinės slankstelių lūžius, viršutinių galūnių lūžius, kryžkaulio lūžius, rankų lūžius, gaktikaulio lūžius, gūžduobės lūžius, kulkšnių lūžius, kompresinius lūžius, šonkaulių kremzlių lūžius, veido kaulų lūžius, apatinių galūnių lūžius, osteoporozinius lūžius, riešo lūžius, avulsinius lūžius, šėivikaulio lūžius, uodegikaulio lūžius, dubens lūžius, stipinkaulio lūžius, krūtinkaulio lūžius, stresinius lūžius, trauminius lūžius, karklo slankstelių lūžius, šlaunikaulio karklo lūžius, blauzdikaulio lūžius. Žr. toliau.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Odos išbėrimas

Dažniausias aprašytas su apalutamido vartojimu susijęs odos išbėrimas buvo makulinis ar makulopapulinis. Odos išbėrimas pasireiškė kaip išvardyta toliau, įskaitant išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą, dilgėlinę, niežtinį išbėrimą, makulinį išbėrimą, konjunktyvitą, daugiaformę eritemą, papulinį išbėrimą, odos eksfoliaciją, lytinių organų išbėrimą, eriteminį išbėrimą, stomatitą, išbėrimą nuo vaistinio preparato, burnos išopėjimą, pustulinį išbėrimą, pūsleles, papules, pemfigoidą, odos eroziją, dermatitą ir vezikulinį išbėrimą. Buvo pranešimų apie nepageidaujamą odos reakcijas, pasireiškusias odos išbėrimu, 26 % apalutamidu gydytų pacientų. Buvo pranešimų apie 3 laipsnio odos išbėrimus (apibrėžiamus, kai yra išberta > 30 % kūno paviršiaus ploto [KPP]) 6 % apalutamidu gydytų pacientų.

Laiko iki odos bėrimo pradžios mediana buvo 83 dienos. Septyniasdešimt aštuoniems procentams pacientų odos išbėrimas išnyko, laiko iki išbėrimo išnykimo medianai esant 78 dienoms. Buvo naudojami vietiniai kortikosteroidai, geriamieji antihistamininiai vaistiniai preparatai, o 19 % pacientų vartojo sisteminis kortikosteroidus. Tarp pacientų, kuriems pasireiškė odos išbėrimas, 28 % reikėjo laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir 14 % pacientų reikėjo sumažinti dozę (žr. 4.2 skyrių). Odos išbėrimas atsinaujino 59 % pacientų, laikinai nutraukusių vaistinio preparato vartojimą. Dėl odos išbėrimo 7 % pacientų, kuriems pasireiškė odos išbėrimas, gydymą apalutamidu reikėjo visam laikui nutraukti.

Pargriuvimai ir lūžiai

Tyrimo ARN-509-003 metu buvo gauta pranešimų apie lūžius 11,7 % pacientų, gydytų apalutamidu, ir 6,5 % pacientų, gydytų placebo. Per 7 dienas prieš nustatytus lūžius abiejose gydymo grupėse pusė pacientų pargriuvo. Apie pargriuvimus buvo pranešta 15,6 % pacientų, gydytų apalutamidu, lyginant su 9,0 % pacientų, gydytų placebo (žr. 4.4 skyrių).

Išeminė širdies liga ir išeminiai smegenų kraujagyslių sutrikimai

Atsitiktinių imčių tyrime (SPARTAN) su nm-KAPV sergančiais pacientais išeminė širdies liga pasireiškė 4 % apalutamidu gydytų pacientų ir 3 % gydytų placebo. Atsitiktinių imčių tyrime (TITAN) su m-HJPV sergančiais pacientais išeminė širdies liga pasireiškė 4 % apalutamidu gydytų pacientų ir 2 % gydytų placebo. Abiejuose (SPARTAN ir TITAN) tyrimuose 6 pacientai (0,5 %), gydyti apalutamidu, ir 2 pacientai (0,2 %), gydyti placebo, mirė nuo išeminės širdies ligos (žr. 4.4 skyrių).

SPARTAN tyrime, apalutamido ekspozicijos laiko medianai esant 32,9 mėnesio ir placebo – 11,5 mėnesio, išeminiai smegenų kraujagyslių sutrikimai pasireiškė 4 % apalutamidu gydytų pacientų ir 1 % gavusių placebo (žr. aukščiau). TITAN tyrime išeminiai smegenų kraujagyslių sutrikimai pasireiškė panašiai pacientų daliai apalutamido (1,5 %) ir placebo (1,5 %) grupėse. Abiejuose (SPARTAN ir TITAN) tyrimuose nuo išeminių smegenų kraujagyslių sutrikimų mirė 2 pacientai (0,2 %), gydyti apalutamidu, ir nė vienas pacientas, kuris gavo placebo (žr. 4.4 skyrių).

Hipotirozė

Buvo pranešimų apie hipotirozę, pasireiškusių 8 % pacientų, gydytų apalutamidu, ir 2 % pacientų, gydytų placebo, remiantis skydliaukę stimuliuojančio hormono (SSH) įvertinimu kas 4 mėnesius. 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių nebuvo. Tarp pacientų, kuriems jau buvo taikoma pakeičiamoji skydliaukės hormonų terapija, hipotirozė pasireiškė 30 % pacientų gydymo apalutamidu grupėje ir 3 % pacientų placebo grupėje. Pacientams, kuriems nebuvo taikoma pakeičiamoji skydliaukės hormonų terapija, hipotirozė pasireiškė 7 % pacientų, gydytų apalutamidu, ir 2 % pacientų, gydytų placebo. Esant klinikiniam poreikiui, turi būti pradėta pakeičiamoji skydliaukės hormonų terapija arba koreguojama dozė (žr. 4.5 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus apalutamido specifinio priešnuodžio nėra žinoma. Perdozavus reikia nutraukti Erleada vartojimą ir taikyti bendrąsias palaikomąsias priemones, kol klinikinis toksiškumas sumažės ar išnyks. Nepageidaujamų reakcijų perdozavus dar nebuvo pastebėta; tikimasi, kad šios reakcijos turėtų būti panašios į 4.8 skyriuje išvardytas nepageidaujamąsias reakcijas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – endokrininė terapija, antiandrogenai, ATC kodas – L02BB05.

Veikimo mechanizmas

Apalutamidas yra per burną vartojamas selektyvus androgenų receptorių (AR) inhibitorius, kuris tiesiogiai prisijungia prie ligandų sujungiančio AR domeno. Apalutamidas apsaugo nuo AR translokacijos branduoliuose, slopina susijungimą su DNR, trikdo AR tarpininkaujamą transkripciją; apalutamidas nepasižymi androgenų receptorių agonisto poveikiu. Gydymas apalutamidu sumažina naviko ląstelių proliferaciją ir skatina apoptozę, ir tai reiškia, kad jis pasižymi stipriu priešnavikiniu poveikiu. Pagrindinis preparato metabolitas, N-desmetilapalutamidas, *in vitro* pasižymėjo trečdaliu apalutamido veikimo stiprumo.

Prostatos specifinio antigeno (PSA) kiekio sumažėjimas

m-HJPV sergantiems pacientams (tyrime TITAN) 240 mg apalutamido paros dozė kartu su androgenų deprivacijos terapija (ADT) 68 % pacientų bet kuriuo metu PSA sumažino iki neaptinkamos koncentracijos ($< 0,2$ ng/ml), lyginant su 32 % tik ADT vartojusių pacientų. Laiko iki neaptinkamos PSA koncentracijos mediana pacientams, vartojantiems apalutamidą kartu su ADT, buvo 1,9 mėnesio. Apalutamidas, skiriamas kartu su ADT, 90 % pacientų sukėlė ≥ 50 % PSA koncentracijos sumažėjimą nuo pradžioje buvusios koncentracijos bet kuriuo metu, lyginant su 55 % pacientų, vartojusių tik ADT.

nm-KAPV sergantiems pacientams (tyrime SPARTAN) 240 mg apalutamido paros dozė kartu su ADT 38 % pacientų bet kuriuo metu sumažino PSA iki neaptinkamos koncentracijos ($< 0,2$ ng/ml), lyginant su 0 % pacientų, vartojusių vien ADT. Laiko iki neaptinkamos PSA koncentracijos mediana pacientams, vartojantiems apalutamidą kartu su ADT, buvo 2,8 mėnesio. Apalutamidas, skiriamas kartu su ADT, 90 % pacientų sukėlė ≥ 50 % PSA koncentracijos sumažėjimą bet kuriuo metu nuo pradžioje buvusios koncentracijos, lyginant su 2,2 % pacientų, vartojusių tik ADT.

Širdies elektrofiziologija

240 mg kartą per parą vartojamo apalutamido poveikis QT intervalui buvo įvertintas atvirame nekontroliuojamame daugiacentriame vienos grupės tyrime, kuris buvo skirtas vaistinio preparato poveikiui QT intervalui įvertinti, 45 pacientams, sergantiems KAPV. Esant pusiausvyrinei apykaitai, maksimalus QTcF vidurkio pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo 12,4 ms (dvipusis 90 % viršutinis PI: 16,0 ms). Ekspozicijos apalutamidui-QT intervalo priklausomybės analizė leidžia manyti, kad QTcF padidėjimas veikiant apalutamidui ir jo aktyviems metabolitams priklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Apalutamido veiksmingumas ir saugumas buvo nustatyti dviejų III fazės atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų tyrimų ARN-509-003 (nm-KAPV) ir 56021927PCR3002 (m-HJPV) metu.

TITAN: metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys (m-HJPV)

TITAN buvo atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas daugiatautis daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame 1 052 m-HJPV sergantys pacientai atsitiktinai (1:1) buvo paskirti vartoti arba per burną vartojamą apalutamido 240 mg dozė vieną kartą per parą ($N = 525$), arba placebo vieną kartą per parą ($N = 527$). Visiems pacientams turėjo būti bent viena metastazė kauluose, nustatyta atliekant kaulų scintigrafiją techneciu^{99m}. Jei metastazių pasireiškimo vieta apsiribojo limfmazgiais arba vidaus organais (pvz., kepenyse ar plaučiuose), pacientai į tyrimą įtraukiami nebuvo. Visi pacientai TITAN tyrime kartu vartojo GnAH analogą arba jiems anksčiau buvo atlikta abipusė orchiektomija. Maždaug 11 % pacientų anksčiau buvo gydyti docetakseliu (daugiausia 6 ciklus, paskutinė dozė skirta likus ≤ 2 mėnesiams iki atsitiktinės atrankos ir iki atsitiktinės atrankos buvo nustatytas išlikęs atsakas). Neįtraukimo į tyrimą kriterijai apėmė žinomas metastazes galvos smegenyse, ankstesnį gydymą kitais naujos kartos antiandrogeniniais vaistiniais preparatais (pvz., enzalutamidu), CYP17 inhibitoriais (pvz., abiraterono acetatu), imunoterapija (pvz., sipuleuceliu-T), radiofarmaciniais preparatais ar kitokius prostatos vėžiui skirtus gydymo metodus; buvusius traukulius arba būkles su polinkiu išsivystyti traukuliams. Pacientai buvo stratifikuoti pagal Gleason balą diagnozės nustatymo metu, pagal tai, ar anksčiau vartojo docetakselį, bei pagal pasaulio regioną. Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, kurių m-HJPV buvo tiek mažo tūrio, tiek ir didelio tūrio. Didelio tūrio liga buvo apibrėžiama kaip arba metastazės vidaus organuose ir bent 1 kaulų pažaida, arba kaip bent 4 kaulų pažaidos, iš kurių bent 1 kaulų pažaida yra ne stubure ir ne dubenyje. Mažo tūrio liga buvo apibrėžiama kaip esama (-os) kaulų pažaida (-os), neatitinkanti (-čios) didelio tūrio ligos apibrėžimo.

Toliau aprašytos pacientų demografinės ir pradinės ligos charakteristikos buvo panašios tarp gydymo grupių. Amžiaus mediana buvo 68 metai (intervalas 43-94), o 23 % pacientų buvo 75 metų amžiaus ar vyresni. Rasinis pasiskirstymas buvo toks: 68 % baltųjų rasės, 22 % azijiečių ir 2 % juodaodžių.

Šešiasdešimt trims procentams (63 %) pacientų liga buvo didelio tūrio, o 37 % liga buvo mažo tūrio. Šešiolikai procentų (16 %) pacientų anksčiau buvo taikytas chirurginis prostatos gydymas, radioterapija arba abu šie gydymo būdai. Daugumai pacientų įvertinimas pagal *Gleason* skalę buvo 7 balai ar aukštesnis (92 %). Šešiasdešimt aštuoniems procentams (68 %) pacientų anksčiau dėl nemetastazinio vėžio buvo skirtas gydymas pirmos kartos antiandrogeniniais vaistinėmis preparatais. Nors pradžioje nebuvo nustatyti atsparumo kastracijai kriterijai, nuo androgenų deprivacijos terapijos (ADT) pradžios iki pirmosios apalutamido dozės arba placebo paskyrimo 94 % pacientų pasireiškė prostatos specifinio antigeno (PSA) kiekio sumažėjimas. Visų pacientų, išskyrus vieną placebo grupėje, įtraukimo į tyrimą metu veiklumo būklė buvo įvertinta 0 ar 1 balu pagal Rytų bendradarbiaujančios onkologijos grupės funkcinės būklės įvertinimo (ECOG PS – angl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) skalę. Tarp pacientų, kurie nutraukė gydymą tiriamuoju vaistiniu preparatu (N = 271 placebo grupėje ir N = 170 Erleada grupėje), dažniausia nutraukimo priežastis abiejose grupėse buvo ligos progresavimas. Didesnei daliai (73 %) pacientų, gydytų placebo, vėliau buvo taikytas gydymas nuo vėžio, lyginant su pacientais, gydytais Erleada (54 %).

Pagrindiniai tyrimo veiksmingumo kriterijai buvo bendrasis išgyvenamumas (BI) ir išgyvenamumas be radiografinio progresavimo (IBrP). TITAN tyrimo veiksmingumo rezultatų santrauka pateikta 2 lentelėje ir 1 bei 2 pav.

2 lentelė: Veiksmingumo rezultatų santrauka – ketintų gydyti m-HJPV populiacija (TITAN)

Vertinamoji baigtis	Erleada N = 525	Placebas N = 527
Pagrindinis bendrasis išgyvenamumas^a		
Mirtys (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,671 (0,507, 0,890)	
p-reikšmė ^c	0,0053	
Atnaujintas bendrasis išgyvenamumas^d		
Mirtys (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
p-reikšmė ^{c,e}	<0,0001	
Išgyvenamumas be radiografinio progresavimo		
Ligos progresavimas arba mirtis (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,484 (0,391, 0,600)	
p-reikšmė ^c	<0,0001	

^a Remiantis iš anksto numatyta tarpine analize, kai stebėjimo laiko mediana buvo 22 mėnesiai.

^b Rizikos santykis pateikiamas remiantis stratifikuotu proporcingų rizikų modeliu. Rizikos santykis <1 rodo gydymo veikliąją medžiagą pranašumą.

^c p-reikšmė nustatyta iš *log-rank* testo, stratifikuoto pagal *Gleason* balą diagnozės nustatymo metu (≤ 7 lyginant su >7), regioną (Šiaurės Ameriką / ES lyginant su kitomis šalimis) ir anksčiau taikytą gydymą docetakseliu (Taip lyginant su Ne).

^d Stebėjimo laiko mediana 44 mėnesiai.

^e Ši p-reikšmė yra nominali, o ne naudojama formaliam statistiniam testavimui.

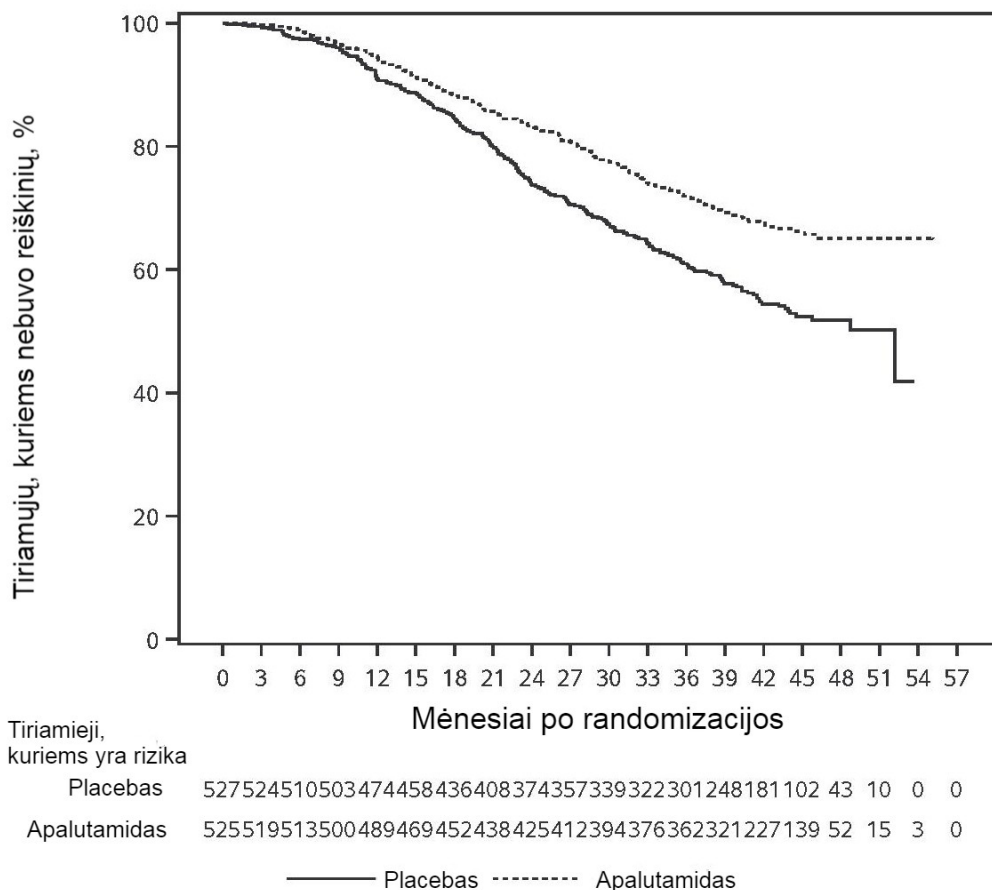
NE = nenustatoma.

BI ir IBrP rodmenų statistiškai reikšmingas pagerėjimas pasireiškė pacientams, pirminės analizės metu atsitiktinai paskirtiems vartoti Erleada, lyginant su atsitiktinai paskirtais vartoti placebo. Atnaujinta BI analizė buvo atlikta kartu su galutine tyrimo analize, kai buvo užfiksuotos 405 mirtys esant 44 mėnesių stebėjimo laiko medianai. Šios atnaujintos analizės rezultatai sutapo su iš anksto numatytos tarpinės analizės rezultatais. BI pagerėjimas buvo pastebėtas net 39 % pacientų, kurie iš placebo grupės perėjo į gydymo Erleada grupę, ir gydymo Erleada mediana pakeitus gydymą buvo 15 mėnesių.

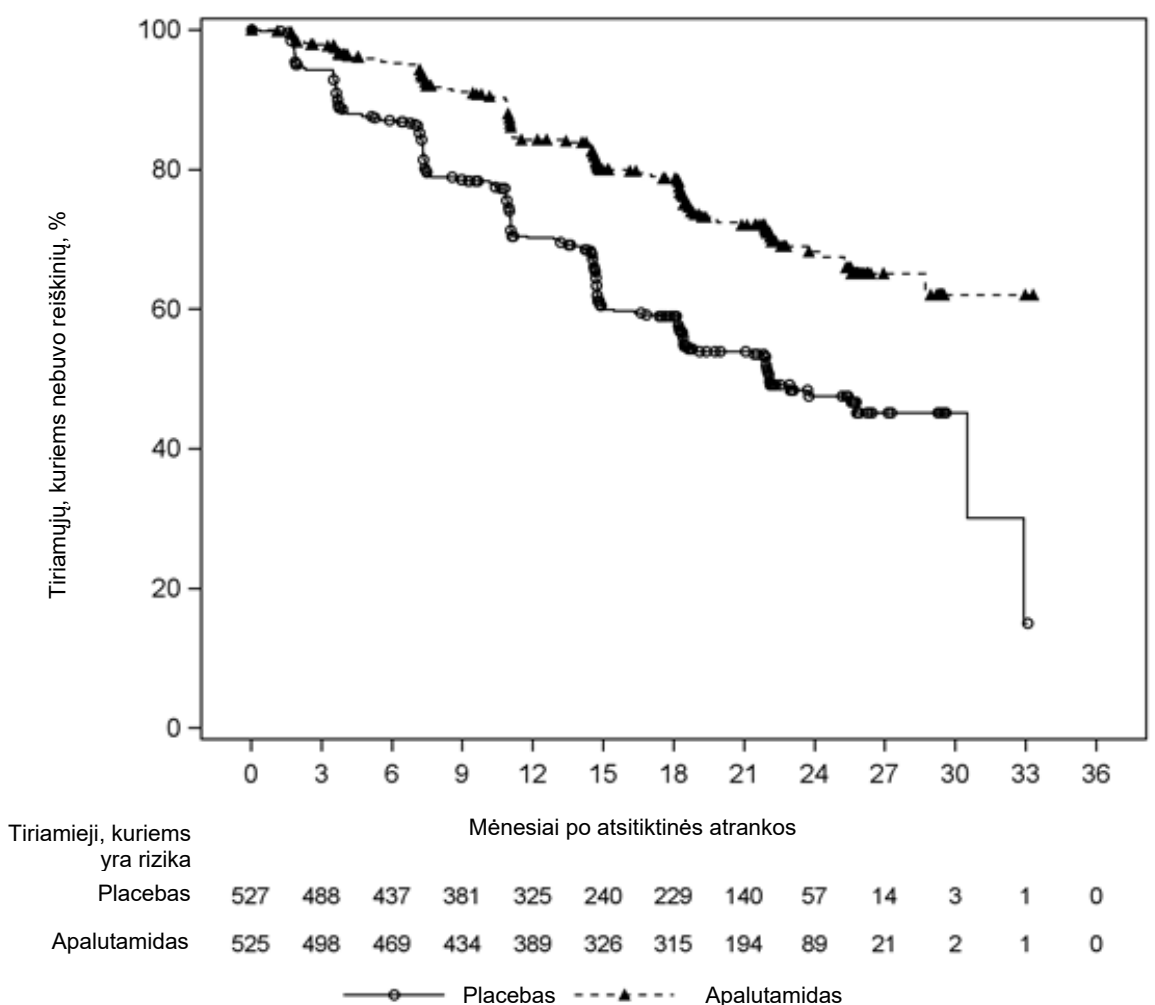
Nuoseklus IBRp pagerėjimas buvo stebimas tarp pacientų pogrupių, įskaitant sudarytų pagal didelį arba mažą ligos tūrį, metastazių stadiją diagnozės nustatymo metu (M0 ar M1), ankstesnį docetakselio vartojimą (taip arba ne), amžių (< 65, ≥ 65 arba ≥ 75 metų amžiaus), didesnę nei mediana pradinį PSA rodiklį (taip arba ne) ir kaulų pažeidų skaičių (≤ 10 arba > 10).

Nuoseklus BI pagerėjimas buvo stebimas tarp pacientų pogrupių, įskaitant sudarytų pagal didelį arba mažą ligos tūrį, metastazių stadiją diagnozės nustatymo metu (M0 ar M1) ir *Gleason* skalės balą diagnozės nustatymo metu (≤ 7 lyginant su > 7).

1 pav.: Atnaujinto bendrojo išgyvenamumo (BI) Kaplano-Mejerio kreivė; ketintų gydyti m-HJPV populiacija (TITAN)



2 pav.: Išgyvenamumo be radiografinio progresavimo (IBrP) Kaplano-Mejerio kreivė; ketintų gydyti m-HJPV populiacija (TITAN)



Gydymas Erleada statistškai reikšmingai atitolino chemoterapijos citotoksinais vaistinėmis preparatais pradžią (RS = 0,391, PI = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), dėl to 61 % sumažėjo rizika tiriamiesiems gydymo grupėje, lyginant su placebo grupe.

SPARTAN: nemetastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys (nm-KAPV)

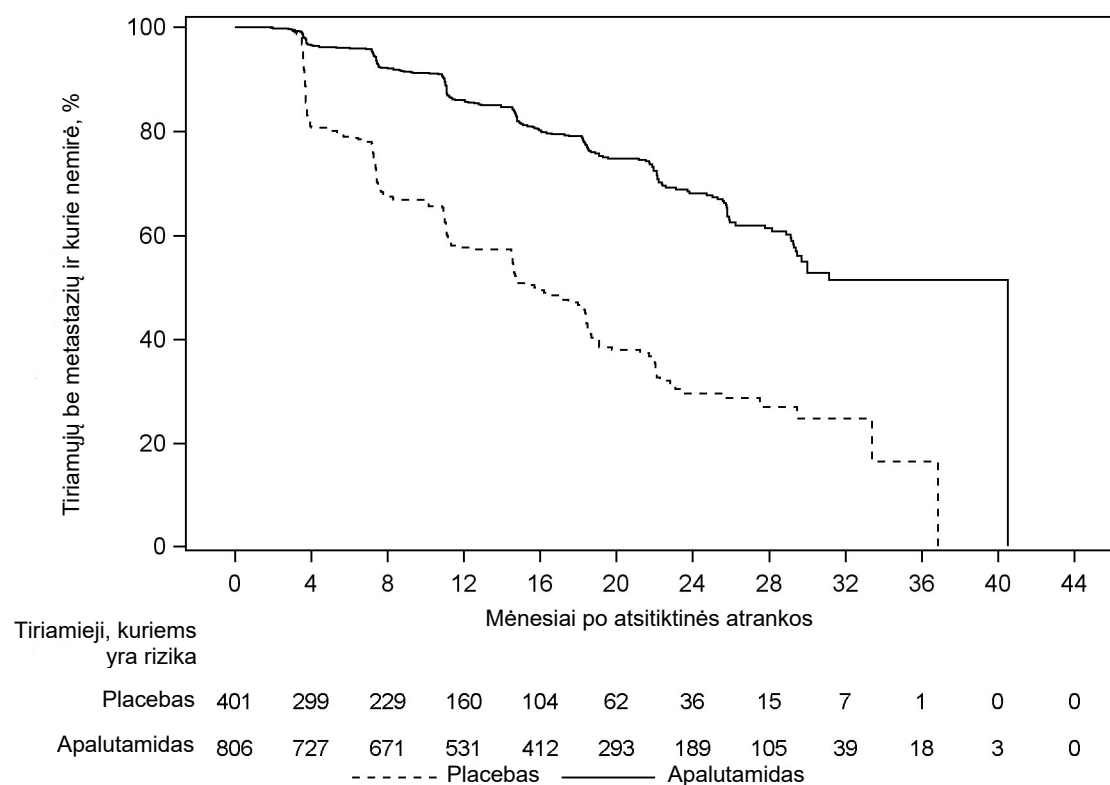
Daugiacentrio dvigubai koduoto klinikinio tyrimo (ARN-509-003 tyrimo) metu iš viso 1 207 tiriamieji, kuriems buvo nm-KAPV, atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo paskirti per burną vartoti arba 240 mg apalutamido dozę kartą per parą derinyje su androgenų deprivacijos terapija (ADT) (t. y., medicininė kastracija arba anksčiau atlikta chirurginė kastracija), arba placebo su ADT. Tiriamiesiems, kurie buvo įtraukti į tyrimą, buvo nustatytas prostatos specifinio antigeno (PSA) padvigubėjimas (PSADT – angl. *Prostate Specific Antigen Doubling Time*) per ≤ 10 mėnesių, todėl jiems buvo didelė gresiančios metastazinės ligos ir su prostatos vėžiu susijusios mirties rizika. Visi tiriamieji, kuriems nebuvo atlikta chirurginė kastracija, tyrimo metu ir toliau vartojo ADT. PSA rezultatai buvo koduoti ir nebuvo naudojami kaip priežastis nutraukti gydymą. Tiriamieji atsitiktiniu būdu buvo paskirti į kurią nors grupę, ir jiems gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo, apibrėžiamo pagal koduotą centrinę vaizdų peržiūrą (KCVP), naujo gydymo pradžios, nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba dalyvavimo tyrime nutraukimo.

Toliau pateiktos pacientų demografinės ir pradinės ligos charakteristikos buvo suderintos tarp abiejų gydymo grupių. Amžiaus mediana buvo 74 metai (intervalas nuo 48 iki 97 metų) ir 26 % tiriamųjų buvo 80 metų amžiaus ar vyresni. Rasinis pasiskirstymas buvo toks: 66 % baltųjų rasės, 5,6 % juodaodžiai, 12 % azijiečiai ir 0,2 % kitų. Septyniasdešimt septyniems procentams (77 %) tiriamųjų

abiejose gydymo grupėse anksčiau buvo atlikta prostatos operacija ar taikoma radioterapija. Daugumai tiriamųjų įvertinimas pagal *Gleason* skalę buvo 7 arba daugiau balų (81 %). Penkiolikai procentų (15 %) tiriamųjų tyrimo pradžioje buvo nustatyta, kad dubens limfmazgiai buvo < 2 cm skersmens. Septyniasdešimt trims procentams (73 %) tiriamųjų anksčiau buvo taikytas gydymas pirmosios kartos antiandrogeniniais vaistinėmis preparatais; 69 % tiriamųjų vartojo bicalutamidą ir 10 % tiriamųjų vartojo flutamidą. Visiems tiriamiesiems, įtrauktiems į tyrimą, buvo patvirtintas metastazių nebuvimas, atliekant koduotas centrines vaizdinių tyrimų peržiūras, ir įtraukimo į tyrimą metu įvertinimas pagal Rytų bendradarbiaujančios onkologijos grupės funkcinės būklės įvertinimo (ECOG PS – angl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) skalę buvo 0 arba 1 balas.

Išgyvenamumas be metastazių (IBM) buvo pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis, apibrėžta kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos į tyrimą iki momento, kai buvo nustatyti pirmieji KCVP patvirtinti tolimųjų metastazių kauluose ar minkštuosiuose audiniuose įrodymai ar mirties atvejai dėl bet kokios priežasties – priklausomai nuo to, kas buvo nustatyta pirmiau. Gydymas Erleada reikšmingai pagerino IBM. Erleada sumažino santykinę tolimųjų metastazių ar mirties riziką 70 %, palyginus su placebo (SR = 0,30; 95 % PI: 0,24, 0,36; $p < 0,0001$). IBM mediana Erleada vartojusiųjų grupėje buvo 41 mėnuo, o placebo grupėje – 16 mėnesių (žr. 3 paveikslėlį). Skiriant Erleada, visiems iš anksto numatytiems pacientų pogrupiams, įskaitant amžių, rasę, pasaulio regioną, limfmazgių būklę, prieš tai taikyto gydymo hormonais skaičių, pradinį PSA, PSA padvigubėjimo laiką, pradinę ECOG būklę ir kaulus tausojančių vaistinių preparatų vartojimą, buvo stebimas nuoseklus IBM rodmenų gerėjimas.

3 pav.: Kaplan-Mejerio išgyvenamumo be metastazių (IBM) kreivė tyrime ARN-509-003



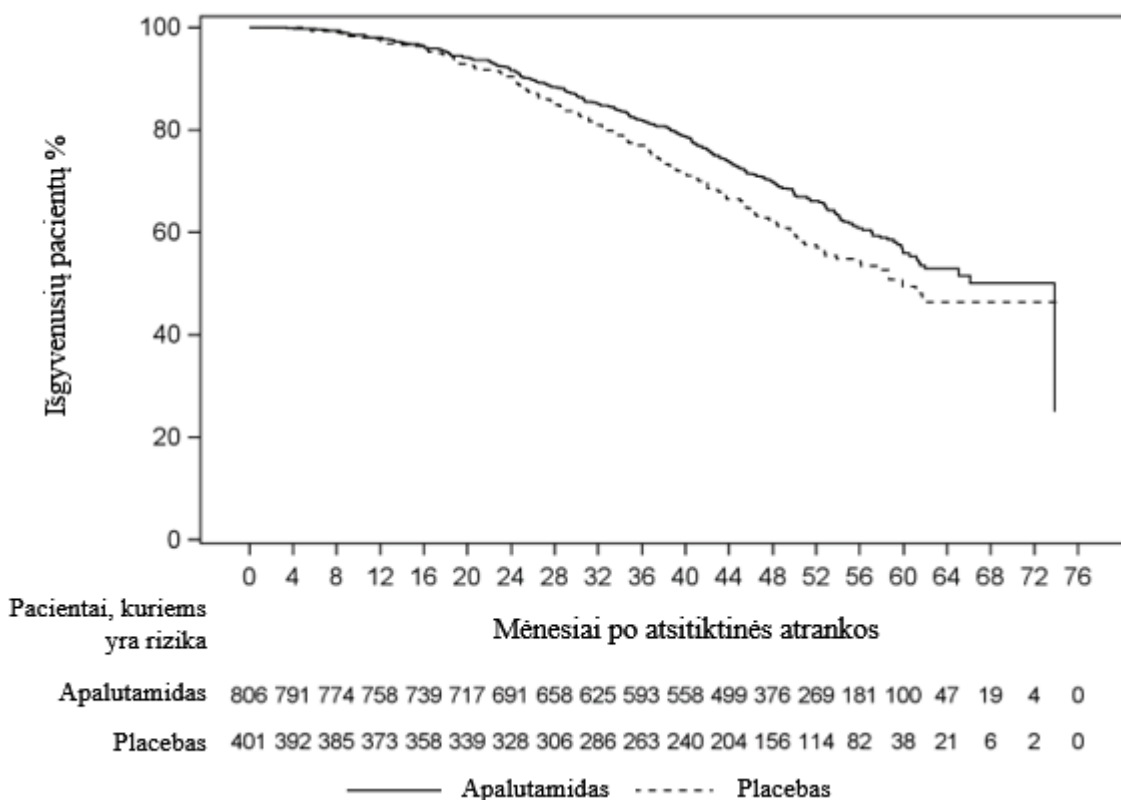
Atsižvelgiant į visus duomenis, tiriamiesiems, kuriems buvo taikytas gydymas Erleada ir ADT, buvo nustatytas reikšmingai didesnis pagerėjimas, palyginus su tiriamaisiais, kurie buvo gydyti vien ADT, vertinant šias antrines vertinamąsias baigtis: laiką iki metastazių atsiradimo (SR = 0,28; 95 % PI: 0,23, 0,34; $p < 0,0001$), išgyvenamumą be ligos progresavimo (SR = 0,30; 95 % PI: 0,25, 0,36; $p < 0,0001$); laiką iki simptominio ligos progresavimo (SR = 0,57; 95 % PI: 0,44, 0,73; $p < 0,0001$); bendrąjį išgyvenamumą (SR = 0,78; 95 % PI: 0,64, 0,96; $p = 0,0161$) ir laiką iki chemoterapijos citotoksinių vaistinių preparatų pradžios (SR = 0,63; 95 % PI: 0,49, 0,81; $p = 0,0002$).

Laikas iki simptominio ligos progresavimo buvo apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos iki reiškinio, susijusio su skeletu, skausmo / simptomų, dėl kurių prirėkė pradėti naują sisteminį gydymą

nuo vėžio, arba vietinio-regioninio naviko progresavimo, kuriam reikalingas gydymas švitinimu arba operacija, pasireiškimo. Nors bendrasis tokių reiškinių skaičius buvo mažas, skirtumas tarp abiejų grupių buvo pakankamai didelis, kad būtų statistiškai patikimas. Gydymas Erleada sumažino simptominio ligos progresavimo riziką 43 %, lyginant su placebo (SR = 0,567; 95 % PI: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). Laiko iki simptominio ligos progresavimo mediana nė vienoje grupėje pasiekta nebuvo.

Stebėjimo laiko medianai esant 52,0 mėnesio, rezultatai parodė, kad gydymas Erleada reikšmingai sumažino mirties riziką 22 %, lyginant su placebo (SR = 0,784; 95 % PI: 0,643, 0,956; 2-pusis $p = 0,0161$). BI mediana buvo 73,9 mėnesio Erleada grupėje ir 59,9 mėnesio placebo grupėje. Iš anksto nustatytas alfa lygmuo ($p \leq 0,046$) buvo viršytas ir buvo pasiektas statistinis reikšmingumas. Šis pagerėjimas buvo matomas netgi kai 19 % placebo grupės pacientų vėliau buvo gydomi Erleada.

4 pav.: Bendro išgyvenamumo (BI) Kaplano-Mejerio kreivė tyrime ARN-509-003 galutinės analizės metu



Gydymas Erleada reikšmingai sumažino poreikio pradėti chemoterapiją citotoksinais vaistinais preparatais riziką 37 %, lyginant su placebo (SR = 0,629; 95 % PI: 0,489, 0,808; $p = 0,0002$), parodydamas statistiškai reikšmingą pagerėjimą vartojant Erleada, palyginus su placebo. Laiko iki chemoterapijos citotoksinais vaistinais preparatais pradžios mediana nė vienoje gydymo grupėje pasiekta nebuvo.

PFS-2 (angl. *post-progression survival*), apibrėžiamas kaip laikas iki mirties arba ligos progresavimo pagal PSA, radiografinį ar simptominį progresavimą pirmojo tolesnio gydymo metu arba po jo, buvo ilgesnis tiriamiesiems, gydytiems Erleada, palyginus su tiriamiesiems, kurie gavo placebo. Rezultatai parodė, kad vartojant Erleada PFS-2 rizika sumažėjo 44 %, palyginus su placebo (SR = 0,565, 95 % PI: 0,471, 0,677; $p < 0,0001$).

Nebuvo nustatyta kenksmingo poveikio bendrai su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, prie gydymo ADT pridėdant gydymą Erleada, ir buvo pastebėtas nedidelis, bet kliniškai nereikšmingas skirtumas, palyginus su pradiniu įvertinimu, Erleada naudai, Funkcinio vėžio gydymo įvertinimo - prostatos vėžiui (FACT-P – angl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) bendrojo įvertinimo balo ir subskalių analizėje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Erleada tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis išplitusiam prostatos vėžiui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vartojant kartotines apalutamido dozes vieną kartą per parą, jo ekspozicija ($C_{\max}$ ir plotas po koncentracijos kreive [AUC]) didėjo proporcingai vaistinio preparato dozei, kai dozė buvo didinama nuo 30 mg iki 480 mg. Vartojant apalutamidą po 240 mg vieną kartą per parą kasdien, jo pusiausvyrinė apykaita buvo pasiekta po 4 savaitių, o akumuliacijos santykio vidurkis buvo maždaug 5 kartus didesnis nei nustatytas rodmuo pavartojus vienkartinę dozę. Esant pusiausvyrinei apykaitai, $C_{\max}$ ir AUC verčių apalutamidui vidurkiai (CV %) atitinkamai buvo 6 µg/ml (28 %) ir 100 µg.h/ml (32 %). Apalutamido koncentracijos kraujo plazmoje paros svyravimai buvo nedideli, santykio tarp didžiausios ir mažiausios vertės vidurkiui sudarant 1,63. Vartojant vaistinį preparatą kartotinai, buvo pastebėtas menamo klirenso padidėjimas (CL/F), tikėtina, kad dėl apalutamido indukcinio poveikio jo paties metabolizmui.

Esant pusiausvyrinei apykaitai, $C_{\max}$ ir AUC verčių pagrindiniam aktyviam metabolitui, N-desmetilapalutamidui, vidurkiai (CV %) atitinkamai buvo 5,9 µg/ml (18 %) ir 124 µg.h/ml (19 %). N-desmetilapalutamidas, esant pusiausvyrinei apykaitai, pasižymi plokščia koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreive, jo santykio tarp didžiausios ir mažiausios vertės vidurkiui sudarant 1,27. N-desmetilapalutamido, vartojant vaistinį preparatą kartotinai, metabolito / pirminio preparato AUC santykio vidurkis (CV %) buvo apie 1,3 (21 %). Atsižvelgiant į sisteminę ekspoziciją, santykinį stiprumą ir farmakokinetines savybes, panašu, kad N-desmetilapalutamidas prisideda prie klinikinio apalutamido poveikio.

Absorbcija

Pavartojus per burną, vidutinis laikas, per kurį pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje ($t_{\max}$), buvo 2 valandos (intervalas: nuo 1 iki 5 valandų). Vidutinis per burną pavartoto preparato absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 100 %, o tai reiškia, kad apalutamido pavartojus per burną jis yra visiškai absorbuojamas.

Apalutamido skyrimas sveikiems asmenims nevalgius arba su maistu, kuriame yra daug riebalų, nesudarė kliniškai reikšmingų $C_{\max}$ ir AUC pokyčių. Vartojant su maistu, laiko, kurio reikia pasiekti $t_{\max}$, mediana pailgėjo maždaug 2 valandomis (žr. 4.2 skyrių).

Apalutamidas nėra jonizuojamas, esant fiziologinei pH terpei, todėl nesitikima, kad rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai (pvz., protonų siurblio inhibitoriai, H_2 -receptorių blokatoriai, antacidiniai vaistiniai preparatai) turėtų įtakos apalutamido tirpumui ir biologiniam prieinamumui.

In vitro apalutamidas ir jo N-desmetilintas metabolitas yra P-gp substratai. Kadangi išgertas apalutamidas visiškai rezorbuojamas, P-gp neapriboja apalutamido absorbcijos, todėl nėra tikimasi, kad P-gp inhibicija arba indukcija turėtų įtakos biologiniam apalutamido prieinamumui.

Pasiskirstymas

Apalutamido menamo pasiskirstymo tūrio vidurkis, esant pusiausvyrinei apykaitai, yra maždaug 276 litrai. Apalutamido pasiskirstymo tūris yra didesnis nei bendro organizme esančio vandens tūris, ir tai rodo, jog vaistinis preparatas masyviai pasiskirsto už kraujagyslių ribų.

Apalutamido ir N-desmetilapalutamido su plazmos baltymais susijungia atitinkamai 96 % ir 95 %. Daugiausia jie susijungia su serumo albuminu, nesant priklausomybės nuo koncentracijos.

Biotransformacija

Išgėrus vienkartinę ^{14}C -žymėtą apalutamido 240 mg dozę, apalutamidas, aktyvusis metabolitas N-desmetilapalutamidas ir neaktyvus karboksilinės rūgšties metabolitas sudarė didžiąją dalį ^{14}C -radioaktyviojo junginio kraujo plazmoje, t. y., atitinkamai sudarė 45 %, 44 % ir 3 % bendrojo ^{14}C -AUC.

Metabolizmas yra pagrindinis apalutamido pašalinimo iš organizmo būdas. Didžiąją dalį vaistinio preparato metabolizuoja CYP2C8 ir CYP3A4 iki N-desmetilapalutamido. Apalutamidą ir N-desmetilapalutamidą karboksilesterazė toliau metabolizuoja iki neaktyvus karboksilinės rūgšties metabolito. Apskaičiuota, kad CYP2C8 ir CYP3A4 poveikis apalutamido metabolizme sudaro 58 % ir 13 % po vienkartinės vaistinio preparato dozės suvartojimo, bet tikėtina, kad fermentų indėlis į metabolizmą keičiasi, kai preparatas pasiekia pusiausvyrinę apykaitą, dėl apalutamido sukeltos CYP3A4 indukcijos, vartojant vaistinį preparatą kartotinėmis dozėmis.

Eliminacija

Apalutamidas, daugiausia metabolitų pavidalu, iš organizmo pašalinamas daugiausia su šlapimu. Suvartojus vienkartinę radioaktyviuoju izotopu žymėtą apalutamido dozę per burną, 89 % radioaktyvumo buvo pašalinta per laikotarpį, trukusį iki 70 dienų po vaistinio preparato pavartojimo: 65 % nustatyta šlapime (1,2 % vaistinio preparato dozės nepakitusio apalutamido pavidalu ir 2,7 % – N-desmetilapalutamido pavidalu); 24 % nustatyta išmatose (1,5 % vaistinio preparato dozės nepakitusio apalutamido pavidalu, 2 % – N-desmetilapalutamido pavidalu).

Menamas per burną vartojamo apalutamido klirensas (CL/F) yra 1,3 l/h po vienkartinės dozės pavartojimo ir padidėja iki 2,0 l/h, esant pusiausvyrinei apykaitai, kai vaistinis preparatas vartojamas vieną kartą per parą. Apalutamido efektyvaus pusinės eliminacijos laikotarpio vidurkis pacientų organizme yra apie 3 dienas, esant pusiausvyrinei apykaitai.

In vitro duomenys rodo, kad apalutamidas ir jo N-desmetilintas metabolitas nėra BCRP, OATP1B1 ar OATP1B3 substratai.

Ypatingosios populiacijos

Sutrikusios inkstų funkcijos, sutrikusios kepenų funkcijos, amžiaus, rasės ir kitų išorinių veiksnių poveikis apalutamido farmakokinetikai yra apibendrintas toliau.

Sutrikusi inkstų funkcija

Specialaus apalutamido tyrimo, esant inkstų funkcijos sutrikimui, neatlikta. Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, naudojant duomenis iš klinikinių tyrimų su tiriamaisiais, kuriems yra kastracijai atsparus prostatos vėžys (KAPV) ir sveikais tiriamaisiais, nebuvo pastebėta reikšmingo sisteminės apalutamido ekspozicijos skirtumo tiriamiesiems, kuriems jau yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFG] 30-89 ml/min./1,73 m²; N = 585), lyginant su tais tiriamaisiais, kuriems pradinė inkstų funkcija buvo normali (aGFG $\geq$ 90 ml/min./1,73 m²; N = 372). Galimas sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo ar terminalinės inkstų ligos stadijos (aGFR $\leq$ 29 ml/min./1,73 m²) poveikis nebuvo nustatytas dėl nepakankamo duomenų kiekio.

Sutrikusi kepenų funkcija

Specialiame tyrime, skirtame nustatyti apalutamido poveikį pacientams su kepenų funkcijos sutrikimu, buvo palyginta sisteminė apalutamido ir N-desmetilapalutamido ekspozicija tiriamųjų, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (N = 8, A klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, vertinimo balais vidurkis = 5,3) arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (N = 8, B klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, vertinimo balais vidurkis = 7,6), bei sveikų kontrolinių asmenų, kurių kepenų funkcija normali, organizme (N = 8). Per burną suvartojus vienkartinę 240 mg apalutamido dozę, apalutamido

AUC ir $C_{\max}$ rodmenų geometrinių vidurkių santykis (GVS) tiriamiesiems, kuriems buvo nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, atitinkamai buvo 95 % ir 102 %, apalutamido AUC ir $C_{\max}$ rodmenų GVS tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, atitinkamai buvo 113 % ir 104 %, palyginus su sveikais kontroliniais asmenimis. Klinikinių ir farmakokinetinių apalutamido duomenų apie pacientus, sergančius sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (C klasės pagal *Child-Pugh*), nėra.

Etninė grupė ir rasė

Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, nėra kliniškai reikšmingų apalutamido farmakokinetikos skirtumų tarp baltųjų rasės (europidų, lotynų amerikiečių ar amerikiečių, kilusių iš Centrinės ar Pietų Amerikos; N = 761), juodaodžių (Afrikos ar Afrikos-Amerikos kilmės; N = 71), azijiečių (ne japonų; N = 58) ir japonų (N = 58).

Amžius

Farmakokinetikos duomenų populiacijoje analizė parodė, kad amžius (intervalas: nuo 18 iki 94 metų) neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos apalutamido farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikus standartinę *in vitro* ir *in vivo* tyrimų seriją, skirtą nustatyti genotoksinį vaistinio preparato poveikį, pavojaus, kurį keltų apalutamidas, nustatyta nebuvo.

Apalutamidas nebuvo kancerogeniškas atliekant 6 mėnesių trukmės tyrimą su transgeninių (Tg.rasH2) pelių patiniais, jiems duodant iki 30 mg/kg per parą dozes, kurios apalutamidui ir N-desmetil apalutamidui atitinkamai 1,2 ir 0,5 karto skiriasi nuo klinikinės ekspozicijos (AUC) vartojant rekomenduojamą klinikinę 240 mg per parą dozę.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo su *Sprague-Dawley* žiurkių patiniais metu apalutamidas buvo skiriamas į virškinimo traktą per zondą 5, 15 ir 50 mg/kg per parą dozėmis (atitinkamai AUC 0,2, 0,7 ir 2,5 karto skiriasi nuo klinikinės ekspozicijos (AUC) pacientams [ekspozicijos žmogui vartojant rekomenduojamą 240 mg dozę]). Neoplazijos, įskaitant padidėjusį sėklidžių Leidigo (*Leydig*) ląstelių adenomos ir karcinomos dažnį, buvo pastebėtos vartojant 5 mg/kg per parą ar didesnes dozes, pieno liaukų adenokarcinoma ir fibroadenoma buvo nustatytos vartojant 15 mg/kg per parą arba 50 mg/kg per parą dozes, o skydliaukės folikulinė ląstelių adenoma – vartojant 50 mg/kg per parą dozę. Šie radiniai buvo laikomi specifiniais žiurkėms ir todėl jų reikšmė žmonėms buvo ribotos reikšmės.

Remiantis kartotinių dozių toksikologijos tyrimų duomenimis, kurie atitinka informaciją apie farmakologinį apalutamido veikimą, tikėtina, kad gydymas apalutamidu sutrikdo vyrų vaisingumą. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai, atlikti su žiurkių ir šunų patiniais, vartojant vaistinį preparatą dozėmis, atitinkančiomis ekspozicijas, panašias į tas, kurios susidaro žmogaus organizme, remiantis AUC, parodė, jog vaistinis preparatas sukėlė reprodukcinės sistemos atrofiją, aspermiją / hipospermiją, reprodukcinės sistemos degeneraciją ir (arba) hiperplaziją arba hipertrofiją.

Poveikio vaisingumui tyrimų metu po 4 vaistinio preparato vartojimo savaitių, jį vartojant dozėmis, atitinkančiomis ekspozicijas, panašias į tas, kurios susidaro žmogaus organizme, remiantis AUC, žiurkių patinams buvo nustatytas spermos koncentracijos ir spermatozoidų judrumo sumažėjimas, kopuliacijų ir vaisingumo dažnio sumažėjimas (patinams poruojantis su vaistinio preparato negavusiomis patelėmis), taip pat nustatytas sumažėjęs antrinių lytinių liaukų ir sėklidės prielipo svoris. Poveikis žiurkių patinams pranyko praėjus 8 savaitėms nuo paskutinės apalutamido dozės pavartojimo.

Preliminaraus toksiškumo embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimo su žiurkėmis metu apalutamidas sukėlė toksinį poveikį vystymuisi, kai buvo duodamas geriamosiomis dozėmis po 25, 50 ar 100 mg/kg per parą organogenezės metu (6–20 gestacijos dienomis). Šios dozės sukėlė atitinkamai maždaug 2, 4 ir 6 kartus didesnę sisteminę ekspoziciją nei ekspozicija žmonėms paros dozei esant 240 mg, vertinant

pagal AUC. Buvo pastebėta, kad patelės, kurioms buvo duodama 100 mg/kg per parą, buvo nevaikingos, dozei esant ≥ 50 mg/kg buvo stebėta embriono ar vaisiaus žūtis (rezorbcija), o dozei esant ≥ 25 mg/kg per parą – sumažėjęs vaisiaus anogenitalinis atstumas ir hipofizės deformacija (apvalesnė forma). Dozei esant ≥ 25 mg/kg per parą tai pat buvo stebėti skeleto pokyčiai (nesukaulėję pirštakauliai, papildomi trumpi krūtinės ir juosmens šonkauliai ir (arba) poliežuvinio kaulo anomalijos) be poveikio vidutiniam vaisiaus svoriui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Kroskarmeliozės natrio druska
Hipromeliozės acetatas-sukcinatas
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė (silikatinta)

Plėvelė

Glicerolio monokaprilatas
Juodasis geležies oksidas (E172)
Polivinilo alkoholis
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Skielyptasis makrogolio ir polivinilo alkoholio kopolimeras

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, su polipropileno (PP) vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 30 plėvelė dengtų tablečių ir 2 g silikagelio sausiklio.

Skaidri PVC-PCTFE plėvelės lizdinė plokštelė su aliuminio išspaudžiama folijos plėvele, užklijuota vaikų sunkiai atidaromame dėkle.

- Kiekvienoje 28 dienų dėžutėje yra 28 plėvelė dengtų tablečių 2 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 14 plėvelė dengtas tabletės.
- Kiekvienoje 30 dienų dėžutėje yra 30 plėvelė dengtų tablečių 3 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 10 plėvelė dengtas tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. sausio 14 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. rugsėjo 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ 60 mg (BUTELIUKAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 60 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg apalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tabletę reikia nuryti visą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Sausiklio negalima nuryti ar išmesti.
Vartoti per burną.



6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą išmesti pagal vietinius reikalavimus.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1342/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Erleada 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ 60 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 60 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 60 mg apalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

120 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tabletę reikia nuryti visą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/18/1342/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ 60 mg (28 dienos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 60 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg apalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

112 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tabletę reikia nuryti visą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.



6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą išmesti pagal vietinius reikalavimus.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1342/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Erleada 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ 60 mg (30 dienų)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 60 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg apalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tabletę reikia nuryti visą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.



6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą išmesti pagal vietinius reikalavimus.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1342/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Erleada 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINIS DĖKLAS 60 mg (28 dienos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 60 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg apalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės dėklo pakuotėje

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tabletę reikia nuryti visą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

(1) Spauskite ir laikykite



(2) Ištraukite



6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą išmesti pagal vietinius reikalavimus.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1342/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Erleada 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINIS DĖKLAS 60 mg (30 dienų)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 60 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg apalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

24 plėvele dengtos tabletės dėklo pakuotėje

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tabletę reikia nuryti visą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

(1) Spauskite ir laikykite



(2) Ištraukite



6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą išmesti pagal vietinius reikalavimus.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1342/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Erleada 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

| |

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

VIDINIS DĖKLAS 60 mg (28 dienos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 60 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Sulenkite, kad uždarytumėte



Atlenkite



Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

VIDINIS DĖKLAS 60 mg (30 dienų)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 60 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Sulenkite, kad uždarytumėte



Atlenkite



Įrašykite savaitės dienas

Pradžios data:

Diena

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 60 mg (12 vnt.) (Lizdinė plokštelė įdėta į vidinį dėklą)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 60 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 60 mg (16 vnt.) (Lizdinė plokštelė įdėta į vidinį dėklą)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 60 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ 240 mg (BUTELIUKAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 240 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 240 mg apalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Viena tabletė per parą
Tabletę reikia nuryti visą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Sausiklio negalima nuryti ar išmesti.
Vartoti per burną.



6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą išmesti pagal vietinius reikalavimus.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1342/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Erleada 240 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ 240 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 240 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 240 mg apalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Viena tabletė per parą
Tabletę reikia nuryti visą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/18/1342/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ 240 mg (28 dienos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 240 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 240 mg apalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Viena tabletė per parą
Tabletę reikia nuryti visą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.



6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą išmesti pagal vietinius reikalavimus.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1342/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Erleada 240 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ 240 mg (30 dienų)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 240 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 240 mg apalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Viena tabletė per parą
Tabletę reikia nuryti visą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.



6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą išmesti pagal vietinius reikalavimus.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1342/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Erleada 240 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINIS DĖKLAS 240 mg (28 dienos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 240 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 240 mg apalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių dėklo pakuotėje

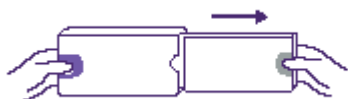
5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Viena tabletė per parą
Tabletę reikia nuryti visą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

(1) Spauskite ir laikykite



(2) Ištraukite



6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą išmesti pagal vietinius reikalavimus.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1342/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Erleada 240 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINIS DĖKLAS 240 mg (30 dienų)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 240 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 240 mg apalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių dėklo pakuotėje

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Viena tabletė per parą
Tabletę reikia nuryti visą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

(1) Spauskite ir laikykite



(2) Ištraukite



6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą išmesti pagal vietinius reikalavimus.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1342/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Erleada 240 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

VIDINIS DĖKLAS 240 mg (28 dienos)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 240 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

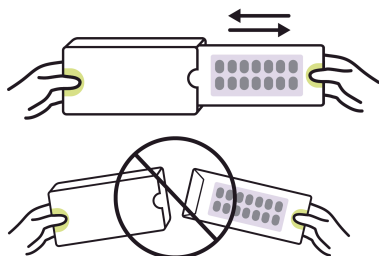
3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA



Pradžios data: ____/____/____

Viena tabletė per parą

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

VIDINIS DĖKLAS 240 mg (30 dienų)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 240 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

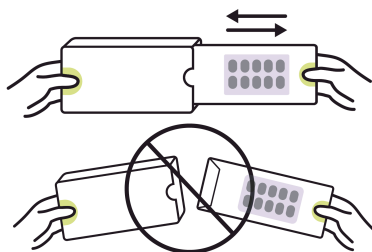
3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA



Pradžios data: ____ / ____ / ____
Viena tabletė per parą

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 240 mg (14 vnt.) (Lizdinė plokštelė įdėta į vidinį dėklą)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 240 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 240 mg (10 vnt.) (Lizdinė plokštelė įdėta į vidinį dėklą)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erleada 240 mg plėvele dengtos tabletės
apalutamidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Erleada 60 mg plėvele dengtos tabletės apalutamidas (*apalutamidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Erleada ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Erleada
3. Kaip vartoti Erleada
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Erleada
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Erleada ir kam jis vartojamas

Kas yra Erleada

Erleada yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos apalutamido.

Kam Erleada vartojamas

Jis vartojamas gydyti suaugusius vyrus, sergančius prostatos vėžiu, kuris:

- metastazavo į kitas kūno vietas ir kuriam vis dar pasireiškia poveikis skiriant gydymą vaistais ar chirurginį gydymą, mažinančiais testosterono kiekį (esant taip vadinamam hormonams jautriam prostatos vėžiui);
- nemetastazavo į kitas kūno vietas ir kuriam neapibūtinama pasireiškia poveikis skiriant gydymą vaistais ar chirurginį gydymą, mažinančiais testosterono kiekį (esant taip vadinamam kastracijai atspariam prostatos vėžiui).

Kaip Erleada veikia

Erleada veikia blokuodamas hormonų, vadinamų androgenais (tokių, kaip testosteronas), aktyvumą. Androgenai gali sukelti vėžio augimą. Blokuodamas androgenų poveikį, apalutamidas stabdo prostatos vėžio ląstelių augimą ir dalijimąsi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Erleada

Erleada vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija apalutamidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate moteris, kuri yra nėščia arba gali pastoti (daugiau informacijos žr. toliau skyriuje „Nėštumas ir kontracepcija“).

Nevartokite šio vaisto, jei bet kuri iš aukščiau išvardytų sąlygų Jums tinka. Jeigu abejojate, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, jeigu:

- Jums kada nors yra buvę priepuolių arba traukulių;

- vartojate bet kokių vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (tokių kaip varfarino, acenokumarolio);
- Jums yra bet kokių širdies ar kraujagyslių būklių, įskaitant širdies ritmo sutrikimus (aritmija);
- Jums kada nors po Erleada ar kitų susijusių vaistų vartojimo buvo atsiradęs išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (vaisto sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais [*DRESS*]) arba sunkus odos išbėrimas ar lupimasis, pūslių susidarymas ir (arba) opos burnoje (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas / toksinė epidermio nekrolizė [*SJS / TEN*]).

Jeigu Jums pasireiškė bet kuri iš anksčiau išvardytų būklių (arba Jūs nesate tikri), prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Griuvimai ir kaulų lūžiai

Pacientams, vartojantiems Erleada, buvo pastebėta pagriuvimo atvejų. Reikia ypač stengtis sumažinti pagriuvimų riziką. Pacientams, vartojantiems šį vaistą, buvo pastebėta kaulų lūžių.

Širdies liga, insultas ar mikroinsultas

Gydymo Erleada metu kai kuriems žmonėms pasireiškė širdies arba dalies galvos smegenų arterijų užsikimšimas, galintis pasibaigti mirtimi.

Jūsų sveikatos priežiūros specialistas stebės, ar šio vaisto gydymo metu Jums nepasireiškia širdies ar galvos smegenų sutrikimų požymių ir simptomų.

Nedelsiant kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą arba vykite į artimiausią skubios pagalbos skyrių, jeigu Jums:

- pasireiškia krūtinės skausmas arba diskomfortas ramybės būsenoje ar užsiimant aktyvia veikla, arba
- dusulys, arba
- Jums pasireiškia bet kurios kūnos dalies raumenų silpnumas ir (arba) paralyžius, arba
- sunkumas kalbėti.

Jeigu vartojate bet kokius vaistus, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu tie vaistai susiję su padidėjusia traukulių, kraujavimo ar širdies sutrikimų rizika.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Buvo gauta pranešimų apie vartojant Erleada pasireiškusias sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (*DRESS*) arba Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą ar toksinę epidermio nekrolizę (*SJS / TEN*). *DRESS* gali pasireikšti išplitusiu išbėrimu, aukšta kūno temperatūra ir padidėjusiais limfmazgiais. *SJS* ar *TEN* iš pradžių gali pasireikšti kaip raudonos taikinį primenančios dėmės ar apvalios dėmės ant liemens, dažnai su pūslėmis viduryje. Taip pat gali atsirasti opų burnoje, gerklėje, nosyje, ant lytinių organų ir akių (raudonos ir patinę akys). Prieš atsirandant šiam sunkiam odos išbėrimui dažnai pasireiškia karščiavimas ir (arba) į gripą panašūs simptomai. Išbėrimas gali blogėti ir gali pradėti luptis oda, prasidėti gyvybei pavojingos komplikacijos, ši būklė gali būti mirtina.

Jei Jums pasireiškia sunkus išbėrimas ar koks nors kitas išvardytas odos simptomas, šio vaisto nebevartokite, susisiekite su gydytoju ar nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos.

Jeigu kuri nors iš aukščiau išvardytų sąlygų Jums tinka (arba nesate tikri), prieš vartodami šį vaistą kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Daugiau informacijos žr. 4 skyriaus pradžioje poskyrį „Sunkus šalutinis poveikis“.

Intersticinė plaučių liga

Pacientams, vartojantiems Erleada, buvo pastebėta intersticinės plaučių ligos (neinfekcinio plaučių uždegimo, galinčio sukelti nuolatinį pažeidimą) atvejų, įskaitant mirtinus atvejus. Intersticinės plaučių ligos simptomai yra kosulys ir dusulys, kartais kartu su karščiavimu, kurie nėra sukelti fizinio

aktyvumo. Jeigu Jums pasireiškė simptomų, kurie gali būti intersticinės plaučių ligos požymiais, nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams.

Jeigu vaikas ar paauglys netyčia pavartojo šio vaisto:

- nedelsiant vykite į ligoninę;
- su savimi pasiimkite šį pakuotės lapelį, kad parodytumėte skubiosios pagalbos gydytojui.

Kiti vaistai ir Erleada

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, nes Erleada gali paveikti kai kurių kitų vaistų veikimą. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali paveikti Erleada veikimą.

Ypatingai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kurie:

- mažina didelę riebalų koncentraciją kraujyje (tokius kaip gemfibrozilis)
- gydo bakterines infekcijas (tokius kaip moksifloksacinas, klaritromicinas)
- gydo grybelines infekcijas (tokius kaip itrakonazolas, ketokonazolas)
- gydo ŽIV infekciją (tokius kaip ritonaviras, efavirenzas, darunaviras)
- gydo nerimą (tokius kaip midazolamas, diazepamas)
- gydo epilepsiją (tokius kaip fenitoinas, valpro rūgštis)
- gydo gastroezofaginio reflukso ligą (būklę, kai skrandyje yra per daug rūgšties) (tokius kaip omeprazolas)
- saugo nuo kraujo krešulių susidarymo (tokius kaip varfarinas, klopidoogrelis, dabigatranas, eteksilatas)
- gydo šienligę ir alergijas (tokius kaip feksofenadinas)
- mažina cholesterolio kiekį (tokius kaip vadinamieji statinai, tokius kaip rozuvastatinas, simvastatinas)
- gydo širdies būklės ar mažina kraujospūdį (tokius kaip digoksinas, felodipinas)
- gydo širdies ritmo sutrikimus (tokius kaip chinidinas, dizopiramidas, amjodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas)
- gydo skydliaukės būklės (tokius kaip levotiroksinas)
- gydo podagrą (tokius kaip kolchicinas)
- mažina gliukozės kiekį kraujyje (tokius kaip repaglinidas)
- gydo vėžį (tokius kaip lapatinibas, metotreksatas)
- gydo priklausomybę nuo opioidų ar vartojami nuo skausmo (tokius kaip metadonas)
- gydo sunkias psichikos ligas (tokius kaip haloperidolis).

Prieš pradėdant vartoti naują vaistą Jums reikia susirašyti vaistų, kuriuos vartojate, pavadinimus ir parodyti šį sąrašą gydytojui arba vaistininkui. Jeigu gydytojas norės Jums skirti bet kokią naują vaistą, pasakykite jam, kad vartojate Erleada. Gali reikėti keisti Erleada arba bet kurio kito vaisto, kurį vartojate, dozę.

Nėštumas ir informacija apie kontracepciją vyrams ir moterims

Informacija moterims

- Erleada negalima vartoti moterims, kurios yra nėščios, gali pastoti ar kurios žindo kūdikį. Šis vaistas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

Informacija vyrams – laikykitės šio patarimo gydymo metu ir dar 3 mėnesius po gydymo nutraukimo

- Jeigu turite lytinių santykių su nėščia moterimi – naudokite prezervatyvą, kad apsaugotumėte negimusį kūdikį.
- Jeigu turite lytinių santykių su moterimi, kuri gali pastoti – naudokite prezervatyvą ir kitą labai veiksmingą kontracepcijos metodą.

Naudokite kontracepciją gydymo metu ir dar 3 mėnesius po gydymo nutraukimo. Jeigu turite bet kokių klausimų apie kontracepciją, pasitarkite su gydytoju.

Šis vaistas gali sumažinti vyrų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra tikėtina, kad Erleada paveiktų Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti bet kokius įrenginius ar mechanizmus.

Vienas iš šio vaisto šalutinių poveikių yra traukuliai. Jeigu Jums yra didelė traukulių pasireiškimo rizika (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“), pasitarkite su gydytoju.

Erleada sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 240 mg dozėje (4 tabletėse) yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Erleada

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojant Erleada, gydytojas taip pat Jums gali skirti kitų vaistų.

Kiek vartoti

Rekomenduojama šio vaisto dozė yra 240 mg (keturios 60 mg tabletės) kartą per parą.

Erleada vartojimas

- Vartokite šį vaistą per burną.
- Šį vaistą galite vartoti su maistu ar tarp valgių.
- Tabletes nurykite nepažeistas, kad suvartotumėte visą dozę. Tablečių negalima smulkinti ar dalyti.

Jeigu negalite nuryti visų tablečių

- Jeigu negalite nuryti visos šio vaisto tabletės, Jūs galite:
 - **Sumaišyti ją su vienu iš toliau išvardytų negazuotų gėrimų ar minkštu maistu: apelsinų sultimis, žaliaja arbata, obuolių tyrė, geriamuoju jogurtu ar papildomai įpylus vandens, kaip nurodyta toliau:**
 - Į puodelį įdėkite visą paskirtą Erleada dozę. Tablečių nesmulkinkite ar nedalykite.
 - Įpilkite apie 20 ml (4 arbatinius šaukštelius) negazuoto vandens ir įsitikinkite, kad tabletės yra apsemtos vandens.
 - Palaukite 2 minutes, kol tabletės suirs ir puodelyje išsiskaidys, tuomet mišinį išmaišykite.
 - Įpilkite 30 ml (6 arbatinius šaukštelius arba 2 valgomuosius šaukštus) vieno iš toliau išvardytų negazuotų gėrimų ar minkšto maisto: apelsinų sulčių, žaliosios arbatos, obuolių tyrės, geriamojo jogurto ar papildomai vandens ir išmaišykite mišinį.
 - Mišinį suvartokite iškart.
 - Praskalaukite puodelį pakankamu kiekiu vandens ir iškart išgerkite, siekiant užtikrinti, kad būtų suvartota visa dozė.
 - Nepalikite vaisto ir maisto mišinio vėlesniam vartojimui.
 - **Naudojant maitinimo zondą:** šį vaistą taip pat galima vartoti per maitinimo zondą. Tikslių nurodymų, kaip teisingai suvartoti tabletes naudojant maitinimo zondą, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.

Ką daryti pavartojus per didelę Erleada dozę?

Jeigu pavartojote daugiau negu turėjote, nutraukite šio vaisto vartojimą ir kreipkitės į gydytoją. Jums gali padidėti šalutinių poveikių pasireiškimo rizika.

Pamiršus pavartoti Erleada

- Jeigu pamiršote pavartoti šį vaistą, įprastą dozę vartokite kuo greičiau tą pačią dieną, kai tik prisiminsite.
- Jeigu šį vaistą pamiršote pavartoti visą dieną – įprastą dozę vartokite kitą dieną.
- Jeigu šį vaistą pamiršote pavartoti ilgiau nei vieną dieną – nedelsiant susisiekite su gydytoju.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Erleada

Nenustokite vartoti šio vaisto prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų simptomų, nutraukite Erleada vartojimą ir nedelsiant kreipkitės medicinos pagalbos:

- išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (vaisto sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais [*DRESS*]);
- raudonos neiškilios, į taikinių panašios ar apvalios dėmės ant liemens, dažnai su pūslėmis viduryje, odos lupimasis, opos burnoje, gerklėje, nosyje, lytinių organų srityje ir akyse. Šie sunkūs odos išbėrimai gali pasireikšti po karščiavimo ir į gripą panašių simptomų (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas, toksinė epidermio nekrolizė).

Nedelsiant praneškite gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį toliau išvardytą šalutinį poveikį – gydytojas gali nutraukti gydymą:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pargriuvimai ar lūžiai (lūžę kaulai). Jeigu Jums yra lūžių rizika, Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas gali Jus atidžiau stebėti.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- širdies liga, insultas ar mikroinsultas. Sveikatos priežiūros specialistas stebės, ar gydymo metu Jums nepasireiškia širdies ar galvos smegenų sutrikimų požymių ir simptomų. Jeigu gydymo Erleada metu Jums pasireiškia krūtinės skausmas arba diskomfortas ramybės būsenoje ar užsiimant aktyvia veikla, arba dusulys, arba Jums pasireiškia bet kurios kūno dalies raumenų silpnumas ir (arba) paralyžius, arba sunkumas kalbėti, nedelsiant kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą arba vykite į artimiausią skubios pagalbos skyrių.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- priepuolis arba traukuliai. Jeigu gydymo metu atsirastų traukulių, sveikatos priežiūros specialistas nutrauks šio vaisto vartojimą;
- neramių kojų sindromas (poreikis judinti kojas, siekiant atsikratyti skausmingų ar neįprastų pojūčių, dažniausiai pasireiškiantis naktį).

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- kosulys ir dusulys, galintys pasireikšti kartu su karščiavimu, pasireiškiantys ne dėl fizinio aktyvumo (plaučių uždegimas, žinomas kaip intersticinė plaučių liga).

Jeigu pastebite bet kurį sunkų anksčiau išvardytą šalutinį poveikį, nedelsiant pasakykite sveikatos priežiūros specialistui.

Šalutiniai poveikiai

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau išvardytą šalutinį poveikį, pasakykite sveikatos priežiūros specialistui.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- didelio nuovargio pojūtis;
- sąnarių skausmas;
- odos išbėrimas;
- sumažėjęs apetitas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- karščio pylimas;
- viduriavimas;
- lūžę kaulai;
- pargriuvimai;
- svorio sumažėjimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- raumenų spazmai;
- niežulys;
- plaukų slinkimas;
- skonio pojūčio pasikeitimas;
- kraujo tyrimai, rodantys didelį cholesterolio kiekį kraujyje;
- kraujo tyrimai, rodantys didelį riebalų, vadinamų trigliceridais, kiekį kraujyje;
- širdies liga;
- insultas ar mikroinsultas, sukeltas prasto dalies smegenų aprūpinimo krauju;
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas, dėl kurio galite jaustis labiau pavargę ir pasunkėti kėlimasis ryte, o kraujo tyrimai taip pat gali rodyti sumažėjusį skydliaukės aktyvumą.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- priepuoliai / traukuliai.

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- širdies veiklos pakitimai EKG (elektrokardiogramoje);
- išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (vaisto sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais [*DRESS*]);
- rausvos neiškilios į taikinį panašios arba apvalios dėmės ant liemens, paprastai su pūslėmis centre, odos lupimasis, opos burnoje, gerklėje, nosyje, lytinių organų srityje ir akyse, prieš kurioms atsirandant gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai. Tai yra sunkūs odos išbėrimai, kurie gali būti pavojingi gyvybei (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);
- odos ar gleivinių išbėrimas (lichenoidinis [*kerpligiškas*] išbėrimas).

Jeigu pastebėjote bet kurį anksčiau išvardytą šalutinį poveikį, pasakykite sveikatos priežiūros specialistui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Erleada

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant talpyklės (lizdinės plokštelės folijos, vidinio dėklo, išorinio dėklo, buteliuko ir kartono dėžutės) po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Erleada sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra apalutamidas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg apalutamido.
- Pagalbinės medžiagos: tabletės šerdyje yra bevandenio koloidinio silicio dioksido, kroskarmeliozės natrio druskos, hipromeliozės acetato-sukcinato, magnio stearato, mikrokristalinės celiuliozės ir silikatintos mikrokristalinės celiuliozės. Tabletės plėvelėje yra juodojo geležies oksido (E172), geltonojo geležies oksido (E172), makrogolio, polivinilo alkoholio (iš dalies hidrolizuoto), talko ir titano dioksido (E171) (žr. 2 skyrių „Erleada sudėtyje yra natrio“).

Erleada išvaizda ir kiekis pakuotėje

Erleada plėvele dengtos tabletės yra gelsvos ir pilkšvai žalios spalvos pailgos formos plėvele dengtos tabletės (17 mm ilgio x 9 mm pločio), su „AR 60“ įspaudu vienoje pusėje.

Tabletės gali būti tiekiamos buteliuke arba dėklo pakuotėje. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Buteliukas

Tabletės yra tiekiamos plastikiniame buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 120 tablečių ir 6 g sausiklio. Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra vienas buteliukas. Laikyti gamintojo pakuotėje. Sausiklio negalima nuryti ar išmesti.

28 dienų kartoninė dėžutė

Kiekvienoje 28 dienų kartoninėje dėžutėje yra 112 plėvele dengtų tablečių 4 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 28 plėvele dengtas tabletės.

30 dienų kartoninė dėžutė

Kiekvienoje 30 dienų kartoninėje dėžutėje yra 120 plėvele dengtų tablečių 5 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 24 plėvele dengtas tabletės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele

Latina 04100, Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Norėdami gauti naujausią pakuotės lapelio versiją nuskenaukite čia ar ant dėžutės esantį QR kodą. Ta pati informacija taip pat pateikiama adresu: <https://epi.jnj>.



Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Erleada 240 mg plėvele dengtos tabletės apalutamidas (*apalutamidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Erleada ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Erleada
3. Kaip vartoti Erleada
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Erleada
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Erleada ir kam jis vartojamas

Kas yra Erleada

Erleada yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos apalutamido.

Kam Erleada vartojamas

Jis vartojamas gydyti suaugusius vyrus, sergančius prostatos vėžiu, kuris:

- metastazavo į kitas kūno vietas ir kuriam vis dar pasireiškia poveikis skiriant gydymą vaistais ar chirurginį gydymą, mažinančiais testosterono kiekį (esant taip vadinamam hormonams jautriam prostatos vėžiui);
- nemetastazavo į kitas kūno vietas ir kuriam neapibūtinama pasireiškia poveikis skiriant gydymą vaistais ar chirurginį gydymą, mažinančiais testosterono kiekį (esant taip vadinamam kastracijai atspariam prostatos vėžiui).

Kaip Erleada veikia

Erleada veikia blokuodamas hormonų, vadinamų androgenais (tokių, kaip testosteronas), aktyvumą. Androgenai gali sukelti vėžio augimą. Blokuodamas androgenų poveikį, apalutamidas stabdo prostatos vėžio ląstelių augimą ir dalijimąsi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Erleada

Erleada vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija apalutamidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate moteris, kuri yra nėščia arba gali pastoti (daugiau informacijos žr. toliau skyriuje „Nėštumas ir kontracepcija“).

Nevartokite šio vaisto, jei bet kuri iš aukščiau išvardytų sąlygų Jums tinka. Jeigu abejojate, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, jeigu:

- Jums kada nors yra buvę priepuolių arba traukulių;

- vartojate bet kokių vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (tokių kaip varfarino, acenokumarolio);
- Jums yra bet kokių širdies ar kraujagyslių būklių, įskaitant širdies ritmo sutrikimus (aritmija);
- Jums kada nors po Erleada ar kitų susijusių vaistų vartojimo buvo atsiradęs išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (vaisto sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais [*DRESS*]) arba sunkus odos išbėrimas ar lupimasis, pūslių susidarymas ir (arba) opos burnoje (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas / toksinė epidermio nekrolizė [*SJS / TEN*]).

Jeigu Jums pasireiškė bet kuri iš anksčiau išvardytų būklių (arba Jūs nesate tikri), prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Griuvimai ir kaulų lūžiai

Pacientams, vartojantiems Erleada, buvo pastebėta pagriuvimo atvejų. Reikia ypač stengtis sumažinti pagriuvimų riziką. Pacientams, vartojantiems šį vaistą, buvo pastebėta kaulų lūžių.

Širdies liga, insultas ar mikroinsultas

Gydymo Erleada metu kai kuriems žmonėms pasireiškė širdies arba dalies galvos smegenų arterijų užsikimšimas, galintis pasibaigti mirtimi.

Jūsų sveikatos priežiūros specialistas stebės, ar šio vaisto gydymo metu Jums nepasireiškia širdies ar galvos smegenų sutrikimų požymių ir simptomų.

Nedelsiant kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą arba vykite į artimiausią skubios pagalbos skyrių, jeigu Jums:

- pasireiškia krūtinės skausmas arba diskomfortas ramybės būsenoje ar užsiimant aktyvia veikla, arba
- dusulys, arba
- Jums pasireiškia bet kurios kūnos dalies raumenų silpnumas ir (arba) paralyžius, arba
- sunkumas kalbėti.

Jeigu vartojate bet kokius vaistus, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu tie vaistai susiję su padidėjusia traukulių, kraujavimo ar širdies sutrikimų rizika.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Buvo gauta pranešimų apie vartojant Erleada pasireiškusias sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant vaisto sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (*DRESS*) arba Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą ar toksinę epidermio nekrolizę (*SJS / TEN*). *DRESS* gali pasireikšti išplitusiu išbėrimu, aukšta kūno temperatūra ir padidėjusiais limfmazgiais. *SJS* ar *TEN* iš pradžių gali pasireikšti kaip raudonos taikinį primenančios dėmės ar apvalios dėmės ant liemens, dažnai su pūslėmis viduryje. Taip pat gali atsirasti opų burnoje, gerklėje, nosyje, ant lytinių organų ir akių (raudonos ir patinę akys). Prieš atsirandant šiam sunkiam odos išbėrimui dažnai pasireiškia karščiavimas ir (arba) į gripą panašūs simptomai. Išbėrimas gali blogėti ir gali pradėti luptis oda, prasidėti gyvybei pavojingos komplikacijos, ši būklė gali būti mirtina.

Jei Jums pasireiškia sunkus išbėrimas ar koks nors kitas išvardytas odos simptomas, šio vaisto nebevartokite, susisiekite su gydytoju ar nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos.

Jeigu kuri nors iš aukščiau išvardytų sąlygų Jums tinka (arba nesate tikri), prieš vartodami šį vaistą kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Daugiau informacijos žr. 4 skyriaus pradžioje poskyrį „Sunkus šalutinis poveikis“.

Intersticinė plaučių liga

Pacientams, vartojantiems Erleada, buvo pastebėta intersticinės plaučių ligos (neinfekcinio plaučių uždegimo, galinčio sukelti nuolatinį pažeidimą) atvejų, įskaitant mirtinus atvejus. Intersticinės plaučių ligos simptomai yra kosulys ir dusulys, kartais kartu su karščiavimu, kurie nėra sukelti fizinio

aktyvumo. Jeigu Jums pasireiškė simptomų, kurie gali būti intersticinės plaučių ligos požymiais, nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams.

Jeigu vaikas ar paauglys netyčia pavartojo šio vaisto:

- nedelsiant vykite į ligoninę;
- su savimi pasiimkite šį pakuotės lapelį, kad parodytumėte skubiosios pagalbos gydytojui.

Kiti vaistai ir Erleada

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, nes Erleada gali paveikti kai kurių kitų vaistų veikimą. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali paveikti Erleada veikimą.

Ypatingai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kurie:

- mažina didelę riebalų koncentraciją kraujyje (tokius kaip gemfibrozilis)
- gydo bakterines infekcijas (tokius kaip moksifloksacinas, klaritromicinas)
- gydo grybelines infekcijas (tokius kaip itrakonazolas, ketokonazolas)
- gydo ŽIV infekciją (tokius kaip ritonaviras, efavirenzas, darunaviras)
- gydo nerimą (tokius kaip midazolamas, diazepamas)
- gydo epilepsiją (tokius kaip fenitoinas, valpro rūgštis)
- gydo gastroezofaginio reflukso ligą (būklę, kai skrandyje yra per daug rūgšties) (tokius kaip omeprazolas)
- saugo nuo kraujo krešulių susidarymo (tokius kaip varfarinas, klopidoogrelis, dabigatranas, eteksilatas)
- gydo šienligę ir alergijas (tokius kaip feksofenadinas)
- mažina cholesterolio kiekį (tokius kaip vadinamieji statinai, tokius kaip rozuvastatinas, simvastatinas)
- gydo širdies būklės ar mažina kraujospūdį (tokius kaip digoksinas, felodipinas)
- gydo širdies ritmo sutrikimus (tokius kaip chinidinas, dizopiramidas, amjodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas)
- gydo skydliaukės būklės (tokius kaip levotiroksinas)
- gydo podagrą (tokius kaip kolchicinas)
- mažina gliukozės kiekį kraujyje (tokius kaip repaglinidas)
- gydo vėžį (tokius kaip lapatinibas, metotreksatas)
- gydo priklausomybę nuo opioidų ar vartojami nuo skausmo (tokius kaip metadonas)
- gydo sunkias psichikos ligas (tokius kaip haloperidolis).

Prieš pradėdant vartoti naują vaistą Jums reikia susirašyti vaistų, kuriuos vartojate, pavadinimus ir parodyti šį sąrašą gydytojui arba vaistininkui. Jeigu gydytojas norės Jums skirti bet kokią naują vaistą, pasakykite jam, kad vartojate Erleada. Gali reikėti keisti Erleada arba bet kurio kito vaisto, kurį vartojate, dozę.

Nėštumas ir informacija apie kontracepciją vyrams ir moterims

Informacija moterims

- Erleada negalima vartoti moterims, kurios yra nėščios, gali pastoti ar kurios žindo kūdikį. Šis vaistas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

Informacija vyrams – laikykitės šio patarimo gydymo metu ir dar 3 mėnesius po gydymo nutraukimo

- Jeigu turite lytinių santykių su nėščia moterimi – naudokite prezervatyvą, kad apsaugotumėte negimusį kūdikį.
- Jeigu turite lytinių santykių su moterimi, kuri gali pastoti – naudokite prezervatyvą ir kitą labai veiksmingą kontracepcijos metodą.

Naudokite kontracepciją gydymo metu ir dar 3 mėnesius po gydymo nutraukimo. Jeigu turite bet kokių klausimų apie kontracepciją, pasitarkite su gydytoju.

Šis vaistas gali sumažinti vyrų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra tikėtina, kad Erleada paveiktų Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti bet kokius įrenginius ar mechanizmus.

Vienas iš šio vaisto šalutinių poveikių yra traukuliai. Jeigu Jums yra didelė traukulių pasireiškimo rizika (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“), pasitarkite su gydytoju.

Erleada sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 240 mg dozėje (1 tabletėje) yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Erleada

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojant Erleada, gydytojas taip pat Jums gali skirti kitų vaistų.

Kiek vartoti

Rekomenduojama šio vaisto dozė yra 240 mg (viena tabletė) kartą per parą.

Erleada vartojimas

- Vartokite šį vaistą per burną.
- Šį vaistą galite vartoti su maistu ar tarp valgių.
- Tabletetę nurykite nepažeistą, kad suvartotumėte visą dozę. Tablečių negalima smulkinti ar dalyti.

Jeigu negalite nuryti visos tabletės

- Jeigu negalite nuryti visos tabletės, Jūs galite:
 - **Sumaišyti su vienu iš toliau išvardytų negazuotų gėrimų ar minkštu maistu: apelsinų sultimis, žaliaja arbata, obuolių tyrė, geriamuoju jogurtu ar papildomai įpilant vandens, kaip nurodyta toliau:**
 - Į puodelį įdėkite visą tabletetę. Tabletetę nesmulkinkite ar nedalykite.
 - Įpilkite apie 10 ml (2 arbatinius šaukštelius) negazuoto vandens ir įsitikinkite, kad visa tabletė yra apsemta vandens.
 - Palaukite 2 minutes, kol tabletė suirs ir puodelyje išsiskaidys, tuomet mišinį išmaišykite.
 - Įpilkite 30 ml (6 arbatinius šaukštelius arba 2 valgomuosius šaukštus) vieno iš toliau išvardytų negazuotų gėrimų ar minkšto maisto: apelsinų sulčių, žaliosios arbatos, obuolių tyrės, geriamojo jogurto ar papildomai vandens ir išmaišykite mišinį.
 - Mišinį suvartokite iškart.
 - Praskalaukite puodelį pakankamu kiekiu vandens ir iškart išgerkite, siekiant užtikrinti, kad būtų suvartota visa dozė.
 - Nepalikite vaisto ir maisto mišinio vėlesniam vartojimui.
 - **Naudojant maitinimo zondą:** šį vaistą taip pat galima vartoti per maitinimo zondą. Tikslių nurodymų, kaip teisingai suvartoti tabletetę, naudojant maitinimo zondą, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.

Ką daryti pavartojus per didelę Erleada dozę?

Jeigu pavartojote daugiau negu turėjote, nutraukite šio vaisto vartojimą ir kreipkitės į gydytoją. Jums gali padidėti šalutinių poveikių pasireiškimo rizika.

Pamiršus pavartoti Erleada

- Jeigu pamiršote pavartoti šį vaistą, įprastą dozę vartokite kuo greičiau tą pačią dieną, kai tik prisiminsite.
- Jeigu šį vaistą pamiršote pavartoti visą dieną – įprastą dozę vartokite kitą dieną.
- Jeigu šį vaistą pamiršote pavartoti ilgiau nei vieną dieną – nedelsiant susisieki su gydytoju.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Erleada

Nenustokite vartoti šio vaisto prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų simptomų, nutraukite Erleada vartojimą ir nedelsiant kreipkitės medicinos pagalbos:

- išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (vaisto sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais [*DRESS*]);
- raudonos neiškilios, į taikinių panašios ar apvalios dėmės ant liemens, dažnai su pūslėmis viduryje, odos lupimasis, opos burnoje, gerklėje, nosyje, lytinių organų srityje ir akyse. Šie sunkūs odos išbėrimai gali pasireikšti po karščiavimo ir į gripą panašių simptomų (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas, toksinė epidermio nekrolizė).

Nedelsiant praneškite gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį toliau išvardytą šalutinį poveikį – gydytojas gali nutraukti gydymą:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pargriuvimai ar lūžiai (lūžę kaulai). Jeigu Jums yra lūžių rizika, Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas gali Jus atidžiau stebėti.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- širdies liga, insultas ar mikroinsultas. Sveikatos priežiūros specialistas stebės, ar gydymo metu Jums nepasireiškia širdies ar galvos smegenų sutrikimų požymių ir simptomų. Jeigu gydymo Erleada metu Jums pasireiškia krūtinės skausmas arba diskomfortas ramybės būsenoje ar užsiimant aktyvia veikla, arba dusulys, arba Jums pasireiškia bet kurios kūno dalies raumenų silpnumas ir (arba) paralyžius, arba sunkumas kalbėti, nedelsiant kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą arba vykite į artimiausią skubios pagalbos skyrių.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- priepuolis arba traukuliai. Jeigu gydymo metu atsirastų traukulių, sveikatos priežiūros specialistas nutrauks šio vaisto vartojimą;
- neramių kojų sindromas (poreikis judinti kojas, siekiant atsikratyti skausmingų ar neįprastų pojūčių, dažniausiai pasireiškiantis naktį).

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- kosulys ir dusulys, galintys pasireikšti kartu su karščiavimu, pasireiškiantys ne dėl fizinio aktyvumo (plaučių uždegimas, žinomas kaip intersticinė plaučių liga).

Jeigu pastebite bet kurį sunkų ankščiau išvardytą šalutinį poveikį, nedelsiant pasakykite sveikatos priežiūros specialistui.

Šalutiniai poveikiai

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau išvardytą šalutinį poveikį, pasakykite sveikatos priežiūros specialistui.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- didelio nuovargio pojūtis;
- sąnarių skausmas;
- odos išbėrimas;
- sumažėjęs apetitas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- karščio pylimas;
- viduriavimas;
- lūžę kaulai;
- pargriuvimai;
- svorio sumažėjimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- raumenų spazmai;
- niežulys;
- plaukų slinkimas;
- skonio pojūčio pasikeitimas;
- kraujo tyrimai, rodantys didelį cholesterolio kiekį kraujyje;
- kraujo tyrimai, rodantys didelį riebalų, vadinamų trigliceridais, kiekį kraujyje;
- širdies liga;
- insultas ar mikroinsultas, sukeltas prasto dalies smegenų aprūpinimo krauju;
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas, dėl kurio galite jaustis labiau pavargę ir pasunkėti kėlimasis ryte, o kraujo tyrimai taip pat gali rodyti sumažėjusį skydliaukės aktyvumą.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- priepuoliai / traukuliai.

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- širdies veiklos pakitimai EKG (elektrokardiogramoje);
- išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (vaisto sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais [*DRESS*]);
- rausvos neiškilios į taikinį panašios arba apvalios dėmės ant liemens, paprastai su pūslėmis centre, odos lupimasis, opos burnoje, gerklėje, nosyje, lytinių organų srityje ir akyse, prieš kurioms atsirandant gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai. Tai yra sunkūs odos išbėrimai, kurie gali būti pavojingi gyvybei (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);
- odos ar gleivinių membranų išbėrimas (lichenoidinis [kerpligiškas] išbėrimas).

Jeigu pastebėjote bet kurį ankščiau išvardytą šalutinį poveikį, pasakykite sveikatos priežiūros specialistui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Erleada

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant talpyklės (lizdinės plokštelės folijos, vidinio dėklo, išorinio dėklo, buteliuko ir kartono dėžutės) po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Erleada sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra apalutamidas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 240 mg apalutamido.
- Pagalbinės medžiagos: tabletės šerdyje yra bevandenio koloidinio silicio dioksido, kroskarmeliozės natrio druskos, hipromeliozės acetato-sukcinato, magnio stearato ir silikatintos mikrokristalinės celiuliozės. Tabletės plėvelėje yra glicerolio monokaprilato, juodojo geležies oksido (E172), polivinilo alkoholio, talko, titano dioksido (E171) ir skiepytojo makrogolio ir polivinilo alkoholio kopolimero (žr. 2 skyrių „Erleada sudėtyje yra natrio“).

Erleada išvaizda ir kiekis pakuotėje

Erleada plėvele dengtos tabletės yra nuo melsvai pilkos iki pilkos spalvos, ovalo formos plėvele dengtos tabletės (21 mm ilgio x 10 mm pločio), su „E240“ įspaudu vienoje pusėje.

Tabletės gali būti tiekiamos buteliuke arba dėklo pakuotėje. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Buteliukas

Tabletės yra tiekiamos plastikiniame buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 30 tablečių ir 2 g sausiklio. Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra vienas buteliukas. Laikyti gamintojo pakuotėje. Sausiklio negalima nuryti ar išmesti.

28 dienų kartoninė dėžutė

Kiekvienoje 28 dienų kartoninėje dėžutėje yra 28 plėvele dengtos tabletės 2 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 14 plėvele dengtų tablečių.

30 dienų kartoninė dėžutė

Kiekvienoje 30 dienų kartoninėje dėžutėje yra 30 plėvele dengtų tablečių 3 kartoniniuose dėkluose, kurių kiekviename yra po 10 plėvele dengtų tablečių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Norėdami gauti naujausią pakuotės lapelio versiją nuskenaukite čia ar ant dėžutės esantį QR kodą. Ta pati informacija taip pat pateikiama adresu: <https://epi.jnj>.



IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą apalutamido periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgiant į duomenis apie lichenoidinį (kerpligišką) išbėrimą, gautus iš spontaninių pranešimų ir mokslinės literatūros, įskaitant kai kuriuos glaudžiai laiko prasme susijusius ir pasikartojusius atnaujinus vaistinio preparato vartojimą atvejus, *PRAC* mano, kad yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp apalutamido ir lichenoidinio (kerpligiško) išbėrimo galimybė. *PRAC* nusprendė, kad atitinkamai turi būti atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra apalutamido, informaciniai dokumentai.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl apalutamido, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra apalutamido, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.