

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 60 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 60 mg apalutamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Mierne žltkavé až sivozelené oválne, filmom obalené tablety (17 mm dlhé x 9 mm široké) s vyrazeným označením „AR 60“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Erleada je indikovaná:

- dospelým mužom na liečbu nemetastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer), u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia (pozri časť 5.1).
- dospelým mužom na liečbu metastatického, hormonálne citlivého karcinómu prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénnou deprivačnou liečbou (ADT, z angl. androgen deprivation therapy) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba apalutamidom sa má začať a vykonávať pod dohľadom špecializovaného lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny prostaty.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 240 mg (štyri 60 mg tablety) ako jednorazová perorálna denná dávka.

U pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, má počas liečby pokračovať lieková kastrácia analógom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRHa).

Ak dôjde k vynechaniu dávky, dávka sa má podať čo najskôr v ten istý deň s návratom k normálnemu rozvrhu užívania nasledujúci deň. Nemajú sa užívať tablety navyše, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Ak sa u pacienta vyvinie toxicita ≥ 3 . stupňa alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia, dávkovanie sa má pozastaviť a liečba sa nemá opätovne začať, kým príznaky toxicity nedosiahnu ≤ 1 . stupeň alebo východiskový stupeň, potom sa má pokračovať v rovnakej alebo zníženej dávke (180 mg alebo 120 mg), ak je to opodstatnené. Najčastejšie nežiaduce reakcie nájdete v časti 4.8.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pretože apalutamid nebol skúmaný v tejto populácii pacientov (pozri časť 5.2). Ak sa začne liečba, u pacientov sa má sledovať výskyt nežiaducich reakcií uvedených v časti 4.8 a dávka znížiť podľa časti 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky.

Erleada sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, pretože pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje a apalutamid sa primárne eliminuje pečeňou (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie apalutamidu sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa majú prehltnúť celé, aby sa zabezpečilo, že sa užije celá stanovená dávka. Tablety sa nemajú drviť ani deliť. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Záchvat

Erleada sa neodporúča u pacientov s anamnézou záchvatov alebo iných predispozičných faktorov, vrátane ale nielen existujúceho poškodenia mozgu, nedávnej mozgovej príhody (do jedného roka), primárnych mozgových nádorov alebo mozgových metastáz. Ak sa počas liečby Erleadou vyskytne záchvat, liečba sa má natrvalo prerušiť. Riziko záchvatu môže byť zvýšené u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré znižujú prahovú hodnotu záchvatov.

V dvoch randomizovaných štúdiách (SPARTAN a TITAN) sa záchvat vyskytol u 0,6 % pacientov užívajúcich apalutamid a u 0,2 % pacientov liečených placebom. Z účasti na týchto štúdiách boli vylúčení pacienti s anamnézou záchvatov alebo s predispozičnými faktormi pre záchvaty.

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s opätovným podávaním Erleady pacientom, u ktorých sa vyskytol záchvat.

Pády a zlomeniny

U pacientov užívajúcich apalutamid sa vyskytli pády a zlomeniny (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť posúdení z hľadiska rizika zlomenín a pádov pred začatím liečby Erleadou a majú byť naďalej

sledovaní; majú sa liečiť podľa stanovených liečebných postupov a má sa zväžiť použitie liekov cielených na zachovanie kostí.

Ischemická choroba srdca a ischemické cerebrovaskulárne poruchy

U pacientov liečených apalutamidom sa vyskytla ischemická choroba srdca a ischemické cerebrovaskulárne poruchy vrátane udalostí vedúcich k smrti (pozri časť 4.8). Väčšina pacientov mala rizikové faktory spojené s chorobou srdca/ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky ischemickej choroby srdca a ischemického cerebrovaskulárneho ochorenia. Manažment rizikových faktorov, ako je hypertenzia, diabetes alebo dyslipidémia sa má optimalizovať podľa štandardu starostlivosti.

Súbežné užívanie s inými liekmi

Apalutamid je silný induktor enzýmov a môže viesť k strate účinnosti mnohých bežne používaných liekov (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby apalutamidom sa má preto vykonať kontrola súbežne podávaných liekov. Súbežnému používaniu apalutamidu a liekov, ktoré sú citlivými substrátmi mnohých metabolizujúcich enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5), sa má vo všeobecnosti vyhnúť, ak má ich terapeutický účinok veľký význam pre pacienta a ak nie je možné ľahko vykonať úpravy dávky na základe monitorovania účinnosti alebo plazmatických koncentrácií.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu apalutamidu s warfarínom a antikoagulantami kumarínového typu. Ak sa Erleada podáva súbežne s antikoagulantami metabolizovanými CYP2C9 (ako je warfarín alebo acenokumarol), má sa vykonať dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) (pozri časť 4.5).

Nedávne kardiovaskulárne ochorenie

Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením za posledných 6 mesiacov vrátane závažnej/nestabilnej angíny pectoris, infarktu myokardu, symptomatického kongestívneho zlyhania srdca, arteriálnych alebo venózných tromboembolických príhod (napr. pľúcna embólia, cerebrovaskulárna príhoda vrátane prechodných ischemických záchvatov) alebo klinicky významných ventrikulárnych arytmií boli vylúčení z klinických štúdií. Z toho dôvodu nebola bezpečnosť apalutamidu u týchto pacientov preukázaná. Ak je predpísaná Erleada, pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením majú byť sledovaní z hľadiska rizikových faktorov, ako je hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia alebo iné kardiometabolické poruchy (pozri časť 4.8). Pokiaľ je to potrebné, po začatí liečby Erleadou majú byť pacienti liečení podľa stanovených liečebných postupov.

Androgénna deprivácia môže predlžovať QT interval

U pacientov s anamnézou alebo s rizikovými faktormi predĺženia QT a u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5), majú lekári zväžiť pomer prínosu a rizika vrátane potenciálneho rizika *Torsade de pointes* pred začatím liečby Erleadou.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs, severe cutaneous adverse reactions)

Po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s liečbou Erleadou pozorované hlásenia SCARs vrátane liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) a Stevensov-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy (SJS/TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch svedčiacich o DRESS alebo SJS/TEN. Ak sa tieto príznaky spozorujú, liečba Erleadou sa má okamžite ukončiť a pacienti majú vyhľadať okamžitú lekársku pomoc.

Liečba Erleadou sa nesmie znovu začať u pacientov, u ktorých sa vyskytli DRESS alebo SJS/TEN kedykoľvek počas liečby Erleadou a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Intersticiálne ochorenie pľúc (ILD, Interstitial Lung Disease)

U pacientov boli v súvislosti s liečbou apalutamidom pozorované hlásenia ILD vrátane fatálnych prípadov. V prípade akútneho nástupu a/alebo nevysvetliteľného zhoršenia pľúcnych príznakov sa má liečba apalutamidom prerušiť až do ďalšieho vyšetrenia týchto príznakov. V prípade diagnostikovania ILD sa má liečba apalutamidom ukončiť a podľa potreby sa má začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 240 mg dávke (4 tablety), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Eliminácia apalutamidu a tvorba jeho aktívneho metabolitu, N-demetyl apalutamidu, je sprostredkovaná tak CYP2C8, ako aj CYP3A4 v podobnom rozsahu v rovnovážnom stave. Neočakávajú sa klinicky významné zmeny ich celkovej expozície v dôsledku liekovej interakcie s inhibítormi alebo induktormi CYP2C8 alebo CYP3A4. Apalutamid je induktorom enzýmov a transportérov a môže viesť k zvýšeniu eliminácie mnohých bežne používaných liekov.

Možný účinok iných liekov na expozíciu apalutamidu

Lieky, ktoré inhibujú CYP2C8

CYP2C8 zohráva úlohu pri eliminácii apalutamidu a pri tvorbe jeho aktívneho metabolitu. V štúdií liekových interakcií sa hodnota C_{max} apalutamidu znížila o 21 %, zatiaľ čo hodnota AUC sa zvýšila o 68 % po súbežnom podaní jednorazovej dávky apalutamidu 240 mg a gemfibrozilu (silný inhibítor CYP2C8). Pre aktívne zložky (súčet apalutamidu a aktívneho metabolitu s upravenou silou) hodnota C_{max} klesla o 21 %, zatiaľ čo AUC sa zvýšila o 45 %. Pri súbežnom podávaní Erleady so silným inhibítorom CYP2C8 (napr. gemfibrozil, klopidogrel) nie je potrebná úprava úvodnej dávky, má sa však zvážiť zníženie dávky Erleady na základe znášateľnosti (pozri časť 4.2). Neočakáva sa, že mierne alebo stredne silné inhibítory CYP2C8 ovplyvnia expozíciu apalutamidu.

Lieky, ktoré inhibujú CYP3A4

CYP3A4 zohráva úlohu pri eliminácii apalutamidu a pri tvorbe jeho aktívneho metabolitu. V štúdií liekových interakcií sa hodnota C_{max} apalutamidu znížila o 22 %, zatiaľ čo hodnota AUC bola podobná po súbežnom podaní jednorazovej dávky Erleady 240 mg a itraconazolu (silný inhibítor CYP3A4). Pre aktívne zložky (súčet apalutamidu a aktívneho metabolitu s upravenou silou) hodnota C_{max} klesla o 22 %, zatiaľ čo AUC bola opäť podobná. Pri súbežnom podávaní Erleady so silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ketokonazol, ritonavir, klaritromycín) nie je potrebná úprava úvodnej dávky, má sa však zvážiť zníženie dávky Erleady na základe znášateľnosti (pozri časť 4.2). Neočakáva sa, že mierne alebo stredne silné inhibítory CYP3A4 ovplyvnia expozíciu apalutamidu.

Lieky, ktoré indukujú CYP3A4 alebo CYP2C8

Účinky induktorov CYP3A4 alebo CYP2C8 na farmakokinetiku apalutamidu neboli hodnotené *in vivo*. Na základe výsledkov štúdie liekových interakcií so silným inhibítorom CYP3A4 alebo silným inhibítorom CYP2C8 sa nepredpokladá, že induktory CYP3A4 alebo CYP2C8 majú klinicky významné vplyvy na farmakokinetiku apalutamidu a aktívnych zložiek, preto nie je potrebná úprava dávky, keď sa Erleada podáva súbežne s induktormi CYP3A4 alebo CYP2C8.

Možný účinok apalutamidu na expozíciu iných liekov

Apalutamid je silný induktor enzýmov a zvyšuje syntézu mnohých enzýmov a transportérov; preto sa očakáva interakcia s mnohými bežnými liekmi, ktoré sú substrátmi enzýmov alebo transportérov. Zníženie plazmatických koncentrácií môže byť podstatné a môže viesť k strate alebo zníženiu klinického účinku. Existuje aj riziko zvýšenej tvorby aktívnych metabolitov.

Enzýmy metabolizujúce lieky

Štúdie *in vitro* ukázali, že apalutamid a N-demetyl apalutamid sú stredne silnými až silnými induktormi CYP3A4 a CYP2B6, miernymi inhibítormi CYP2B6 a CYP2C8 a slabými inhibítormi CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Apalutamid a N-demetyl apalutamid neovplyvňujú CYP1A2 a CYP2D6 v terapeuticky relevantných koncentráciách. Účinok apalutamidu na substráty CYP2B6 nebol hodnotený *in vivo* a čistý účinok nie je v súčasnosti známy. Keď sa s Erleadou podávajú substráty CYP2B6 (napr. efavirenz), má sa sledovať nežiaduca reakcia a vyhodnocovať strata účinnosti substrátu, a môže byť potrebná úprava dávky substrátu na udržanie optimálnych plazmatických koncentrácií.

U ľudí je apalutamid silným induktorom CYP3A4 a CYP2C19 a slabým induktorom CYP2C9. V štúdiu liekových interakcií s použitím koktailového prístupu súbežné podávanie apalutamidu s jednorazovými perorálnymi dávkami citlivých substrátov CYP viedlo k 92 % zníženiu hodnoty AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 85 % zníženiu hodnoty AUC omeprazolu (substrát CYP2C19), a 46 % zníženiu hodnoty AUC S-warfarínu (substrát CYP2C9). Apalutamid nespôsobil klinicky významné zmeny v expozícii substrátu CYP2C8. Súbežné užívanie Erleady s liekmi, ktoré sú primárne metabolizované CYP3A4 (napr. darunavir, felodipín, midazolam, simvastatín), CYP2C19 (napr. diazepam, omeprazol) alebo CYP2C9 (napr. warfarín, fenytoín), môže viesť k nižšej expozícii týmto liekom. Ak je to možné, odporúča sa nahradiť tieto lieky alebo sa má vyhodnotiť strata účinnosti, ak sa v podávaní lieku pokračuje. Ak sa podáva s warfarínom, počas liečby Erleadou sa má monitorovať INR.

Indukcia CYP3A4 apalutamidom naznačuje, že UDP-glukuronyltransferáza (UGT) môže byť tiež indukovaná aktiváciou nukleárneho pregnanového X receptora (PXR). Súbežné podávanie Erleady s liekmi, ktoré sú substrátmi UGT (napr. levotyroxín, kyselina valproová), môže viesť k nižšej expozícii týmto liekom. Keď sa s Erleadou podávajú substráty UGT, má sa vyhodnotiť strata účinnosti substrátu a môže byť nutná úprava dávky substrátu na udržanie optimálnych plazmatických koncentrácií.

Transportéry liekov

Klinicky sa zistilo, že apalutamid je slabým induktorom P-glykoproteínu (P-gp), proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) a polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1). V štúdiu liekových interakcií s použitím koktailového prístupu sa ukázalo, že súbežné podávanie apalutamidu s jednorazovými perorálnymi dávkami citlivých substrátov transportérov viedlo k 30 % zníženiu hodnoty AUC fexofenadínu (substrát P-gp) a 41 % zníženiu hodnoty AUC rosuvastatínu (substrát BCRP/OATP1B1), ale nemalo žiadny vplyv na hodnotu C_{max} . Súbežné užívanie Erleady s liekmi, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. kolchicín, dabigatran etexilát, digoxín), BCRP alebo OATP1B1 (napr. lapatinib, metotrexát, rosuvastatín, repaglinid), môže viesť k nižšej expozícii týchto liekov. Keď sa s Erleadou podávajú substráty P-gp, BCRP alebo OATP1B1, má sa vyhodnotiť strata účinnosti substrátu a môže byť nutná úprava dávky substrátu na udržanie optimálnych plazmatických koncentrácií.

Na základe údajov *in vitro* sa nedá vylúčiť inhibícia transportéra organických kationov 2 (OCT2), transportéra organických kationov 3 (OAT3) a proteínov extrudujúcich viaceré lieky a toxíny (MATE) apalutamidom a jeho N-demetylovým metabolitom. *In vitro* neboli pozorované žiadne inhibície transportéra organických aniónov 1 (OAT1).

Analóg GnRH

U pacientov s mHSPC, ktorí dostávali leuprolidacetát (analóg GnRH), nemalo súbežné podávanie apalutamidu žiadny zjavný vplyv na expozíciu leuprolidu v rovnovážnom stave.

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Vzhľadom na to, že androgénna depriváčna terapia môže predlžovať QT interval, súbežné podávanie Erleady s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, alebo s liekmi schopnými vyvolať Torsade de pointes, ako sú antiarytmiká triedy IA (napríklad chinidín, disopyramid) alebo triedy III (napríklad amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacín, antipsychotiká (napr. haloperidol) atď., má byť starostlivo zvážené (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Nie je známe, či apalutamid alebo jeho metabolity sú prítomné v ejakuláte. Erleada môže byť škodlivá pre vyvíjajúci sa plod. Pacienti, ktorí sexuálne žijú so ženami vo fertilnom veku, majú používať kondóm spolu s ďalšou vysoko účinnou antikoncepciou počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke Erleady.

Gravidita

Erleada je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť (pozri časť 4.3). Na základe reprodukčnej štúdie na zvieratách a svojho mechanizmu účinku môže Erleada spôsobiť poškodenie plodu a zánik gravidity, keď sa podáva tehotnej žene. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní Erleady u tehotných žien.

Dojčenie

Nie je známe, či sa apalutamid alebo metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Erleada sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Na základe štúdií na zvieratách môže Erleada znížiť plodnosť mužov s reprodukčným potenciálom (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Erleada nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov užívajúcich Erleadu boli však zaznamenané záchvaty. Pacienti majú byť informovaní o tomto riziku v súvislosti s vedením vozidiel alebo s obsluhou strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú únava (26 %), kožná vyrážka (26 % akýkoľvek stupeň a 6 % 3. alebo 4. stupeň), hypertenzia (22 %), návaly horúčavy (18 %), artralgia (17 %), hnačka (16 %), pády (13 %) a úbytok hmotnosti (13 %). Ďalšie dôležité nežiaduce reakcie zahŕňajú zlomeniny (11 %) a hypotyreózu (8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií a/alebo po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia a frekvencia výskytu
Poruchy endokrinného systému	časté: hypotyreóza ^a
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté: zníženie chuti do jedla časté: hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia
Poruchy nervového systému	časté: dysgeúzia, ischemické cerebróvaskulárne poruchy ^b menej časté: záchvat ^c (pozri časť 4.4), syndróm nepokojných nôh
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté: ischemická choroba srdca ^d neznáme: predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	veľmi časté: návaly horúčavy, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme: intersticiálne ochorenie pľúc ^f
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté: hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté: kožná vyrážka ^e časté: svrbenie, alopecia neznáme: lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ^f , Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN) ^f

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté: zlomenina ^g , artralgia časté: svalové kŕče
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté: únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté: úbytok hmotnosti
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	veľmi časté: pád

- ^a Zahŕňa hypotyreózu, zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, zníženie hladiny tyroxínu, autoimunitnú tyroiditídu, zníženie hladiny voľného tyroxínu, zníženie trijódtýronínu
- ^b Zahŕňa tranzitný ischemický atak, cerebrovaskulárnu príhodu, cerebrovaskulárnu poruchu, ischemickú cievnu mozgovú príhodu, karotickú artériosklerózu, stenózu karotickej artérie, hemiparézu, lakunárny infarkt, lakunárnu mozgovú príhodu, trombotický mozgový infarkt, vaskulárnu encefalopatiu, cerebelárny infarkt, mozgový infarkt a mozgovú ischémiu.
- ^c Zahŕňa hryzenie do jazyka
- ^d Zahŕňa angínu pectoris, nestabilnú angínu, infarkt myokardu, akútny infarkt myokardu, oklúziu koronárnej artérie, stenózu koronárnej artérie, akútny koronárny syndróm, artériosklerózu koronárnych artérií, abnormálne výsledky srdcového záťažového testu, zvýšenú hladinu troponínu, ischémiu myokardu
- ^e Pozri časť „Kožná vyrážka“ v časti „Opis vybraných nežiaducich reakcií“
- ^f Pozri časť 4.4
- ^g Zahŕňa zlomeninu rebier, zlomeninu bedrových stavcov, kompresnú zlomeninu chrbtice, zlomeninu chrbtice, zlomeninu chodidla, zlomeninu bedrového kĺbu, zlomeninu humeru, zlomeninu hrudníkových stavcov, zlomeninu hornej končatiny, zlomeninu krížovej kosti, zlomeninu ruky, zlomeninu lonovej kosti, zlomeninu acetabula, zlomeninu členku, kompresnú zlomeninu, zlomeninu rebrových chrupaviek, zlomeninu tvárových kostí, zlomeninu dolných končatín, osteoporotickú zlomeninu, zlomeninu zápästia, zlomeninu avulzie, zlomeninu fibuly, zlomeninu kostrče, zlomeninu panvy, zlomeninu rádia, zlomeninu sterna, únavovú zlomeninu, traumatickú zlomeninu, zlomeninu krčných stavcov, zlomeninu krčka stehrovej kosti, zlomeninu tíbie. Pozri nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Kožná vyrážka

Kožná vyrážka spojená s apalutamidom bola najčastejšie opísaná ako makulárna alebo makulopapulárna. Kožná vyrážka zahŕňala vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, žihľavku, svrbiacu vyrážku, makulárnu vyrážku, konjunktivitídu, multiformný erytém, papulárnu vyrážku, exfoliáciu kože, vyrážku na genitáliách, erytematóznu vyrážku, stomatitídu, liekovú erupciu, ulceráciu v ústach, pustulárnu vyrážku, pľuzgier, papulu, pemfigoid, kožnú eróziu, dermatitídu a pľuzgierovitú vyrážku. Nežiaduce reakcie v podobe kožnej vyrážky boli hlásené u 26 % pacientov liečených apalutamidom. Pri liečbe apalutamidom boli kožné vyrážky 3. stupňa (definované ako pokrytie > 30 % plochy povrchu tela [BSA]) hlásené u 6 % pacientov.

Medián počtu dní do nástupu kožnej vyrážky bol 83 dní. U 78 percent pacientov bol problém s vyrážkou vyriešený s mediánom 78 dní do vyriešenia. Používané lieky zahŕňali lokálne kortikosteroidy, perorálne antihistaminiká a 19 % pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy. U pacientov s kožnou vyrážkou došlo k prerušeniu podávania u 28 % pacientov a k zníženiu dávky u 14 % pacientov (pozri časť 4.2). Kožná vyrážka sa opakovane vyskytla u 59 % pacientov, ktorí mali prerušenie dávky. Kožná vyrážka viedla k ukončeniu liečby apalutamidom u 7 % pacientov, u ktorých sa vyskytla kožná vyrážka.

Pády a zlomeniny

V štúdií ARN-509-003 bola zlomenina hlásená u 11,7 % pacientov liečených apalutamidom a u 6,5 % pacientov liečených placebom. Polovica pacientov zaznamenala pád v priebehu 7 dní pred výskytom zlomeniny v oboch liečebných skupinách. Pády boli hlásené u 15,6 % pacientov liečených apalutamidom oproti 9,0 % pacientov liečených placebom (pozri časť 4.4).

Ischemická choroba srdca a ischemické cerebrovaskulárne poruchy

V randomizovanej štúdií (SPARTAN) skúmajúcej pacientov s nmCRPC sa ischemická choroba srdca vyskytla u 4 % pacientov liečených apalutamidom a u 3 % pacientov s placebom. V randomizovanej

štúdií (TITAN) skúmajúcej pacientov s mHSPC sa ischemická choroba srdca vyskytla u 4 % pacientov liečených apalutamidom a u 2 % pacientov s placebom. V rámci štúdií SPARTAN a TITAN 6 pacienti (0,5 %) liečení apalutamidom a 2 pacienti (0,2 %) liečení placebom zomreli na ischemickú chorobu srdca (pozri časť 4.4).

V štúdií SPARTAN s priemernou expozíciou 32,9 mesiaca pre apalutamid a 11,5 mesiaca pre placebo sa vyskytli ischemické cerebrovaskulárne poruchy u 4 % pacientov liečených apalutamidom a 1 % pacientov liečených placebom (pozri vyššie). V štúdií TITAN sa ischemické cerebrovaskulárne poruchy vyskytli u podobného podielu pacientov v skupinách s apalutamidom (1,5 %) a placebom (1,5 %). V rámci štúdií SPARTAN a TITAN na ischemickú cerebrovaskulárnu poruchu zomreli 2 pacienti (0,2 %) liečení apalutamidom a žiadny pacient liečený placebom (pozri časť 4.4).

Hypotyreóza

Hypotyreóza bola hlásená u 8 % pacientov liečených apalutamidom a u 2 % pacientov liečených placebom na základe hodnotenia hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) každé 4 mesiace. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce udalosti 3. alebo 4. stupňa. Hypotyreóza sa vyskytla u 30 % pacientov, ktorí už dostávali substitučnú terapiu štítnej žľazy v skupine s apalutamidom a u 3 % pacientov v skupine s placebom. U pacientov, ktorí neužívali substitučnú terapiu štítnej žľazy, sa hypotyreóza vyskytla u 7 % pacientov liečených apalutamidom a u 2 % pacientov liečených placebom. Keď je substitučná terapia štítnej žľazy klinicky indikovaná, má sa s ňou začať alebo má byť upravená jej dávka (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie je známe žiadne špecifické antidotum na predávkovanie apalutamidom. V prípade predávkovania sa má ukončiť podávanie Erleady a vykonať všeobecné podporné opatrenia, až kým klinická toxicita nebude znížená alebo nepominie. Nežiaduce reakcie v prípade predávkovania neboli doteraz pozorované, očakáva sa však, že takéto reakcie sa budú podobat' nežiaducim reakciám uvedeným v časti 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba, antiandrogény, ATC kód: L02BB05

Mechanizmus účinku

Apalutamid je perorálne podávaný selektívny inhibítor androgénneho receptora (AR), ktorý sa viaže priamo na doménu AR viažucu ligand. Apalutamid bráni nukleárnej translokácii AR, inhibuje väzbu DNA, bráni transkripcii sprostredkovej AR a chýba mu aktivita agonistu androgénneho receptora. Liečba apalutamidom znižuje proliferáciu nádorových buniek a zvyšuje apoptózu, čo vedie k silnej protinádorovej aktivite. Jeden z hlavných metabolitov, N-demetyl apalutamid, vykazoval jednu tretinu aktivity apalutamidu *in vitro*.

Kardiálna elektrofyziológia

Účinok apalutamidu 240 mg jedenkrát denne na QTc interval bol hodnotený v otvorenej, nekontrolovanej, multicentrickej, jednoramennej klinickej štúdií zameranej na QT u 45 pacientov

s CRPC. V rovnovážnom stave bola maximálna priemerná zmena QTcF oproti východiskovej hodnote 12,4 ms (2-stranná 90 % horná IS 16,0 ms). Analýza vplyvu expozície na QT naznačila nárast QTcF v závislosti od koncentrácie apalutamidu a jeho aktívneho metabolitu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť apalutamidu bola stanovená v dvoch randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3, v štúdií ARN-509-003 (nmCRPC) a 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Metastatický, hormonálne citlivý karcinóm prostaty (mHSPC)

TITAN bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, mnohonárodná, multicentrická klinická štúdia, v ktorej bolo 1 052 pacientov s mHSPC (1:1) randomizovaných, aby dostávali perorálne buď apalutamid v dávke 240 mg jedenkrát denne (N = 525) alebo placebo jedenkrát denne (N = 527). Vyžadovalo sa, aby mali všetci pacienti najmenej jednu kostnú metastázu potvrdenú kostným skenom Technetium ^{99m}. Pacienti boli vylúčení, ak bola oblasť metastáz obmedzená buď na lymfatické uzliny alebo vnútorné orgány (napr. pečeň alebo pľúca). Všetci pacienti v štúdií TITAN dostávali súbežne analóg GnRH alebo mali predchádzajúcu bilaterálnu orchiektómiu. Približne 11 % pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu docetaxelom (maximum 6 cyklov, posledná dávka ≤ 2 mesiace pred randomizáciou a zachovaná odpoveď pred randomizáciou). Vylučovacie kritériá zahŕňali známe mozgové metastázy; predchádzajúcu liečbu inými antiandrogénmi novej generácie (napr. enzalutamid), inhibítormi CYP17 (napr. abiraterón acetát), imunoterapiou (napr. sipuleucel-T), rádiofarmakami alebo inými spôsobmi liečby karcinómu prostaty; anamnézu záchvatu alebo stavu, ktorý môže byť predispozíciou na záchvat. Pacienti boli stratifikovaní podľa Gleasonovho skóre pri stanovení diagnózy, predchádzajúceho použitia docetaxelu a podľa regiónu sveta. Do tejto štúdie boli zaradení pacienti s veľkoobjemovým aj maloobjemovým mHSPC. Veľkoobjemové ochorenie bolo definované buď ako viscerálne metastázy a najmenej 1 kostná lézia alebo najmenej 4 kostné lézie s minimálne 1 kostnou léziou mimo chrbtice alebo panvy. Maloobjemové ochorenie bolo definované ako prítomnosť kostnej lézie (lézií), ktoré nespĺňali definíciu veľkoobjemového ochorenia.

Pacienti boli rozdelení do liečebných skupín rovnomerne podľa nasledujúcich demografických charakteristík a východiskových charakteristík ochorenia. Medián veku bol 68 rokov (rozmedzie 43 až 94) a 23 % pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo viac. Rasová distribúcia bola 68 % belosi, 22 % Aziati a 2 % černosi. Šesťdesiattri percent (63 %) pacientov malo veľkoobjemové ochorenie a 37 % malo maloobjemové ochorenie. Šestnásť percent (16 %) pacientov podstúpilo predchádzajúci chirurgický zákrok, rádioterapiu prostaty alebo oboje. Väčšina pacientov mala Gleasonovo skóre 7 alebo viac (92 %). Šesťdesiatosem percent (68 %) pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu antiandrogénom prvej generácie v nemetastatickom prostredí. Napriek tomu, že v úvode neboli stanovené kritériá pre kastročnú rezistenciu, 94 % pacientov preukázalo pokles prostatického špecifického antigénu (PSA) od začatia androgénnej deprivačnej liečby (ADT) do prvej dávky apalutamidu alebo placeba. Všetci pacienti okrem jedného zo skupiny s placebom mali pri vstupe do štúdie skóre výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 alebo 1. Medzi pacientmi, ktorí prerušili skúšanú liečbu (N = 271 pre placebo a N = 170 pre Erleadu), bola v oboch skupinách najčastejším dôvodom prerušenia progresia ochorenia. Väčší podiel (73 %) pacientov s placebom dostal následnú protinádorovú liečbu v porovnaní s pacientmi liečenými Erleadou (54 %).

Hlavnými mierami účinnosti použitými v štúdií boli celkové prežívanie (OS) a prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS). Výsledky účinnosti zo štúdie TITAN sú zhrnuté v tabuľke 2 a na obrázkoch 1 a 2.

Tabuľka 2: Súhrn výsledkov účinnosti – populácia ITT s mHSPC (TITAN)

Cieľový ukazovateľ	Erleada N = 525	Placebo N = 527
Primárne celkové prežívanie^a		
Úmrtia (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	NO (NO, NO)	NO (NO, NO)

Pomer rizika (95 % IS) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
Hodnota p ^c	0,0053	
Aktualizované celkové prežítvanie^d		
Úmrtia (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	NO (NO, NO)	52 (42; NO)
Pomer rizika (95 % IS) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
hodnota p ^{c,e}	< 0,0001	
Prežívanie bez rádiografickej progresie		
Progresia ochorenia alebo smrť (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	NO (NO, NO)	22,08 (18,46; 32,92)
Pomer rizika (95 % IS) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
Hodnota p ^c	< 0,0001	

^a Je založené na vopred špecifikovanej predbežnej analýze s mediánom času sledovania 22 mesiacov.

^b Pomer rizika je zo stratifikovaného modelu proporcionálnych rizík. Pomer rizika < 1 uprednostňuje aktívnu liečbu.

^c Hodnota p je z log-rank testu stratifikovaného podľa Gleasonovho skóre pri stanovení diagnózy (≤ 7 verzus > 7), regiónu (NA/EU verzus iné krajiny) a predchádzajúceho použitia docetaxelu (áno verzus nie).

^d Medián času sledovania 44 mesiacov.

^e Táto hodnota p je nominálna hodnota namiesto použitia na formálne štatistické testovanie.

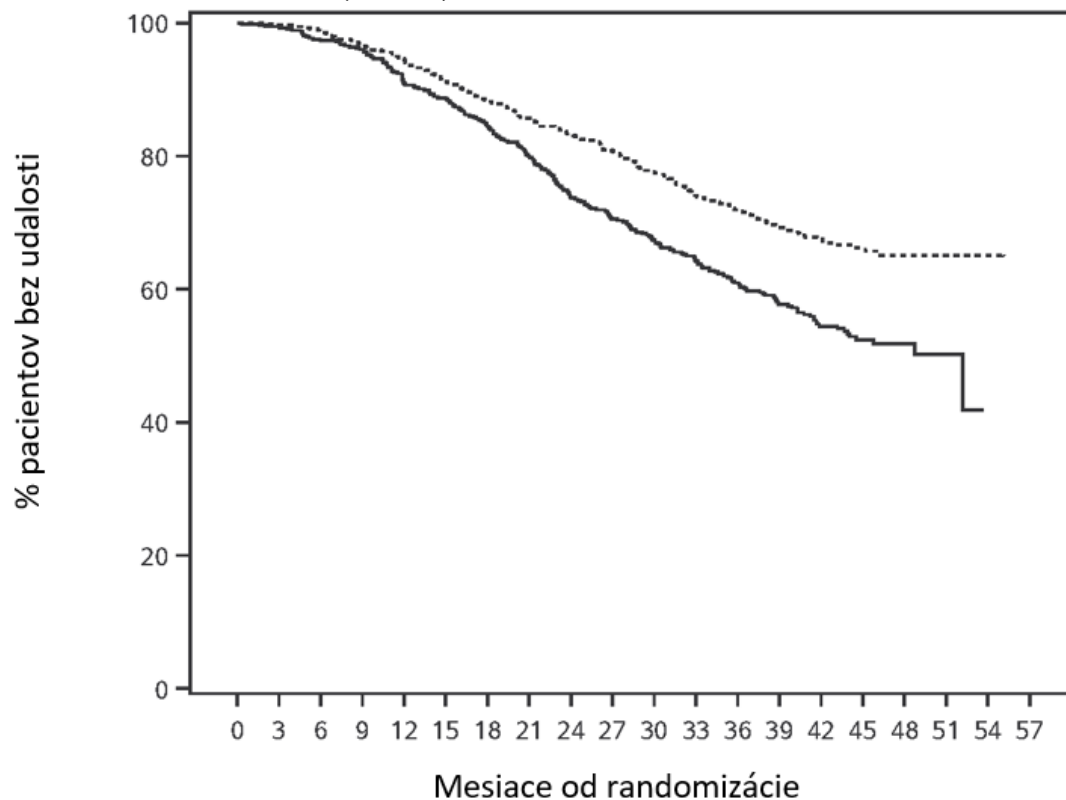
NO = nemožno odhadnúť

Štatisticky významné zlepšenie OS a rPFS sa preukázalo u pacientov randomizovaných na liečbu Erleadou v porovnaní s pacientmi randomizovanými na placebo v primárnej analýze. Aktualizovaná analýza OS sa vykonala v čase záverečnej analýzy štúdie, keď sa pozorovalo 405 úmrtí s mediánom sledovania 44 mesiacov. Výsledky z tejto aktualizovanej analýzy boli v súlade s výsledkami z vopred špecifikovanej predbežnej analýzy. Zlepšenie OS sa preukázalo, aj keď 39 % pacientov v skupine s placebom prešlo na liečbu Erleadou s mediánom liečby 15 mesiacov po prechode na Erleadu.

Konzistentné zlepšenie rPFS sa pozorovalo vo všetkých podskupinách pacientov vrátane veľkoobjemového alebo maloobjemového ochorenia, štádia metastáz pri stanovení diagnózy (M0 alebo M1), predchádzajúceho použitia docetaxelu (áno alebo nie), veku (< 65 , ≥ 65 alebo ≥ 75 rokov), východiskovej hodnoty PSA nad mediánom (áno alebo nie) a počtu kostných lézií (≤ 10 alebo > 10).

Konzistentné zlepšenie OS bolo pozorované vo všetkých podskupinách pacientov vrátane veľkoobjemového alebo maloobjemového ochorenia, štádia metastáz pri stanovení diagnózy (M0 alebo M1) a Gleasonovho skóre pri stanovení diagnózy (≤ 7 vs > 7).

Obrázok 1: Kaplanov-Meierov diagram aktualizovaného celkového prežívania (OS); populácia ITT s mHSPC (TITAN)



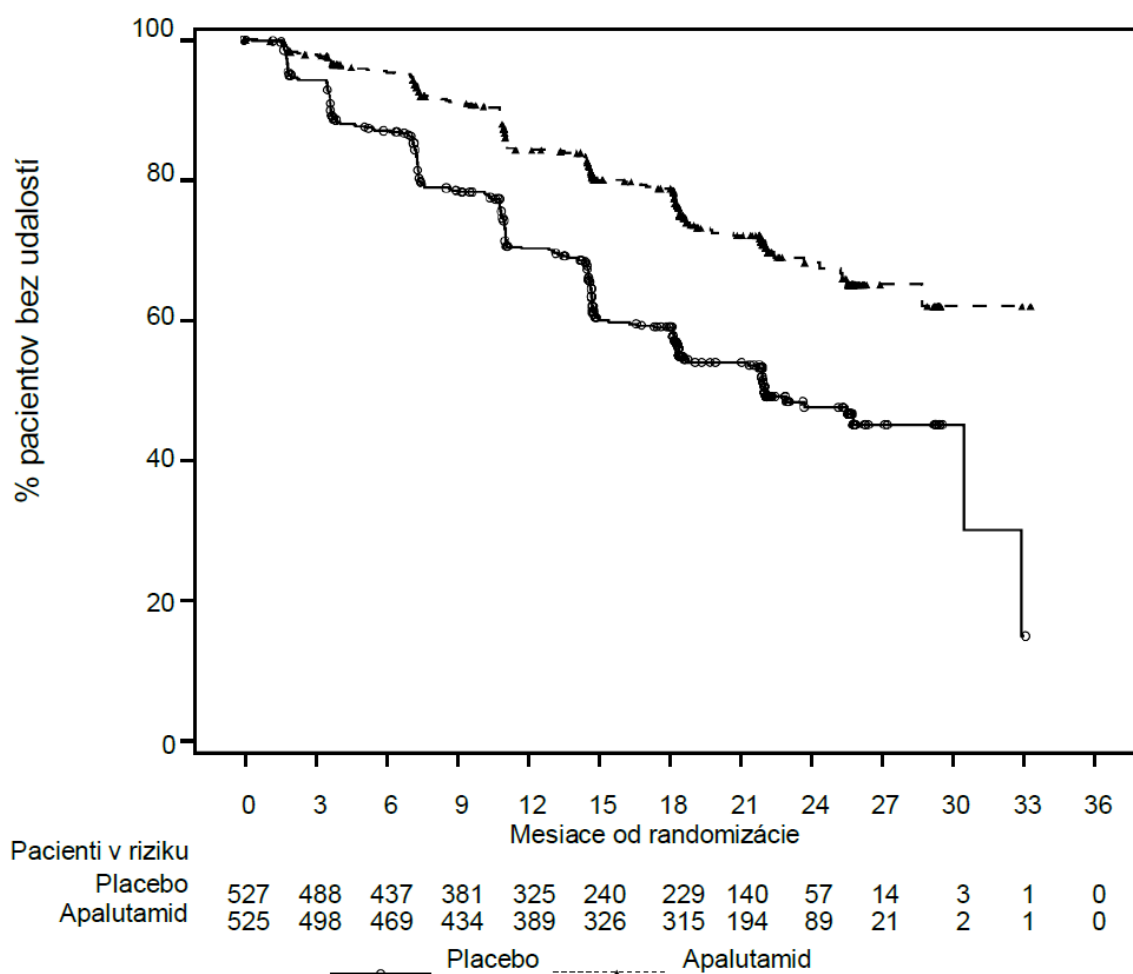
Pacienti v riziku

Placebo 527524510503474458436408374357339322301248181102 43 10 0 0

Apalutamid 525519513500489469452438425412394376362321227139 52 15 3 0

— Placebo - - - - - Apalutamid

Obrázok 2: Kaplanov-Meierov diagram prežívania bez rádiografickej progresie (rPFS); populácia ITT s mHSPC (TITAN)



Liečba Erleadou štatisticky významne oneskorila začatie cytotoxickej chemoterapie (HR = 0,391, IS = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), čo viedlo k 61 % zníženiu rizika pre subjekty v liečebnom ramene v porovnaní s placebom.

SPARTAN: Nemetastatický karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu (nmCRPC)

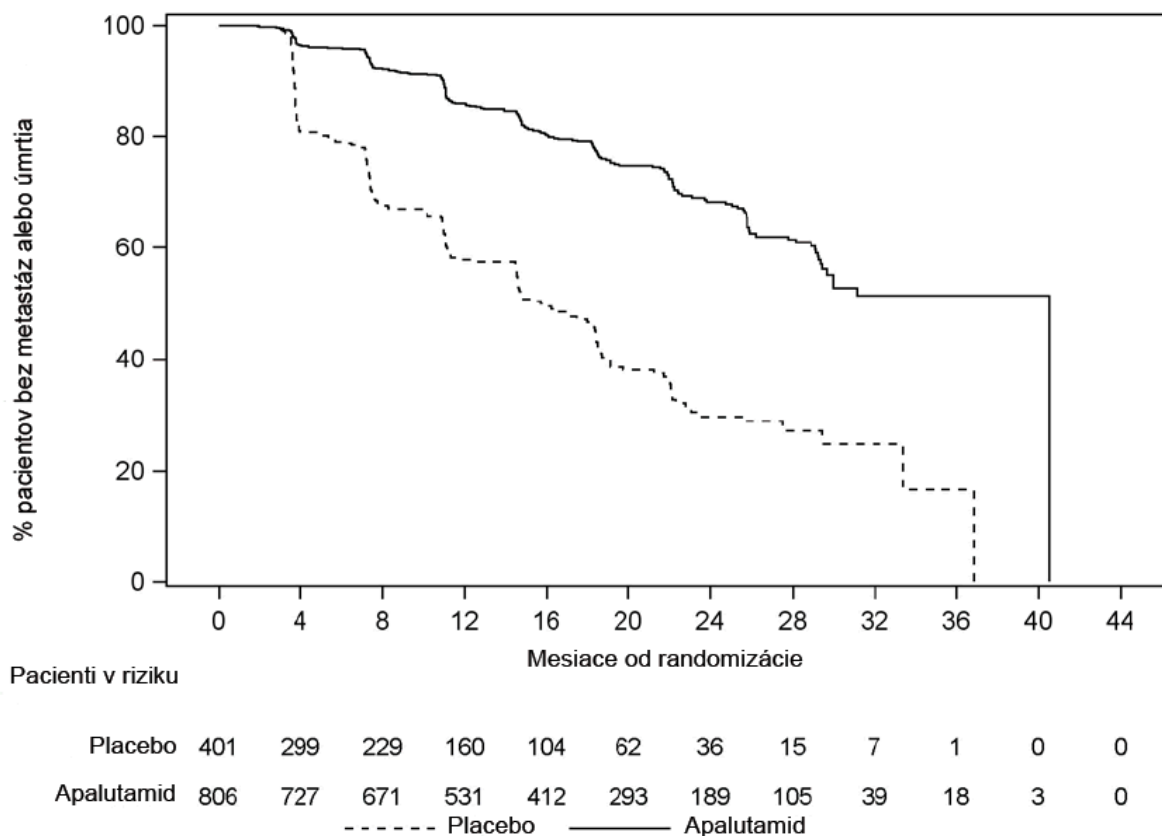
Celkovo bolo 1 207 subjektov s nmCRPC randomizovaných v pomere 2:1 a následne dostávali buď apalutamid perorálne v dávke 240 mg jedenkrát denne v kombinácii s androgénnou depriváčnou liečbou (ADT) (medikamentóznou kastráciou alebo predchádzajúcou chirurgickou kastráciou) alebo placebom v kombinácii s ADT v multicentrickej, dvojito zaslepenej klinickej štúdií (štúdia ARN-509-003). Pacienti zaradení do štúdie mali čas do zdvojnásobenia prostatického špecifického antigénu (PSADT) ≤ 10 mesiacov, a preto sa považujú za osoby s vysokým rizikom bezprostredného metastatického ochorenia a úmrtia na rakovinu prostaty. Všetci pacienti, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, dostávali ADT nepretržite počas celej štúdie. Výsledky PSA boli zaslepené a neboli použité na ukončenie liečby. Pacienti randomizovaní do oboch liečebných skupín mali pokračovať v liečbe až do progresie ochorenia definovanej zaslepeným centrálnym zobrazovacím hodnotením (BICR), do iniciácie novej liečby, neprijateľnej toxicity alebo odstúpenia zo štúdie.

Pacienti boli rozdelení medzi liečebné skupiny rovnomerne podľa nasledujúcich demografických charakteristík a východiskových charakteristík ochorenia. Medián veku bol 74 rokov (rozsah 48 až 97) a 26 % pacientov bolo vo veku 80 rokov alebo viac. Rozdelenie podľa rasy bolo 66 % belosi, 5,6 % černoši, 12 % ázijská rasa a 0,2 % iná. Sedemdesiatšedem percent (77 %) pacientov v oboch liečebných skupinách malo predtým operáciu alebo rádioterapiu prostaty. Väčšina pacientov mala Gleasonovo skóre 7 alebo viac (81 %). Pätnásť percent (15 %) pacientov malo na začiatku štúdie

< 2 cm panvové lymfatické uzliny. Sedemdesiattri percent (73 %) pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu antiandrogénom prvej generácie; 69 % pacientov dostalo bicalutamid a 10 % pacientov dostávalo flutamid. Všetci zaradení pacienti boli potvrdení ako nemetastatickí zaslepeným centrálnym zobrazovacím hodnotením a pri zaradení do štúdie mali výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 alebo 1.

Prežitie bez metastáz (MFS) bolo primárnym koncovým ukazovateľom definovaným ako čas od randomizácie až po prvý dôkaz vzdialených metastáz v kostiach alebo mäkkých tkanivách potvrdených BICR alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr. Liečba Erleadou výrazne zlepšila MFS. Erleada znížila relatívne riziko vzdialených metastáz alebo úmrtia o 70 % v porovnaní s placebom (HR = 0,30; 95 % IS: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Stredná hodnota MFS pre Erleadu bola 41 mesiacov a pre placebo bola 16 mesiacov (pozri obrázok 3). Konzistentné zlepšenie MFS bolo s Erleadou pozorované vo všetkých vopred definovaných podskupinách, vrátane veku, rasy, pôvodu, nodálneho stavu, predchádzajúceho počtu hormonálnych liečob, východiskovej hodnoty PSA, času zdvojnásobenia PSA, východiskovej hodnoty ECOG a použitia liekov na zachovanie kostí.

Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka prežitia bez metastáz (MFS) v štúdií ARN-509-003



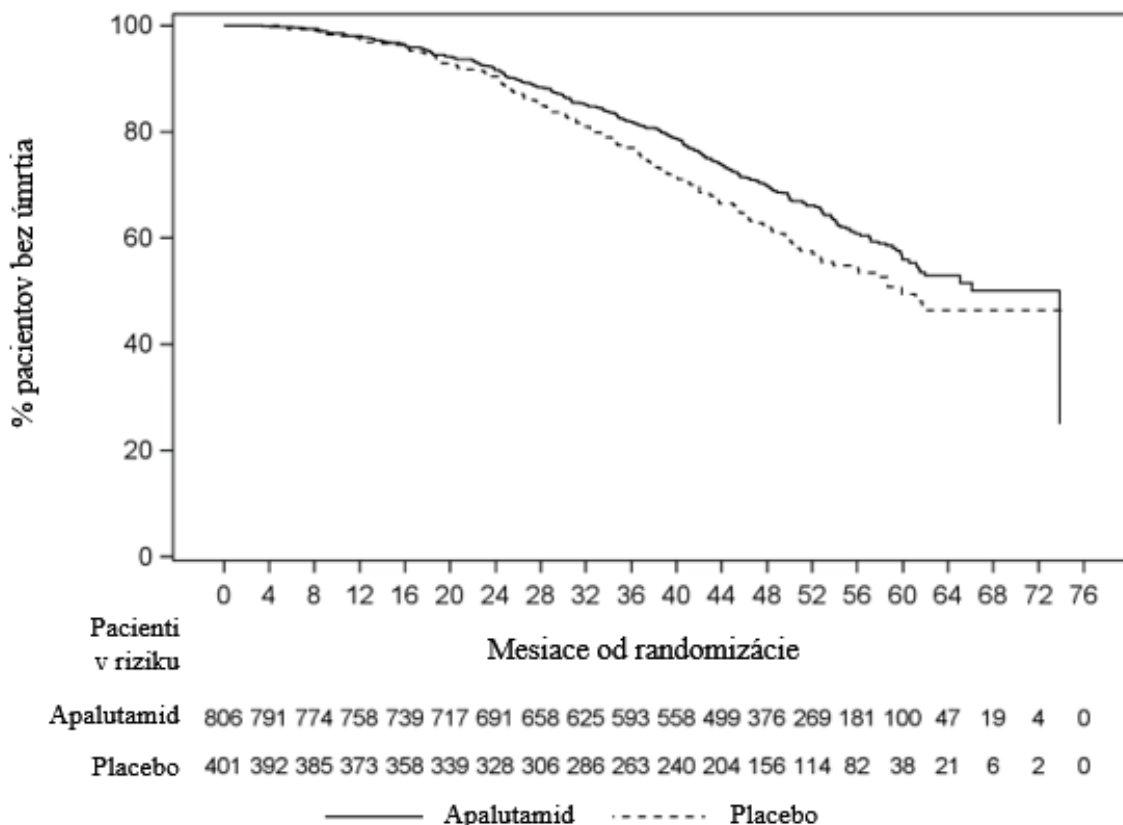
Pri zohľadnení všetkých dát, pacienti liečení Erleadou a ADT vykazovali významné zlepšenie oproti pacientom liečeným samotným ADT pre nasledujúce sekundárne koncové ukazovatele: čas do metastáz (HR = 0,28, 95 % IS: 0,23; 0,34, $p < 0,0001$), prežitie bez progresie (PFS) (HR = 0,30, 95 % IS: 0,25, 0,36; $p < 0,0001$); čas do symptomatickej progresie (HR = 0,57, 95 % IS: 0,44, 0,73; $p < 0,0001$) celkové prežitie (OS) (HR = 0,78, 95 % IS: 0,64, 0,96; $p = 0,0161$) a čas do začatia cytotoxickej chemoterapie (HR = 0,63; 95 % IS: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Čas do symptomatickej progresie bol definovaný ako čas od randomizácie po vznik udalosti súvisiacej so skeletom, bolesť/príznaky vyžadujúce iniciáciu novej systémovej protinádorovej liečby alebo lokálnu/regiónálnu nádorovú progresiu vyžadujúcu rádioterapiu/chirurgický zákrok. Napriek tomu, že celkový počet prípadov bol malý, rozdiel medzi dvoma skupinami bol dostatočne veľký na to, aby dosiahol štatistický význam. Liečba Erleadou znížila riziko symptomatickej progresie o 43 %

v porovnaní s placebom (HR = 0,567; 95 % IS: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Medián času do symptomatickej progresie nebol dosiahnutý ani v jednej z liečebných skupín.

Pri mediáne doby sledovania 52,0 mesiacov výsledky ukázali, že liečba Erleadou významne znížila riziko úmrtia o 22 % v porovnaní s placebom (HR = 0,784; 95 % IS: 0,643; 0,956; obojstranný $p = 0,0161$). Medián OS bol 73,9 mesiaca pre rameno s Erleadou a 59,9 mesiaca pre rameno s placebom. Vopred určená hranica alfa ($p \leq 0,046$) bola prekročená a bola dosiahnutá štatistická významnosť. Toto zlepšenie sa preukázalo, aj keď 19 % pacientov v ramene s placebom dostávalo Erleadu ako následnú liečbu.

Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežitia (OS) v štúdií ARN-509-003 pri záverečnej analýze



Liečba Erleadou významne znížila riziko začatia cytotoxickej chemoterapie o 37 % v porovnaní s placebom (HR = 0,629; 95% IS: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$) a ukázala štatisticky významné zlepšenie liečby Erleadou oproti placebo. Medián času do začatia cytotoxickej chemoterapie nebol dosiahnutý ani v jednom liečebnom ramene.

PFS-2, definované ako čas do úmrtia alebo progresie ochorenia stanovenej na základe PSA, rádiograficky alebo symptomatickej progresie pri alebo po prvej následnej liečbe bolo dlhšie u pacientov liečených Erleadou v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo. Výsledky preukázali 44 % zníženie rizika PFS-2 pri liečbe Erleadou oproti placebo (HR = 0,565, 95 % IS: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Neboli pozorované žiadne škodlivé účinky na celkovú kvalitu života z hľadiska zdravia pri pridaní Erleady k ADT a malé, avšak nie klinicky významné, rozdiely v zmene oproti východiskovému stavu v prospech Erleady pri analýze celkového skóre a podškál Funkčného hodnotenia liečby karcinómu – prostata (FACT-P).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Erleadou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre pokročilé štádium karcinómu prostaty. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po opakovanom dávkovaní jedenkrát denne sa expozícia apalutamidu (C_{max} a plocha pod krivkou koncentrácie [AUC]) zvýšila proporcionálne k dávke v rozmedzí dávok od 30 do 480 mg. Po podaní 240 mg jedenkrát denne bol ustálený stav apalutamidu dosiahnutý po 4 týždňoch a priemerný akumulčný pomer bol približne 5-násobný v porovnaní s jednorazovou dávkou. Pri rovnovážnom stave boli priemerné hodnoty (CV %) C_{max} a AUC pre apalutamid 6 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) a 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (32 %) v uvedenom poradí. Denné výkyvy v plazmatických koncentráciách apalutamidu boli nízke, priemerný pomer maximálnej a minimálnej koncentrácie bol 1,63. Zvýšenie zdanlivého klirensu (CL/F) sa pozorovalo pri opakovanom podávaní, pravdepodobne v dôsledku indukcie vlastného metabolizmu apalutamidu.

Pri rovnovážnom stave boli priemerné hodnoty (CV %) C_{max} a AUC pre hlavný aktívny metabolit, N-demetyl apalutamid, 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18 %) a 124 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (19 %) v uvedenom poradí. N-demetyl-apalutamid je charakterizovaný rovným profilom priebehu koncentrácie v čase v rovnovážnom stave s priemerným pomerom maximálnej a minimálnej koncentrácie 1,27. Priemerný pomer (CV %) AUC metabolitu k pôvodnému lieku pre N-demetyl apalutamid po podaní opakovanej dávky bol asi 1,3 (21 %). Na základe systémovej expozície, relatívnej sily a farmakokinetických vlastností N-demetyl-apalutamid pravdepodobne prispieva ku klinickej aktivite apalutamidu.

Absorpcia

Po perorálnom podaní bol medián času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) 2 hodiny (rozsah: 1 až 5 hodín). Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je približne 100 %, čo znamená, že apalutamid sa po perorálnom podaní úplne absorbuje.

Podávanie apalutamidu zdravým jedincami nalačno a s jedlom s vysokým obsahom tuku nevedlo k žiadnym klinicky významným zmenám C_{max} a AUC. Medián času do dosiahnutia t_{max} bol s jedlom oneskorený približne o 2 hodiny (pozri časť 4.2).

Apalutamid nie je ionizovateľný za príslušných fyziologických podmienok pH, preto sa neočakáva, že látky znižujúce kyselinu (napr. inhibítor protónovej pumpy, antagonist H₂ receptorov, antacidum) budú ovplyvňovať rozpustnosť a biologickú dostupnosť apalutamidu.

In vitro apalutamid a jeho metabolit N-demetyl sú substrátmi pre P-gp. Keďže apalutamid sa po perorálnom podaní úplne absorbuje, P-gp neobmedzuje absorpciu apalutamidu, a preto sa neočakáva, že inhibícia alebo indukcia P-gp bude ovplyvňovať biologickú dostupnosť apalutamidu.

Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem pri rovnovážnom stave apalutamidu je asi 276 litrov. Distribučný objem apalutamidu je väčší ako objem celkovej vody v tele, čo poukazuje na rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu.

Apalutamid a N-demetyl apalutamid sú na 96 % resp. 95 %, v uvedenom poradí viazané na plazmatické bielkoviny a prevažne sa viažu na sérový albumín bez závislosti od koncentrácie.

Biotransformácia

Po jednorazovom perorálnom podaní apalutamidu 240 mg označeného rádioaktívnym uhlíkom ¹⁴C, apalutamid, aktívny metabolit N-demetyl apalutamid a inaktívny metabolit v podobe karboxylovej kyseliny predstavovali väčšinu rádioaktivity ¹⁴C v plazme a predstavovali 45 %, 44 % a 3 % celkovej hodnoty AUC rádioaktívneho uhlíka ¹⁴C v uvedenom poradí.

Metabolizmus je hlavnou cestou eliminácie apalutamidu. Primárne sa metabolizuje prostredníctvom CYP2C8 a CYP3A4 za vzniku N-demetyl apalutamidu. Apalutamid a N-demetyl apalutamid sa ďalej metabolizujú karboxylesterázou za vzniku neaktívneho metabolitu karboxylovej kyseliny. Prispievanie CYP2C8 a CYP3A4 k metabolizmu apalutamidu sa odhaduje na 58 % a 13 % po jednorazovej dávke, ale očakáva sa, že úroveň prispievania sa bude meniť v rovnovážnom stave v dôsledku indukcie CYP3A4 apalutamidom po opakovanej dávke.

Eliminácia

Apalutamid, hlavne vo forme metabolitov, sa eliminuje primárne močom. Po jednorazovom perorálnom podaní rádioaktívne označeného apalutamidu sa 89 % rádioaktivity zistilo do 70 dní po podaní dávky: 65 % sa zistilo v moči (1,2 % dávky ako nezmenený apalutamid a 2,7 % ako N-demetyl apalutamid) a 24 % sa zistilo v stolici (1,5 % dávky ako nezmenený apalutamid a 2 % ako N-demetyl apalutamid).

Hodnota zdanlivého perorálneho klírensu (CL/F) apalutamidu je po jednorazovom podaní 1,3 l/h a v rovnovážnom stave po dávkovaní jedenkrát denne sa zvyšuje na 2,0 l/h. Priemerný účinný polčas pre apalutamid u pacientov je približne 3 dni pri rovnovážnom stave.

Údaje *in vitro* naznačujú, že apalutamid a jeho metabolit N-demetyl nie sú substrátmi pre BCRP, OATP1B1 alebo OATP1B3.

Osobitné populácie

Účinky poruchy funkcie obličiek, poruchy funkcie pečene, veku, rasy a iných vonkajších faktorov na farmakokinetické vlastnosti apalutamidu sú zhrnuté nižšie.

Porucha funkcie obličiek

Štúdia zameraná na poruchu funkcie obličiek pri liečbe apalutamidom sa neuskutočnila. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy s použitím údajov z klinických štúdií u pacientov s karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu (CRPC) a zdravých jedincov nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel v systémovej expozícii apalutamidu u pacientov s existujúcou miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] medzi 30 až 89 ml/min/1,73 m², N = 585) v porovnaní s jedincami s východiskovou normálnou funkciou obličiek (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m², N = 372). Potenciálny účinok ťažkej poruchy funkcie obličiek alebo ochorenia obličiek v terminálnom štádiu (eGFR \leq 29 ml/min/1,73 m²) nebol stanovený z dôvodu nedostatočných údajov.

Porucha funkcie pečene

Štúdia zameraná na poruchu funkcie pečene porovnávala systémovú expozíciu apalutamidu a N-demetyl apalutamidu u pacientov s východiskovou miernou poruchou funkcie pečene (N = 8, trieda A podľa Childa-Pugha, priemerné skóre = 5,3) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (N = 8, trieda B podľa Childa-Pugha, priemerné skóre = 7,6) v porovnaní s kontrolnými zdravými jedincami s normálnou funkciou pečene (N = 8). Po jednorazovej perorálnej dávke 240 mg apalutamidu bol priemerný geometrický pomer (GMR) pre AUC a C_{max} pre apalutamid u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene 95 % resp. 102 % a GMR pre AUC a C_{max} apalutamidu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bol 113 % resp. 104 % v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami. Klinické a farmakokinetické údaje pre apalutamid nie sú k dispozícii pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).

Etnický pôvod a rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neboli žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach apalutamidu medzi belochmi (belosi alebo hispánci alebo

latinoameričania, N = 761), černochoďmi (s africkým pôvodom alebo afro-americkým, N = 71), aziatmi (okrem Japonska, N = 58) a Japoncami (N = 58).

Vek

Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že vek (rozsah: 18 až 94 rokov) nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti apalutamidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Apalutamid bol negatívny z hľadiska genotoxicity v štandardnej sérii testov *in vitro* a *in vivo*. Apalutamid nebol karcinogénny u samcov transgénnych myší (Tg.rasH2) v 6-mesačnej štúdiu pri dennej dávke až 30 mg/kg, čo predstavuje 1,2-násobok apalutamidu a 0,5-násobok N-desmetyl-apalutamidu, klinická expozícia (AUC) pri odporúčanej klinickej dávke 240 mg/deň.

V 2-ročnej štúdiu karcinogenity u samcov potkanov Sprague-Dawley sa apalutamid podával perorálne cez sondu v dávkach 5, 15 a 50 mg/kg/deň (0,2, 0,7 a 2,5-násobok AUC u pacientov (expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke 240 mg), v tomto poradí). Zaznamenali sa neoplastické nálezy vrátane zvýšenej incidencie testikulárneho adenómu a karcinómu Leydigových buniek pri dávkach vyšších alebo rovných 5 mg/kg/deň, adenokarcinómu a fibroadenómu mliečnej žľazy pri dávke 15 mg/kg/deň alebo 50 mg/kg/deň a adenómu folikulárnych buniek štítnej žľazy pri dávke 50 mg/kg/deň. Tieto zistenia sa považovali za špecifické pre potkany, a preto majú obmedzený význam pre ľudí.

Mužská fertilita je pravdepodobne zhoršená liečbou apalutamidom na základe zistení v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní, ktoré sú v súlade s farmakologickou aktivitou apalutamidu. V štúdiách toxicity sa po opakovanom podávaní u samcov potkanov a psov pozorovali atrofia, aspermia/hypospermia, degenerácia a/alebo hyperplázia alebo hypertrofia v reprodukčnom systéme v dávkach zodpovedajúcich expozíciám približne rovnakým ako expozícia u ľudí na základe AUC.

V štúdiu fertility u samcov potkanov sa po 4 týždňoch dávkovania v dávkach zodpovedajúcich expozíciám približne rovnakým ako expozícia u ľudí na základe AUC pozorovalo zníženie koncentrácie a pohyblivosti spermií, miera kopulácie a fertility (po párení s neliečenými samicami) spolu so zníženou hmotnosťou sekundárnych pohlavných žliaz a nadsemenníkov. Účinky na samcov potkanov boli reverzibilné po 8 týždňoch od posledného podania apalutamidu.

V predbežnej štúdiu embryofetálnej vývojovej toxicity u potkanov spôsobil apalutamid vývojovú toxicitu, keď sa podával perorálne v dávkach 25, 50 alebo 100 mg/kg/deň počas obdobia organogenézy (6. - 20. gestačný deň). Na základe AUC viedli tieto dávky približne k 2-, 4- a 6-násobným systémovým expozíciám, v tomto poradí, oproti expozícii u ľudí pri dávke 240 mg/deň. Nálezy zahŕňali negravidné samice pri dávke 100 mg/kg/deň a embryofetálnu letalitu (resorpcie) pri dávke \geq 50 mg/kg/deň, zníženú anogenitálnu vzdialenosť u plodu a deformovanú hypofýzu (obľejší tvar) pri dávke \geq 25 mg/kg/deň. Zmeny kostry (neosifikované články prstov, nadpočetné krátke torakolumbálne rebro (rebrá) a/alebo abnormality jazyľky) boli tiež zaznamenané pri dávkach \geq 25 mg/kg/deň bez toho, aby to malo za následok vplyv na priemernú hmotnosť plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Sodná soľ kroskarmelózy
Acetátosukcinát hypromelózy
Stearát horečnatý
Mikrokryštalická celulóza

Mikrokryštalická celulóza (silicifikovaná)

Filmový obal

Čierny oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

Makrogol

Polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)

Mastenec

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela nepriehľadná fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom. Jedna fľaša obsahuje 120 filmom obalených tabliet a celkovo 6 g silikagélového vysúšadla.

Fóliový blister PVC-PCTFE prekrytý hliníkovou pretlačacou fóliou uzavretý vo vnútri puzdra odolného proti otvoreniu deťmi.

- Jedna škatuľa na 28 dní obsahuje 112 filmom obalených tabliet v 4 kartónových puzdrách po 28 filmom obalených tabliet.
- Jedna škatuľa na 30 dní obsahuje 120 filmom obalených tabliet v 5 kartónových puzdrách po 24 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/001

EU/1/18/1342/002

EU/1/18/1342/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. januára 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. septembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 240 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 240 mg apalutamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Modrosivé až sivé, oválne filmom obalené tablety (21 mm dlhé x 10 mm široké), s vyrazeným označením „E240“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Erleada je indikovaná:

- dospelým mužom na liečbu nemetastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer), u ktorých je vysoké riziko vzniku metastatického ochorenia (pozri časť 5.1).
- dospelým mužom na liečbu metastatického, hormonálne citlivého karcinómu prostaty (mHSPC) v kombinácii s androgénnou deprivačnou liečbou (ADT, z angl. androgen deprivation therapy) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba apalutamidom sa má začať a vykonávať pod dohľadom špecializovaného lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny prostaty.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 240 mg (jedna 240 mg tableta) ako jednorazová perorálna denná dávka.

U pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, má počas liečby pokračovať lieková kastrácia analógom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRHa).

Ak dôjde k vynechaniu dávky, dávka sa má podať čo najskôr v ten istý deň s návratom k normálnemu rozvrhu užívania nasledujúci deň. Nemajú sa užívať tablety navyše, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Ak sa u pacienta vyvinie toxicita ≥ 3 . stupňa alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia, dávkovanie sa má pozastaviť a liečba sa nemá opätovne začať, kým príznaky toxicity nedosiahnu ≤ 1 . stupeň alebo východiskový stupeň, potom sa má pokračovať v rovnakej alebo zníženej dávke (180 mg alebo 120 mg), ak je to opodstatnené. Najčastejšie nežiaduce reakcie nájdete v časti 4.8.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pretože apalutamid nebol skúmaný v tejto populácii pacientov (pozri časť 5.2). Ak sa začne liečba, u pacientov sa má sledovať výskyt nežiaducich reakcií uvedených v časti 4.8 a dávka znížiť podľa časti 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky.

Erleada sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, pretože pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje a apalutamid sa primárne eliminuje pečeňou (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie apalutamidu sa netýka pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tableta sa má prehltnúť celá, aby sa zabezpečilo, že sa užije celá stanovená dávka. Tableta sa nesmie drviť ani deliť. Tableta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Užívanie Erleady s neperlivým nápojom alebo tekutým jedlom

U pacientov, ktorí nemôžu prehltnúť celú tabletu, sa Erleada môže rozpustiť v neperlivej vode a potom zmiešať s jedným z nasledujúcich neperlivých nápojov alebo tekutých potravín: pomarančový džús, zelený čaj, jablkové pyré alebo jogurt na pitie, a to nasledovne:

1. Vložte celú tabletu Erleady 240 mg do pohára. Tabletú nedrviť ani nedeľte.
2. Pridajte približne 10 ml (2 čajové lyžičky) neperlivej vody, aby bola tableta úplne vo vode.
3. Počkajte 2 minúty, kým sa tableta nerozpadne a nerozptýli, potom zmes premiešajte.
4. Pridajte 30 ml (6 čajových lyžičiek alebo 2 polievkové lyžice) jedného z nasledujúcich neperlivých nápojov alebo tekutých potravín; pomarančový džús, zelený čaj, jablkové pyré alebo jogurt na pitie a zmes premiešajte.
5. Zmes okamžite prehltnite.
6. Pohár vypláchnite dostatočným množstvom vody, aby ste sa uistili, že ste užili celú dávku, a ihneď ho vypite.
7. Zmes lieku a jedla neuchovávajú na neskoršie použitie.

Podávanie nazogastrickou výživovou sondou

Erleada 240 mg tableta sa môže podávať aj cez nazogastrickú výživovú sondu (NG sondu) s veľkosťou 8 francúzskych jednotiek alebo väčšou takto:

1. Do valca injekčnej striekačky vložte jednu 240 mg tabletu (použite aspoň 20 ml injekčnú striekačku) a do striekačky natiahnite 10 ml nesýtenej vody.
2. Počkajte 10 minút a potom silno pretrepte, aby sa obsah úplne rozptýlil.
3. Okamžite podajte cez NG výživovú sondu.
4. Znovu naplňte striekačku nesýtenou vodou a podajte. Opakujte, kým v striekačke alebo výživovej sonde nezostanú žiadne zvyšky tabliet.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Záchvat

Erleada sa neodporúča u pacientov s anamnézou záchvatov alebo iných predispozičných faktorov, vrátane ale nielen existujúceho poškodenia mozgu, nedávnej mozgovej príhody (do jedného roka), primárnych mozgových nádorov alebo mozgových metastáz. Ak sa počas liečby Erleadou vyskytne záchvat, liečba sa má natrvalo prerušiť. Riziko záchvatu môže byť zvýšené u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré znižujú prahovú hodnotu záchvatov.

V dvoch randomizovaných štúdiách (SPARTAN a TITAN) sa záchvat vyskytol u 0,6 % pacientov užívajúcich apalutamid a u 0,2 % pacientov liečených placebom. Z účasti na týchto štúdiách boli vylúčení pacienti s anamnézou záchvatov alebo s predispozičnými faktormi pre záchvaty.

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s opätovným podávaním Erleady pacientom, u ktorých sa vyskytol záchvat.

Pády a zlomeniny

U pacientov užívajúcich apalutamid sa vyskytli pády a zlomeniny (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť posúdení z hľadiska rizika zlomenín a pádov pred začatím liečby Erleadou a majú byť naďalej sledovaní; majú sa liečiť podľa stanovených liečebných postupov a má sa zvážiť použitie liekov cielených na zachovanie kostí.

Ischemická choroba srdca a ischemické cerebrovaskulárne poruchy

U pacientov liečených apalutamidom sa vyskytla ischemická choroba srdca a ischemické cerebrovaskulárne poruchy vrátane udalostí vedúcich k smrti (pozri časť 4.8). Väčšina pacientov mala rizikové faktory spojené s chorobou srdca/ischemickým cerebrovaskulárnym ochorením. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky ischemickej choroby srdca a ischemického cerebrovaskulárneho ochorenia. Manažment rizikových faktorov, ako je hypertenzia, diabetes alebo dyslipidémia sa má optimalizovať podľa štandardu starostlivosti.

Súbežné užívanie s inými liekmi

Apalutamid je silný induktor enzýmov a môže viesť k strate účinnosti mnohých bežne používaných liekov (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby apalutamidom sa má preto vykonať kontrola súbežne podávaných liekov. Súbežnému používaniu apalutamidu a liekov, ktoré sú citlivými substrátmi mnohých metabolizujúcich enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5), sa má vo všeobecnosti vyhnúť, ak má ich terapeutický účinok veľký význam pre pacienta a ak nie je možné ľahko vykonať úpravy dávky na základe monitorovania účinnosti alebo plazmatických koncentrácií.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu apalutamidu s warfarínom a antikoagulanciami kumarínového typu. Ak sa Erleada podáva súbežne s antikoagulanciami metabolizovanými CYP2C9 (ako je warfarín alebo acenokumarol), má sa vykonať dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) (pozri časť 4.5).

Nedávne kardiovaskulárne ochorenie

Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením za posledných 6 mesiacov vrátane závažnej/nestabilnej angíny pectoris, infarktu myokardu, symptomatického kongestívneho zlyhania

srdca, arteriálnych alebo venózných tromboembolických príhod (napr. pľúcna embólia, cerebrovaskulárna príhoda vrátane prechodných ischemických záchvatov) alebo klinicky významných ventrikulárnych arytmií boli vylúčení z klinických štúdií. Z toho dôvodu nebola bezpečnosť apalutamidu u týchto pacientov preukázaná. Ak je predpísaná Erleada, pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením majú byť sledovaní z hľadiska rizikových faktorov, ako je hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia alebo iné kardiometabolické poruchy (pozri časť 4.8). Pokiaľ je to potrebné, po začatí liečby Erleadou majú byť pacienti liečení podľa stanovených liečebných postupov.

Androgénna deprivácia môže predlžovať QT interval

U pacientov s anamnézou alebo s rizikovými faktormi predĺženia QT a u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré môžu predĺžiť QT interval (pozri časť 4.5), majú lekári zvážiť pomer prínosu a rizika vrátane potenciálneho rizika Torsade de pointes pred začatím liečby Erleadou.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs, severe cutaneous adverse reactions)

Po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s liečbou Erleadou pozorované hlásenia SCARs vrátane liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) a Stevensov-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy (SJS/TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch svedčiacich o DRESS alebo SJS/TEN. Ak sa tieto príznaky spozorujú, liečba Erleadou sa má okamžite ukončiť a pacienti majú vyhľadať okamžitú lekársku pomoc.

Liečba Erleadou sa nesmie znovu začať u pacientov, u ktorých sa vyskytli DRESS alebo SJS/TEN kedykoľvek počas liečby Erleadou a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Intersticiálne ochorenie pľúc (ILD, Interstitial Lung Disease)

U pacientov boli v súvislosti s liečbou apalutamidom pozorované hlásenia ILD vrátane fatálnych prípadov. V prípade akútneho nástupu a/alebo nevysvetliteľného zhoršenia pľúcnych príznakov sa má liečba apalutamidom prerušiť až do ďalšieho vyšetrenia týchto príznakov. V prípade diagnostikovania ILD sa má liečba apalutamidom ukončiť a podľa potreby sa má začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 240 mg dávke (1 tableta), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Eliminácia apalutamidu a tvorba jeho aktívneho metabolitu, N-demetyl apalutamidu, je sprostredkovaná tak CYP2C8, ako aj CYP3A4 v podobnom rozsahu v rovnovážnom stave. Neočakávajú sa klinicky významné zmeny ich celkovej expozície v dôsledku liekovej interakcie s inhibítormi alebo induktormi CYP2C8 alebo CYP3A4. Apalutamid je induktorom enzýmov a transportérov a môže viesť k zvýšeniu eliminácie mnohých bežne používaných liekov.

Možný účinok iných liekov na expozíciu apalutamidu

Lieky, ktoré inhibujú CYP2C8

CYP2C8 zohráva úlohu pri eliminácii apalutamidu a pri tvorbe jeho aktívneho metabolitu. V štúdií liekových interakcií sa hodnota C_{max} apalutamidu znížila o 21 %, zatiaľ čo hodnota AUC sa zvýšila o 68 % po súbežnom podaní jednorazovej dávky apalutamidu 240 mg a gemfibrozilu (silný inhibítor CYP2C8). Pre aktívne zložky (súčet apalutamidu a aktívneho metabolitu s upravenou silou) hodnota

C_{max} klesla o 21 %, zatiaľ čo AUC sa zvýšila o 45 %. Pri súbežnom podávaní Erleady so silným inhibítorom CYP2C8 (napr. gemfibrozil, klopidogrel) nie je potrebná úprava úvodnej dávky, má sa však zvážiť zníženie dávky Erleady na základe znášateľnosti (pozri časť 4.2). Neočakáva sa, že mierne alebo stredne silné inhibítory CYP2C8 ovplyvnia expozíciu apalutamidu.

Lieky, ktoré inhibujú CYP3A4

CYP3A4 zohráva úlohu pri eliminácii apalutamidu a pri tvorbe jeho aktívneho metabolitu. V štúdií liekových interakcií sa hodnota C_{max} apalutamidu znížila o 22 %, zatiaľ čo hodnota AUC bola podobná po súbežnom podaní jednorazovej dávky Erleady 240 mg a itraconazolu (silný inhibítor CYP3A4). Pre aktívne zložky (súčet apalutamidu a aktívneho metabolitu s upravenou silou) hodnota C_{max} klesla o 22 %, zatiaľ čo AUC bola opäť podobná. Pri súbežnom podávaní Erleady so silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ketokonazol, ritonavir, klaritromycín) nie je potrebná úprava úvodnej dávky, má sa však zvážiť zníženie dávky Erleady na základe znášateľnosti (pozri časť 4.2). Neočakáva sa, že mierne alebo stredne silné inhibítory CYP3A4 ovplyvnia expozíciu apalutamidu.

Lieky, ktoré indukujú CYP3A4 alebo CYP2C8

Účinky induktorov CYP3A4 alebo CYP2C8 na farmakokinetiku apalutamidu neboli hodnotené *in vivo*. Na základe výsledkov štúdie liekových interakcií so silným inhibítorom CYP3A4 alebo silným inhibítorom CYP2C8 sa nepredpokladá, že induktory CYP3A4 alebo CYP2C8 majú klinicky významné vplyvy na farmakokinetiku apalutamidu a aktívnych zložiek, preto nie je potrebná úprava dávky, keď sa Erleada podáva súbežne s induktormi CYP3A4 alebo CYP2C8.

Možný účinok apalutamidu na expozíciu iných liekov

Apalutamid je silný induktor enzýmov a zvyšuje syntézu mnohých enzýmov a transportérov; preto sa očakáva interakcia s mnohými bežnými liekmi, ktoré sú substrátmi enzýmov alebo transportérov. Zníženie plazmatických koncentrácií môže byť podstatné a môže viesť k strate alebo zníženiu klinického účinku. Existuje aj riziko zvýšenej tvorby aktívnych metabolitov.

Enzýmy metabolizujúce lieky

Štúdie *in vitro* ukázali, že apalutamid a N-demetyl apalutamid sú stredne silnými až silnými induktormi CYP3A4 a CYP2B6, miernymi inhibítormi CYP2B6 a CYP2C8 a slabými inhibítormi CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Apalutamid a N-demetyl apalutamid neovplyvňujú CYP1A2 a CYP2D6 v terapeuticky relevantných koncentráciách. Účinok apalutamidu na substráty CYP2B6 nebol hodnotený *in vivo* a čistý účinok nie je v súčasnosti známy. Keď sa s Erleadou podávajú substráty CYP2B6 (napr. efavirenz), má sa sledovať nežiaduca reakcia a vyhodnocovať strata účinnosti substrátu, a môže byť potrebná úprava dávky substrátu na udržanie optimálnych plazmatických koncentrácií.

U ľudí je apalutamid silným induktorom CYP3A4 a CYP2C19 a slabým induktorom CYP2C9. V štúdií liekových interakcií s použitím koktailového prístupu súbežné podávanie apalutamidu s jednorazovými perorálnymi dávkami citlivých substrátov CYP viedlo k 92 % zníženiu hodnoty AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 85 % zníženiu hodnoty AUC omeprazolu (substrát CYP2C19), a 46 % zníženiu hodnoty AUC S-warfarínu (substrát CYP2C9). Apalutamid nespôsobil klinicky významné zmeny v expozícii substrátu CYP2C8. Súbežné užívanie Erleady s liekmi, ktoré sú primárne metabolizované CYP3A4 (napr. darunavir, felodipín, midazolam, simvastatín), CYP2C19 (napr. diazepam, omeprazol) alebo CYP2C9 (napr. warfarín, fenytoín), môže viesť k nižšej expozícii týmto liekom. Ak je to možné, odporúča sa nahradiť tieto lieky alebo sa má vyhodnotiť strata účinnosti, ak sa v podávaní lieku pokračuje. Ak sa podáva s warfarínom, počas liečby Erleadou sa má monitorovať INR.

Indukcia CYP3A4 apalutamidom naznačuje, že UDP-glukuronozyltransferáza (UGT) môže byť tiež indukovaná aktiváciou nukleárneho pregnanového X receptora (PXR). Súbežné podávanie Erleady s liekmi, ktoré sú substrátmi UGT (napr. levotyroxín, kyselina valproová), môže viesť k nižšej

expozícii týmto liekom. Keď sa s Erleadou podávajú substráty UGT, má sa vyhodnotiť strata účinnosti substrátu a môže byť nutná úprava dávky substrátu na udržanie optimálnych plazmatických koncentrácií.

Transportéry liekov

Klinicky sa zistilo, že apalutamid je slabým induktorom P-glykoproteínu (P-gp), proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) a polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1). V štúdií liekových interakcií s použitím koktailového prístupu sa ukázalo, že súbežné podávanie apalutamidu s jednorazovými perorálnymi dávkami citlivých substrátov transportérov viedlo k 30 % zníženiu hodnoty AUC fexofenadínu (substrát P-gp) a 41 % zníženiu hodnoty AUC rosuvastatínu (substrát BCRP/OATP1B1), ale nemalo žiadny vplyv na hodnotu C_{max} . Súbežné užívanie Erleady s liekmi, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. kolchicín, dabigatran etexilát, digoxín), BCRP alebo OATP1B1 (napr. lapatinib, metotrexát, rosuvastatín, repaglinid), môže viesť k nižšej expozícii týchto liekov. Keď sa s Erleadou podávajú substráty P-gp, BCRP alebo OATP1B1, má sa vyhodnotiť strata účinnosti substrátu a môže byť nutná úprava dávky substrátu na udržanie optimálnych plazmatických koncentrácií.

Na základe údajov *in vitro* sa nedá vylúčiť inhibícia transportéra organických kationov 2 (OCT2), transportéra organických kationov 3 (OAT3) a proteínov extrudujúcich viaceré lieky a toxíny (MATE) apalutamidom a jeho N-demetylovým metabolitom. *In vitro* neboli pozorované žiadne inhibície transportéra organických aniónov 1 (OAT1).

Analóg GnRH

U pacientov s mHSPC, ktorí dostávali leuprolidacetát (analóg GnRH), nemalo súbežné podávanie apalutamidu žiadny zjavný vplyv na expozíciu leuprolidu v rovnovážnom stave.

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Vzhľadom na to, že androgénna deprivácia môže predlžovať QT interval, súbežné podávanie Erleady s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, alebo s liekmi schopnými vyvolať Torsade de pointes, ako sú antiarytmiká triedy IA (napríklad chinidín, disopyramid) alebo triedy III (napríklad amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacín, antipsychotiká (napr. haloperidol) atď., má byť starostlivo zvažované (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Nie je známe, či apalutamid alebo jeho metabolity sú prítomné v ejakuláte. Erleada môže byť škodlivá pre vyvíjajúci sa plod. Pacienti, ktorí sexuálne žijú so ženami vo fertilnom veku, majú používať kondóm spolu s ďalšou vysoko účinnou antikoncepciou počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke Erleady.

Gravidita

Erleada je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť (pozri časť 4.3). Na základe reprodukčnej štúdie na zvieratách a svojho mechanizmu účinku môže Erleada spôsobiť poškodenie plodu a zánik gravidity, keď sa podáva tehotnej žene. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní Erleady u tehotných žien.

Dojčenie

Nie je známe, či sa apalutamid alebo metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Erleada sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Na základe štúdií na zvieratách môže Erleada znížiť plodnosť mužov s reprodukčným potenciálom (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Erleada nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov užívajúcich Erleadu boli však zaznamenané záchvaty. Pacienti majú byť informovaní o tomto riziku v súvislosti s vedením vozidiel alebo s obsluhou strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú únava (26 %), kožná vyrážka (26 % akýkoľvek stupeň a 6 % 3. alebo 4. stupeň), hypertenzia (22 %), návaly horúčavy (18 %), artralgia (17 %), hnačka (16 %), pády (13 %) a úbytok hmotnosti (13 %). Ďalšie dôležité nežiaduce reakcie zahŕňajú zlomeniny (11 %) a hypotyreózu (8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií a/alebo po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia a frekvencia výskytu
-----------------------------------	---

Poruchy endokrinného systému	časté: hypotyreóza ^a
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté: zníženie chuti do jedla časté: hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia
Poruchy nervového systému	časté: dysgeúzia, ischemické cerebrálne poruchy ^b menej časté: záchvat ^c (pozri časť 4.4), syndróm nepokojných nôh
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté: ischemická choroba srdca ^d neznáme: predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	veľmi časté: návaly horúčavy, hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme: intersticiálne ochorenie pľúc ^f
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté: hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté: kožná vyrážka ^e časté: svrbenie, alopecia neznáme: lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ^f , Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN) ^f
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté: zlomenina ^g , artralgia časté: svalové kŕče
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté: únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté: úbytok hmotnosti
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	veľmi časté: pád

^a Zahŕňa hypotyreózu, zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, zníženie hladiny tyroxínu, autoimunitnú tyroiditídu, zníženie hladiny voľného tyroxínu, zníženie trijódtyronínu

^b Zahŕňa tranzitný ischemický atak, cerebrálnu príhodu, cerebrálnu poruchu, ischemickú cievnu mozgovú príhodu, karotickú artériosklerózu, stenózu karotickej artérie, hemiparézu, lakunárny infarkt, lakunárnu mozgovú príhodu, trombotický mozgový infarkt, vaskulárnu encefalopatiu, cerebelárny infarkt, mozgový infarkt a mozgovú ischémiu.

^c Zahŕňa hryzenie do jazyka

^d Zahŕňa angínu pectoris, nestabilnú angínu, infarkt myokardu, akútny infarkt myokardu, oklúziu koronárnej artérie, stenózu koronárnej artérie, akútny koronárny syndróm, artériosklerózu koronárnych artérií, abnormálne výsledky srdcového záťažového testu, zvýšenú hladinu troponínu, ischémiu myokardu

^e Pozri časť „Kožná vyrážka“ v časti „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

^f Pozri časť 4.4

^g Zahŕňa zlomeninu rebier, zlomeninu bedrových stavcov, kompresnú zlomeninu chrbtice, zlomeninu chrbtice, zlomeninu chodidla, zlomeninu bedrového kĺbu, zlomeninu humeru, zlomeninu hrudníkových stavcov, zlomeninu hornej končatiny, zlomeninu krížovej kosti, zlomeninu ruky, zlomeninu lonovej kosti, zlomeninu acetabula, zlomeninu členku, kompresnú zlomeninu, zlomeninu rebrových chrupaviek, zlomeninu tvárových kostí, zlomeninu dolných končatín, osteoporotickú zlomeninu, zlomeninu zápästia, zlomeninu avulzie, zlomeninu fibuly, zlomeninu kostrče, zlomeninu panvy, zlomeninu rádia, zlomeninu sterna, únavovú zlomeninu, traumatickú zlomeninu, zlomeninu krčných stavcov, zlomeninu krčka stehrovej kosti, zlomeninu tíbie. Pozri nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Kožná vyrážka

Kožná vyrážka spojená s apalutamidom bola najčastejšie opísaná ako makulárna alebo makulopapulárna. Kožná vyrážka zahŕňala vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, žihľavku, svrbiacu vyrážku, makulárnu vyrážku, konjunktivitídu, multiformný erytém, papulárnu vyrážku, exfoliáciu kože, vyrážku na genitáliách, erytematóznu vyrážku, stomatitídu, liekovú erupciu, ulceráciu v ústach, pustulárnu vyrážku, pľuzgier, papulu, pemfigoid, kožnú eróziu, dermatitídu a pľuzgierovitú vyrážku. Nežiaduce reakcie v podobe kožnej vyrážky boli hlásené u 26 % pacientov liečených apalutamidom. Pri liečbe apalutamidom boli kožné vyrážky 3. stupňa (definované ako pokrytie > 30 % plochy povrchu tela [BSA]) hlásené u 6 % pacientov.

Medián počtu dní do nástupu kožnej vyrážky bol 83 dní. U 78 percent pacientov bol problém s vyrážkou vyriešený s mediánom 78 dní do vyriešenia. Používané lieky zahŕňali lokálne kortikosteroidy, perorálne antihistaminiká a 19 % pacientov dostávalo systémové kortikosteroidy. U pacientov s kožnou vyrážkou došlo k prerušeniu podávania u 28 % pacientov a k zníženiu dávky u 14 % pacientov (pozri časť 4.2). Kožná vyrážka sa opakovane vyskytla u 59 % pacientov, ktorí mali prerušenie dávky. Kožná vyrážka viedla k ukončeniu liečby apalutamidom u 7 % pacientov, u ktorých sa vyskytla kožná vyrážka.

Pády a zlomeniny

V štúdií ARN-509-003 bola zlomenina hlásená u 11,7 % pacientov liečených apalutamidom a u 6,5 % pacientov liečených placebom. Polovica pacientov zaznamenala pád v priebehu 7 dní pred výskytom zlomeniny v oboch liečebných skupinách. Pády boli hlásené u 15,6 % pacientov liečených apalutamidom oproti 9,0 % pacientov liečených placebom (pozri časť 4.4).

Ischemická choroba srdca a ischemické cerebrovaskulárne poruchy

V randomizovanej štúdií (SPARTAN) skúmajúcej pacientov s nmCRPC sa ischemická choroba srdca vyskytla u 4 % pacientov liečených apalutamidom a u 3 % pacientov s placebom. V randomizovanej štúdií (TITAN) skúmajúcej pacientov s mHSPC sa ischemická choroba srdca vyskytla u 4 % pacientov liečených apalutamidom a u 2 % pacientov s placebom. V rámci štúdií SPARTAN a TITAN 6 pacienti (0,5 %) liečení apalutamidom a 2 pacienti (0,2 %) liečení placebom zomreli na ischemickú chorobu srdca (pozri časť 4.4).

V štúdií SPARTAN s priemernou expozíciou 32,9 mesiaca pre apalutamid a 11,5 mesiaca pre placebo sa vyskytli ischemické cerebrovaskulárne poruchy u 4 % pacientov liečených apalutamidom a 1 % pacientov liečených placebom (pozri vyššie). V štúdií TITAN sa ischemické cerebrovaskulárne poruchy vyskytli u podobného podielu pacientov v skupinách s apalutamidom (1,5 %) a placebom (1,5 %). V rámci štúdií SPARTAN a TITAN na ischemickú cerebrovaskulárnu poruchu zomreli 2 pacienti (0,2 %) liečení apalutamidom a žiadny pacient liečený placebom (pozri časť 4.4).

Hypotyreóza

Hypotyreóza bola hlásená u 8 % pacientov liečených apalutamidom a u 2 % pacientov liečených placebom na základe hodnotenia hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) každé 4 mesiace. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce udalosti 3. alebo 4. stupňa. Hypotyreóza sa vyskytla u 30 % pacientov, ktorí už dostávali substitučnú terapiu štítnej žľazy v skupine s apalutamidom a u 3 % pacientov v skupine s placebom. U pacientov, ktorí neužívali substitučnú terapiu štítnej žľazy, sa hypotyreóza vyskytla u 7 % pacientov liečených apalutamidom a u 2 % pacientov liečených placebom. Keď je substitučná terapia štítnej žľazy klinicky indikovaná, má sa s ňou začať alebo má byť upravená jej dávka (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie je známe žiadne špecifické antidotum na predávkovanie apalutamidom. V prípade predávkovania sa má ukončiť podávanie Erleady a vykonať všeobecné podporné opatrenia, až kým klinická toxicita nebude znížená alebo nepominie. Nežiaduce reakcie v prípade predávkovania neboli doteraz pozorované, očakáva sa však, že takéto reakcie sa budú podobovať nežiaducim reakciám uvedeným v časti 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba, antiandrogény, ATC kód: L02BB05

Mechanizmus účinku

Apalutamid je perorálne podávaný selektívny inhibítor androgénneho receptora (AR), ktorý sa viaže priamo na doménu AR viažucu ligand. Apalutamid bráni nukleárnej translokácii AR, inhibuje väzbu DNA, bráni transkripcii sprostredkovej AR a chýba mu aktivita agonistu androgénneho receptora. Liečba apalutamidom znižuje proliferáciu nádorových buniek a zvyšuje apoptózu, čo vedie k silnej protinádorovej aktivite. Jeden z hlavných metabolitov, N-demetyl apalutamid, vykazoval jednu tretinu aktivity apalutamidu *in vitro*.

Kardiálna elektrofyziológia

Účinok apalutamidu 240 mg jedenkrát denne na QTc interval bol hodnotený v otvorenej, nekontrolovanej, multicentrickej, jednoramennej klinickej štúdií zameranej na QT u 45 pacientov s CRPC. V rovnovážnom stave bola maximálna priemerná zmena QTcF oproti východiskovej hodnote 12,4 ms (2-stranná 90 % horná IS 16,0 ms). Analýza vplyvu expozície na QT naznačila nárast QTcF v závislosti od koncentrácie apalutamidu a jeho aktívneho metabolitu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť apalutamidu bola stanovená v dvoch randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3, v štúdií ARN-509-003 (nmCRPC) a 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Metastatický, hormonálne citlivý karcinóm prostaty (mHSPC)

TITAN bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, mnohonárodná, multicentrická klinická štúdia, v ktorej bolo 1 052 pacientov s mHSPC (1:1) randomizovaných, aby dostávali perorálne buď apalutamid v dávke 240 mg jedenkrát denne (N = 525) alebo placebo jedenkrát denne (N = 527). Vyžadovalo sa, aby mali všetci pacienti najmenej jednu kostnú metastázu potvrdenú kostným skenom Technetium ^{99m}. Pacienti boli vylúčení, ak bola oblasť metastáz obmedzená buď na lymfatické uzliny alebo vnútorné orgány (napr. pečeň alebo pľúca). Všetci pacienti v štúdií TITAN dostávali súbežne analóg GnRH alebo mali predchádzajúcu bilaterálnu orchiektómiu. Približne 11 % pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu docetaxelom (maximum 6 cyklov, posledná dávka ≤ 2 mesiace pred randomizáciou a zachovaná odpoveď pred randomizáciou). Vylučovacie kritériá zahŕňali známe mozgové metastázy; predchádzajúcu liečbu inými antiandrogénmi novej generácie (napr. enzalutamid), inhibítormi CYP17 (napr. abiraterón acetát), imunoterapiou (napr. sipuleucel-T), rádiofarmakami alebo inými spôsobmi liečby karcinómu prostaty; anamnézu záchvatu alebo stavu, ktorý môže byť predispozíciou na záchvat. Pacienti boli stratifikovaní podľa Gleasonovho skóre pri stanovení diagnózy, predchádzajúceho použitia docetaxelu a podľa regiónu sveta. Do tejto štúdie boli zaradení pacienti s veľkoobjemovým aj maloobjemovým mHSPC. Veľkoobjemové ochorenie bolo definované buď ako viscerálne metastázy a najmenej 1 kostná lézia alebo najmenej 4 kostné lézie s minimálne 1 kostnou léziou mimo chrbtice alebo panvy. Maloobjemové ochorenie bolo definované ako prítomnosť kostnej lézie (lézií), ktoré nespĺňali definíciu veľkoobjemového ochorenia.

Pacienti boli rozdelení do liečebných skupín rovnomerne podľa nasledujúcich demografických charakteristík a východiskových charakteristík ochorenia. Medián veku bol 68 rokov (rozmedzie 43 až 94) a 23 % pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo viac. Rasová distribúcia bola 68 % belosi, 22 % Aziati a 2 % černosi. Šesťdesiattri percent (63 %) pacientov malo veľkoobjemové ochorenie a 37 % malo maloobjemové ochorenie. Šesťnásť percent (16 %) pacientov podstúpilo predchádzajúci chirurgický zákrok, rádioterapiu prostaty alebo oboje. Väčšina pacientov mala Gleasonovo skóre 7 alebo viac (92 %). Šesťdesiatosem percent (68 %) pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu

antiandrogénom prvej generácie v nemetastatickom prostredí. Napriek tomu, že v úvode neboli stanovené kritériá pre kastročnú rezistenciu, 94 % pacientov preukázalo pokles prostatického špecifického antigénu (PSA) od začatia androgénnej deprivačnej liečby (ADT) do prvej dávky apalutamidu alebo placebo. Všetci pacienti okrem jedného zo skupiny s placebom mali pri vstupe do štúdie skóre výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 alebo 1. Medzi pacientmi, ktorí prerušili skúšanú liečbu (N = 271 pre placebo a N = 170 pre Erleadu), bola v oboch skupinách najčastejším dôvodom prerušenia progresia ochorenia. Väčší podiel (73 %) pacientov s placebom dostal následnú protinádorovú liečbu v porovnaní s pacientmi liečenými Erleadou (54 %).

Hlavnými mierami účinnosti použitými v štúdiu boli celkové prežívanie (OS) a prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS). Výsledky účinnosti zo štúdie TITAN sú zhrnuté v tabuľke 2 a na obrázkoch 1 a 2.

Tabuľka 2: Súhrn výsledkov účinnosti – populácia ITT s mHSPC (TITAN)

Cieľový ukazovateľ	Erleada N = 525	Placebo N = 527
Primárne celkové prežívanie^a		
Úmrtia (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	NO (NO, NO)	NO (NO, NO)
Pomer rizika (95 % IS) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
Hodnota p ^c	0,0053	
Aktualizované celkové prežívanie^d		
Úmrtia (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	NO (NO, NO)	52 (42; NO)
Pomer rizika (95 % IS) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
hodnota p ^{c,e}	< 0,0001	
Prežívanie bez rádiografickej progresie		
Progresia ochorenia alebo smrť (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Medián, mesiace (95 % IS)	NO (NO, NO)	22,08 (18,46; 32,92)
Pomer rizika (95 % IS) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
Hodnota p ^c	< 0,0001	

^a Je založené na vopred špecifikovanej predbežnej analýze s mediánom času sledovania 22 mesiacov.

^b Pomer rizika je zo stratifikovaného modelu proporcionálnych rizík. Pomer rizika < 1 uprednostňuje aktívnu liečbu.

^c Hodnota p je z log-rank testu stratifikovaného podľa Gleasonovho skóre pri stanovení diagnózy (≤ 7 verus > 7), regiónu (NA/EU verus iné krajiny) a predchádzajúceho použitia docetaxelu (áno verus nie).

^d Medián času sledovania 44 mesiacov.

^e Táto hodnota p je nominálna hodnota namiesto použitia na formálne štatistické testovanie.

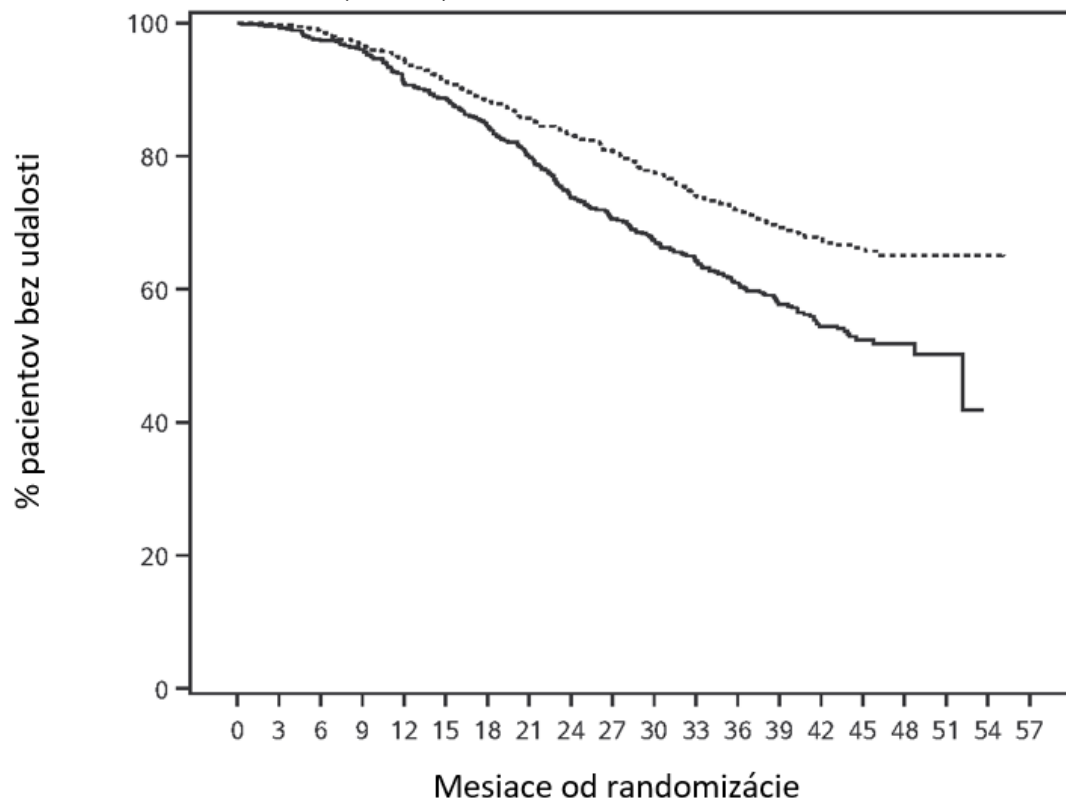
NO = nemožno odhadnúť

Štatisticky významné zlepšenie OS a rPFS sa preukázalo u pacientov randomizovaných na liečbu Erleadou v porovnaní s pacientmi randomizovanými na placebo v primárnej analýze. Aktualizovaná analýza OS sa vykonala v čase záverečnej analýzy štúdie, keď sa pozorovalo 405 úmrtí s mediánom sledovania 44 mesiacov. Výsledky z tejto aktualizovanej analýzy boli v súlade s výsledkami z vopred špecifikovanej predbežnej analýzy. Zlepšenie OS sa preukázalo, aj keď 39 % pacientov v skupine s placebom prešlo na liečbu Erleadou s mediánom liečby 15 mesiacov po prechode na Erleadu.

Konzistentné zlepšenie rPFS sa pozorovalo vo všetkých podskupinách pacientov vrátane veľkoobjemového alebo maloobjemového ochorenia, štádia metastáz pri stanovení diagnózy (M0 alebo M1), predchádzajúceho použitia docetaxelu (áno alebo nie), veku (< 65 , ≥ 65 alebo ≥ 75 rokov), východiskovej hodnoty PSA nad mediánom (áno alebo nie) a počtu kostných lézií (≤ 10 alebo > 10).

Konzistentné zlepšenie OS bolo pozorované vo všetkých podskupinách pacientov vrátane veľkoobjemového alebo maloobjemového ochorenia, štádia metastáz pri stanovení diagnózy (M0 alebo M1) a Gleasonovho skóre pri stanovení diagnózy (≤ 7 vs > 7).

Obrázok 1: Kaplanov-Meierov diagram aktualizovaného celkového prežívania (OS); populácia ITT s mHSPC (TITAN)



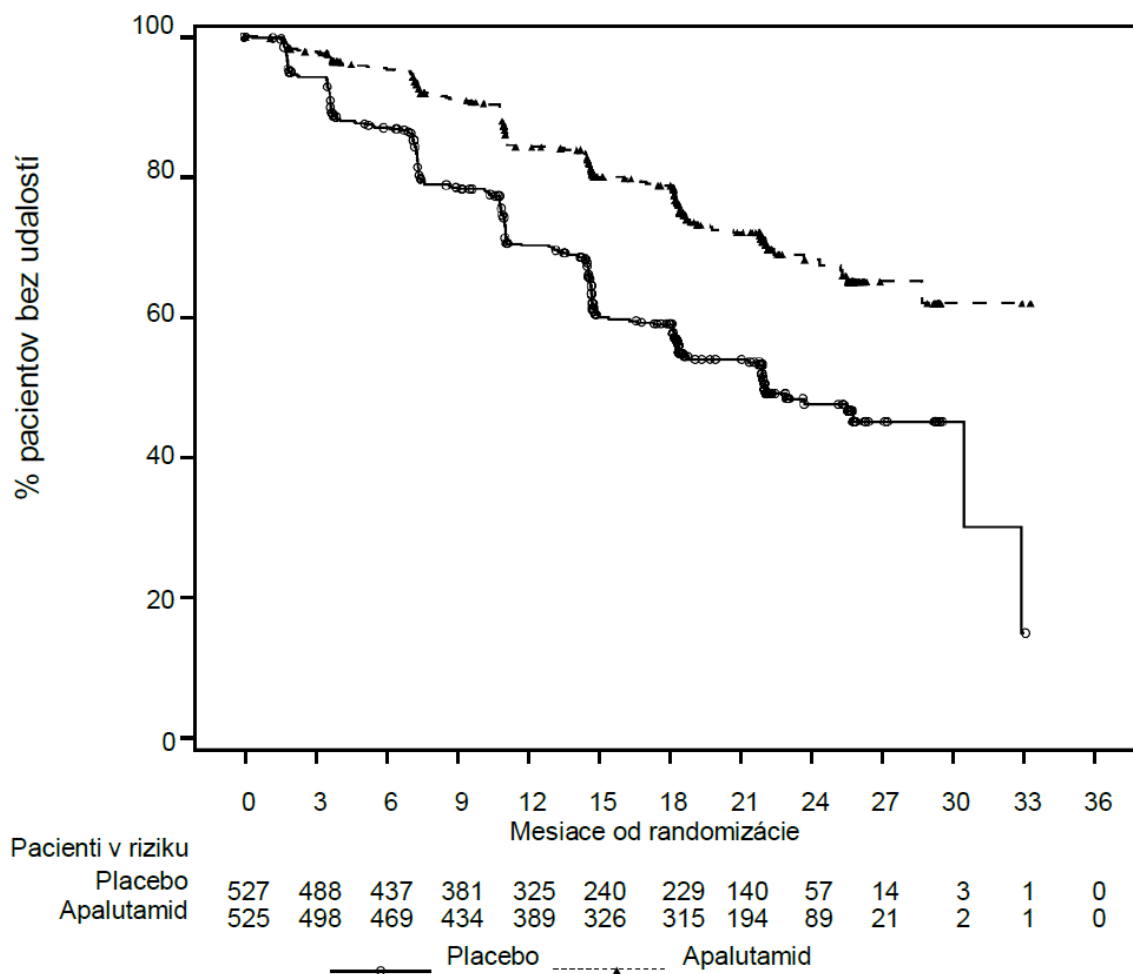
Pacienti v riziku

Placebo 527524510503474458436408374357339322301248181102 43 10 0 0

Apalutamid 525519513500489469452438425412394376362321227139 52 15 3 0

— Placebo ····· Apalutamid

Obrázok 2: Kaplanov-Meierov diagram prežívania bez rádiografickej progresie (rPFS); populácia ITT s mHSPC (TITAN)



Liečba Erleadou štatisticky významne oneskorila začatie cytotoxickej chemoterapie (HR = 0,391, IS = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), čo viedlo k 61 % zníženiu rizika pre subjekty v liečebnom ramene v porovnaní s placebom.

SPARTAN: Nemetastatický karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu (nmCRPC)

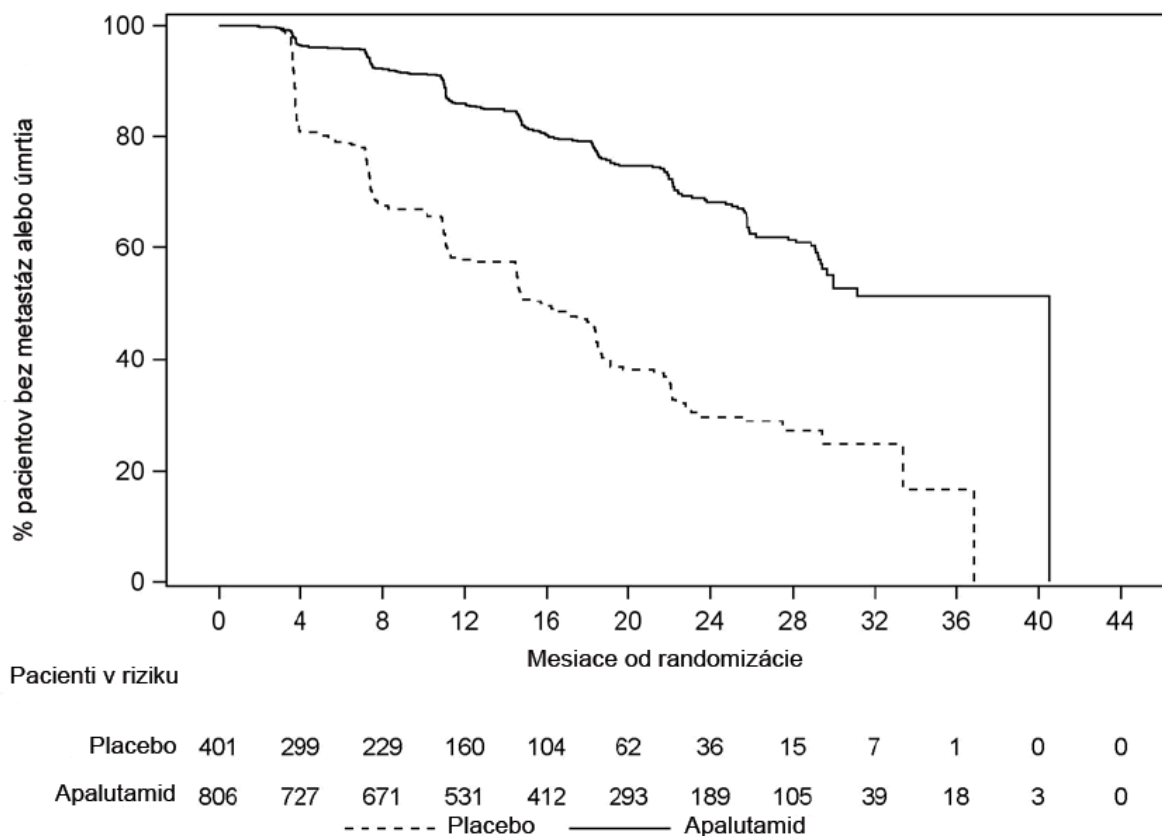
Celkovo bolo 1 207 subjektov s nmCRPC randomizovaných v pomere 2:1 a následne dostávali buď apalutamid perorálne v dávke 240 mg jedenkrát denne v kombinácii s androgénnou deprivačnou liečbou (ADT) (medikamentóznou kastráciou alebo predchádzajúcou chirurgickou kastráciou) alebo placebom v kombinácii s ADT v multicentrickej, dvojito zaslepenej klinickej štúdií (štúdia ARN-509-003). Pacienti zaradení do štúdie mali čas do zdvojnásobenia prostatického špecifického antigénu (PSADT) ≤ 10 mesiacov, a preto sa považujú za osoby s vysokým rizikom bezprostredného metastatického ochorenia a úmrtia na rakovinu prostaty. Všetci pacienti, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, dostávali ADT nepretržite počas celej štúdie. Výsledky PSA boli zaslepené a neboli použité na ukončenie liečby. Pacienti randomizovaní do oboch liečebných skupín mali pokračovať v liečbe až do progresie ochorenia definovanej zaslepeným centrálnym zobrazovacím hodnotením (BICR), do iniciácie novej liečby, neprijateľnej toxicity alebo odstúpenia zo štúdie.

Pacienti boli rozdelení medzi liečebné skupiny rovnomerne podľa nasledujúcich demografických charakteristík a východiskových charakteristík ochorenia. Medián veku bol 74 rokov (rozsah 48 až 97) a 26 % pacientov bolo vo veku 80 rokov alebo viac. Rozdelenie podľa rasy bolo 66 % belosi, 5,6 % černoši, 12 % ázijská rasa a 0,2 % iná. Sedemdesiatšedem percent (77 %) pacientov v oboch liečebných skupinách malo predtým operáciu alebo rádioterapiu prostaty. Väčšina pacientov mala Gleasonovo skóre 7 alebo viac (81 %). Pätnásť percent (15 %) pacientov malo na začiatku štúdie

< 2 cm panvové lymfatické uzliny. Sedemdesiattri percent (73 %) pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu antiandrogénom prvej generácie; 69 % pacientov dostalo bicalutamid a 10 % pacientov dostávalo flutamid. Všetci zaradení pacienti boli potvrdení ako nemetastatickí zaslepeným centrálnym zobrazovacím hodnotením a pri zaradení do štúdie mali výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 alebo 1.

Prežitie bez metastáz (MFS) bolo primárnym koncovým ukazovateľom definovaným ako čas od randomizácie až po prvý dôkaz vzdialených metastáz v kostiach alebo mäkkých tkanivách potvrdených BICR alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr. Liečba Erleadou výrazne zlepšila MFS. Erleada znížila relatívne riziko vzdialených metastáz alebo úmrtia o 70 % v porovnaní s placebom (HR = 0,30; 95 % IS: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Stredná hodnota MFS pre Erleadu bola 41 mesiacov a pre placebo bola 16 mesiacov (pozri obrázok 3). Konzistentné zlepšenie MFS bolo s Erleadou pozorované vo všetkých vopred definovaných podskupinách, vrátane veku, rasy, pôvodu, nodálneho stavu, predchádzajúceho počtu hormonálnych liečob, východiskovej hodnoty PSA, času zdvojnásobenia PSA, východiskovej hodnoty ECOG a použitia liekov na zachovanie kostí.

Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka prežitia bez metastáz (MFS) v štúdií ARN-509-003



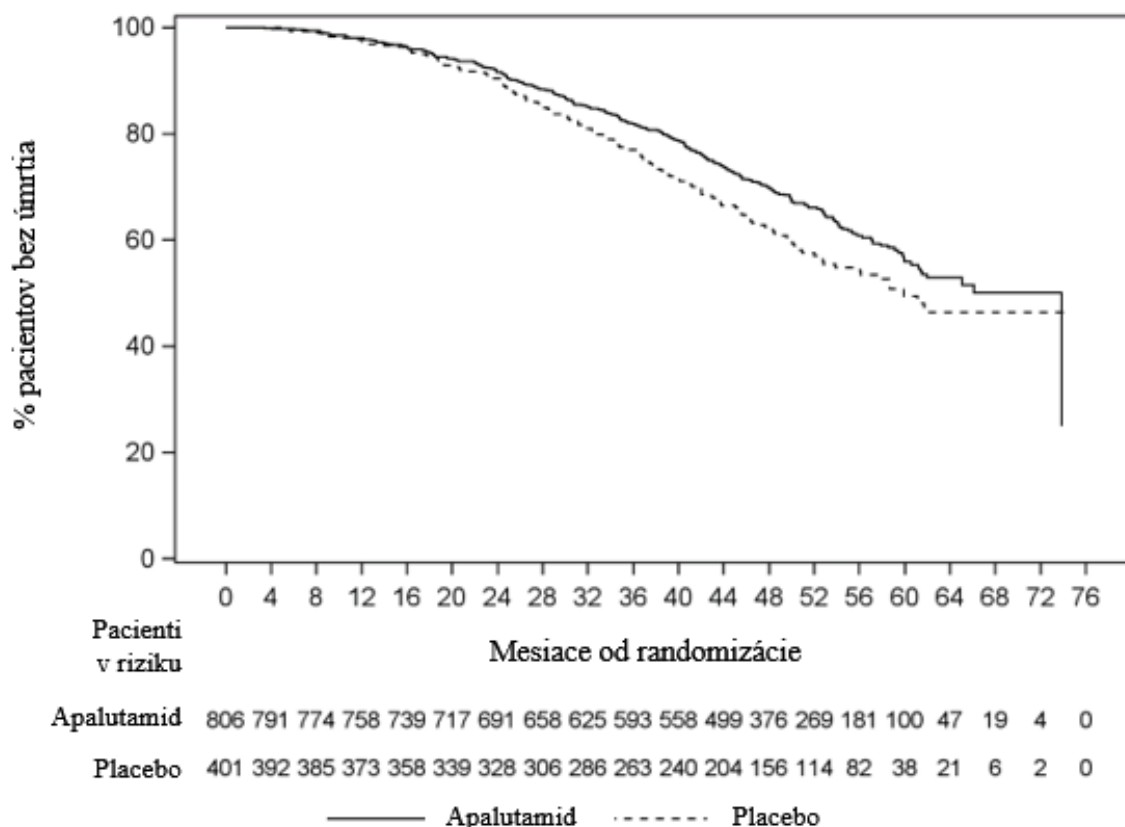
Pri zohľadnení všetkých dát, pacienti liečení Erleadou a ADT vykazovali významné zlepšenie oproti pacientom liečeným samotným ADT pre nasledujúce sekundárne koncové ukazovatele: čas do metastáz (HR = 0,28, 95 % IS: 0,23; 0,34, $p < 0,0001$), prežitie bez progresie (PFS) (HR = 0,30, 95 % IS: 0,25, 0,36; $p < 0,0001$); čas do symptomatickej progresie (HR = 0,57, 95 % IS: 0,44, 0,73; $p < 0,0001$) celkové prežitie (OS) (HR = 0,78, 95 % IS: 0,64, 0,96; $p = 0,0161$) a čas do začatia cytotoxickej chemoterapie (HR = 0,63; 95 % IS: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Čas do symptomatickej progresie bol definovaný ako čas od randomizácie po vznik udalosti súvisiacej so skeletom, bolesť/príznaky vyžadujúce iniciáciu novej systémovej protinádorovej liečby alebo lokálnu/regiónálnu nádorovú progresiu vyžadujúcu rádioterapiu/chirurgický zákrok. Napriek tomu, že celkový počet prípadov bol malý, rozdiel medzi dvoma skupinami bol dostatočne veľký na to, aby dosiahol štatistický význam. Liečba Erleadou znížila riziko symptomatickej progresie o 43 %

v porovnaní s placebom (HR = 0,567; 95 % IS: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). Medián času do symptomatickej progresie nebol dosiahnutý ani v jednej z liečebných skupín.

Pri mediáne doby sledovania 52,0 mesiacov výsledky ukázali, že liečba Erleadou významne znížila riziko úmrtia o 22 % v porovnaní s placebom (HR = 0,784; 95 % IS: 0,643; 0,956; obojstranný $p = 0,0161$). Medián OS bol 73,9 mesiaca pre rameno s Erleadou a 59,9 mesiaca pre rameno s placebom. Vopred určená hranica alfa ($p \leq 0,046$) bola prekročená a bola dosiahnutá štatistická významnosť. Toto zlepšenie sa preukázalo, aj keď 19 % pacientov v ramene s placebom dostávalo Erleadu ako následnú liečbu.

Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežitia (OS) v štúdiu ARN-509-003 pri záverečnej analýze



Liečba Erleadou významne znížila riziko začatia cytotoxickej chemoterapie o 37 % v porovnaní s placebom (HR = 0,629; 95% IS: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$) a ukázala štatisticky významné zlepšenie liečby Erleadou oproti placebo. Medián času do začatia cytotoxickej chemoterapie nebol dosiahnutý ani v jednom liečebnom ramene.

PFS-2, definované ako čas do úmrtia alebo progresie ochorenia stanovenej na základe PSA, rádiograficky alebo symptomatickej progresie pri alebo po prvej následnej liečbe bolo dlhšie u pacientov liečených Erleadou v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo. Výsledky preukázali 44 % zníženie rizika PFS-2 pri liečbe Erleadou oproti placebo (HR = 0,565, 95 % IS: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

Neboli pozorované žiadne škodlivé účinky na celkovú kvalitu života z hľadiska zdravia pri pridaní Erleady k ADT a malé, avšak nie klinicky významné, rozdiely v zmene oproti východiskovému stavu v prospech Erleady pri analýze celkového skóre a podškál Funkčného hodnotenia liečby karcinómu – prostata (FACT-P).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Erleadou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre pokročilé štádium karcinómu prostaty. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po opakovanom dávkovaní jedenkrát denne sa expozícia apalutamidu (C_{max} a plocha pod krivkou koncentrácie [AUC]) zvýšila proporcionálne k dávke v rozmedzí dávok od 30 do 480 mg. Po podaní 240 mg jedenkrát denne bol ustálený stav apalutamidu dosiahnutý po 4 týždňoch a priemerný akumulčný pomer bol približne 5-násobný v porovnaní s jednorazovou dávkou. Pri rovnovážnom stave boli priemerné hodnoty (CV %) C_{max} a AUC pre apalutamid 6 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) a 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (32 %) v uvedenom poradí. Denné výkyvy v plazmatických koncentráciách apalutamidu boli nízke, priemerný pomer maximálnej a minimálnej koncentrácie bol 1,63. Zvýšenie zdanlivého klirensu (CL/F) sa pozorovalo pri opakovanom podávaní, pravdepodobne v dôsledku indukcie vlastného metabolizmu apalutamidu.

Pri rovnovážnom stave boli priemerné hodnoty (CV %) C_{max} a AUC pre hlavný aktívny metabolit, N-demetyl apalutamid, 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18 %) a 124 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (19 %) v uvedenom poradí. N-demetyl-apalutamid je charakterizovaný rovným profilom priebehu koncentrácie v čase v rovnovážnom stave s priemerným pomerom maximálnej a minimálnej koncentrácie 1,27. Priemerný pomer (CV %) AUC metabolitu k pôvodnému lieku pre N-demetyl apalutamid po podaní opakovanej dávky bol asi 1,3 (21 %). Na základe systémovej expozície, relatívnej sily a farmakokinetických vlastností N-demetyl-apalutamid pravdepodobne prispieva ku klinickej aktivite apalutamidu.

Absorpcia

Po perorálnom podaní bol medián času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) 2 hodiny (rozsah: 1 až 5 hodín). Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je približne 100 %, čo znamená, že apalutamid sa po perorálnom podaní úplne absorbuje.

Podávanie apalutamidu zdravým jedincom nalačno a s jedlom s vysokým obsahom tuku nevedlo k žiadnym klinicky významným zmenám C_{max} a AUC. Medián času do dosiahnutia t_{max} bol s jedlom oneskorený približne o 2 hodiny (pozri časť 4.2).

Apalutamid nie je ionizovateľný za príslušných fyziologických podmienok pH, preto sa neočakáva, že látky znižujúce kyselinu (napr. inhibítor protónovej pumpy, antagonist H₂ receptorov, antacidum) budú ovplyvňovať rozpustnosť a biologickú dostupnosť apalutamidu.

In vitro apalutamid a jeho metabolit N-demetyl sú substrátmi pre P-gp. Keďže apalutamid sa po perorálnom podaní úplne absorbuje, P-gp neobmedzuje absorpciu apalutamidu, a preto sa neočakáva, že inhibícia alebo indukcia P-gp bude ovplyvňovať biologickú dostupnosť apalutamidu.

Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem pri rovnovážnom stave apalutamidu je asi 276 litrov. Distribučný objem apalutamidu je väčší ako objem celkovej vody v tele, čo poukazuje na rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu.

Apalutamid a N-demetyl apalutamid sú na 96 % resp. 95 %, v uvedenom poradí viazané na plazmatické bielkoviny a prevažne sa viažu na sérový albumín bez závislosti od koncentrácie.

Biotransformácia

Po jednorazovom perorálnom podaní apalutamidu 240 mg označeného rádioaktívnym uhlíkom ¹⁴C, apalutamid, aktívny metabolit N-demetyl apalutamid a inaktívny metabolit v podobe karboxylovej kyseliny predstavovali väčšinu rádioaktivity ¹⁴C v plazme a predstavovali 45 %, 44 % a 3 % celkovej hodnoty AUC rádioaktívneho uhlíka ¹⁴C v uvedenom poradí.

Metabolizmus je hlavnou cestou eliminácie apalutamidu. Primárne sa metabolizuje prostredníctvom CYP2C8 a CYP3A4 za vzniku N-demetyl apalutamidu. Apalutamid a N-demetyl apalutamid sa ďalej metabolizujú karboxylesterázou za vzniku neaktívneho metabolitu karboxylovej kyseliny. Prispievanie CYP2C8 a CYP3A4 k metabolizmu apalutamidu sa odhaduje na 58 % a 13 % po jednorazovej dávke, ale očakáva sa, že úroveň prispievania sa bude meniť v rovnovážnom stave v dôsledku indukcie CYP3A4 apalutamidom po opakovanej dávke.

Eliminácia

Apalutamid, hlavne vo forme metabolitov, sa eliminuje primárne močom. Po jednorazovom perorálnom podaní rádioaktívne označeného apalutamidu sa 89 % rádioaktivity zistilo do 70 dní po podaní dávky: 65 % sa zistilo v moči (1,2 % dávky ako nezmenený apalutamid a 2,7 % ako N-demetyl apalutamid) a 24 % sa zistilo v stolici (1,5 % dávky ako nezmenený apalutamid a 2 % ako N-demetyl apalutamid).

Hodnota zdanlivého perorálneho klírensu (CL/F) apalutamidu je po jednorazovom podaní 1,3 l/h a v rovnovážnom stave po dávkovaní jedenkrát denne sa zvyšuje na 2,0 l/h. Priemerný účinný polčas pre apalutamid u pacientov je približne 3 dni pri rovnovážnom stave.

Údaje *in vitro* naznačujú, že apalutamid a jeho metabolit N-demetyl nie sú substrátmi pre BCRP, OATP1B1 alebo OATP1B3.

Osobitné populácie

Účinky poruchy funkcie obličiek, poruchy funkcie pečene, veku, rasy a iných vonkajších faktorov na farmakokinetické vlastnosti apalutamidu sú zhrnuté nižšie.

Porucha funkcie obličiek

Štúdia zameraná na poruchu funkcie obličiek pri liečbe apalutamidom sa neuskutočnila. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy s použitím údajov z klinických štúdií u pacientov s karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu (CRPC) a zdravých jedincov nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel v systémovej expozícii apalutamidu u pacientov s existujúcou miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] medzi 30 až 89 ml/min/1,73 m², N = 585) v porovnaní s jedincami s východiskovou normálnou funkciou obličiek (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m², N = 372). Potenciálny účinok ťažkej poruchy funkcie obličiek alebo ochorenia obličiek v terminálnom štádiu (eGFR \leq 29 ml/min/1,73 m²) nebol stanovený z dôvodu nedostatočných údajov.

Porucha funkcie pečene

Štúdia zameraná na poruchu funkcie pečene porovnávala systémovú expozíciu apalutamidu a N-demetyl apalutamidu u pacientov s východiskovou miernou poruchou funkcie pečene (N = 8, trieda A podľa Childa-Pugha, priemerné skóre = 5,3) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (N = 8, trieda B podľa Childa-Pugha, priemerné skóre = 7,6) v porovnaní s kontrolnými zdravými jedincami s normálnou funkciou pečene (N = 8). Po jednorazovej perorálnej dávke 240 mg apalutamidu bol priemerný geometrický pomer (GMR) pre AUC a C_{max} pre apalutamid u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene 95 % resp. 102 % a GMR pre AUC a C_{max} apalutamidu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bol 113 % resp. 104 % v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami. Klinické a farmakokinetické údaje pre apalutamid nie sú k dispozícii pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).

Etnický pôvod a rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neboli žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach apalutamidu medzi belochmi (belosi alebo hispánci alebo

latinoameričania, N = 761), černochoďmi (s africkým pôvodom alebo afro-americkým, N = 71), aziatmi (okrem Japonska, N = 58) a Japoncami (N = 58).

Vek

Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že vek (rozsah: 18 až 94 rokov) nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti apalutamidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Apalutamid bol negatívny z hľadiska genotoxicity v štandardnej sérii testov *in vitro* a *in vivo*. Apalutamid nebol karcinogénny u samcov transgénnych myší (Tg.rasH2) v 6-mesačnej štúdiu pri dennej dávke až 30 mg/kg, čo predstavuje 1,2-násobok apalutamidu a 0,5-násobok N-desmetyl-apalutamidu, klinická expozícia (AUC) pri odporúčanej klinickej dávke 240 mg/deň.

V 2-ročnej štúdiu karcinogenity u samcov potkanov Sprague-Dawley sa apalutamid podával perorálne cez sondu v dávkach 5, 15 a 50 mg/kg/deň (0,2, 0,7 a 2,5-násobok AUC u pacientov (expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke 240 mg), v tomto poradí). Zaznamenali sa neoplastické nálezy vrátane zvýšenej incidencie testikulárneho adenómu a karcinómu Leydigových buniek pri dávkach vyšších alebo rovných 5 mg/kg/deň, adenokarcinómu a fibroadenómu mliečnej žľazy pri dávke 15 mg/kg/deň alebo 50 mg/kg/deň a adenómu folikulárnych buniek štítnej žľazy pri dávke 50 mg/kg/deň. Tieto zistenia sa považovali za špecifické pre potkany, a preto majú obmedzený význam pre ľudí.

Mužská fertilita je pravdepodobne zhoršená liečbou apalutamidom na základe zistení v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní, ktoré sú v súlade s farmakologickou aktivitou apalutamidu. V štúdiách toxicity sa po opakovanom podávaní u samcov potkanov a psov pozorovali atrofia, aspermia/hypospermia, degenerácia a/alebo hyperplázia alebo hypertrofia v reprodukčnom systéme v dávkach zodpovedajúcich expozíciám približne rovnakým ako expozícia u ľudí na základe AUC.

V štúdiu fertility u samcov potkanov sa po 4 týždňoch dávkovania v dávkach zodpovedajúcich expozíciám približne rovnakým ako expozícia u ľudí na základe AUC pozorovalo zníženie koncentrácie a pohyblivosti spermií, miera kopulácie a fertility (po párení s neliečenými samicami) spolu so zníženou hmotnosťou sekundárnych pohlavných žliaz a nadsemenníkov. Účinky na samcov potkanov boli reverzibilné po 8 týždňoch od posledného podania apalutamidu.

V predbežnej štúdiu embryofetálnej vývojovej toxicity u potkanov spôsobil apalutamid vývojovú toxicitu, keď sa podával perorálne v dávkach 25, 50 alebo 100 mg/kg/deň počas obdobia organogenézy (6. - 20. gestačný deň). Na základe AUC viedli tieto dávky približne k 2-, 4- a 6-násobným systémovým expozíciám, v tomto poradí, oproti expozícii u ľudí pri dávke 240 mg/deň. Nálezy zahŕňali negravidné samice pri dávke 100 mg/kg/deň a embryofetálnu letalitu (resorpcie) pri dávke \geq 50 mg/kg/deň, zníženú anogenitálnu vzdialenosť u plodu a deformovanú hypofýzu (obľejší tvar) pri dávke \geq 25 mg/kg/deň. Zmeny kostry (neosifikované články prstov, nadpočetné krátke torakolumbálne rebro (rebrá) a/alebo abnormality jazyľky) boli tiež zaznamenané pri dávkach \geq 25 mg/kg/deň bez toho, aby to malo za následok vplyv na priemernú hmotnosť plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Sodná soľ kroskarmelózy
Acetátosukcinát hypromelózy
Stearát horečnatý
Mikrokryštalická celulóza (silicifikovaná)

Filmový obal

Glycerol monokaprilokaprát
Čierny oxid železitý (E172)
Polyvinylalkohol
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol a polyvinylalkohol vrúbľovaný, kopolymér

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom. Jedna fľaša obsahuje 30 filmom obalených tabliet a celkovo 2 g silikagelového vysúšadla.

Priehľadný blister z PVC-PCTFE fólie prekrytý hliníkovou pretlačacou fóliou uzavretý vo vnútri puzdra odolnom proti otvoreniu deťmi..

- Jedna škatuľa na 28 dní obsahuje 28 filmom obalených tabliet v 2 kartónových puzdrách po 14 filmom obalených tabliet.
- Jedna škatuľa na 30 dní obsahuje 30 filmom obalených tabliet v 3 kartónových puzdrách po 10 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. januára 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. septembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 60 mg (FLAŠA)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 60 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 60 mg apalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tablety prehltnite celé.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Neprehĺtajte ani neodstraňujte vysúšadlo.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Erleada 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠI 60 mg

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 60 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje 60 mg apalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

120 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tablety prehltnite celé.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 60 mg (28 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 60 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 60 mg apalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

112 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tablety prehltnite celé.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Erleada 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 60 mg (30 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 60 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 60 mg apalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tablety prehltnite celé.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Erleada 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIE PUZDRO 60 mg (28 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 60 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 60 mg apalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet v jednom puzdre

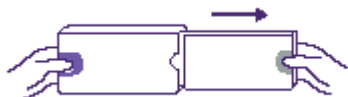
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tablety prehltnite celé.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

(1) Stlačte a podržte



(2) Vytiahnite



6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Erleada 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIE PUZDRO 60 mg (30 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 60 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 60 mg apalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

24 filmom obalených tabliet v jednom puzdre

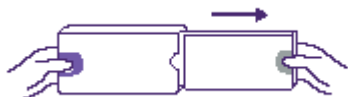
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tablety prehltnite celé.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

(1) Stlačte a podržte



(2) Vytiahnite



6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Erleada 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

VNÚTORNÉ PUZDRO 60 mg (28 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 60 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Preložte a zatvorte



Vyklopením otvorte



Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

VNÚTORNÉ PUZDRO 60 mg (30 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 60 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Preložte a zatvorte



Vyklopením otvorte



Doplňte dni týždňa

Dátum začatia:

Deň

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 60 mg (12 kusov) (blister uzavretý vo vnútornom puzdre)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 60 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 60 mg (16 kusov) (blister uzavretý vo vnútornom puzdre)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 60 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 240 mg (FLAŠA)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 240 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 240 mg apalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Jedna tableta denne.

Tabletu prehltnite celú.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Neprehltajte ani neodstraňujte vysúšadlo.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Erleada 240 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠI 240 mg

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 240 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje 240 mg apalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Jedna tableta denne.
Tabletu prehltnite celú.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 240 mg (28 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 240 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 240 mg apalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Jedna tableta denne.
Tabletu prehltnite celú.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Erleada 240 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 240 mg (30 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 240 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 240 mg apalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Jedna tableta denne.
Tabletu prehltnite celú.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Erleada 240 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIE PUZDRO 240 mg (28 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 240 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 240 mg apalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

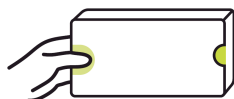
4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet v jednom puzdre

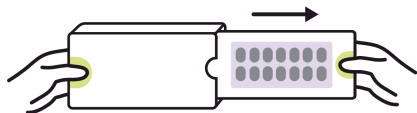
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Jedna tableta denne.
Tabletu prehltnite celú.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

(1) Stlačte a podržte



(2) Vytiahnite



6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Erleada 240 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIE PUZDRO 240 mg (30 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 240 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 240 mg apalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

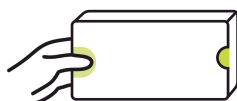
4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet v jednom puzdre

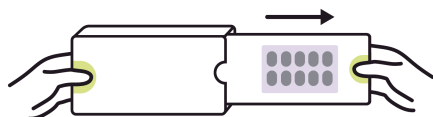
5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Jedna tableta denne.
Tabletu prehltnite celú.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

(1) Stlačte a podržte



(2) Vytiahnite



6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1342/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Erleada 240 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

VNÚTORNÉ PUZDRO 240 mg (28 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 240 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

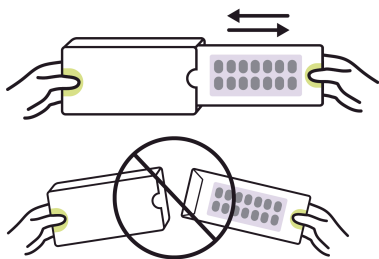
3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ



Dátum začatia: / /

Jedna tableta denne

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

VNÚTORNÉ PUZDRO 240 mg (30 dní)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 240 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

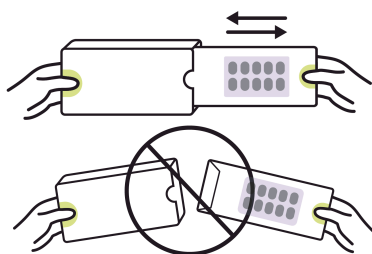
3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ



Dátum začatia: ____ / ____ / ____
Jedna tableta denne

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 240 mg (14 kusov) (blister uzavretý vo vnútornom puzdre)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 240 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 240 mg (10 kusov) (blister uzavretý vo vnútornom puzdre)

1. NÁZOV LIEKU

Erleada 240 mg filmom obalené tablety
apalutamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Erleada 60 mg filmom obalené tablety apalutamid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Erleada a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Erleadu
3. Ako užívať Erleadu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Erleadu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Erleada a na čo sa používa

Čo je Erleada

Erleada je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo apalutamid.

Na čo sa Erleada používa

Používa sa na liečbu dospelých mužov s rakovinou prostaty, ktorá:

- sa rozšírila do iných častí tela a stále reaguje na medikamentóznou alebo chirurgickú liečbu, ktorá znižuje hladinu testosterónu (nazývaná aj hormonálne citlivý karcinóm prostaty).
- sa nerozšírila do iných častí tela a už nereaguje na medikamentóznou alebo chirurgickú liečbu, ktorá znižuje hladinu testosterónu (nazývaná aj kastračne rezistentný karcinóm prostaty).

Ako Erleada účinkuje

Erleada účinkuje blokovaním aktivity hormónov nazývaných androgény (ako je testosterón).

Androgény môžu spôsobiť rast rakoviny. Apalutamid blokuje účinky androgénov, a tým zastavuje rast a rozdeľovanie buniek rakoviny prostaty.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Erleadu

Neužívajte Erleadu

- ak ste alergický na apalutamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste žena a ste tehotná alebo môžete otehotnieť (viac informácií nájdete v časti Tehotenstvo a antikoncepcia nižšie).

Neužívajte tento liek, ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať tento liek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- ste niekedy mali záchvaty.

- užívate akékoľvek lieky na prevenciu krvných zrazenín (ako napr. warfarín, acenokumarol).
- máte akékoľvek srdcové alebo cievne ochorenie, vrátane porúch srdcového rytmu (arytmia).
- sa u vás niekedy vyskytla rozsiahla vyrážka, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny (lieková reakcia s eozinofiliou alebo systémovými príznakmi alebo DRESS) alebo závažná kožná vyrážka alebo odlupovanie kože, pľuzgiere a/alebo vredy v ústach (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza alebo SJS/TEN) po užití Erleady alebo iných podobných liekov.

Ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie (alebo nemáte o tom istotu), poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Pády a zlomeniny kostí

U pacientov užívajúcich Erleadu boli pozorované pády. Buďte mimoriadne opatrní, aby ste znížili riziko pádu. U pacientov užívajúcich tento liek boli pozorované zlomeniny kostí.

Ochorenie srdca, mŕtvica alebo minimŕtvica

Počas liečby Erleadou sa u niektorých ľudí vyskytlo zablokovanie tepien v srdci alebo časti mozgu, ktoré môže viesť k smrti.

Váš lekár bude u vás počas liečby týmto liekom sledovať prejavy a príznaky srdcových alebo mozgových problémov.

Ihneď zavolaajte svojmu lekárovi alebo navštívte najbližšiu pohotovosť, ak sa u vás vyskytne niečo z nasledovného:

- bolesť na hrudníku alebo nepríjemné pocity v pokoji alebo pri činnosti, alebo
- dýchavičnosť, alebo
- svalová slabosť/paralýza v ktorejkoľvek časti tela, alebo
- ťažkosti s rečou.

Ak užívate nejaké lieky, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom o tom, či sú spojené so zvýšeným rizikom záchvatov, krvácania alebo srdcovými problémami.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)

Pri užívaní Erleady boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) alebo Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN). DRESS sa môže objaviť ako rozsiahla vyrážka, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny. SJS/TEN sa môžu spočiatku objaviť na trupe ako červenkasté škrvny terčovitého tvaru alebo okrúhle fláky často s centrálnymi pľuzgiermi. Tiež sa môžu vyskytnúť vredy v ústach, hrdle, nose, pohlavných orgánoch a očiach (červené a opuchnuté oči). Týmto závažným kožným vyrážkam často predchádza horúčka a/alebo príznaky podobné chrípke. Vyrážky môžu viesť k rozsiahlemu odlupovaniu kože a život ohrozujúcim komplikáciám alebo môžu byť smrteľné.

Ak sa u vás objaví závažná vyrážka alebo iné z týchto kožných príznakov, prestaňte užívať tento liek a kontaktujte svojho lekára alebo ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie (alebo si nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Pre ďalšie informácie pozrite hornú časť časti 4 „Vážne vedľajšie účinky“.

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní Erleady boli hlásené prípady intersticiálneho ochorenia pľúc (neinfekčný zápal v pľúcach, ktorý môže viesť k ich trvalému poškodeniu), vrátane smrteľných prípadov. Príznaky intersticiálneho ochorenia pľúc sú kašeľ a dýchavičnosť, niekedy spojené s horúčkou, ktoré nie sú spôsobené fyzickou aktivitou. Ak sa u vás objavia príznaky, ktoré môžu byť príznakmi intersticiálneho ochorenia pľúc, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Deti a dospievajúci

Tento liek nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Ak tento liek náhodou užije dieťa alebo mladý človek:

- okamžite choďte do nemocnice
- vezmite si so sebou túto písomnú informáciu pre používateľa a ukážte ju lekárovi na pohotovosti.

Iné lieky a Erleada

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, lebo Erleada môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré iné lieky účinkujú. Takisto niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Erleada.

Povedzte svojmu lekárovi najmä, ak užívate lieky, ktoré sa používajú na:

- zníženie vysokých hladín tukov v krvi (ako napr. gemfibrozil)
- liečbu bakteriálnych infekcií (ako napr. moxifloxacín, klaritromycín)
- liečbu hubových infekcií (ako napr. itrakonazol, ketokonazol)
- liečbu infekcie HIV (ako napr. ritonavir, efavirenz, darunavir)
- liečbu úzkosti (ako napr. midazolam, diazepam)
- liečbu epilepsie (ako napr. fenytoín, kyselina valproová)
- liečbu gastroezofágovej refluxnej choroby (stavy, keď je v žalúdku príliš veľa kyseliny) (ako napr. omeprazol)
- zabránenie tvorby krvných zrazenín (ako napr. warfarín, klopidogrel, dabigatran etexilát)
- liečbu sennej nádchy a alergií (ako napr. fexofenadín)
- zníženie hladiny cholesterolu (ako napr. „statíny“, ako je rosuvastatín, simvastatín)
- liečbu srdcových chorôb alebo zníženie krvného tlaku (ako napr. digoxín, felodipín)
- liečbu problémov so srdcovým rytmom (ako napr. chinidín, disopyramid, amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- liečbu ochorenia štítnej žľazy (ako napr. levotyroxín)
- liečbu dny (ako napr. kolchicín)
- zníženie hladiny glukózy v krvi (ako napr. repaglinid)
- liečbu rakoviny (ako napr. lapatinib, metotrexát)
- liečba závislosti od opiátov alebo bolesti (ako napr. metadón)
- liečba závažných duševných chorôb (ako napr. haloperidol)

Keď začínate užívať nový liek, majte vyhotovený zoznam názvov liekov, ktoré užívate, a tento zoznam ukážte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Ak vám lekár chce predpísať nejaký nový liek, upozornite ho, že užívate Erleadu. Možno bude potrebné zmeniť dávku Erleady alebo niektorých iných liekov, ktoré užívate.

Informácie o tehotenstve a antikoncepcii pre mužov a ženy

Informácie pre ženy

- Erleadu nesmú užívať ženy, ktoré sú tehotné, môžu otehotnieť alebo dojčia. Tento liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Informácie pre mužov – postupujte podľa tejto rady počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby

- Ak máte sex s tehotnou ženou – používajte kondóm na ochranu nenarodeného dieťaťa.
- Ak máte sex so ženou, ktorá môže otehotnieť – používajte kondóm a inú vysoko účinnú metódu antikoncepcie.

Počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby používajte antikoncepciu. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa antikoncepcie, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Tento liek môže znížiť mužskú plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Erleada pravdepodobne nebude mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a používať akékoľvek nástroje alebo stroje.

Vedľajšie účinky tohto lieku zahŕňajú záchvaty. Ak máte zvýšené riziko záchvatov (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“), povedzte to svojmu lekárovi.

Erleada obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 240 mg dávke (4 tablety), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Erleadu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Lekár vám počas užívania Erleady môže predpísať aj iné lieky.

Aké množstvo užívať

Odporúčaná dávka tohto lieku je 240 mg (štyri 60 mg tablety) jedenkrát denne.

Užívanie Erleady

- Užívajte tento liek cez ústa.
- Tento liek môžete užívať s jedlom alebo medzi jedlami.
- Prehltajte každú tabletu celú, aby ste sa uistili, že ste užili celú dávku. Tablety nedrvtite ani nedeľte.

Ak užijete viac Erleady, ako máte

Ak užijete viac, ako máte, prestaňte tento liek užívať a obráťte sa na svojho lekára. Môžete mať zvýšené riziko vedľajších účinkov.

Ak zabudnete užiť Erleadu

- Ak zabudnete užiť tento liek, užite svoju obvyklú dávku hneď, ako si spomeniete, v ten istý deň.
- Ak zabudnete užiť tento liek celý deň - obvyklú dávku užite nasledujúci deň.
- Ak zabudnete užiť tento liek viac ako jeden deň - okamžite sa obráťte na svojho lekára.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Erleadu

Neprestávajte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najskôr neporadili s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Vážne vedľajšie účinky

Prestaňte užívať Erleadu a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:

- rozsiahla vyrážka, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi alebo DRESS)
- červenkasté nevyvýšené, terčovité alebo okrúhle škvrny na hrudi, často s pľuzgiermi uprostred, olupovaním kože, vredmi v ústach, hrdle, nose, genitáliách a očiach. Týmto závažným kožným

vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vážnych vedľajších účinkov – váš lekár môže ukončiť liečbu:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- pády alebo zlomeniny kostí. Váš lekár vás môže pozornejšie sledovať, ak máte riziko zlomenín.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- ochorenie srdca, mŕtvica alebo minimŕtvica. Váš lekár bude u vás počas liečby sledovať prejavy a príznaky srdcových problémov alebo problémov s mozgom. Ak počas liečby Erleadou pocítite bolesť na hrudníku alebo nepríjemné pocity v pokoji alebo pri činnosti alebo dýchavičnosť, alebo ak sa u vás prejaví svalová slabosť/paralýza v ktorejkoľvek časti tela, alebo ťažkosti s rečou, ihneď zavolajte svojmu lekárovi alebo navštívte najbližšiu pohotovosť.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- záchvat alebo príhoda. Váš lekár ukončí používanie tohto lieku, ak máte počas liečby záchvat.
- syndróm nepokojných nôh (nutkanie pohybovať nohami, aby sa zastavili bolestivé alebo zvláštne pocity, ktoré sa často vyskytuje v noci).

Neznáme: frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- kašeľ a dýchavičnosť, niekedy spojené s horúčkou, ktoré nie sú spôsobené fyzickou aktivitou (zápal v pľúcach, známy ako intersticiálne ochorenie pľúc).

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak spozorujete niektorý z vedľajších účinkov uvedených vyššie.

Vedľajšie účinky

Informujte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pocit silnej únavy
- bolesť kĺbov
- kožná vyrážka
- zníženie chuti do jedla
- vysoký krvný tlak
- návaly horúčavy
- hnačka
- zlomenina kostí
- pády
- úbytok telesnej hmotnosti.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- svalové kŕče
- svrbenie
- vypadávanie vlasov
- zmena chuti
- krvný test preukazujúci vysokú hladinu cholesterolu v krvi
- krvný test preukazujúci vysokú hladinu typu tukov nazývaných „triglyceridy“ v krvi
- srdcové ochorenie
- cievna mozgová príhoda alebo malá cievna mozgová príhoda spôsobená nedostatočným prietokom krvi do časti mozgu
- nedostatočná činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť, že sa cítite unavene a ťažko začínate s rannými činnosťami, a krvné testy môžu preukazovať nedostatočnú činnosť štítnej žľazy.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- záchvaty/kŕče.

Neznáme (z dostupných údajov)

- neobvyklý záznam o činnosti srdca na EKG (elektrokardiogram)
- rozsiahla vyrážka, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi alebo DRESS)
- červenkasté nevyvýšené, terčovité alebo kruhové škrvny na trupe, často s centrálnymi pľuzgiermi, odlupovanie kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach, ktorým môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke. Tieto závažné kožné vyrážky môžu byť potenciálne život ohrozujúce (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Erleadu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale (blistrových fóliách, vnútornom puzdre, vonkajšom puzdre, fľaši a škatuli) po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Erleada obsahuje

- Liečivo je apalutamid. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 60 mg apalutamidu.
- Ďalšie zložky jadra tablety sú koloidný bezvodý oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy, acetátosukcinát hypromelózy, stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza a silicifikovaná mikrokryštalická celulóza. Filmový obal obsahuje čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), makrogol, polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný), mastenec a oxid titaničitý (E171) (pozri časť 2, Erleada obsahuje sodík).

Ako vyzerá Erleada a obsah balenia

Filmom obalené tablety Erleada sú mierne žltkasté až sivozelené oválne, filmom obalené tablety (17 mm dlhé x 9 mm široké) s označením „AR 60“ napísaným na jednej strane.

Tablety sa môžu dodávať buď vo fľaši alebo v puzdre. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Fľaša

Tablety sa dodávajú v plastovej fľaši s detským bezpečnostným uzáverom. Jedna fľaša obsahuje 120 tabliet a celkovo 6 g vysúšadla. Jedna škatuľa obsahuje jednu fľašu. Uchovávajte v pôvodnom obale. Neprehliťajte ani neodstraňujte vysúšadlo.

Škatuľa na 28 dní

Jedna škatuľa na 28 dní obsahuje 112 filmom obalených tabliet v 4 kartónových puzdrách po 28 filmom obalených tabliet.

Škatuľa na 30 dní

Jedna škatuľa na 30 dní obsahuje 120 filmom obalených tabliet v 5 kartónových puzdrách po 24 filmom obalených tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Erleada 240 mg filmom obalené tablety apalutamid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Erleada a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Erleadu
3. Ako užívať Erleadu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Erleadu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Erleada a na čo sa používa

Čo je Erleada

Erleada je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo apalutamid.

Na čo sa Erleada používa

Používa sa na liečbu dospelých mužov s rakovinou prostaty, ktorá:

- sa rozšírila do iných častí tela a stále reaguje na medikamentóznou alebo chirurgickú liečbu, ktorá znižuje hladinu testosterónu (nazývaná aj hormonálne citlivý karcinóm prostaty).
- sa nerozšírila do iných častí tela a už nereaguje na medikamentóznou alebo chirurgickú liečbu, ktorá znižuje hladinu testosterónu (nazývaná aj kastračne rezistentný karcinóm prostaty).

Ako Erleada účinkuje

Erleada účinkuje blokovaním aktivity hormónov nazývaných androgény (ako je testosterón).

Androgény môžu spôsobiť rast rakoviny. Apalutamid blokuje účinky androgénov, a tým zastavuje rast a rozdeľovanie buniek rakoviny prostaty.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Erleadu

Neužívajte Erleadu

- ak ste alergický na apalutamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste žena a ste tehotná alebo môžete otehotnieť (viac informácií nájdete v časti Tehotenstvo a antikoncepcia nižšie).

Neužívajte tento liek, ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať tento liek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- ste niekedy mali záchvaty.

- užívate akékoľvek lieky na prevenciu krvných zrazenín (ako napr. warfarín, acenokumarol).
- máte akékoľvek srdcové alebo cievne ochorenie, vrátane porúch srdcového rytmu (arytmia).
- sa u vás niekedy vyskytla rozsiahla vyrážka, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny (lieková reakcia s eozinofiliou alebo systémovými príznakmi alebo DRESS) alebo závažná kožná vyrážka alebo odlupovanie kože, pľuzgierie a/alebo vredy v ústach (Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza alebo SJS/TEN) po užití Erleady alebo iných podobných liekov.

Ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie (alebo nemáte o tom istotu), poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Pády a zlomeniny kostí

U pacientov užívajúcich Erleadu boli pozorované pády. Buďte mimoriadne opatrní, aby ste znížili riziko pádu. U pacientov užívajúcich tento liek boli pozorované zlomeniny kostí.

Ochorenie srdca, mŕtvica alebo minimŕtvica

Počas liečby Erleadou sa u niektorých ľudí vyskytlo zablokovanie tepien v srdci alebo časti mozgu, ktoré môže viesť k smrti.

Váš lekár bude u vás počas liečby týmto liekom sledovať prejavy a príznaky srdcových alebo mozgových problémov.

Ihneď zavolaajte svojmu lekárovi alebo navštívte najbližšiu pohotovosť, ak sa u vás vyskytne niečo z nasledovného:

- bolesť na hrudníku alebo nepríjemné pocity v pokoji alebo pri činnosti, alebo
- dýchavičnosť, alebo
- svalová slabosť/paralýza v ktorejkoľvek časti tela, alebo
- ťažkosti s rečou.

Ak užívate nejaké lieky, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom o tom, či sú spojené so zvýšeným rizikom záchvatov, krvácania alebo srdcovými problémami.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs)

Pri užívaní Erleady boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs) vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) alebo Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN). DRESS sa môže objaviť ako rozsiahla vyrážka, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny. SJS/TEN sa môžu spočiatku objaviť na trupe ako červenkasté škrvny terčovitého tvaru alebo okrúhle fláky často s centrálnymi pľuzgiermi. Tiež sa môžu vyskytnúť vredy v ústach, hrdle, nose, pohlavných orgánoch a očiach (červené a opuchnuté oči). Týmto závažným kožným vyrážkam často predchádza horúčka a/alebo príznaky podobné chrípke. Vyrážky môžu viesť k rozsiahlemu odlupovaniu kože a život ohrozujúcim komplikáciám alebo môžu byť smrteľné.

Ak sa u vás objaví závažná vyrážka alebo iné z týchto kožných príznakov, prestaňte užívať tento liek a kontaktujte svojho lekára alebo ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie (alebo si nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Pre ďalšie informácie pozrite hornú časť časti 4 „Vážne vedľajšie účinky“.

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní Erleady boli hlásené prípady intersticiálneho ochorenia pľúc (neinfekčný zápal v pľúcach, ktorý môže viesť k ich trvalému poškodeniu), vrátane smrteľných prípadov. Príznaky intersticiálneho ochorenia pľúc sú kašeľ a dýchavičnosť, niekedy spojené s horúčkou, ktoré nie sú spôsobené fyzickou aktivitou. Ak sa u vás objavia príznaky, ktoré môžu byť príznakmi intersticiálneho ochorenia pľúc, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Deti a dospievajúci

Tento liek nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Ak tento liek náhodou užije dieťa alebo mladý človek:

- okamžite choďte do nemocnice
- vezmite si so sebou túto písomnú informáciu pre používateľa a ukážte ju lekárovi na pohotovosti.

Iné lieky a Erleada

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, lebo Erleada môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré iné lieky účinkujú. Takisto niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Erleada.

Povedzte svojmu lekárovi najmä, ak užívate lieky, ktoré sa používajú na:

- zníženie vysokých hladín tukov v krvi (ako napr. gemfibrozil)
- liečbu bakteriálnych infekcií (ako napr. moxifloxacín, klaritromycín)
- liečbu hubových infekcií (ako napr. itrakonazol, ketokonazol)
- liečbu infekcie HIV (ako napr. ritonavir, efavirenz, darunavir)
- liečbu úzkosti (ako napr. midazolam, diazepam)
- liečbu epilepsie (ako napr. fenytoín, kyselina valproová)
- liečbu gastroezofágovej refluxnej choroby (stavy, keď je v žalúdku príliš veľa kyseliny) (ako napr. omeprazol)
- zabránenie tvorby krvných zrazenín (ako napr. warfarín, klopidogrel, dabigatran etexilát)
- liečbu sennej nádchy a alergií (ako napr. fexofenadín)
- zníženie hladiny cholesterolu (ako napr. „statíny“, ako je rosuvastatín, simvastatín)
- liečbu srdcových chorôb alebo zníženie krvného tlaku (ako napr. digoxín, felodipín)
- liečbu problémov so srdcovým rytmom (ako napr. chinidín, disopyramid, amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- liečbu ochorenia štítnej žľazy (ako napr. levotyroxín)
- liečbu dny (ako napr. kolchicín)
- zníženie hladiny glukózy v krvi (ako napr. repaglinid)
- liečbu rakoviny (ako napr. lapatinib, metotrexát)
- liečba závislosti od opiátov alebo bolesti (ako napr. metadón)
- liečba závažných duševných chorôb (ako napr. haloperidol)

Keď začínate užívať nový liek, majte vyhotovený zoznam názvov liekov, ktoré užívate, a tento zoznam ukážte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Ak vám lekár chce predpísať nejaký nový liek, upozornite ho, že užívate Erleadu. Možno bude potrebné zmeniť dávku Erleady alebo niektorých iných liekov, ktoré užívate.

Informácie o tehotenstve a antikoncepcii pre mužov a ženy

Informácie pre ženy

- Erleadu nesmú užívať ženy, ktoré sú tehotné, môžu otehotnieť alebo dojčia. Tento liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Informácie pre mužov – postupujte podľa tejto rady počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby

- Ak máte sex s tehotnou ženou – používajte kondóm na ochranu nenarodeného dieťaťa.
- Ak máte sex so ženou, ktorá môže otehotnieť – používajte kondóm a inú vysoko účinnú metódu antikoncepcie.

Počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby používajte antikoncepciu. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa antikoncepcie, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Tento liek môže znížiť mužskú plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Erleada pravdepodobne nebude mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a používať akékoľvek nástroje alebo stroje.

Vedľajšie účinky tohto lieku zahŕňajú záchvaty. Ak máte zvýšené riziko záchvatov (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“), povedzte to svojmu lekárovi.

Erleada obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 240 mg dávke (1 tableta), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Erleadu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Lekár vám počas užívania Erleady môže predpísať aj iné lieky.

Aké množstvo užívať

Odporúčaná dávka tohto lieku je 240 mg (jedna tableta) jedenkrát denne.

Užívanie Erleady

- Užívajte tento liek cez ústa.
- Tento liek môžete užívať s jedlom alebo medzi jedlami.
- Prehltnite tabletu celú, aby ste sa uistili, že ste užili celú dávku. Tabletú nedrvté ani nedeľte.

Ak tabletu nemôžete prehltnúť celú

- Ak tento liek nemôžete prehltnúť celú, môžete postupovať nasledovne:
 - **Zmiešajte s niektorým z nasledujúcich neperlivých nápojov alebo tekutých potravín; pomarančový džús, zelený čaj, jablkové pyré alebo jogurt na pitie takto:**
 - Vložte celú tabletu do pohára. Tabletú nedrvté ani nedeľte.
 - Pridajte približne 10 ml (2 čajové lyžičky) neperlivej vody, aby bola tableta úplne vo vode.
 - Počkajte 2 minúty, kým sa tableta nerozpadne a nerozptýli, potom zmes premiešajte.
 - Pridajte 30 ml (6 čajových lyžičiek alebo 2 polievkové lyžice) jedného z nasledujúcich neperlivých nápojov alebo tekutých potravín: pomarančový džús, zelený čaj, jablkové pyré alebo jogurt na pitie a zmes premiešajte.
 - Zmes okamžite prehltnite.
 - Pohár vypláchnite dostatočným množstvom vody, aby ste sa uistili, že ste užili celú dávku, a ihneď ho vypite.
 - Zmes lieku a jedla neuchovávajte na neskoršie použitie.
 - **Výživová sonda:** Tento liek sa môže podávať aj cez niektoré výživové sondy. Poradte sa so svojím lekárom, ako správne užívať tabletu cez výživovú sondu.

Ak užijete viac Erleady, ako máte

Ak užijete viac, ako máte, prestaňte tento liek užívať a obráťte sa na svojho lekára. Môžete mať zvýšené riziko vedľajších účinkov.

Ak zabudnete užiť Erleadu

- Ak zabudnete užiť tento liek, užite svoju obvyklú dávku hneď, ako si spomeniete, v ten istý deň.
- Ak zabudnete užiť tento liek celý deň - obvyklú dávku užite nasledujúci deň.
- Ak zabudnete užiť tento liek viac ako jeden deň - okamžite sa obráťte na svojho lekára.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Erleadu

Neprestávajúce užívať tento liek bez toho, aby ste sa najskôr neporadili s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vážne vedľajšie účinky

Prestaňte užívať Erleadu a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:

- rozsiahla vyrážka, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi alebo DRESS)
- červenasté nevyvýšené, terčovité alebo okrúhle škvrny na hrudi, často s pľuzgiermi uprostred, olupovaním kože, vredmi v ústach, hrdle, nose, genitáliách a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vážnych vedľajších účinkov – váš lekár môže ukončiť liečbu:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- pády alebo zlomeniny kostí. Väš lekár vás môže pozornejšie sledovať, ak máte riziko zlomenín.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- ochorenie srdca, mŕtvica alebo minimŕtvica. Väš lekár bude u vás počas liečby sledovať prejavy a príznaky srdcových problémov alebo problémov s mozgom. Ak počas liečby Erleadou pocítite bolesť na hrudníku alebo nepríjemné pocity v pokoji alebo pri činnosti alebo dýchavičnosť, alebo ak sa u vás prejaví svalová slabosť/paralýza v ktorejkoľvek časti tela, alebo ťažkosti s rečou, ihneď zavolajte svojmu lekárovi alebo navštívte najbližšiu pohotovosť.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- záchvat alebo príhoda. Väš lekár ukončí používanie tohto lieku, ak máte počas liečby záchvat.
- Syndróm nepokojných nôh (nutkanie pohybovať nohami, aby sa zastavili bolestivé alebo zvláštne pocity, ktoré sa často vyskytuje v noci).

Neznáme: frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- kašeľ a dýchavičnosť, niekedy spojené s horúčkou, ktoré nie sú spôsobené fyzickou aktivitou (zápal v pľúcach, známy ako intersticiálne ochorenie pľúc).

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak spozorujete niektorý z vedľajších účinkov uvedených vyššie.

Vedľajšie účinky

Informujte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pocit silnej únavy
- bolesť kĺbov
- kožná vyrážka
- zníženie chuti do jedla
- vysoký krvný tlak
- návaly horúčavy
- hnačka
- zlomenina kostí
- pády

- úbytok telesnej hmotnosti.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- svalové kŕče
- svrbenie
- vypadávanie vlasov
- zmena chuti
- krvný test preukazujúci vysokú hladinu cholesterolu v krvi
- krvný test preukazujúci vysokú hladinu typu tukov nazývaných „triglyceridy“ v krvi
- srdcové ochorenie
- cievna mozgová príhoda alebo malá cievna mozgová príhoda spôsobená nedostatočným prietokom krvi do časti mozgu
- nedostatočná činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť, že sa cítite unavené a ťažko začínate s rannými činnosťami, a krvné testy môžu preukazovať nedostatočnú činnosť štítnej žľazy.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- záchvaty/kŕče.

Neznáme (z dostupných údajov)

- neobvyklý záznam o činnosti srdca na EKG (elektrokardiogram)
- rozsiahla vyrážka, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi alebo DRESS)
- červenkasté nevyvýšené, terčovité alebo kruhové škvrny na trupe, často s centrálnymi pľuzgiermi, odlupovanie kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach, ktorým môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke. Tieto závažné kožné vyrážky môžu byť potenciálne život ohrozujúce (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Erleadu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale (blistrových fóliách, vnútornom puzdre, vonkajšom puzdre, fľaši a škatuli) po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Erleada obsahuje

- Liečivo je apalutamid. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 240 mg apalutamidu.

- Ďalšie zložky jadra tablety sú koloidný bezvodý oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy, acetátosukcinát hypromelózy, stearát horečnatý a silicifikovaná mikrokryštalická celulóza. Filmový obal obsahuje glycerol monokaprylokaprát, čierny oxid železitý (E172), polyvinylalkohol, mastenec, oxid titaničitý (E171) a makrogol a polyvinylalkohol vrúbľovaný, kopolymér (pozri časť 2, Erleada obsahuje sodík).

Ako vyzerá Erleada a obsah balenia

Filmom obalené tablety Erleada sú modrosivé až sivé, oválne, filmom obalené tablety (21 mm dlhé x 10 mm široké) s označením „E240“ napísaným na jednej strane.

Tablety sa môžu dodávať buď vo fľaši alebo v puzdre. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Fľaša

Tablety sa dodávajú v plastovej fľaši s detským bezpečnostným uzáverom. Jedna fľaša obsahuje 30 tabliet a celkovo 2 g vysúšadla. Jedna škatuľa obsahuje jednu fľašu. Uchovávajte v pôvodnom obale. Neprehliťajte ani neodstraňujte vysúšadlo.

Škatuľa na 28 dní

Jedna škatuľa na 28 dní obsahuje 28 filmom obalených tabliet v 2 kartónových puzdách po 14 filmom obalených tabliet.

Škatuľa na 30 dní

Jedna škatuľa na 30 dní obsahuje 30 filmom obalených tabliet v 3 kartónových puzdách po 10 filmom obalených tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku PSURs pre apalutamid dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry týkajúce sa syndrómu nepokojných nôh, spontánne hlásenia vrátane úzkych časových súvislostí, pozitívnu de-challenge a/alebo re-challenge u niektorých prípadov a vzhľadom na predpokladaný mechanizmus účinku, PRAC považuje kauzálny vzťah medzi apalutamidom a syndrómom nepokojných nôh za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich apalutamid majú byť zodpovedajúcim spôsobom upravené.

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry týkajúce sa intersticiálneho ochorenia pľúc, spontánne hlásenia vrátane úzkych časových súvislostí, pozitívnu de-challenge a/alebo re-challenge u niektorých prípadov, PRAC považuje kauzálny vzťah medzi apalutamidom a intersticiálnym ochorením pľúc za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich apalutamid majú byť zodpovedajúcim spôsobom upravené.

Po preskúmaní odporúčania PRAC Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s celkovými závermi a dôvodmi odporúčania PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre apalutamid je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) apalutamid je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).