

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Erleada 60 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg apalutamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rahlo rumenkaste do sivozelene podolgovate (17 mm dolge in 9 mm široke) filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "AR 60".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Erleada je indicirano:

- za zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (nmCRPC - non-metastatic castration-resistant prostate cancer), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni (glejte poglavje 5.1);
- za zdravljenje odraslih moških s hormonsko občutljivim metastatskim rakom prostate (mHSCP – Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov (ADT - Androgen Deprivation Therapy) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z apalutamidom mora uvesti in spremljati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka prostate.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 240 mg (štiri 60-miligramske tablete) v enkratnem dnevnem peroralnem odmerku.

Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadoliberina (GnRHa - gonadotropin-releasing hormone analogue).

V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa se naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti.

Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki ≥ 3 . stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila začasno in ne dokončno prekiniti, dokler se simptomi ne izboljšajo na ≤ 1 . stopnjo oziroma na začetno stopnjo, ter nato, če je potrebno, z zdravljenjem nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg). Za najbolj pogoste neželene učinke glejte poglavje 4.8.

Posebne populacije bolnikov

Starostniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, saj uporabe apalutamida pri tej skupini bolnikov niso preučevali (glejte poglavje 5.2). Če se je zdravljenje že začelo, je treba bolnike spremljati glede neželenih učinkov, navedenih v poglavju 4.8 in zmanjšati odmerek po navodilih v poglavju 4.2 Odmerjanje in način uporabe.

Okvara jeter

Bolnikom z izhodiščno blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A oziroma B) odmerka ni treba prilagajati.

Uporaba zdravila Erleada ni priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ker za to populacijo bolnikov ni podatkov in ker se apalutamid primarno izloča preko jeter (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Apalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete je treba pogoltniti cele, da bolnik prejme celoten predvideni odmerek. Tablet se ne sme zdrobiti ali prelomiti. Lahko se jih jemlje s hrano ali brez nje.

Jemanje zdravila Erleada skupaj z negaziranim napitkom ali mehko hrano

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, je zdravilo Erleada mogoče razpustiti v negazirani vodi in nato primešati katerega od naslednjih negaziranih napitkov ali mehko hrano: pomarančni sok, zeleni čaj, jabolčno čežano, tekoči jogurt ali še več vode po naslednjem navodilu:

1. Celoten predpisani odmerek zdravila Erleada položite v skodelico. Tablet ne smete zdrobiti ali prelomiti.
2. Dodajte približno 20 ml (4 čajne žličke) negazirane vode, tako da bodo tablete povsem pokrite z vodo.
3. Počakajte 2 minuti, da tablete povsem razpadejo in se razpustijo, nato vsebino premešajte.
4. Dodajte 30 ml (6 čajnih žličk ali 2 jedilni žlici) enega od naslednjih negaziranih napitkov ali mehke hrane: pomarančni sok, zeleni čaj, jabolčna čežana, tekoči jogurt ali še več vode in vsebino ponovno premešajte.
5. Dobljeno mešanico takoj zaužijte.
6. Skodelico sperite s toliko vode, da boste zagotovo zaužili celoten odmerek, in vsebino takoj popijte.
7. Zdravila oziroma pripravljene mešanice s hrano ali napitkom ne shranjujte za kasnejšo uporabo.

Odmerjanje po nazogastrični hranilni sondi

Zdravilo Erleada je mogoče odmerjati tudi po nazogastrični hranilni sondi velikosti 8 F (8 French) ali več po naslednjem navodilu:

1. Celoten predpisani odmerek zdravila Erleada položite v telo brizge (uporabite najmanj 50-mililitrsko brizgo), nato pa v brizgo povlecite še 20 ml negazirane vode.

2. Počakajte 10 minut, nato pa močno pretresite, da se vsebina povsem razpusti.
3. Dobljeno mešanico takoj aplicirajte bolniku po nazogastrični hranilni sondi.
4. Brizgo ponovno napolnite z negazirano vodo in to aplicirajte bolniku. Postopek ponavljajte, dokler v brizgi in hranilni sondi ni več nobenih ostankov tablet.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Konvulzije

Uporaba zdravila Erleada ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugih predispozicijskih dejavnikov, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Če med zdravljenjem z zdravilom Erleada pri bolniku pride do konvulzij, mu je treba zdravilo dokončno ukiniti. Tveganje za konvulzije je lahko povečano pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki znižujejo prag za konvulzije.

V dveh randomiziranih študijah (SPARTAN in TITAN) je do konvulzij prišlo pri 0,6% bolnikov, ki so prejeli apalutamid, in pri 0,2% bolnikov, ki so prejeli placebo. V ti dve študiji niso vključili bolnikov z anamnezo konvulzij ali predispozicijskih dejavnikov za konvulzije.

Kliničnih izkušenj s ponovno uvedbo zdravila Erleada bolnikom, pri katerih je prišlo do konvulzij, ni.

Padci in zlomi

Pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid je prišlo do padcev in zlomov (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Erleada je treba pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce, bolnike s tveganjem pa spremljati po ustaljenih smernicah in premisliti o uporabi učinkovin, ki delujejo na kosti.

Ishemična bolezen srca in ishemične možganskožilne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z apalutamidom, so se pojavile ishemična bolezen srca in ishemične možganskožilne bolezni, vključno z dogodki, ki so vodili v smrt (glejte poglavje 4.8). Večina bolnikov je imela dejavnike tveganja za srčne oziroma možganskožilne ishemične bolezni. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov ishemične bolezni srca in ishemičnih možganskožilnih bolezni. Obvladovanje dejavnikov tveganja, kot so hipertenzija, diabetes ali dislipidemija, je treba optimizirati skladno s standardno oskrbo.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Apalutamid je močan induktor encimov, kar lahko vodi do zmanjšanja učinkovitosti številnih pogosto uporabljenih zdravil (glejte poglavje 4.5). Na začetku zdravljenja z apalutamidom je treba pregledati zdravila, ki jih bolnik že uporablja. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev (glejte poglavje 4.5), se je treba v splošnem izogibati, če je njihov terapevtski učinek za bolnika zelo pomemben in če prilagajanja odmerka ni mogoče enostavno izvesti na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi.

Sočasni uporabi apalutamida z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulansi se je treba izogibati. Če bolnik zdravilo Erleada uporablja sočasno z antikoagulantom, ki se presnavlja s CYP2C9, (npr. z varfarinom ali acenokumarolom), je treba dodatno spremljati internacionalno normalizirano razmerje (INR - International Normalised Ratio) (glejte poglavje 4.5).

Nedavne bolezni srca in ožilja

V klinične študije niso vključevali bolnikov, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih katero od klinično pomembnih bolezni srca in ožilja, vključno s hudo/nestabilno angino pectoris, miokardnim infarktom, simptomatskim kongestivnim popuščanjem srca, arterijskimi ali venskimi tromboemboličnimi dogodki (npr. pljučno embolijo ali možganskožilne zaplete, vključno s tranzitorno ishemično atako) ali katero od klinično pomembnih ventrikularnih aritmij. Zato varnost uporabe apalutamida pri teh bolnikih ni bila ugotovljena. Če se predpiše zdravilo Erleada, je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi srca in ožilja spremljati dejavnike tveganja kot so hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija ali druge srčno presnovne bolezni (glejte poglavje 4.8). Če je primerno, se po uvedbi zdravila Erleada, te bolezni zdravijo po ustaljenih smernicah.

Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT

Pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali s prisotnimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), mora zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Erleada oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, vključno z možnostjo razvoja *Torsade de pointes*.

Hudi kožni neželeni učinki (SCARs – Severe Cutaneous Adverse Reactions)

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Erleada so zabeležena postmarketinška poročila o SCARs, vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) in Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo (SJS/TEN), ki sta lahko življenje ogrožajoča ali smrtna (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome, ki nakazujejo na DRESS ali SJS/TEN. Ob pojavu teh simptomov je treba zdravljenje z zdravilom Erleada nemudoma prekiniti, bolniki pa morajo takoj poiskati zdravniško pomoč.

Zdravila Erleada se ne sme ponovno uvesti pri bolnikih, pri katerih se je pojavil DRESS ali SJS/TEN med jemanjem zdravila Erleada, zato je potrebno razmisliti o uvedbi drugega zdravljenja.

Intersticijska pljučna bolezen (IPB)

Pri bolnikih, zdravljenih z apalutamidom so poročali o primerih IPB, vključno s smrtnimi primeri. V primeru akutnega pojava in/ali nepojasnjenejšega poslabšanja pljučnih simptomov, je treba zdravljenje z apalutamidom prekiniti do nadaljnjih preiskav teh simptomov. Če se ugotovi IPB, je treba zdravljenje z apalutamidom prekiniti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 240 mg odmerka (4 tablete), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V stanju dinamičnega ravnovesja encima CYP2C8 in CYP3A4 v enaki meri posredujeta odstranjevanje apalutamida in tvorbo njegovega aktivnega presnovka, N-desmetil apalutamida. Zaradi interakcij z zaviralci ali induktorji CYP2C8 oziroma CYP3A4 ni pričakovati klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti apalutamidu in njegovemu presnovku. Apalutamid je induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil.

Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost apalutamidu

Zdravila, ki zavirajo CYP2C8

CYP2C8 ima pomembno vlogo pri odstranjevanju apalutamida in tvorbi njegovega aktivnega presnovka. V študiji medsebojnega delovanja med učinkovinama se je po sočasnem odmerjanju enkratnega, 240 mg odmerka apalutamida in gemfibrozila (močnega zaviralca CYP2C8) C_{max} apalutamida zmanjšala za 21%, njegova AUC pa se je povečala za 68%. Pri aktivnih frakcijah (vsota apalutamida in aktivnega presnovka s prilagajanjem na potentnost) se je C_{max} zmanjšala za 21% in AUC povečala za 45%. Pri sočasnem odmerjanju zdravila Erleada s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 (kot sta gemfibrozil in klopidoogrel) začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi blagih oziroma zmernih zaviralcev CYP2C8 ni pričakovati vpliva na izpostavljenost apalutamidu.

Zdravila, ki zavirajo CYP3A4

CYP3A4 ima pomembno vlogo pri odstranjevanju apalutamida in tvorbi njegovega aktivnega presnovka. V študiji medsebojnega delovanja med učinkovinama po sočasnem odmerjanju enkratnega odmerka 240 mg zdravila Erleada in itakonazola (močnega zaviralca CYP3A4) se je C_{max} apalutamida zmanjšala za 22%, njegova AUC pa je ostala približno enaka. Pri aktivnih frakcijah (vsota apalutamida in aktivnega presnovka s prilagajanjem na potentnost) se je C_{max} zmanjšala za 22%, AUC pa je ponovno ostala približno enaka. Pri sočasnem odmerjanju zdravila Erleada s katerim od močnih zaviralcev CYP3A4 (kot sta ketokonazol, ritonavir in klaritromicin) začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi blagih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 ni pričakovati vpliva na izpostavljenost apalutamidu.

Zdravila, ki inducirajo CYP3A4 ali CYP2C8

Vpliva induktorjev CYP3A4 in CYP2C8 na farmakokinetiko apalutamida niso ocenjevali v raziskavah *in vivo*. Na osnovi rezultatov študij medsebojnega delovanja z močnimi zaviralci CYP3A4 ali močnimi zaviralci CYP2C8, ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij, zato pri sočasni uporabi zdravila Erleada z induktorji CYP3A4 ali CYP2C8, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Možnost vpliva apalutamida na izpostavljenost drugim zdravilom

Apalutamid je močan induktor encimov in povečuje sintezo mnogih encimov in prenašalcev, zato je mogoče pričakovati interakcije z mnogimi pogosto uporabljanimi zdravili, ki so substrati encimov ali prenašalcev. Lahko pride do precejšnjega znižanja koncentracij v plazmi, kar lahko vodi v izgubo ali zmanjšanje njihovega kliničnega učinka. Obstaja tudi tveganje za povečano tvorbo aktivnih presnovkov.

Encimi, ki presnavljajo zdravila

In vitro študije so pokazale, da sta apalutamid in N-desmetil apalutamid zmerna do močna induktorja CYP3A4 in CYP2B6, zmerna zaviralca CYP2B6 in CYP2C8 ter šibka zaviralca CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4. Apalutamid in N-desmetil apalutamid pa v terapevtsko pomembnih koncentracijah ne vplivata na CYP1A2 in CYP2D6. Vpliva apalutamida na substrate CYP2B6 niso ocenjevali v raziskavah *in vivo* in trenutno ni znan. Pri uporabi zdravil, ki so substrati CYP2B6, (kot je efavirenz) sočasno z zdravilom Erleada je treba spremljati neželene učinke in oceniti izgubo učinkovitosti substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerke substrata.

Pri človeku je apalutamid močan induktor CYP3A4 in CYP2C19 ter šibak induktor CYP2C9. V študiji interakcij z uporabo mešanice substratov je sočasno odmerjanje apalutamida z enkratnimi peroralnimi odmerki občutljivih substratov CYP povzročilo 92-odstotno zmanjšanje AUC midazolama

(substrata CYP3A4), 85% zmanjšanje AUC omeprazola (substrata CYP2C19) in 46% zmanjšanje AUC S-varfarina (substrata CYP2C9). Zdravilo Erleada ni povzročilo klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti substratom CYP2C8. Sočasna uporaba zdravila Erleada z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Če je le mogoče, je ta zdravila priporočljivo zamenjati z nadomestnimi, oziroma v primeru nadaljevanja zdravljenja z istim zdravilom oceniti obseg zmanjšanja učinka. Pri sočasni uporabi z varfarinom je treba med zdravljenjem z zdravilom Erleada spremljati internacionalno normalizirano razmerje (INR).

Glede na to, da je apalutamid induktor CYP3A4, bi lahko induciral tudi UDP-glukuronil transferazo (UGT) prek aktivacije jedrnega pregnanskega X receptorja (PXR - pregnane X receptor). Sočasna uporaba zdravila Erleada z zdravili, ki so substrati UDP-glukuronil transferaze (kot so levotiroksin, valprojska kislina), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Če je treba substrate UDP-glukuronil transferaze uporabljati sočasno z zdravilom Erleada, je pri tem potrebna previdnost in ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerke substrata.

Prenašalci zdravil

Klinični podatki kažejo, da je apalutamid šibek induktor P-glikoproteina (P-gp), proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein) in polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1B1 (OATP1B1 - organic anion transporting polypeptide 1B1). V študiji interakcij z uporabo mešanice substratov je sočasno odmerjanje apalutamida z enkratnimi peroralnimi odmerki občutljivih substratov prenašalcev povzročilo 30% zmanjšanje AUC feksofenadina (substrata P-gp) in 41% zmanjšanje AUC rosuvastatina (substrata BCRP/OATP1B1), ni pa vplivalo na njuno C_{max} . Sočasno dajanje zdravila Erleada z zdravili, ki so substrati P-gp (kot so kolhicin, dabigatran eteksilat, digoksin), ali substrati BCRP ali OATP1B1 (kot so lapatinib, metotreksat, rosuvastatin in repaglinid) lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Če je substrate prenašalcev P-gp, BCRP ali OATP1B1 treba uporabljati sočasno z zdravilom Erleada, je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerke substrata.

Na osnovi podatkov *in vitro* ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N-desmetil presnovek zavirata prenašalec organskih kationov 2 (OCT2 - organic cation transporter 2), prenašalec organskih anionov 3 (OAT3 - organic anion transporter 3) in protein za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE - multidrug and toxin extrusion protein). *In vitro* niso opazili zaviranja prenašalca organskih anionov 1 (OAT1 - organic anion transporter 1).

Analog GnRH

Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejeli levprorelinijev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost leuprolidu v stanju dinamičnega ravnovesja.

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Ker lahko zdravljenje z odtegnitvijo androgenov podaljša interval QT, je potrebna skrbna presoja glede sočasne uporabe zdravila Erleada z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzovejo Torsades de pointes, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali razreda III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki (npr. haloperidol) in podobna zdravila (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi. Zdravilo Erleada lahko škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije.

Nosečnost

Zdravilo Erleada je kontraindicirano pri ženskah, ki so noseče ali bi lahko zanosile (glejte poglavje 4.3). Na osnovi študije o sposobnosti razmnoževanja na živalih in njegovega mehanizma delovanja, lahko uporaba zdravila Erleada pri nosečnici škoduje plodu in povzroči prekinitev nosečnosti. Podatkov o uporabi zdravila Erleada pri nosečnicah ni na voljo.

Dojenje

Ni znano, ali se apalutamid oziroma njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zdravila Erleada se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Na podlagi študij na živalih lahko zdravilo Erleada zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Erleada nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Erleada, poročali o konvulzijah. Bolnike je treba opozoriti na to tveganje pri vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost (26%), kožni izpuščaj (26% vseh stopenj in 6% 3. ali 4. stopnje), hipertenzija (22%), vročinski oblivi (18%), artralgijska (17%), driska (16%), padci (16%) in zmanjšanje telesne mase (13%). Drugi pomembni neželeni učinki so zlomi (11%), zmanjšan apetit (11%) in hipotiroidizem (8%).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja zdravila, so navedeni spodaj po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek in pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti: nevtropenija
	neznana pogostnost: agranulocitoza
Bolezni endokrinega sistema	pogosti: hipotiroidizem ^a
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti: zmanjšan apetit

	pogosti: hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija
Bolezni živčevja	pogosti: disgevrzija, ishemične možganskožilne bolezni ^b občasni: konvulzije ^c (glejte poglavje 4.4), sindrom nemirnih nog
Srčne bolezni	pogosti: ishemična bolezen srca ^d neznana pogostnost: podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosti: vročinski oblivi, hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	neznana pogostnost: intersticijska pljučna bolezen ^e
Bolezni prebavil	zelo pogosti: driska
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti: kožni izpuščaj ^f pogosti: srbenje, alopecija neznana pogostnost: reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ^e , Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (SJS/TEN) ^e , lihenoidna reakcija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti: zlom ^g , artralgijska pogosti: mišični krči
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti: utrujenost
Preiskave	zelo pogosti: zmanjšanje telesne mase
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	zelo pogosti: padec

^a Vključuje hipotiroidizem, povišano koncentracijo tirotropina (TSH) v krvi, znižano koncentracijo tiroksina, avtoimunske tiroiditis, znižano koncentracijo prostega tiroksina, znižano koncentracijo trijodtironina.

^b Vključuje prehodni možganski ishemični napad (tranzitorna ishemična ataka), možgansko kap, možganskožilno bolezen, ishemično možgansko kap, karotidno arteriosklerozo, stenoza karotidne arterije, hemiparezo, lakunarni infarkt, lakunarno možgansko kap, trombotični možganski infarkt, vaskularno encefalopatijo, cerebelarni infarkt in cerebelarno ishemično.

^c Vključuje grizenje jezika.

^d Vključuje angino pectoris, nestabilno angino pectoris, miokardni infarkt, akutni miokardni infarkt, okluzijo koronarnih arterij, koronarno arterijsko stenoza, akutni koronarni sindrom, arteriosklerozo koronarne arterije, nenormalne vrednosti testa srčnega stresa, zvišano koncentracijo troponina, ishemijo miokarda.

^e Glejte poglavje 4.4.

^f Glejte "kožni izpuščaj" v delu "Opis posameznih neželenih učinkov".

^g Vključuje zlom rebra, zlom ledvenega vretenca, kompresijski zlom vretenca, zlom hrbtenice, zlom stopala, zlom kolka, zlom nadlahtnice, zlom prsnega vretenca, zlom zgornje okončine, zlom križnice, zlom roke, zlom sramnice, zlom acetabuluma, zlom gležnja, kompresijski zlom, zlom hrustančnega dela rebra, zlom obraznih kosti, zlom spodnje okončine, osteoporotični zlom, zlom zapestja, avulzijski zlom, zlom mečnice, zlom trtice, zlom medenice, zlom koželjnice, zlom prsnice, stresni zlom, travmatski zlom, zlom vratnega vretenca, zlom vratu stegenice, zlom golenice. Glejte spodaj.

Opis posameznih neželenih učinkov

Kožni izpuščaj

Kožni izpuščaj, povezan z jemanjem apalutamida, so najpogostejše opredelili kot makulozni ali makulopapulozni izpuščaj. Izraz kožni izpuščaj je vključeval izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, urtikarijo, srbeč izpuščaj, makulozen izpuščaj, konjunktivitis, multiformni eritem, papulozni izpuščaj, luščenje kože, genitalni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, stomatitis, izpuščaj zaradi zdravil, razjede v ustih, pustulozni izpuščaj, nastanek mehurja, papulo, pemfigoid, kožno erozijo, dermatitis in mehurčkast izpuščaj. O kožnih izpuščajih so poročali pri 26% bolnikov, ki so prejeli apalutamid. O kožnih izpuščajih 3. stopnje (opredeljenih kot izpuščajih, ki pokrivajo > 30% telesne površine [BSA - body surface area]) pri uporabi apalutamida so poročali pri 6% bolnikov.

Mediani čas do nastopa kožnega izpuščaja je bil 83 dni. Pri osemindemdesetih odstotkih bolnikov je izpuščaj povsem izzvenel v medianem času 78 dni. Med zdravili, ki so jih pri tem uporabljali, so bili lokalni kortikosteroidi, peroralni antihistaminiki, 19% bolnikov pa je prejelo sistemske kortikosteroide. Bolniki s kožnim izpuščajem so odmerjanje zdravila začasno prekinili v 28%, v 14% pa so zmanjšali odmerek zdravila (glejte poglavje 4.2). Do ponovitve kožnega izpuščaja je prišlo pri 59% bolnikov, ki so jim začasno prekinili zdravljenje. Zaradi kožnega izpuščaja je zdravljenje z apalutamidom prekinilo 7% tistih bolnikov, pri katerih je do izpuščaja prišlo.

Padci in zlomi

V študiji ARN-509-003 so o zlomih poročali pri 11,7% bolnikov, ki prejemale zdravilo Erleada, in pri 6,5% bolnikov, ki so prejemale placebo. V obeh skupinah je pri približno polovici bolnikov v 7 dneh pred zlomom prišlo do padca. O padcih so poročali pri 15,6% bolnikov, ki so prejemale zdravilo Erleada, v primerjavi z 9,0% pri bolnikih, ki so prejemale placebo (glejte poglavje 4.4).

Ishemična bolezen srca in ishemične možganskožilne bolezni

V randomizirani študiji (SPARTAN) pri bolnikih z nmCRPC, se je ishemična bolezen srca pojavila pri 4% bolnikov, zdravljenih z apalutamidom in 3% bolnikov, ki so prejemale placebo. V randomizirani študiji (TITAN) pri bolnikih z mHSCP se je ishemična bolezen srca pojavila pri 4% bolnikov, zdravljenih z apalutamidom, in 2% bolnikov, ki so prejemale placebo. V študijah SPARTAN in TITAN skupaj je zaradi ishemične bolezni srca umrlo 6 bolnikov (0,5%), zdravljenih z apalutamidom, in 2 bolnika (0,2%), ki sta prejemale placebo (glejte poglavje 4.4).

V študiji SPARTAN z mediano izpostavljenostjo apalutamidu 32,9 meseca oziroma placebo 11,5 meseca so se ishemične možganskožilne bolezni pojavile pri 4% bolnikov, zdravljenih z apalutamidom, in 1% tistih bolnikov, ki so prejemale placebo (glejte zgoraj). V študiji TITAN so se ishemične možganskožilne bolezni pojavile v približno enakem deležu pri bolnikih iz skupine z apalutamidom (1,5%) in pri tistih iz skupine s placebo (1,5%). V študijah SPARTAN in TITAN skupaj sta, v skupini, ki je prejemale apalutamid, zaradi ishemične možganskožilne bolezni umrla 2 bolnika (0,2%), med bolniki, ki so prejemale placebo, pa zaradi tega vzroka ni umrl nihče (glejte poglavje 4.4).

Hipotiroidizem

O hipotiroidizmu so poročali pri 8% bolnikov, ki prejemale apalutamid, in pri 2% bolnikov, ki so prejemale placebo, in sicer na osnovi meritve vrednosti tirotropina (TSH - tiroideo stimulirajočega hormona), ki so jo izvajali vsake 4 mesece. Do neželenih učinkov 3. oziroma 4. stopnje ni prišlo. Med bolniki, ki so že prejemale nadomestne ščitnične hormone, je do hipotiroidizma prišlo pri 30% bolnikov v skupini z apalutamidom in pri 3% bolnikov v skupini s placebo. Med bolniki, ki niso prejemale nadomestnih ščitničnih hormonov, je do hipotiroidizma prišlo pri 7% bolnikov, ki so prejemale apalutamid, in pri 2% bolnikov, ki so prejemale placebo. Bolnikom je treba uvesti nadomestno ščitnično zdravljenje, kadar je klinično indicirano, ali pa prilagoditi odmerek zdravila (glejte poglavje 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje apalutamida ni znanega specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba prekiniti jemanje zdravila Erleada in uvesti splošne podporne ukrepe, dokler se klinični znaki toksičnega delovanja zdravila ne zmanjšajo oziroma ne izzvenijo. Neželenih učinkov v

primeru prevelikega odmerjanja še niso opazili, verjetno pa bi bili podobni neželenim učinkom, ki so navedeni v poglavju 4.8.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: endokrino zdravljenje, antiandrogeni, oznaka ATC: L02BB05

Mehanizem delovanja

Apalutamid je po peroralnem odmerjanju selektivni zaviralec androgenih receptorjev, ki se na androgenih receptorjih veže neposredno na domeno za vezavo ligandov. Apalutamid preprečuje prenos androgenih receptorjev v jedro, zavira vezavo DNA, ovira z androgenskimi receptorji posredovano transkripcijo in nima agonistične aktivnosti na androgenske receptorje. Zdravljenje z apalutamidom zmanjša proliferacijo tumorskih celic in poveča obseg apoptoze, kar povzroči močno protitumorsko delovanje. Njegov poglavitni presnovek, N-desmetil apalutamid, izkazuje tretjino *in vitro* aktivnosti apalutamida.

Znižanje za prostato specifičnega antigena (PSA - Prostate Specific Antigen)

Pri 68% bolnikov z mHSPC (v študiji TITAN) je kombinacija 240 mg apalutamida na dan in ADT kadar koli znižala raven PSA na nezaznavno ($<0,2$ ng/ml) v primerjavi z 32% bolnikov, ki so prejeli samo ADT. Mediani čas do nezaznavnega PSA pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid v kombinaciji z ADT je bil 1,9 meseca. Apalutamid v kombinaciji z ADT je kadar koli za $\geq 50\%$ znižal PSA od izhodišča pri 90% bolnikov, v primerjavi s 55% bolnikov, ki so prejeli samo ADT.

Pri 38% bolnikov z nmCRPC (v študiji SPARTAN) je kombinacija 240 mg apalutamida na dan in ADT kadar koli znižala raven PSA na nezaznavno ($<0,2$ ng/ml) v primerjavi z nobenim bolnikom (0%), ki so prejeli samo ADT. Mediani čas do nezaznavnega PSA pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid v kombinaciji z ADT je bil 2,8 meseca. Apalutamid v kombinaciji z ADT je kadar koli za $\geq 50\%$ znižal PSA od izhodišča pri 90% bolnikov, v primerjavi z 2,2% bolnikov, ki so prejeli samo ADT.

Elektrofiziologija srca

Učinek 240 mg apalutamida enkrat na dan, na interval QTc so ocenili v odprti, nenadzorovani, multicentrični, QT študiji z enim krakom pri 45 bolnikih s CRPC. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila maksimalna povprečna sprememba QTcF od izhodiščne vrednosti 12,4 ms (2-stranski 90% zgornji IZ: 16,0 ms). Analiza izpostavljenosti-QT je pokazala od koncentracije odvisno povečanje QTcF apalutamida in njegovega aktivnega presnovka.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost apalutamida so ugotavljali v dveh randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah faze 3, študiji ARN-509-003 (nmCRPC) in 56021927PCR3002 (mHSPC).

Študija TITAN: Hormonsko občutljiv metastatski rak prostate (mHSPC – Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer)

Študija TITAN je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična študija, kjer so 1052 bolnikov z mHSPC randomizirali (1:1) na 240 mg apalutamida peroralno enkrat na dan (N = 525) ali na placebo enkrat na dan (N = 527). Vsi bolniki so morali imeti vsaj eno kostno metastazo, dokazano s scintigrafijo s 99m tehnecijem. Bolnike so iz študije izključili, če so bile metastaze omejene na bezgavke ali visceralne organe (npr. jetra ali pljuča). Vsi bolniki v študiji TITAN so dodatno prejeli analog GnRH ali so imeli predhodno obojestransko orhiektomijo. Okoli

11% bolnikov je bilo predhodno zdravljenih z docetakselom (najmanj 6 krogov, zadnji odmerek so prejeli ≤ 2 meseca pred randomizacijo in odgovor ohranili do randomizacije). Izključitveni kriteriji so vključevali znane možganske metastaze, predhodno zdravljenje z drugimi antiandrogeni naslednje generacije (npr. enzalutamid), zaviralci CYP17 (npr. abirateronacetat), imunoterapijo (npr. sipulevcel-T), radiofarmake ali druga zdravljenja za raka prostate, ali anamneza epileptičnih napadov ali stanj, ki jih lahko povzročijo. Bolnike so stratificirali glede na oceno po Gleasonu ob postavitvi diagnoze, glede na predhodno zdravljenje z docetakselom in glede na geografsko področje. Za vključitev v študijo so bili primerni bolniki tako z majhnim kot z velikim bremenom bolezni mHSPC. Veliko breme bolezni je bilo definirano kot prisotnost visceralnih metastaz in vsaj 1 kostna lezija ali kot vsaj 4 kostne lezije z vsaj 1 kostno lezijo izven hrbtenice ali medenice. Majhno breme bolezni pa je bilo definirano kot prisotnost kostne lezije (kostnih lezij), ki ne ustrezajo definiciji velikega bremena bolezni.

Demografske značilnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti njihove bolezni, ki so navedene v nadaljevanju, so bile uravnotežene med obema študijskima skupinama. Mediana starost je bila 68 let (razpon od 43 do 94), 23% bolnikov je bilo starih 75 let ali starejših. Porazdelitev glede na raso je bila 68% belcev, 22% pripadnikov azijske rase in 2% pripadnikov črne rase. Triinšestdeset odstotkov (63%) bolnikov je imelo veliko breme bolezni in 37% majhno breme bolezni. Šestnajst odstotkov (16%) bolnikov je že imelo operacijo ali obsevanje prostate ali oboje. Pri večini bolnikov je bila ocena po Gleasonu 7 ali več (92%). Oseminšestdeset odstotkov (68%) bolnikov je predhodno prejelo zdravljenje z antiandrogeni prve generacije v nemetastatski fazi bolezni. Čeprav kriteriji za odpornost na kastracijo v izhodišču niso bili definirani, so zmanjšanje PSA od uvedbe ADT do prvega odmerka apalutamida ali placeba ugotovili pri 94% bolnikov. Vsi bolniki, razen enega v skupini s placebom, so ob vključitvi v študijo po lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG (ECOG PS - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) imeli oceno 0 ali 1. Med bolniki, ki so študijsko zdravljenje prekinili (N = 271 za placebo in N = 170 za zdravilo Erleada), je bilo napredovanje bolezni najpogostejši vzrok prekinitve v obeh zdravljenih skupinah. Večji delež bolnikov, ki so prejeli placebo (73%), je kasneje prejel terapijo za zdravljenje raka v primerjavi z bolniki, ki so prejeli zdravilo Erleada (54%).

Glavni merili učinkovitosti študije sta bili celokupno preživetje (OS – Overall Survival) in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS - Radiographic Progression-free Survival). Rezultati učinkovitosti v študiji TITAN so povzeti v preglednici 2 in na slikah 1 in 2.

Preglednica 2: Povzetek rezultatov učinkovitosti – populacija z namenom zdravljenja pri mHSPC (študija TITAN)

Primarni opazovani dogodek	zdravilo Erleada N=525	placebo N=527
Prvotno celokupno preživetje^a		
Smrt (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, meseci (95% IZ)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Razmerje tveganj (95% IZ) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
Vrednost p ^c	0,0053	
Dopolnjeno celokupno preživetje^d		
Smrt (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediana, meseci (95% IZ)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Razmerje tveganj (95% IZ) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
Vrednost p ^{c,e}	< 0,0001	
Radiološko portjeno preživetje brez napredovanja bolezni		
Napredovanje bolezni ali smrt (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, meseci (95% IZ)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Razmerje tveganj (95% IZ) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
Vrednost p ^c	< 0,0001	

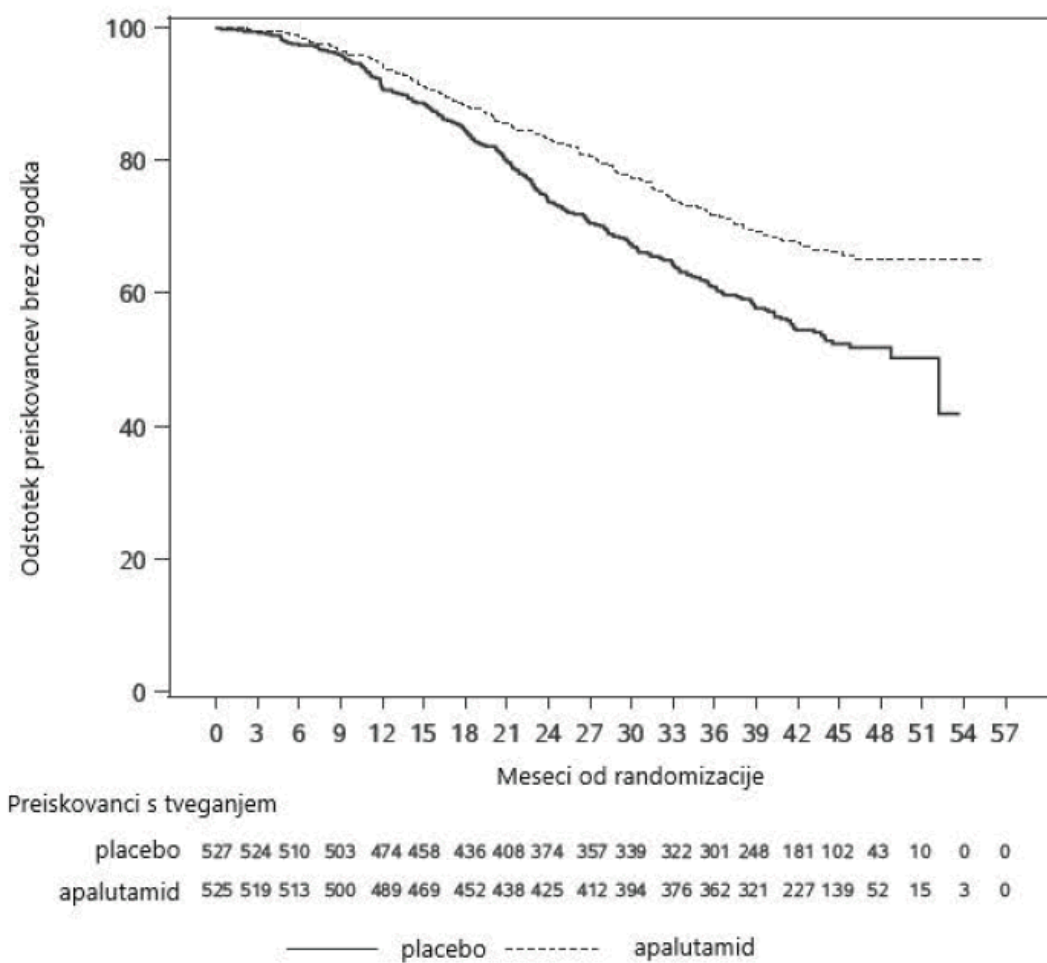
-
- ^a Vrednosti izhajajo iz vnaprej opredeljene vmesne analize podatkov po medianem trajanju spremljanja 22 mesecev.
- ^b Razmerje tveganj je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 pomeni korist zdravljenja z učinkovino.
- ^c Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, s stratifikacijo glede na oceno po Gleasonu ob postavitvi diagnoze (≤ 7 proti > 7), geografsko področje (Severna Amerika/EU proti drugim državam) in pred zdravljenjem z docetakselom (Da proti Ne).
- ^d mediano trajanje spremljanja 44 mesecev
- ^e Ta vrednost p je nominalna, ne pa da jo uporabimo za formalno statistično testiranje.
- NE=ni mogoče oceniti (Not Estimable)

V prvotni analizi je pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z Erleada, prišlo do statistično značilnega večjega izboljšanja v OS in rPFS kot pri bolnikih na placebo. Dopolnjeno analizo celokupnega preživetja so izvedli v času zaključne analize študije, ko so po medianem trajanju opazovanja 44 mesecev zabeležili 405 smrti. Rezultati te dopolnjene analize so se ujeli z rezultati vnaprej opredeljene vmesne analize. Izboljšanje celokupnega preživetja so dokazali kljub dejstvu, da je 39% bolnikov iz skupine s placebo prešlo na prejemanje zdravila Erleada, pri čemer je zdravljenje z zdravilom Erleada po prehodu trajalo mediano 15 mesecev.

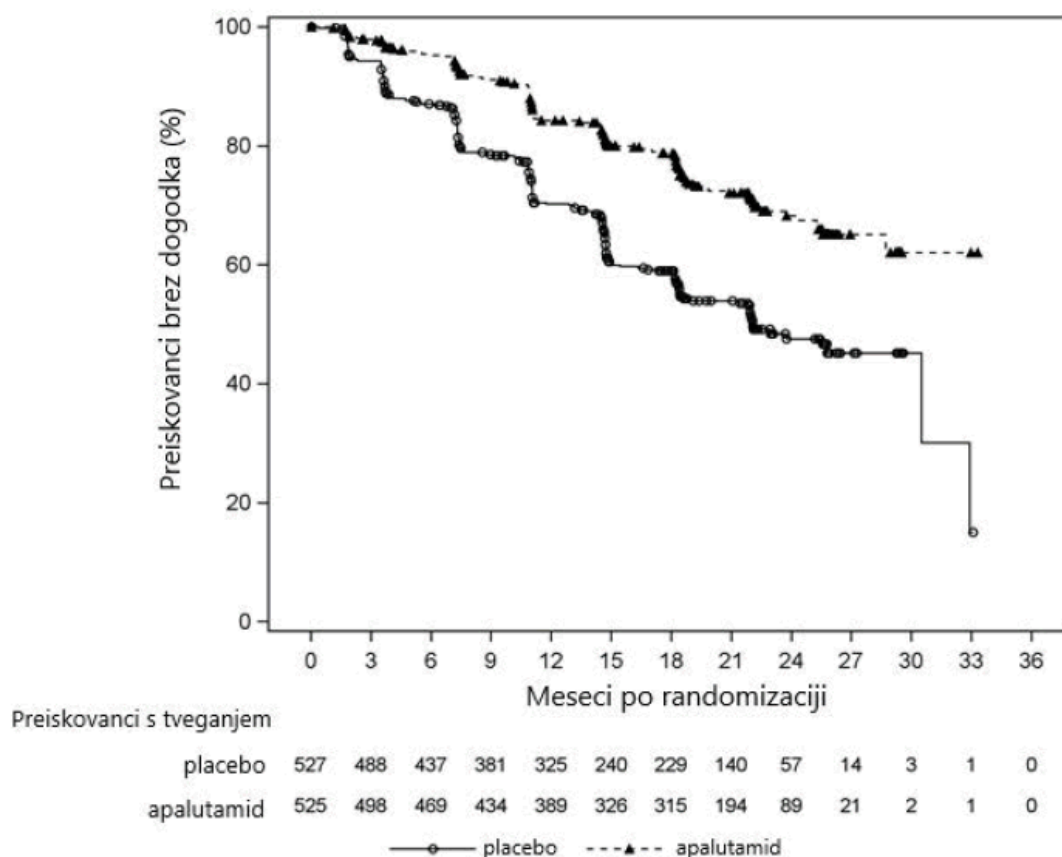
Dosledno izboljšanje v rPFS so opazili v vseh podskupinah bolnikov, vključno z bolniki z majhnim ali velikim bremenom bolezni ter ne glede na metastatski status ob postavitvi diagnoze (M0 ali M1), predhodno zdravljenje z docetakselom (da ali ne), starost (< 65 , ≥ 65 ali ≥ 75 let), začetno PSA nad mediano (da ali ne) in število kostnih lezij (≤ 10 ali > 10).

Dosledno izboljšanje celokupnega preživetja so opazili v vseh podskupinah bolnikov, vključno z bolniki z majhnim ali velikim bremenom bolezni ter ne glede na metastatski status ob postavitvi diagnoze (M0 ali M1) in Gleasonov indeks ob postavitvi diagnoze (≤ 7 ali > 7).

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji dopolnjenega celokupnega preživetja (OS – Overall Survival); populacija z namenom zdravljenja pri mHSPC (študija TITAN)



Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni (rPFS); populacija z namenom zdravljenja pri mHSPC (študija TITAN)



Zdravljenje z zdravilom Erleada je statistično pomembno odložilo čas uvedbe citotoksične kemoterapije (HR = 0,391; 95% IZ: 0,274; 0,558; $p < 0,0001$), kar pomeni zmanjšanje tveganja v skupini z učinkovino za 61% v primerjavi s placebo.

Študija SPARTAN: nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate (nmCRPC – Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer)

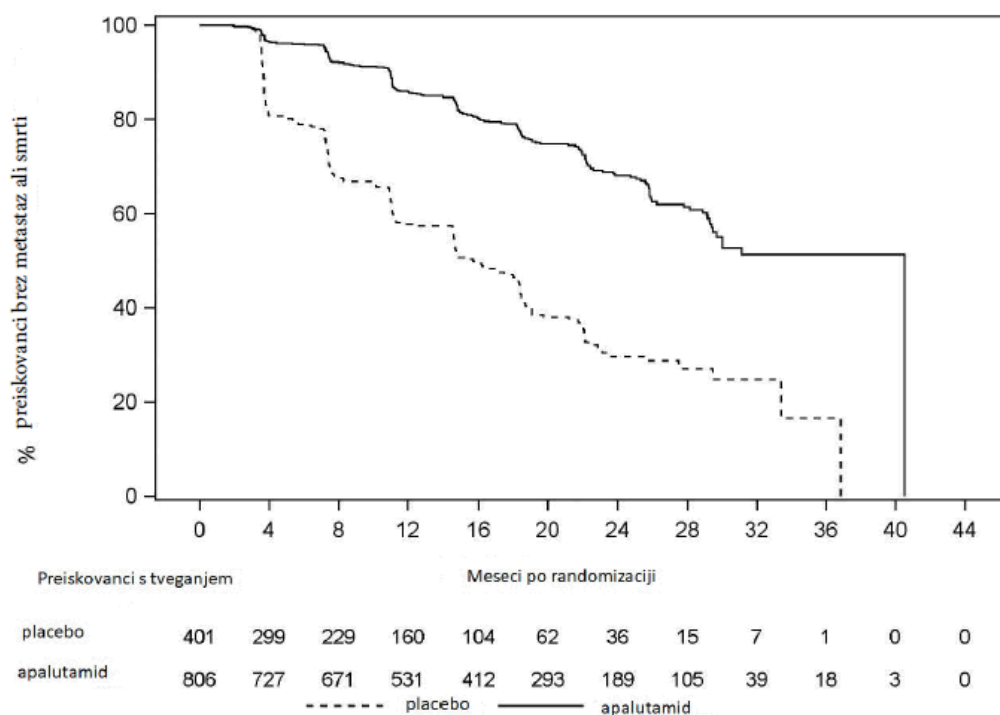
V multicentrični, dvojno slepi klinični študiji (študiji ARN-509-003) so skupno 1207 preiskovancev z NM-CRPC, randomizirali v razmerju 2:1 tako, da so prejeli bodisi 240 mg apalutamida peroralno enkrat na dan v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT - androgen deprivation therapy) (medikamentna kastracija ali predhodna kirurška kastracija) ali placebo skupaj z ADT. Pri vključenih preiskovancih je bil čas podvojitve za prostato specifičnega antigena (PSA - Prostate Specific Antigen, PSADT - PSA Doubling Time) ≤ 10 mesecev, kar pomeni veliko tveganje za prihodnji razsoj raka (razvoj metastatske bolezni) in za smrt, do katere pride specifično zaradi raka prostate. Vsi preiskovanci, ki niso bili kirurško kastrirani, so prejeli ADT neprekinjeno ves čas študije. Izvidi PSA so bili slepljeni in jih niso uporabljali za odločanje o prekinitvi zdravljenja. Pri preiskovancih, ki so bili randomizirani v katero koli od obeh skupin, so načrtovali zdravljenje do napredovanja bolezni, ki je opredeljeno na osnovi centralnega slepega pregleda posnetkov slikovnih preiskav (BICR - blinded central imaging review), ali do uvedbe novega zdravljenja, pojava nesprejemljive toksičnosti oziroma do prekinitve sodelovanja v študiji.

Demografske značilnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti njihove bolezni, ki so navedene v nadaljevanju, so bile uravnotežene med obema študijskima skupinama. Mediana starost je bila 74 let (od 48 do 97 let) in 26% preiskovancev je bilo starih najmanj 80 let. Porazdelitev glede na raso je bila 66% belcev, 5,6% pripadnikov črne rase, 12% pripadnikov azijske rase in 0,2% pripadnikov drugih

ras. Sedeminsedemdeset odstotkov (77%) preiskovancev v obeh študijskih skupinah je predhodno že imelo operacijo ali obsevanje prostate. Pri večini preiskovancev (81%) je bila ocena po Gleasonu 7 ali več. Pri petnajstih odstotkih (15%) preiskovancev je bila ob vstopu v študijo velikost pelvičnih bezgavk < 2 cm. Triinsedemdeset odstotkov (73%) preiskovancev je predhodno prejelo zdravljenje z antiandrogeni prve generacije, 69% preiskovancev je prejelo bikalutamid in 10% flutamid. Pri vseh vključenih preiskovancih je bila odsotnost metastaz ob vstopu v študijo potrjena s centralnim slepim pregledom posnetkov slikovnih preiskav, njihova ocena statusa zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) pa je bila ob vstopu v študijo 0 ali 1.

Primarni cilj študije je bilo preživetje brez metastaz (MFS - metastasis-free survival), ki je bilo opredeljeno kot čas od randomizacije do prvega znaka z BICR potrjene prisotnosti oddaljenih metastaz v kosteh ali mehkih tkivih oziroma do smrti iz katerega koli vzroka (kar je nastopilo prej). Zdravljenje z zdravilom Erleada je statistično značilno izboljšalo preživetje brez pojava metastaz. Zdravilo Erleada je zmanjšalo relativno tveganje za pojav oddaljenih metastaz ali smrti za 70% v primerjavi s placebom (HR = 0,30; 95% IZ: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Pri uporabi zdravila Erleada je bilo mediano preživetje brez pojava metastaz 41 mesecev, pri uporabi placeba pa 16 mesecev (glejte sliko 3. Konzistentno izboljšanje v MFS z zdravilom Erleada so opazili pri vseh vnaprej določenih podskupinah, vključno s starostjo, raso, geografskim področjem, stanjem bezgavk, predhodnim številom hormonskih zdravljenj, začetnim PSA, časom podvojitve PSA, začetnim statusom ECOG in uporabo učinkovin, ki ohranjajo kosti).

Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez metastaz (MFS) v študiji ARN-509-003



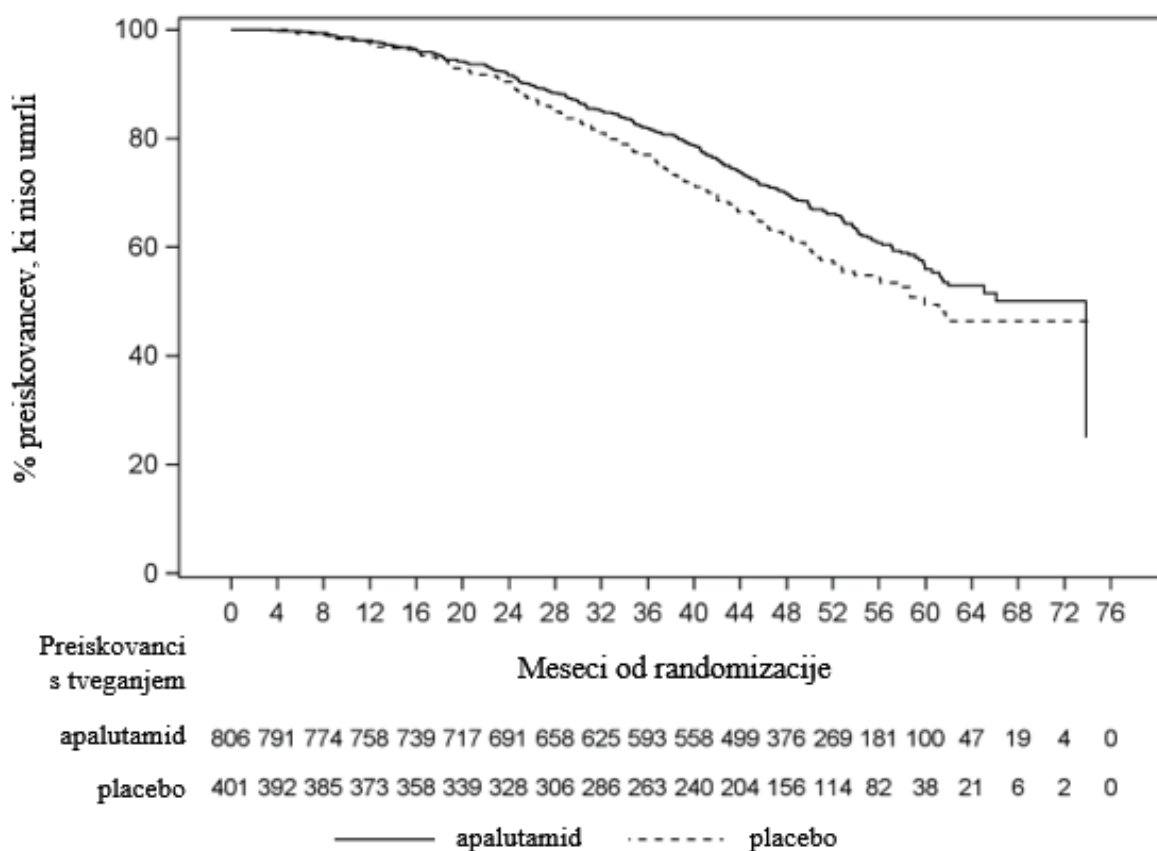
Ob upoštevanju vseh podatkov je pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Erleada in ADT, prišlo do statistično značilno večjega izboljšanja kot pri tistih, ki so prejeli samo ADT, pri naslednjih sekundarnih ciljeh študije: čas do metastaz (HR = 0,28; 95% IZ: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) (HR = 0,30; 95% IZ: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$), čas do simptomatskega napredovanja bolezni (HR = 0,57; 95% IZ: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$), celokupno preživetje (OS - overall survival) (HR = 0,78; 95% IZ: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) in čas do uvedbe citotoksične kemoterapije (HR = 0,63; 95% IZ: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Čas do simptomatskega napredovanja je bil definiran kot čas od randomizacije do razvoja z okostjem povezanih dogodkov, bolečine/simptomov, ki so zahtevali uvedbo novega sistemskega zdravljenja raka, ali lokalno-regionalno napredovanje tumorja, ki je zahteval obsevanje/operacijo. Medtem, ko je

bilo celokupno število dogodkov majhno, je bila razlika med obema skupinama zadostno velika, da je dosegla statistično značilnost. Zdravljenje z zdravilom Erleada je zmanjšalo tveganje za simptomatsko napredovanje za 43% v primerjavi z uporabo placeba (HR = 0,567; 95% IZ: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). Mediani čas do simptomatskega napredovanja ni bil dosežen v nobeni zdravljeni skupini.

Rezultati po medianem trajanju spremljanja 52,0 meseca kažejo, da je zdravljenje z zdravilom Erleada statistično značilno zmanjšalo tveganje za smrt za 22% v primerjavi z uporabo placeba (HR = 0,784; 95% IZ: 0,643, 0,956; 2-stranska vrednost $p = 0,0161$). V skupini z zdravilom Erleada je bila mediana celokupnega preživetja 73,9 meseca, v skupini s placebom pa 59,9 meseca. Vnaprej opredeljen prag alfa napake ($p \leq 0,046$) je bil presežen in dosežena je bila statistična značilnost. Navedeno izboljšanje je bilo dokazano kljub dejstvu, da je 19% bolnikov iz skupine s placebom prejelo zdravilo Erleada kot nadaljnje zdravljenje.

Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (OS) v študiji ARN-509-003 pri zaključni analizi



Zdravljenje z zdravilom Erleada je statistično značilno zmanjšalo tveganje za uvedbo citotoksične kemoterapije za 37% v primerjavi z uporabo placeba (HR = 0,629; 95% IZ: 0,489, 0,808; $p = 0,0002$), kar kaže na statistično značilno izboljšanje pri uporabi zdravila Erleada v primerjavi z uporabo placeba. Mediani čas do uvedbe citotoksične kemoterapije ni bil dosežen v nobeni zdravljeni skupini.

PFS-2 (post-progression survival, preživetje po napredovanju bolezni), opredeljeno kot čas do smrti ali napredovanja bolezni glede na vrednosti PSA, radiografsko ali simptomatsko napredovanje v času prvega naslednjega zdravljenja ali po njem, je bilo pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Erleada, daljše kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Rezultati dokazujejo 44-odstotno zmanjšanje tveganja pri PFS-2 pri uporabi zdravila Erleada v primerjavi z uporabo placeba (HR = 0,565, 95% IZ: 0,471, 0,677; $p < 0,0001$).

Zaradi dodajanja zdravila Erleada zdravljenju z ADT ni bilo negativnih učinkov na celotno z zdravjem povezano kakovostjo življenja, pojavile pa so se majhne, a klinično nepomembne razlike v prid zdravilu Erleada v spremembi od izhodišča pri analizi celotne ocene in ocen pri posameznih

podleštvicah funkcionalne ocene zdravljenja bolnikov z rakom prostate (FACT-P - Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Erleada za vse podskupine pediatrične populacije pri raku prostate. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po ponavljajočem enkrat dnevnem odmerjanju se je izpostavljenost apalutamidu ($C_{\max}$ in površina pod krivuljo koncentracije [AUC]) povečala sorazmerno z odmerkom v okviru odmerjanja od 30 do 480 mg. Po odmerjanju 240 mg enkrat na dan je apalutamid dosegel stanje dinamičnega ravnovesja po 4 tednih, povprečno razmerje kopičenja pa je bilo približno 5-kratno v primerjavi z dajanjem enkratnega odmerka. V stanju dinamičnega ravnovesja, je bila povprečna vrednost $C_{\max}$ apalutamida 6 µg/ml (s koeficientom variacije 28%), povprečna AUC pa 100 µg.h/ml (s koeficientom variacije 32%). Dnevno nihanje koncentracije apalutamida v plazmi je bilo majhno, povprečna vrednost razmerja med najvišjo in najnižjo koncentracijo apalutamida v plazmi je bila 1,63. Pri ponavljajočem odmerjanju so opazili povečanje navideznega očistka (CL/F), verjetno zato, ker je apalutamid povzročil indukcijo lastnega metabolizma.

V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečna vrednost $C_{\max}$ poglavitnega aktivnega presnovka N-desmetil apalutamida 5,9 µg/ml (s koeficientom variacije 18%), njegova povprečna AUC pa 124 µg.h/ml (s koeficientom variacije 19%). N-desmetil apalutamid ima v stanju dinamičnega ravnovesja precej enakomeren profil časovnega poteka koncentracije s povprečno vrednostjo razmerja med najvišjo in najnižjo koncentracijo 1,27. Pri ponavljajočem odmerjanju je bila povprečna vrednost razmerja med AUC presnovka in AUC matične učinkovine za N-desmetil apalutamid 1,3 (s koeficientom variacije 21%). Na osnovi sistemske izpostavljenosti, relativne jakosti delovanja in farmakokinetičnih lastnosti N-desmetil apalutamida po vsej verjetnosti prispeva h klinični aktivnosti apalutamida.

Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju je bil mediani čas do dosežene najvišje koncentracije ($t_{\max}$) 2 uri (od 1 do 5 ur). Povprečje absolutne biološke razpoložljivosti je približno 100%, kar pomeni, da se apalutamid po peroralnem odmerjanju v celoti absorbira.

Dajanje apalutamida zdravim osebam na tešče oziroma skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob ni povzročilo klinično pomembnih sprememb $C_{\max}$ in AUC. Pri uporabi skupaj s hrano je bil mediani čas do najvišje koncentracije ($t_{\max}$) daljši za približno 2 uri (glejte poglavje 4.2).

Apalutamid v fiziološko pomembnih pH pogojih ne ionizira, zato ni pričakovati, da bi zdravila, ki zmanjšujejo kislost želodčne vsebine, (npr. zaviralci protonske črpalke, antagonisti histaminskih receptorjev H2 in antacidi) vplivala na topnost in biološko razpoložljivost apalutamida.

In vitro sta apalutamid in njegov N-desmetil presnovek substrata P-glikoproteina. Ker se apalutamid po peroralnem odmerjanju v celoti absorbira, P-glikoprotein ne omejuje absorpcije apalutamida in zato ni pričakovati, da bi indukcija P-glikoproteina lahko vplivala na biološko razpoložljivost apalutamida.

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve apalutamida v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 276 l. Volumen porazdelitve apalutamida je večji od volumna celotne količine vode v telesu, kar kaže na obsežno zunajžilno porazdelitev.

Apalutamid se v 96% veže na beljakovine v plazmi, N-desmetil apalutamid pa v 95%, in sicer sta večinoma vezana na albumine v plazmi neodvisno od koncentracije.

Biotransformacija

Po aplikaciji enkratnega peroralnega odmerka 240 mg s ^{14}C označenega apalutamida so apalutamid, njegov aktivni presnovek N-desmetil apalutamid in neaktivni karboksilnokislinski presnovek prispevali večino ^{14}C radioaktivnosti v plazmi, in sicer 45%, 44% in 3% celotne ^{14}C -AUC.

Presnova je glavna pot izločanja apalutamida. Presnavlja se predvsem s CYP2C8 in CYP3A4, pri čemer nastaja N-desmetil apalutamid. Apalutamid in N-desmetil apalutamid se še naprej presnavljata, pri čemer s pomočjo karboksilesteraze nastaja neaktivni karboksilnokislinski presnovek. Ocenjeni delež CYP2C8 pri presnovi apalutamida po dajanju enkratnega odmerka je 58%, delež CYP3A4 pa 13%, vendar se v stanju dinamičnega ravnovesja ta deleža spremenita zaradi indukcije apalutamida po večkratnem odmerjanju s CYP3A4.

Izločanje

Apalutamid se izloča predvsem z urinom, večinoma v obliki presnovkov. Po enkratnem peroralnem odmerku radioaktivno označenega apalutamida so 89% radioaktivnosti prestregli do 70. dne po odmerjanju: 65% so prestregli v urinu (1,2% odmerka v obliki nespremenjenega apalutamida in 2,7% v obliki N-desmetil apalutamida), 24% radioaktivnosti pa so prestregli v blatu (1,5% odmerka v obliki nespremenjenega apalutamida in 2% v obliki N-desmetil apalutamida).

Navidezni očistek (CL/F) apalutamida po dajanju enkratnega odmerka je 1,3 l/h, v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju enkrat dnevno pa se poveča na 2,0 l/h. Povprečni efektivni razpolovni čas apalutamida pri bolnikih je v stanju dinamičnega ravnovesja približno 3 dni.

Po podatkih raziskav *in vitro* apalutamid in njegov N-desmetil presnovek nista substrata prenašalcev BCRP, OATP1B1 ali OATP1B3.

Posebne skupine bolnikov

Spodaj so opisani vplivi, ki jih imajo okvara ledvic, okvara jeter, starost, rasa in drugi ekstrinzični dejavniki na farmakokinetiko apalutamida.

Okvara ledvic

Posebnih študij apalutamida pri okvari ledvic niso izvedli. Na osnovi populacijske farmakokinetične analize z uporabo podatkov iz kliničnih študij pri bolnikih z na kastracijo odpornim rakom prostate in pri zdravih osebah niso opazili statistično značilnih razlik v sistemski izpostavljenosti apalutamidu pri osebah z že prisotno blago do zmerno okvaro ledvic (z oceno hitrosti glomerulne filtracije [eGFR] med 30 in 89 ml/min/1,73 m², N=585) v primerjavi z vrednostmi pri osebah z normalno ledvično funkcijo ob izhodišču (z oceno hitrosti glomerulne filtracije ≥ 90 ml/min/1,73 m², N=372). Morebiten vpliv hude okvare ledvic oziroma končne ledvične odpovedi (z oceno hitrosti glomerulne filtracije ≤ 29 ml/min/1,73 m²) ni potrjen, ker je na voljo premalo podatkov.

Okvara jeter

V posebni študiji pri okvari jeter so primerjali sistemsko izpostavljenost apalutamidu in N-desmetil apalutamidu pri preiskovancih, ki so imeli ob izhodišču blago okvaro jeter (N=8, Child-Pugh razreda A, povprečna ocena = 5,3) ali zmerno okvaro jeter (N=8, Child-Pugh razreda B, povprečna ocena = 7,6) z vrednostmi pri zdravih kontrolah z normalno jetrno funkcijo (N=8). Po enkratnem peroralnem odmerku 240 mg apalutamida sta bili geometrični povprečji razmerja za AUC in $C_{\max}$ apalutamida med bolniki z blago okvaro in zdravimi kontrolnimi preiskovanci 95% in 102%, med bolniki z zmerno okvaro jeter in zdravimi kontrolnimi preiskovanci pa 113% in 104%. Za bolnike s

hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) ni na voljo kliničnih in farmakokinetičnih podatkov za apalutamid.

Narodnost in rasa

Na osnovi populacijske farmakokinetične analize niso opazili klinično pomembnih razlik glede farmakokinetike apalutamida med pripadniki bele rase (kavkaškega, hispanskega ali latinskoameriškega porekla, N=761), črne rase (afriškega porekla ali Afroameričanov, N=71), azijske rase (z izjemo Japoncev, N=58) in Japonci (N=58).

Starost

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da starost (v okviru od 18 do 94 let) nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko apalutamida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V standardnem setu testiranja *in vitro* in *in vivo* apalutamid ni bil genotoksičen.

Apalutamid v 6-mesečni študiji pri mišjih transgenih samcih (Tg.rasH2) v odmerkih do največ 30 mg/kg na dan, ni bil kancerogen, kar je 1,2 kratna klinična izpostavljenost (AUC) za apalutamid in 0,5 kratna za N desmetil apalutamid pri priporočenem kliničnem odmerku 240 mg na dan.

V 2-letni študiji kancerogenosti pri samcih podgan vrste Sprague-Dawley so apalutamid dajali s peroralno gavažo v odmerkih 5, 15 in 50 mg/kg/dan (0,2, 0,7 in 2,5-kratnik AUC pri bolnikih (izpostavljenost pri človeku pri priporočenem odmerku 240 mg)). Opazili so neoplastične spremembe, vključno s povečano pojavnostjo adenoma in karcinoma Leydigovih celic testisov pri odmerkih, večjih ali enakih 5 mg/kg/dan, adenokarcinoma in fibroadenoma dojke pri odmerku 15 mg/kg/dan ali 50 mg/kg/dan ter adenoma folikularnih celic ščitnice pri odmerku 50 mg/kg/dan. Te spremembe so specifično značilne za skupino podgan in zato za ljudi omejenega pomena.

Glede na rezultate študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih zdravljenje z apalutamidom z veliko verjetnostjo zmanjša plodnost pri moških, kar je skladno s farmakološkim delovanjem apalutamida. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri samcih podgan in psov so opazili atrofijo, aspermijo/hipospermijo ter degeneracijo in/ali hiperplazijo oziroma hipertrofijo reproduktivnega sistema pri uporabi odmerkov, ki so glede na AUC ustrezali približno tolikšni izpostavljenosti, kot jo dosegamo pri ljudeh.

V študiji plodnosti pri samcih podgan so po 4 tednih uporabe odmerkov, ki so glede na AUC ustrezali približno tolikšni izpostavljenosti, kot jo dosegamo pri ljudeh, opazili zmanjšano koncentracijo in gibljivost semenčic, zmanjšani stopnji kopulacije in plodnosti (po parjenju z nezdravljenimi samicami) ter zmanjšano maso sekundarnih spolnih žlez in epididimisa. Spremembe pri samcih podgan so v 8 tednih po zadnjem odmerku apalutamida izzvenele.

V predhodni študiji toksičnosti na embriofetalni razvoj pri podganah, se je izkazalo, da apalutamid povzroča toksičnost na razvoj pri dajanju peroralnega odmerka 25, 50 ali 100 mg/kg/dan v celotnem obdobju organogeneze (gestacijski dnevi 6-20). Ti odmerki so povzročili sistemsko izpostavljenost, ki je bila glede na AUC približno 2, 4 oziroma 6-kratnik izpostavljenosti pri človeku v odmerku 240 mg/dan. Rezultati so pokazali, da pri odmerku 100 mg/kg/dan ni prišlo do obrejitve samic, medtem ko je odmerek ≥ 50 mg/kg/dan povzročil embrio-fetalno smrtnost (resorpcije), pri odmerku ≥ 25 mg/kg/dan pa so ugotovili zmanjšanje anogenitalne razdalje pri plodu in nepravilne (bolj zaobljene) oblike hipofize. Pri odmerkih ≥ 25 mg/kg/dan so opazili tudi spremembe okostja (neokostenele prstnice, prekomerno število kratkih torakolumbalnih reber in/ali nepravilnosti hioidne kosti), ki pa niso vplivale na povprečno težo ploda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

brezvodni koloidni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza acetat sukcinat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
mikrokristalna celuloza (silicificirana)

Filmska obloga

črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
makrogol
polivinilalkohol (delno hidroliziran)
smukec
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela neprozorna plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko (PP) zaporko. Ena plastenka vsebuje 120 filmsko obloženih tablet in skupno 6 g sušilnega sredstva iz silikagela.

Pretisni omot iz polivinilklorida/polikloro-trifluoroetilen (PVC/PCTFE) z aluminijasto pretisno folijo, zaprt v za otroke varno škatlo v obliki zgibanke.

- Eno 28-dnevno pakiranje vsebuje 112 filmsko obloženih tablet v 4 kartonskih zgibankah, od katerih vsaka vsebuje 28 filmsko obloženih tablet.
- Eno 30-dnevno pakiranje vsebuje 120 filmsko obloženih tablet v 5 kartonskih zgibankah, od katerih vsaka vsebuje 24 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih velikosti pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. januar 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 22. september 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Erleada 240 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg apalutamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Modrikastosive do sive ovalne (21 mm dolge in 10 mm široke) filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "E240".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Erleada je indicirano:

- za zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (nmCRPC - non-metastatic castration-resistant prostate cancer), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni (glejte poglavje 5.1);
- za zdravljenje odraslih moških s hormonsko občutljivim metastatskim rakom prostate (mHSCP – Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov (ADT - Androgen Deprivation Therapy) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z apalutamidom mora uvesti in spremljati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka prostate.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 240 mg (ena 240-miligramska tableta) v enkratnem dnevnem peroralnem odmerku.

Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadoliberina (GnRHa - gonadotropin-releasing hormone analogue).

V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa se naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti.

Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki ≥ 3 . stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila začasno in ne dokončno prekiniti, dokler se simptomi ne izboljšajo na ≤ 1 . stopnjo oziroma na začetno stopnjo, ter nato, če je potrebno z zdravljenjem nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg). Za najbolj pogoste neželene učinke glejte poglavje 4.8.

Posebne populacije bolnikov

Starostniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, saj uporabe apalutamida pri tej skupini bolnikov niso preučevali (glejte poglavje 5.2). Če se je zdravljenje že začelo, je treba bolnike spremljati glede neželenih učinkov, navedenih v poglavju 4.8 in zmanjšati odmerek po navodilih v poglavju 4.2 Odmerjanje in način uporabe.

Okvara jeter

Bolnikom z izhodiščno blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A oziroma B) odmerka ni treba prilagajati.

Uporaba zdravila Erleada ni priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ker za to populacijo bolnikov ni podatkov in ker se apalutamid primarno izloča preko jeter (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Apalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tableto je treba pogoltniti celo, da bolnik prejme celoten predvideni odmerek. Tablete se ne sme zdrobiti ali prelomiti. Lahko se jo jemlje s hrano ali brez nje.

Jemanje zdravila Erleada z negaziranim napitkom ali mehko hrano

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti cele tablete, je mogoče zdravilo Erleada razpustiti v negazirani vodi in nato primešati katerega od naslednjih negaziranih napitkov ali mehko hrano: pomarančni sok, zeleni čaj, jabolčno čežano, tekoči jogurt ali še več vode po naslednjem navodilu:

1. Celo tableto Erleada 240 mg položite v skodelico. Tablete ne drobite ali lomite.
2. Dodajte približno 10 mililitrov (2 čajni žlički) negazirane vode in poskrbite, da bo voda povsem prekrila tableto.
3. Počakajte 2 minuti, da tableta povsem razpade in se razpusti, nato pa vsebino premešajte.
4. Mešanici prilijte 30 mililitrov (6 čajnih žličk ali 2 jedilni žlici) enega od naslednjih negaziranih napitkov ali mehke hrane: pomarančni sok, zeleni čaj, jabolčna čežana, tekoči jogurt ali še več vode in vsebino ponovno premešajte.
5. Dobljeno mešanico takoj zaužijte.
6. Skodelico sperite s toliko vode, da boste zagotovo zaužili celoten odmerek, in vsebino takoj popijte.
7. Zdravila oziroma pripravljene mešanice s hrano ali napitkom ne shranjujte za kasnejšo uporabo.

Dajanje zdravila po nazogastrični hranilni sondi

Tableto Erleada 240 mg je mogoče dati tudi po nazogastrični hranilni sondi velikosti 8 F (8 French) ali več po naslednjem navodilu:

1. Celo 240-miligramsko tableto Erleada položite v telo brizge (uporabite najmanj 20-mililitrsko brizgo), nato pa v brizgo povlecite 10 mililitrov negazirane vode.
2. Počakajte 10 minut, nato pa močno pretresite, da se vsebina povsem razpusti.

3. Dobljeno mešanico takoj aplicirajte bolniku po nazogastrični hranilni sondi.
4. Brizgo ponovno napolnite z negazirano vodo in to aplicirajte bolniku. Postopek ponavljajte, dokler v brizgi in hranilni sondi ni več nobenih ostankov tablete.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Konvulzije

Uporaba zdravila Erleada ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugih predispozicijskih dejavnikov, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Če med zdravljenjem z zdravilom Erleada pri bolniku pride do konvulzij, mu je treba zdravilo dokončno ukiniti. Tveganje za konvulzije je lahko povečano pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki znižujejo prag za konvulzije.

V dveh randomiziranih študijah (SPARTAN in TITAN) je do konvulzij prišlo pri 0,6% bolnikov, ki so prejeli apalutamid, in pri 0,2% bolnikov, ki so prejeli placebo. V ti dve študije niso vključili bolnikov z anamnezo konvulzij ali predispozicijskih dejavnikov za konvulzije.

Kliničnih izkušenj s ponovno uvedbo zdravila Erleada bolnikom, pri katerih je prišlo do konvulzij, ni.

Padci in zlomi

Pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid je prišlo do padcev in zlomov (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Erleada je treba pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce, bolnike s tveganjem pa spremljati po ustaljenih smernicah in premisliti o uporabi učinkovin, ki delujejo na kosti.

Ishemična bolezen srca in ishemične možganskožilne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z apalutamidom, so se pojavile ishemična bolezen srca in ishemične možganskožilne bolezni, vključno z dogodki, ki so vodili v smrt (glejte poglavje 4.8). Večina bolnikov je imela dejavnike tveganja za srčne oziroma možganskožilne ishemične bolezni. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov ishemične bolezni srca in ishemičnih možganskožilnih bolezni. Obvladovanje dejavnikov tveganja, kot so hipertenzija, diabetes ali dislipidemija, je treba optimizirati skladno s standardno oskrbo.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Apalutamid je močan induktor encimov, kar lahko vodi do zmanjšanja učinkovitosti številnih pogosto uporabljenih zdravil (glejte poglavje 4.5). Na začetku zdravljenja z apalutamidom je treba pregledati zdravila, ki jih bolnik že uporablja. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev (glejte poglavje 4.5), se je treba v splošnem izogibati, če je njihov terapevtski učinek za bolnika zelo pomemben in če prilagajanja odmerka ni mogoče enostavno izvesti na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi.

Sočasni uporabi apalutamida z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulansi se je treba izogibati. Če bolnik zdravilo Erleada uporablja sočasno z antikoagulansom, ki se presnavlja s CYP2C9, (npr. z varfarinom ali acenokumarolom), je treba dodatno spremljati internacionalno normalizirano razmerje (INR - International Normalised Ratio) (glejte poglavje 4.5).

Nedavne bolezni srca in ožilja

V klinične študije niso vključevali bolnikov, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih katero od klinično pomembnih bolezni srca in ožilja, vključno s hudo/nestabilno angino pectoris, miokardnim infarktom, simptomatskim kongestivnim popuščanjem srca, arterijskimi ali venskimi tromemboličnimi dogodki (npr. pljučno embolijo ali možganskožilne zaplete, vključno s tranzitorno ishemično atako) ali katero od klinično pomembnih ventrikularnih aritmij. Zato varnost uporabe apalutamida pri teh bolnikih ni bila ugotovljena. Če se predpiše zdravilo Erleada, je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi srca in ožilja spremljati dejavnike tveganja kot so hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija ali druge srčno presnovne bolezni (glejte poglavje 4.8). Če je primerno, se po uvedbi zdravila Erleada, te bolezni zdravi po ustaljenih smernicah.

Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT

Pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali s prisotnimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), mora zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Erleada oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, vključno z možnostjo razvoja *Torsade de pointes*.

Hudi kožni neželeni učinki (SCARs – Severe Cutaneous Adverse Reactions)

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Erleada so zabeležena postmarketinška poročila o SCARs, vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) in Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo (SJS/TEN), ki sta lahko življenje ogrožajoča ali smrtna (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome, ki nakazujejo na DRESS ali SJS/TEN. Ob pojavu teh simptomov je treba zdravljenje z zdravilom Erleada nemudoma prekiniti, bolniki pa morajo takoj poiskati zdravniško pomoč.

Zdravila Erleada se ne sme ponovno uvesti pri bolnikih, pri katerih se je pojavil DRESS ali SJS/TEN med jemanjem zdravila Erleada, zato je potrebno razmisliti o uvedbi drugega zdravljenja.

Intersticijska pljučna bolezen (IPB)

Pri bolnikih, zdravljenih z apalutamidom so poročali o primerih IPB, vključno s smrtnimi primeri. V primeru akutnega pojava in/ali nepojasnjenejšega poslabšanja pljučnih simptomov, je treba zdravljenje z apalutamidom prekiniti do nadaljnjih preiskav teh simptomov. Če se ugotovi IPB, je treba zdravljenje z apalutamidom prekiniti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 240 mg odmerka (4 tablete), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V stanju dinamičnega ravnovesja encima CYP2C8 in CYP3A4 v enaki meri posredujeta odstranjevanje apalutamida in tvorbo njegovega aktivnega presnovka, N-desmetil apalutamida. Zaradi interakcij z zaviralci ali induktorji CYP2C8 oziroma CYP3A4 ni pričakovati klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti apalutamidu in njegovemu presnovku. Apalutamid je induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil.

Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost apalutamidu

Zdravila, ki zavirajo CYP2C8

CYP2C8 ima pomembno vlogo pri odstranjevanju apalutamida in tvorbi njegovega aktivnega presnovka. V študiji medsebojnega delovanja med učinkovinama se je po sočasnem odmerjanju enkratnega, 240 mg odmerka apalutamida in gemfibrozila (močnega zaviralca CYP2C8) C_{max} apalutamida zmanjšala za 21%, njegova AUC pa se je povečala za 68%. Pri aktivnih frakcijah (vsota apalutamida in aktivnega presnovka s prilagajanjem na potentnost) se je C_{max} zmanjšala za 21% in AUC povečala za 45%. Pri sočasnem odmerjanju zdravila Erleada s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 (kot sta gemfibrozil in klopidoogrel) začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi blagih oziroma zmernih zaviralcev CYP2C8 ni pričakovati vpliva na izpostavljenost apalutamidu.

Zdravila, ki zavirajo CYP3A4

CYP3A4 ima pomembno vlogo pri odstranjevanju apalutamida in tvorbi njegovega aktivnega presnovka. V študiji medsebojnega delovanja med učinkovinama po sočasnem odmerjanju enkratnega odmerka 240 mg zdravila Erleada in itrakonazola (močnega zaviralca CYP3A4) se je C_{max} apalutamida zmanjšala za 22%, njegova AUC pa je ostala približno enaka. Pri aktivnih frakcijah (vsota apalutamida in aktivnega presnovka s prilagajanjem na potentnost) se je C_{max} zmanjšala za 22%, AUC pa je ponovno ostala približno enaka. Pri sočasnem odmerjanju zdravila Erleada s katerim od močnih zaviralcev CYP3A4 (kot sta ketokonazol, ritonavir in klaritromicin) začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi blagih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 ni pričakovati vpliva na izpostavljenost apalutamidu.

Zdravila, ki inducirajo CYP3A4 ali CYP2C8

Vpliva induktorjev CYP3A4 in CYP2C8 na farmakokinetiko apalutamida niso ocenjevali v raziskavah *in vivo*. Na osnovi rezultatov študij medsebojnega delovanja z močnimi zaviralci CYP3A4 ali močnimi zaviralci CYP2C8, ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij, zato pri sočasnem uporabi zdravila Erleada z induktorji CYP3A4 ali CYP2C8, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Možnost vpliva apalutamida na izpostavljenost drugim zdravilom

Apalutamid je močan induktor encimov in povečuje sintezo mnogih encimov in prenašalcev, zato je mogoče pričakovati interakcije z mnogimi pogosto uporabljanimi zdravili, ki so substrati encimov ali prenašalcev. Lahko pride do precejšnjega znižanja koncentracij v plazmi, kar lahko vodi v izgubo ali zmanjšanje njihovega kliničnega učinka. Obstaja tudi tveganje za povečano tvorbo aktivnih presnovkov.

Encimi, ki presnavljajo zdravila

In vitro študije so pokazale, da sta apalutamid in N-desmetil apalutamid zmerna do močna induktorja CYP3A4 in CYP2B6, zmerna zaviralca CYP2B6 in CYP2C8 ter šibka zaviralca CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4. Apalutamid in N-desmetil apalutamid pa v terapevtsko pomembnih koncentracijah ne vplivata na CYP1A2 in CYP2D6. Vpliva apalutamida na substrate CYP2B6 niso ocenjevali v raziskavah *in vivo* in trenutno ni znan. Pri uporabi zdravil, ki so substrati CYP2B6, (kot je efavirenz) sočasno z zdravilom Erleada je treba spremljati neželene učinke in oceniti izgubo učinkovitosti substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerke substrata.

Pri človeku je apalutamid močan induktor CYP3A4 in CYP2C19 ter šibak induktor CYP2C9. V študiji interakcij z uporabo mešanice substratov je sočasno odmerjanje apalutamida z enkratnimi peroralnimi odmerki občutljivih substratov CYP povzročilo 92-odstotno zmanjšanje AUC midazolama (substrata CYP3A4), 85% zmanjšanje AUC omeprazola (substrata CYP2C19) in 46% zmanjšanje

AUC S-varfarina (substrata CYP2C9). Zdravilo Erleada ni povzročilo klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti substratom CYP2C8. Sočasna uporaba zdravila Erleada z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Če je le mogoče, je ta zdravila priporočljivo zamenjati z nadomestnimi, oziroma v primeru nadaljevanja zdravljenja z istim zdravilom oceniti obseg zmanjšanja učinka. Pri sočasni uporabi z varfarinom je treba med zdravljenjem z zdravilom Erleada spremljati internacionalno normalizirano razmerje (INR).

Glede na to, da je apalutamid induktor CYP3A4, bi lahko induciral tudi UDP-glukuronil transferazo (UGT) prek aktivacije jedrnega pregnanskega X receptorja (PXR - pregnane X receptor). Sočasna uporaba zdravila Erleada z zdravili, ki so substrati UDP-glukuronil transferaze (kot so levotiroksin, valprojska kislina), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Če je treba substrate UDP-glukuronil transferaze uporabljati sočasno z zdravilom Erleada, je pri tem potrebna previdnost in ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmere substrata.

Prenašalci zdravil

Klinični podatki kažejo, da je apalutamid šibek induktor P-glikoproteina (P-gp), proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein) in polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1B1 (OATP1B1 - organic anion transporting polypeptide 1B1). V študiji interakcij z uporabo mešanice substratov je sočasno odmerjanje apalutamida z enkratnimi peroralnimi odmerki občutljivih substratov prenašalcev povzročilo 30% zmanjšanje AUC feksofenadina (substrata P-gp) in 41% zmanjšanje AUC rosuvastatina (substrata BCRP/OATP1B1), ni pa vplivalo na njuno C_{max} . Sočasno dajanje zdravila Erleada z zdravili, ki so substrati P-gp (kot so kolhicin, dabigatran eteksilat, digoksin), ali substrati BCRP ali OATP1B1 (kot so lapatinib, metotreksat, rosuvastatin in repaglinid) lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Če je substrate prenašalcev P-gp, BCRP ali OATP1B1 treba uporabljati sočasno z zdravilom Erleada, je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmere substrata.

Na osnovi podatkov *in vitro* ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N-desmetil presnovek zavirata prenašalec organskih kationov 2 (OCT2 - organic cation transporter 2), prenašalec organskih anionov 3 (OAT3 - organic anion transporter 3) in protein za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE - multidrug and toxin extrusion protein). *In vitro* niso opazili zaviranja prenašalca organskih anionov 1 (OAT1 - organic anion transporter 1).

Analog GnRH

Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejeli levprorelinijev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost leuprolidu v stanju dinamičnega ravnovesja.

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Ker lahko zdravljenje z odtegnitvijo androgenov podaljša interval QT, je potrebna skrbna presoja glede sočasne uporabe zdravila Erleada z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzovejo Torsades de pointes, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali razreda III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki (npr. haloperidol) in podobna zdravila (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi. Zdravilo Erleada lahko škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije.

Nosečnost

Zdravilo Erleada je kontraindicirano pri ženskah, ki so noseče ali bi lahko zanosile (glejte poglavje 4.3). Na osnovi študije o sposobnosti razmnoževanja na živalih in njegovega mehanizma delovanja, lahko uporaba zdravila Erleada pri nosečnici škoduje plodu in povzroči prekinitev nosečnosti. Podatkov o uporabi zdravila Erleada pri nosečnicah ni na voljo.

Dojenje

Ni znano, ali se apalutamid oziroma njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zdravila Erleada se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Na podlagi študij na živalih lahko zdravilo Erleada zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Erleada nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Erleada, poročali o konvulzijah. Bolnike je treba opozoriti na to tveganje pri vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost (26%), kožni izpuščaj (26% vseh stopenj in 6% 3. ali 4. stopnje), hipertenzija (22%), vročinski oblivi (18%), artralgiya (17%), driska (16%), padci (16%) in zmanjšanje telesne mase (13%). Drugi pomembni neželeni učinki so zlomi (11%), zmanjšan apetit (11%), in hipotiroidizem (8%).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja zdravila, so navedeni spodaj po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek in pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti: nevtropenija
	neznana pogostnost: agranulocitoza
Bolezni endokrinega sistema	pogosti: hipotiroidizem ^a
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti: zmanjšan apetit

	pogosti: hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija
Bolezni živčevja	pogosti: disgevrzija, ishemične možganskožilne bolezni ^b občasni: konvulzije ^c (glejte poglavje 4.4), sindrom nemirnih nog
Srčne bolezni	pogosti: ishemična bolezen srca ^d neznana pogostnost: podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosti: vročinski oblivi, hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	neznana pogostnost: intersticijska pljučna bolezen ^e
Bolezni prebavil	zelo pogosti: driska
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti: kožni izpuščaj ^f pogosti: srbenje, alopecija neznana pogostnost: reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ^e , Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (SJS/TEN) ^e , lihenoidna reakcija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti: zlom ^g , artralgijska pogosti: mišični krči
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti: utrujenost
Preiskave	zelo pogosti: zmanjšanje telesne mase
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	zelo pogosti: padec

^a Vključuje hipotiroizem, povišano koncentracijo tirotropina (TSH) v krvi, znižano koncentracijo tiroksina, avtoimunske tiroiditis, znižano koncentracijo prostega tiroksina, znižano koncentracijo trijodtironina.

^b Vključuje prehodni možganski ishemični napad (tranzitorna ishemična ataka), možgansko kap, možganskožilno bolezen, ishemično možgansko kap, karotidno arteriosklerozo, stenoza karotidne arterije, hemiparezo, lakunarni infarkt, lakunarno možgansko kap, trombotični možganski infarkt, vaskularno encefalopatijo, cerebelarni infarkt in cerebelarno ishemično.

^c Vključuje grizenje jezika.

^d Vključuje angino pectoris, nestabilno angino pectoris, miokardni infarkt, akutni miokardni infarkt, okluzijo koronarnih arterij, koronarno arterijsko stenozo, akutni koronarni sindrom, arteriosklerozo koronarne arterije, nenormalne vrednosti testa srčnega stresa, zvišano koncentracijo troponina, ishemijo miokarda.

^e Glejte poglavje 4.4.

^f Glejte "kožni izpuščaj" v delu "Opis posameznih neželenih učinkov".

^g Vključuje zlom rebra, zlom ledvenega vretenca, kompresijski zlom vretenca, zlom hrbtenice, zlom stopala, zlom kolka, zlom nadlahtnice, zlom prsnega vretenca, zlom zgornje okončine, zlom križnice, zlom roke, zlom sramnice, zlom acetabuluma, zlom gležnja, kompresijski zlom, zlom hrustančnega dela rebra, zlom obraznih kosti, zlom spodnje okončine, osteoporotični zlom, zlom zapestja, avulzijski zlom, zlom mečnice, zlom trtice, zlom medenice, zlom koželjnice, zlom prsnice, stresni zlom, travmatski zlom, zlom vratnega vretenca, zlom vratu stegenice, zlom golenice. Glejte spodaj.

Opis posameznih neželenih učinkov

Kožni izpuščaj

Kožni izpuščaj, povezan z jemanjem apalutamida, so najpogostejše opredelili kot makulozni ali makulopapulozni izpuščaj. Izraz kožni izpuščaj je vključeval izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, urtikarijo, srbeč izpuščaj, makulozen izpuščaj, konjunktivitis, multiformni eritem, papulozni izpuščaj, luščenje kože, genitalni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, stomatitis, izpuščaj zaradi zdravil, razjede v ustih, pustulozni izpuščaj, nastanek mehurja, papulo, pemfigoid, kožno erozijo, dermatitis in mehurčkast izpuščaj. O kožnih izpuščajih so poročali pri 26% bolnikov, ki so prejeli apalutamid. O kožnih izpuščajih 3. stopnje (opredeljenih kot izpuščajih, ki pokrivajo > 30% telesne površine [BSA - body surface area]) pri uporabi apalutamida so poročali pri 6% bolnikov.

Mediani čas do nastopa kožnega izpuščaja je bil 83 dni. Pri osemindesetih odstotkih bolnikov je izpuščaj povsem izzvenel v medianem času 78 dni. Med zdravili, ki so jih pri tem uporabljali, so bili lokalni kortikosteroidi, peroralni antihistaminiki, 19% bolnikov pa je prejelo sistemske kortikosteroide. Bolniki s kožnim izpuščajem so odmerjanje zdravila začasno prekinili v 28%, v 14% pa so zmanjšali odmerek zdravila (glejte poglavje 4.2). Do ponovitve kožnega izpuščaja je prišlo pri 59% bolnikov, ki so jim začasno prekinili zdravljenje. Zaradi kožnega izpuščaja je zdravljenje z apalutamidom prekinilo 7% tistih bolnikov, pri katerih je do izpuščaja prišlo.

Padci in zlomi

V študiji ARN-509-003 so o zlomih poročali pri 11,7% bolnikov, ki prejemale zdravilo Erleada, in pri 6,5% bolnikov, ki so prejemale placebo. V obeh skupinah je pri približno polovici bolnikov v 7 dneh pred zlomom prišlo do padca. O padcih so poročali pri 15,6% bolnikov, ki so prejemale zdravilo Erleada, v primerjavi z 9,0% pri bolnikih, ki so prejemale placebo (glejte poglavje 4.4).

Ishemična bolezen srca in ishemične možganskožilne bolezni

V randomizirani študiji (SPARTAN) pri bolnikih z nmCRPC, se je ishemična bolezen srca pojavila pri 4% bolnikov, zdravljenih z apalutamidom in 3% bolnikov, ki so prejemale placebo. V randomizirani študiji (TITAN) pri bolnikih z mHSCP se je ishemična bolezen srca pojavila pri 4% bolnikov, zdravljenih z apalutamidom, in 2% bolnikov, ki so prejemale placebo. V študijah SPARTAN in TITAN skupaj je zaradi ishemične bolezni srca umrlo 6 bolnikov (0,5%), zdravljenih z apalutamidom, in 2 bolnika (0,2%), ki sta prejemale placebo (glejte poglavje 4.4).

V študiji SPARTAN z mediano izpostavljenostjo apalutamidu 32,9 meseca oziroma placebo 11,5 meseca so se ishemične možganskožilne bolezni pojavile pri 4% bolnikov, zdravljenih z apalutamidom, in 1% tistih bolnikov, ki so prejemale placebo (glejte zgoraj). V študiji TITAN so se ishemične možganskožilne bolezni pojavile v približno enakem deležu pri bolnikih iz skupine z apalutamidom (1,5%) in pri tistih iz skupine s placebo (1,5%). V študijah SPARTAN in TITAN skupaj sta, v skupini, ki je prejemale apalutamid, zaradi ishemične možganskožilne bolezni umrla 2 bolnika (0,2%), med bolniki, ki so prejemale placebo, pa zaradi tega vzroka ni umrl nihče (glejte poglavje 4.4).

Hipotiroidizem

O hipotiroidizmu so poročali pri 8,1% bolnikov, ki prejemale apalutamid, in pri 2% bolnikov, ki so prejemale placebo, in sicer na osnovi meritve vrednosti tirotropina (TSH - tiroideo stimulirajočega hormona), ki so jo izvajali vsake 4 mesece. Do neželenih učinkov 3. oziroma 4. stopnje ni prišlo. Med bolniki, ki so že prejemale nadomestne ščitnične hormone, je do hipotiroidizma prišlo pri 30% bolnikov v skupini z apalutamidom in pri 3% bolnikov v skupini s placebo. Med bolniki, ki niso prejemale nadomestnih ščitničnih hormonov, je do hipotiroidizma prišlo pri 7% bolnikov, ki so prejemale apalutamid, in pri 2% bolnikov, ki so prejemale placebo. Bolnikom je treba uvesti nadomestno ščitnično zdravljenje, kadar je klinično indicirano, ali pa prilagoditi odmerek zdravila (glejte poglavje 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje apalutamida ni znanega specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba prekiniti jemanje zdravila Erleada in uvesti splošne podpirne ukrepe, dokler se klinični znaki toksičnega delovanja zdravila ne zmanjšajo oziroma ne izzvenijo. Neželenih učinkov v

primeru prevelikega odmerjanja še niso opazili, verjetno pa bi bili podobni neželenim učinkom, ki so navedeni v poglavju 4.8.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: endokrino zdravljenje, antiandrogeni, oznaka ATC: L02BB05

Mehanizem delovanja

Apalutamid je po peroralnem odmerjanju selektivni zaviralec androgenih receptorjev, ki se na androgenih receptorjih veže neposredno na domeno za vezavo ligandov. Apalutamid preprečuje prenos androgenih receptorjev v jedro, zavira vezavo DNA, ovira z androgenskimi receptorji posredovano transkripcijo in nima agonistične aktivnosti na androgenske receptorje. Zdravljenje z apalutamidom zmanjša proliferacijo tumorskih celic in poveča obseg apoptoze, kar povzroči močno protitumorsko delovanje. Njegov poglavitni presnovek, N-desmetil apalutamid, izkazuje tretjino *in vitro* aktivnosti apalutamida.

Znižanje za prostato specifičnega antigena (PSA - *Prostate Specific Antigen*)

Pri 68% bolnikov z mHSPC (v študiji TITAN) je kombinacija 240 mg apalutamida na dan in ADT kadar koli znižala raven PSA na nezaznavno ($<0,2$ ng/ml) v primerjavi z 32% bolnikov, ki so prejeli samo ADT. Mediani čas do nezaznavnega PSA pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid v kombinaciji z ADT je bil 1,9 meseca. Apalutamid v kombinaciji z ADT je kadar koli za $\geq 50\%$ znižal PSA od izhodišča pri 90% bolnikov, v primerjavi s 55% bolnikov, ki so prejeli samo ADT.

Pri 38% bolnikov z nmCRPC (v študiji SPARTAN) je kombinacija 240 mg apalutamida na dan in ADT kadar koli znižala raven PSA na nezaznavno ($<0,2$ ng/ml) v primerjavi z nobenim bolnikom (0%), ki so prejeli samo ADT. Mediani čas do nezaznavnega PSA pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid v kombinaciji z ADT je bil 2,8 meseca. Apalutamid v kombinaciji z ADT je kadar koli za $\geq 50\%$ znižal PSA od izhodišča pri 90% bolnikov, v primerjavi z 2,2% bolnikov, ki so prejeli samo ADT.

Elektrofiziologija srca

Učinek 240 mg apalutamida enkrat na dan, na interval QTc so ocenili v odprti, nenadzorovani, multicentrični, QT študiji z enim krakom pri 45 bolnikih s CRPC. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila maksimalna povprečna sprememba QTcF od izhodiščne vrednosti 12,4 ms (2-stranski 90% zgornji IZ: 16,0 ms). Analiza izpostavljenosti-QT je pokazala od koncentracije odvisno povečanje QTcF apalutamida in njegovega aktivnega presnovka.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost apalutamida so ugotavljali v dveh randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah faze 3, študiji ARN-509-003 (nmCRPC) in 56021927PCR3002 (mHSPC).

Študija TITAN: Hormonsko občutljiv metastatski rak prostate (mHSPC – Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer)

Študija TITAN je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična študija, kjer so 1052 bolnikov z mHSPC randomizirali (1:1) na 240 mg apalutamida peroralno enkrat na dan (N = 525) ali na placebo enkrat na dan (N = 527). Vsi bolniki so morali imeti vsaj eno kostno metastazo, dokazano s scintigrafijo s 99m tehnecijem. Bolnike so iz študije izključili, če so bile metastaze omejene na bezgavke ali visceralne organe (npr. jetra ali pljuča). Vsi bolniki v študiji TITAN so dodatno prejeli analog GnRH ali so imeli predhodno obojestransko orhiektomijo. Okoli

11% bolnikov je bilo predhodno zdravljenih z docetakselom (najmanj 6 krogov, zadnji odmerek so prejeli ≤ 2 meseca pred randomizacijo in odgovor ohranili do randomizacije). Izključitveni kriteriji so vključevali znane možganske metastaze, predhodno zdravljenje z drugimi antiandrogeni naslednje generacije (npr. enzalutamid), zaviralci CYP17 (npr. abirateronacetat), imunoterapijo (npr. sipulevcel-T), radiofarmake ali druga zdravljenja za raka prostate, ali anamneza epileptičnih napadov ali stanj, ki jih lahko povzročijo. Bolnike so stratificirali glede na oceno po Gleasonu ob postavitvi diagnoze, glede na predhodno zdravljenje z docetakselom in glede na geografsko področje. Za vključitev v študijo so bili primerni bolniki tako z majhnim kot z velikim bremenom bolezni mHSPC. Veliko breme bolezni je bilo definirano kot prisotnost visceralnih metastaz in vsaj 1 kostna lezija ali kot vsaj 4 kostne lezije z vsaj 1 kostno lezijo izven hrbtenice ali medenice. Majhno breme bolezni pa je bilo definirano kot prisotnost kostne lezije (kostnih lezij), ki ne ustrezajo definiciji velikega bremena bolezni.

Demografske značilnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti njihove bolezni, ki so navedene v nadaljevanju, so bile uravnotežene med obema študijskima skupinama. Mediana starost je bila 68 let (razpon od 43 do 94), 23% bolnikov je bilo starih 75 let ali starejših. Porazdelitev glede na raso je bila 68% belcev, 22% pripadnikov azijske rase in 2% pripadnikov črne rase. Triinšestdeset odstotkov (63%) bolnikov je imelo veliko breme bolezni in 37% majhno breme bolezni. Šestnajst odstotkov (16%) bolnikov je že imelo operacijo ali obsevanje prostate ali oboje. Pri večini bolnikov je bila ocena po Gleasonu 7 ali več (92%). Oseminšestdeset odstotkov (68%) bolnikov je predhodno prejelo zdravljenje z antiandrogeni prve generacije v nemetastatski fazi bolezni. Čeprav kriteriji za odpornost na kastracijo v izhodišču niso bili definirani, so zmanjšanje PSA od uvedbe ADT do prvega odmerka apalutamida ali placeba ugotovili pri 94% bolnikov. Vsi bolniki, razen enega v skupini s placebom, so ob vključitvi v študijo po lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG (ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) imeli oceno 0 ali 1. Med bolniki, ki so študijsko zdravljenje prekinili (N = 271 za placebo in N = 170 za zdravilo Erleada), je bilo napredovanje bolezni najpogostejši vzrok prekinitve v obeh zdravljenih skupinah. Večji delež bolnikov, ki so prejeli placebo (73%), je kasneje prejel terapijo za zdravljenje raka v primerjavi z bolniki, ki so prejeli zdravilo Erleada (54%).

Glavni merili učinkovitosti študije sta bili celokupno preživetje (OS – Overall Survival) in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS – Radiographic Progression-free Survival). Rezultati učinkovitosti v študiji TITAN so povzeti v preglednici 2 in na slikah 1 in 2.

Preglednica 2: Povzetek rezultatov učinkovitosti – populacija z namenom zdravljenja pri mHSPC (študija TITAN)

Primarni opazovani dogodek	zdravilo Erleada N=525	placebo N=527
Prvotno celokupno preživetje^a		
Smrt (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, meseci (95% IZ)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Razmerje tveganj (95% IZ) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
Vrednost p ^c	0,0053	
Dopolnjeno celokupno preživetje^d		
Smrt (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediana, meseci (95% IZ)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Razmerje tveganj (95% IZ) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
Vrednost p ^{c,e}	< 0,0001	
Radiološko portjeno preživetje brez napredovanja bolezni		
Napredovanje bolezni ali smrt (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, meseci (95% IZ)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Razmerje tveganj (95% IZ) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
Vrednost p ^c	< 0,0001	

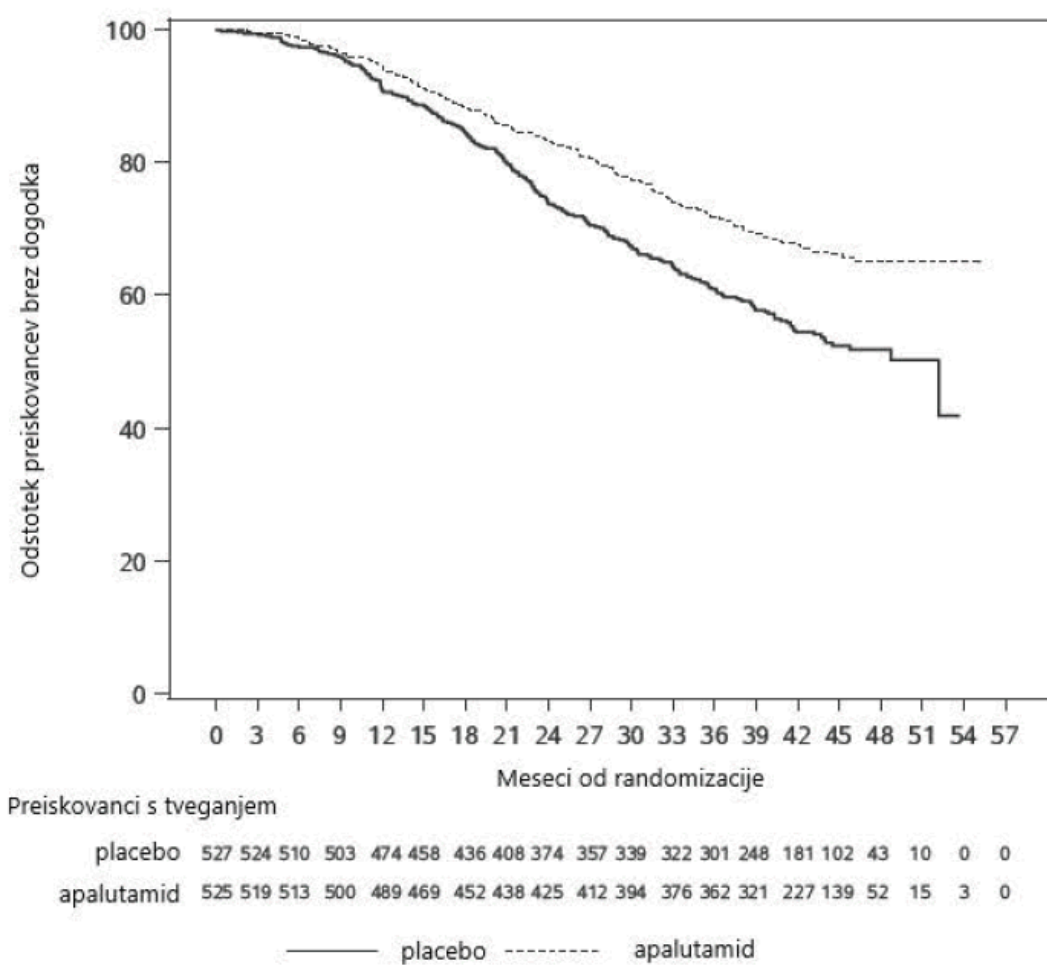
-
- ^a Vrednosti izhajajo iz vnaprej opredeljene vmesne analize podatkov po medianem trajanju spremljanja 22 mesecev.
- ^b Razmerje tveganj je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 pomeni korist zdravljenja z učinkovino.
- ^c Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, s stratifikacijo glede na oceno po Gleasonu ob postavitvi diagnoze (≤ 7 proti > 7), geografsko področje (Severna Amerika/EU proti drugim državam) in pred zdravljenjem z docetakselom (Da proti Ne).
- ^d mediano trajanje spremljanja 44 mesecev
- ^e Ta vrednost p je nominalna, ne pa da jo uporabimo za formalno statistično testiranje.
- NE=ni mogoče oceniti (Not Estimable)

V prvotni analizi je pri bolnikih, ki so prejeli zdravlilo Erleada, prišlo do statistično značilnega večjega izboljšanja v OS in rPFS kot pri bolnikih na placebo. Dopolnjeno analizo celokupnega preživetja so izvedli v času zaključne analize študije, ko so po medianem trajanju opazovanja 44 mesecev zabeležili 405 smrti. Rezultati te dopolnjene analize so se ujeli z rezultati vnaprej opredeljene vmesne analize. Izboljšanje celokupnega preživetja so dokazali kljub dejstvu, da je 39% bolnikov iz skupine s placebo prešlo na prejemanje zdravila Erleada, pri čemer je zdravljenje z zdravilom Erleada po prehodu trajalo mediano 15 mesecev.

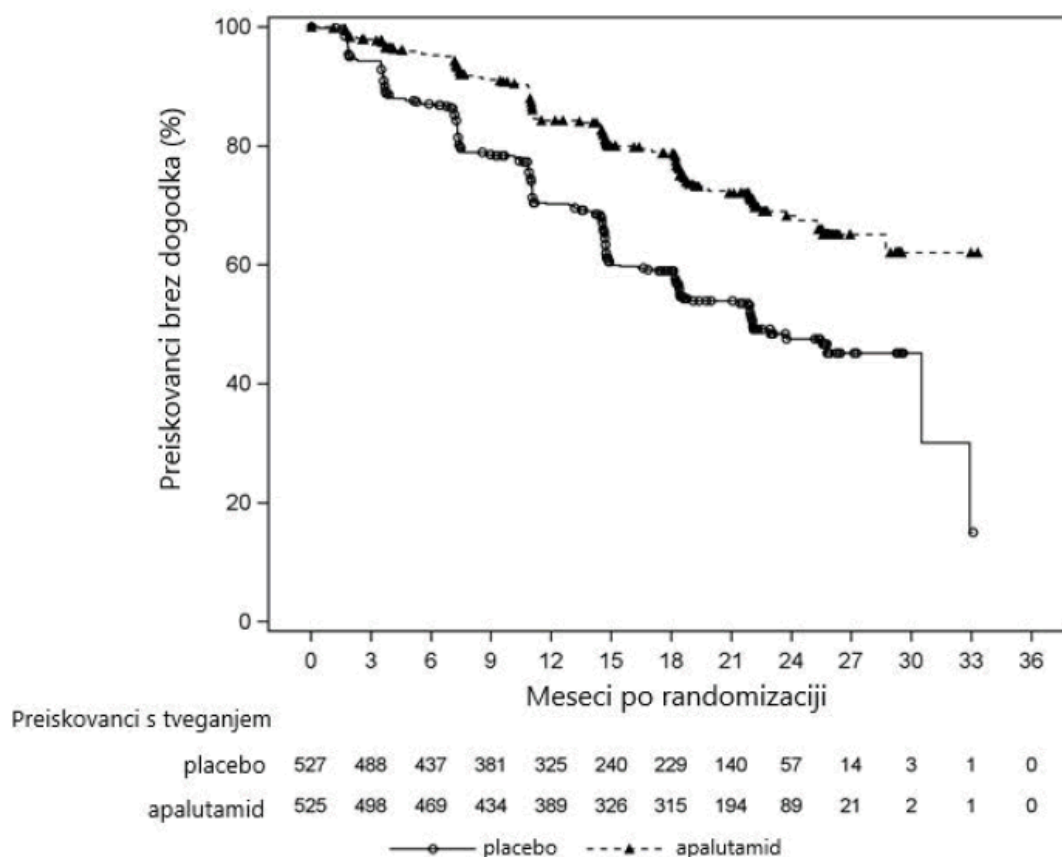
Dosledno izboljšanje v rPFS so opazili v vseh podskupinah bolnikov, vključno z bolniki z majhnim ali velikim bremenom bolezni ter ne glede na metastatski status ob postavitvi diagnoze (M0 ali M1), predhodno zdravljenje z docetakselom (da ali ne), starost (< 65 , ≥ 65 ali ≥ 75 let), začetno PSA nad mediano (da ali ne) in število kostnih lezij (≤ 10 ali > 10).

Dosledno izboljšanje celokupnega preživetja so opazili v vseh podskupinah bolnikov, vključno z bolniki z majhnim ali velikim bremenom bolezni ter ne glede na metastatski status ob postavitvi diagnoze (M0 ali M1) in Gleasonov indeks ob postavitvi diagnoze (≤ 7 ali > 7).

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji dopolnjenega celokupnega preživetja (OS – Overall Survival); populacija z namenom zdravljenja pri mHSPC (študija TITAN)



Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni (rPFS); populacija z namenom zdravljenja pri mHSPC (študija TITAN)



Zdravljenje z zdravilom Erleada je statistično pomembno odložilo čas uvedbe citotoksične kemoterapije (HR = 0,391; 95% IZ: 0,274; 0,558; $p < 0,0001$), kar pomeni zmanjšanje tveganja v skupini z učinkovino za 61% v primerjavi s placebo.

Študija SPARTAN: nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate (nmCRPC – Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer)

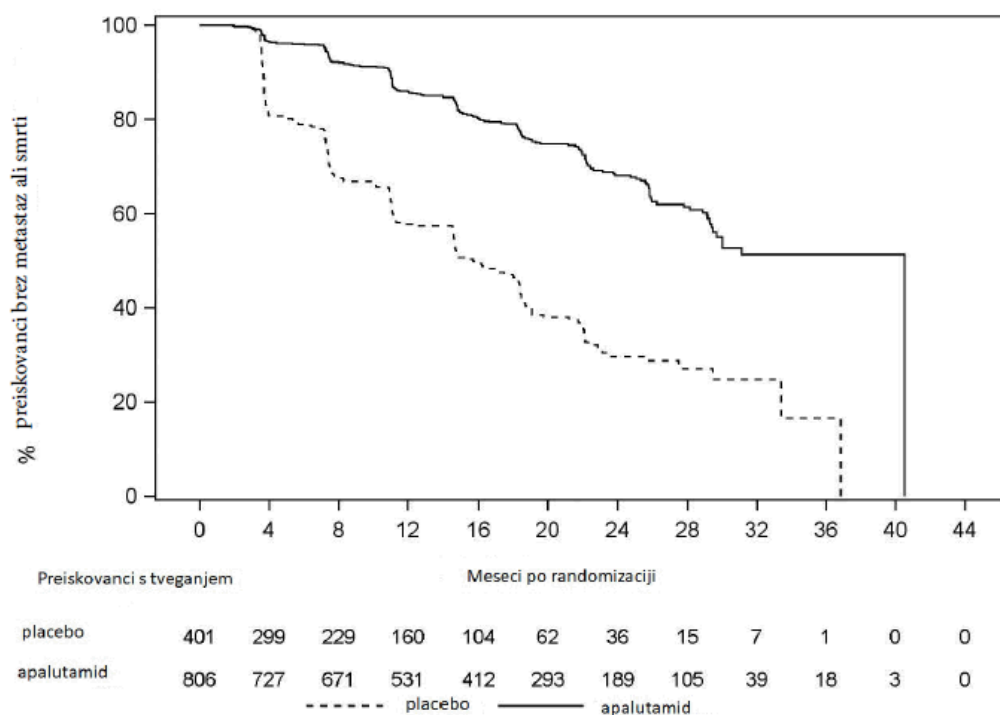
V multicentrični, dvojno slepi klinični študiji (študiji ARN-509-003) so skupno 1207 preiskovancev z NM-CRPC, randomizirali v razmerju 2:1 tako, da so prejeli bodisi 240 mg apalutamida peroralno enkrat na dan v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT - androgen deprivation therapy) (medikamentna kastracija ali predhodna kirurška kastracija) ali placebo skupaj z ADT. Pri vključenih preiskovancih je bil čas podvojitve za prostato specifičnega antigena (PSA - Prostate Specific Antigen, PSADT - PSA Doubling Time) ≤ 10 mesecev, kar pomeni veliko tveganje za prihodnji razsoj raka (razvoj metastatske bolezni) in za smrt, do katere pride specifično zaradi raka prostate. Vsi preiskovanci, ki niso bili kirurško kastrirani, so prejeli ADT neprekinjeno ves čas študije. Izvidi PSA so bili slepljeni in jih niso uporabljali za odločanje o prekinitvi zdravljenja. Pri preiskovancih, ki so bili randomizirani v katero koli od obeh skupin, so načrtovali zdravljenje do napredovanja bolezni, ki je opredeljeno na osnovi centralnega slepega pregleda posnetkov slikovnih preiskav (BICR - blinded central imaging review), ali do uvedbe novega zdravljenja, pojava nesprejemljive toksičnosti oziroma do prekinitve sodelovanja v študiji.

Demografske značilnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti njihove bolezni, ki so navedene v nadaljevanju, so bile uravnotežene med obema študijskima skupinama. Mediana starost je bila 74 let (od 48 do 97 let) in 26% preiskovancev je bilo starih najmanj 80 let. Porazdelitev glede na raso je bila 66% belcev, 5,6% pripadnikov črne rase, 12% pripadnikov azijske rase in 0,2% pripadnikov drugih

ras. Sedeminsedemdeset odstotkov (77%) preiskovancev v obeh študijskih skupinah je predhodno že imelo operacijo ali obsevanje prostate. Pri večini preiskovancev (81%) je bila ocena po Gleasonu 7 ali več. Pri petnajstih odstotkih (15%) preiskovancev je bila ob vstopu v študijo velikost pelvičnih bezgavk < 2 cm. Triinsedemdeset odstotkov (73%) preiskovancev je predhodno prejelo zdravljenje z antiandrogeni prve generacije, 69% preiskovancev je prejelo bikalutamid in 10% flutamid. Pri vseh vključenih preiskovancih je bila odsotnost metastaz ob vstopu v študijo potrjena s centralnim slepim pregledom posnetkov slikovnih preiskav, njihova ocena statusa zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) pa je bila ob vstopu v študijo 0 ali 1.

Primarni cilj študije je bilo preživetje brez metastaz (MFS - metastasis-free survival), ki je bilo opredeljeno kot čas od randomizacije do prvega znaka z BICR potrjene prisotnosti oddaljenih metastaz v kosteh ali mehkih tkivih oziroma do smrti iz katerega koli vzroka (kar je nastopilo prej). Zdravljenje z zdravilom Erleada je statistično značilno izboljšalo preživetje brez pojava metastaz. Zdravilo Erleada je zmanjšalo relativno tveganje za pojav oddaljenih metastaz ali smrti za 70% v primerjavi s placebom (HR = 0,30; 95% IZ: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). Pri uporabi zdravila Erleada je bilo mediano preživetje brez pojava metastaz 41 mesecev, pri uporabi placeba pa 16 mesecev (glejte sliko 3. Konzistentno izboljšanje v MFS z zdravilom Erleada so opazili pri vseh vnaprej določenih podskupinah, vključno s starostjo, raso, geografskim področjem, stanjem bezgavk, predhodnim številom hormonskih zdravljenj, začetnim PSA, časom podvojitve PSA, začetnim statusom ECOG in uporabo učinkovin, ki ohranjajo kosti).

Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez metastaz (MFS) v študiji ARN-509-003



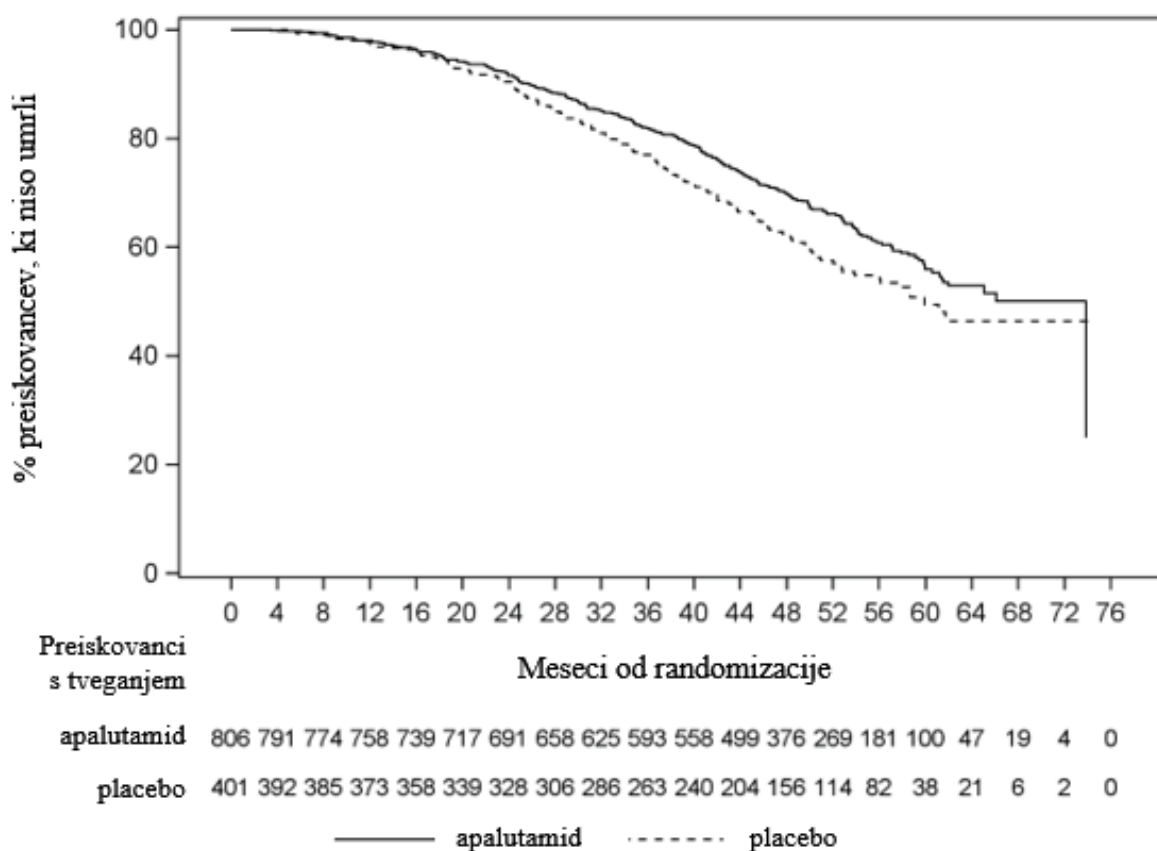
Ob upoštevanju vseh podatkov je pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Erleada in ADT, prišlo do statistično značilno večjega izboljšanja kot pri tistih, ki so prejeli samo ADT, pri naslednjih sekundarnih ciljeh študije: čas do metastaz (HR = 0,28; 95% IZ: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) (HR = 0,30; 95% IZ: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$), čas do simptomatskega napredovanja bolezni (HR = 0,57; 95% IZ: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$), celokupno preživetje (OS - overall survival) (HR = 0,78; 95% IZ: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) in čas do uvedbe citotoksične kemoterapije (HR = 0,63; 95% IZ: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

Čas do simptomatskega napredovanja je bil definiran kot čas od randomizacije do razvoja z okostjem povezanih dogodkov, bolečine/simptomov, ki so zahtevali uvedbo novega sistemskega zdravljenja raka, ali lokalno-regionalno napredovanje tumorja, ki je zahteval obsevanje/operacijo. Medtem, ko je

bilo celokupno število dogodkov majhno, je bila razlika med obema skupinama zadostno velika, da je dosegla statistično značilnost. Zdravljenje z zdravilom Erleada je zmanjšalo tveganje za simptomatsko napredovanje za 43% v primerjavi z uporabo placeba (HR = 0,567; 95% IZ: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). Mediani čas do simptomatskega napredovanja ni bil dosežen v nobeni zdravljeni skupini.

Rezultati po medianem trajanju spremljanja 52,0 meseca kažejo, da je zdravljenje z zdravilom Erleada statistično značilno zmanjšalo tveganje za smrt za 22% v primerjavi z uporabo placeba (HR = 0,784; 95% IZ: 0,643, 0,956; 2-stranska vrednost $p = 0,0161$). V skupini z zdravilom Erleada je bila mediana celokupnega preživetja 73,9 meseca, v skupini s placebom pa 59,9 meseca. Vnaprej opredeljen prag alfa napake ($p \leq 0,046$) je bil presežen in dosežena je bila statistična značilnost. Navedeno izboljšanje je bilo dokazano kljub dejstvu, da je 19% bolnikov iz skupine s placebom prejelo zdravilo Erleada kot nadaljnje zdravljenje.

Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (OS) v študiji ARN-509-003 pri zaključni analizi



Zdravljenje z zdravilom Erleada je statistično značilno zmanjšalo tveganje za uvedbo citotoksične kemoterapije za 37% v primerjavi z uporabo placeba (HR = 0,629; 95% IZ: 0,489, 0,808; $p = 0,0002$), kar kaže na statistično značilno izboljšanje pri uporabi zdravila Erleada v primerjavi z uporabo placeba. Mediani čas do uvedbe citotoksične kemoterapije ni bil dosežen v nobeni zdravljeni skupini.

PFS-2 (post-progression survival, preživetje po napredovanju bolezni), opredeljeno kot čas do smrti ali napredovanja bolezni glede na vrednosti PSA, radiografsko ali simptomatsko napredovanje v času prvega naslednjega zdravljenja ali po njem, je bilo pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Erleada, daljše kot pri tistih, ki so prejeli placebo. Rezultati dokazujejo 44-odstotno zmanjšanje tveganja pri PFS-2 pri uporabi zdravila Erleada v primerjavi z uporabo placeba (HR = 0,565, 95% IZ: 0,471, 0,677; $p < 0,0001$).

Zaradi dodajanja zdravila Erleada zdravljenju z ADT ni bilo negativnih učinkov na celotno z zdravjem povezano kakovostjo življenja, pojavile pa so se majhne, a klinično nepomembne razlike v prid zdravilu Erleada v spremembi od izhodišča pri analizi celotne ocene in ocen pri posameznih

podleštvicah funkcionalne ocene zdravljenja bolnikov z rakom prostate (FACT-P - Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Erleada za vse podskupine pediatrične populacije pri raku prostate. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po ponavljajočem enkrat dnevnem odmerjanju se je izpostavljenost apalutamidu ($C_{\max}$ in površina pod krivuljo koncentracije [AUC]) povečala sorazmerno z odmerkom v okviru odmerjanja od 30 do 480 mg. Po odmerjanju 240 mg enkrat na dan je apalutamid dosegel stanje dinamičnega ravnovesja po 4 tednih, povprečno razmerje kopičenja pa je bilo približno 5-kratno v primerjavi z dajanjem enkratnega odmerka. V stanju dinamičnega ravnovesja, je bila povprečna vrednost $C_{\max}$ apalutamida 6 µg/ml (s koeficientom variacije 28%), povprečna AUC pa 100 µg.h/ml (s koeficientom variacije 32%). Dnevno nihanje koncentracije apalutamida v plazmi je bilo majhno, povprečna vrednost razmerja med najvišjo in najnižjo koncentracijo apalutamida v plazmi je bila 1,63. Pri ponavljajočem odmerjanju so opazili povečanje navideznega očistka (CL/F), verjetno zato, ker je apalutamid povzročil indukcijo lastnega metabolizma.

V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečna vrednost $C_{\max}$ poglavitnega aktivnega presnovka N-desmetil apalutamida 5,9 µg/ml (s koeficientom variacije 18%), njegova povprečna AUC pa 124 µg.h/ml (s koeficientom variacije 19%). N-desmetil apalutamid ima v stanju dinamičnega ravnovesja precej enakomeren profil časovnega poteka koncentracije s povprečno vrednostjo razmerja med najvišjo in najnižjo koncentracijo 1,27. Pri ponavljajočem odmerjanju je bila povprečna vrednost razmerja med AUC presnovka in AUC matične učinkovine za N-desmetil apalutamid 1,3 (s koeficientom variacije 21%). Na osnovi sistemske izpostavljenosti, relativne jakosti delovanja in farmakokinetičnih lastnosti N-desmetil apalutamida po vsej verjetnosti prispeva h klinični aktivnosti apalutamida.

Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju je bil mediani čas do dosežene najvišje koncentracije ($t_{\max}$) 2 uri (od 1 do 5 ur). Povprečje absolutne biološke razpoložljivosti je približno 100%, kar pomeni, da se apalutamid po peroralnem odmerjanju v celoti absorbira.

Dajanje apalutamida zdravim osebam na tešče oziroma skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob ni povzročilo klinično pomembnih sprememb $C_{\max}$ in AUC. Pri uporabi skupaj s hrano je bil mediani čas do najvišje koncentracije ($t_{\max}$) daljši za približno 2 uri (glejte poglavje 4.2).

Apalutamid v fiziološko pomembnih pH pogojih ne ionizira, zato ni pričakovati, da bi zdravila, ki zmanjšujejo kislost želodčne vsebine, (npr. zaviralci protonske črpalke, antagonisti histaminskih receptorjev H2 in antacidi) vplivala na topnost in biološko razpoložljivost apalutamida.

In vitro sta apalutamid in njegov N-desmetil presnovek substrata P-glikoproteina. Ker se apalutamid po peroralnem odmerjanju v celoti absorbira, P-glikoprotein ne omejuje absorpcije apalutamida in zato ni pričakovati, da bi indukcija P-glikoproteina lahko vplivala na biološko razpoložljivost apalutamida.

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve apalutamida v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 276 l. Volumen porazdelitve apalutamida je večji od volumna celotne količine vode v telesu, kar kaže na obsežno zunajžilno porazdelitev.

Apalutamid se v 96% veže na beljakovine v plazmi, N-desmetil apalutamid pa v 95%, in sicer sta večinoma vezana na albumine v plazmi neodvisno od koncentracije.

Biotransformacija

Po aplikaciji enkratnega peroralnega odmerka 240 mg s ^{14}C označenega apalutamida so apalutamid, njegov aktivni presnovek N-desmetil apalutamid in neaktivni karboksilnokislinski presnovek prispevali večino ^{14}C radioaktivnosti v plazmi, in sicer 45%, 44% in 3% celotne ^{14}C -AUC.

Presnova je glavna pot izločanja apalutamida. Presnavlja se predvsem s CYP2C8 in CYP3A4, pri čemer nastaja N-desmetil apalutamid. Apalutamid in N-desmetil apalutamid se še naprej presnavljata, pri čemer s pomočjo karboksilesteraze nastaja neaktivni karboksilnokislinski presnovek. Ocenjeni delež CYP2C8 pri presnovi apalutamida po dajanju enkratnega odmerka je 58%, delež CYP3A4 pa 13%, vendar se v stanju dinamičnega ravnovesja ta deleža spremenita zaradi indukcije apalutamida po večkratnem odmerjanju s CYP3A4.

Izločanje

Apalutamid se izloča predvsem z urinom, večinoma v obliki presnovkov. Po enkratnem peroralnem odmerku radioaktivno označenega apalutamida so 89% radioaktivnosti prestregli do 70. dne po odmerjanju: 65% so prestregli v urinu (1,2% odmerka v obliki nespremenjenega apalutamida in 2,7% v obliki N-desmetil apalutamida), 24% radioaktivnosti pa so prestregli v blatu (1,5% odmerka v obliki nespremenjenega apalutamida in 2% v obliki N-desmetil apalutamida).

Navidezni očistek (CL/F) apalutamida po dajanju enkratnega odmerka je 1,3 l/h, v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju enkrat dnevno pa se poveča na 2,0 l/h. Povprečni efektivni razpolovni čas apalutamida pri bolnikih je v stanju dinamičnega ravnovesja približno 3 dni.

Po podatkih raziskav *in vitro* apalutamid in njegov N-desmetil presnovek nista substrata prenašalcev BCRP, OATP1B1 ali OATP1B3.

Posebne skupine bolnikov

Spodaj so opisani vplivi, ki jih imajo okvara ledvic, okvara jeter, starost, rasa in drugi ekstrinzični dejavniki na farmakokinetiko apalutamida.

Okvara ledvic

Posebnih študij apalutamida pri okvari ledvic niso izvedli. Na osnovi populacijske farmakokinetične analize z uporabo podatkov iz kliničnih študij pri bolnikih z na kastracijo odpornim rakom prostate in pri zdravih osebah niso opazili statistično značilnih razlik v sistemski izpostavljenosti apalutamidu pri osebah z že prisotno blago do zmerno okvaro ledvic (z oceno hitrosti glomerulne filtracije [eGFR] med 30 in 89 ml/min/1,73 m², N=585) v primerjavi z vrednostmi pri osebah z normalno ledvično funkcijo ob izhodišču (z oceno hitrosti glomerulne filtracije ≥ 90 ml/min/1,73 m², N=372). Morebiten vpliv hude okvare ledvic oziroma končne ledvične odpovedi (z oceno hitrosti glomerulne filtracije ≤ 29 ml/min/1,73 m²) ni potrjen, ker je na voljo premalo podatkov.

Okvara jeter

V posebni študiji pri okvari jeter so primerjali sistemsko izpostavljenost apalutamidu in N-desmetil apalutamidu pri preiskovancih, ki so imeli ob izhodišču blago okvaro jeter (N=8, Child-Pugh razreda A, povprečna ocena = 5,3) ali zmerno okvaro jeter (N=8, Child-Pugh razreda B, povprečna ocena = 7,6) z vrednostmi pri zdravih kontrolah z normalno jetrno funkcijo (N=8). Po enkratnem peroralnem odmerku 240 mg apalutamida sta bili geometrični povprečji razmerja za AUC in $C_{\max}$ apalutamida med bolniki z blago okvaro in zdravimi kontrolnimi preiskovanci 95% in 102%, med bolniki z zmerno okvaro jeter in zdravimi kontrolnimi preiskovanci pa 113% in 104%. Za bolnike s

hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) ni na voljo kliničnih in farmakokinetičnih podatkov za apalutamid.

Narodnost in rasa

Na osnovi populacijske farmakokinetične analize niso opazili klinično pomembnih razlik glede farmakokinetike apalutamida med pripadniki bele rase (kavkaškega, hispanskega ali latinskoameriškega porekla, N=761), črne rase (afriškega porekla ali Afroameričanov, N=71), azijske rase (z izjemo Japoncev, N=58) in Japonci (N=58).

Starost

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da starost (v okviru od 18 do 94 let) nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko apalutamida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V standardnem setu testiranja *in vitro* in *in vivo* apalutamid ni bil genotoksičen.

Apalutamid v 6-mesečni študiji pri mišjih transgenih samcih (Tg.rasH2) v odmerkih do največ 30 mg/kg na dan, ni bil kancerogen, kar je 1,2 kratna klinična izpostavljenost (AUC) za apalutamid in 0,5 kratna za N desmetil apalutamid pri priporočenem kliničnem odmerku 240 mg na dan.

V 2-letni študiji kancerogenosti pri samcih podgan vrste Sprague-Dawley so apalutamid dajali s peroralno gavažo v odmerkih 5, 15 in 50 mg/kg/dan (0,2, 0,7 in 2,5-kratnik AUC pri bolnikih (izpostavljenost pri človeku pri priporočenem odmerku 240 mg)). Opazili so neoplastične spremembe, vključno s povečano pojavnostjo adenoma in karcinoma Leydigovih celic testisov pri odmerkih, večjih ali enakih 5 mg/kg/dan, adenokarcinoma in fibroadenoma dojke pri odmerku 15 mg/kg/dan ali 50 mg/kg/dan ter adenoma folikularnih celic ščitnice pri odmerku 50 mg/kg/dan. Te spremembe so specifično značilne za skupino podgan in so zato za ljudi omejenega pomena.

Glede na rezultate študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih zdravljenje z apalutamidom z veliko verjetnostjo zmanjša plodnost pri moških, kar je skladno s farmakološkim delovanjem apalutamida. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri samcih podgan in psov so opazili atrofijo, aspermijo/hipospermijo ter degeneracijo in/ali hiperplazijo oziroma hipertrofijo reproduktivnega sistema pri uporabi odmerkov, ki so glede na AUC ustrezali približno tolikšni izpostavljenosti, kot jo dosegamo pri ljudeh.

V študiji plodnosti pri samcih podgan so po 4 tednih uporabe odmerkov, ki so glede na AUC ustrezali približno tolikšni izpostavljenosti, kot jo dosegamo pri ljudeh, opazili zmanjšano koncentracijo in gibljivost semenčic, zmanjšani stopnji kopulacije in plodnosti (po parjenju z nezdravljenimi samicami) ter zmanjšano maso sekundarnih spolnih žlez in epididimisa. Spremembe pri samcih podgan so v 8 tednih po zadnjem odmerku apalutamida izzvenele.

V predhodni študiji toksičnosti na embriofetalni razvoj pri podganah, se je izkazalo, da apalutamid povzroča toksičnost na razvoj pri dajanju peroralnega odmerka 25, 50 ali 100 mg/kg/dan v celotnem obdobju organogeneze (gestacijski dnevi 6-20). Ti odmerki so povzročili sistemsko izpostavljenost, ki je bila glede na AUC približno 2, 4 oziroma 6-kratnik izpostavljenosti pri človeku v odmerku 240 mg/dan. Rezultati so pokazali, da pri odmerku 100 mg/kg/dan ni prišlo do obrejitve samic, medtem ko je odmerek ≥ 50 mg/kg/dan povzročil embrio-fetalno smrtnost (resorpcije), pri odmerku ≥ 25 mg/kg/dan pa so ugotovili zmanjšanje anogenitalne razdalje pri plodu in nepravilne (bolj zaobljene) oblike hipofize. Pri odmerkih ≥ 25 mg/kg/dan so opazili tudi spremembe okostja (neokostenele prstnice, prekomerno število kratkih torakolumbalnih reber in/ali nepravilnosti hioidne kosti), ki pa niso vplivale na povprečno maso ploda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

brezvodni koloidni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmeloizat
hipromeloza acetat sukcinat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza (silicificirana)

Filmska obloga

glicerol monokaprilokapat
črni železov oksid (E172)
poli(vinilalkohol)
smukec
titanov dioksid (E171)
poli(vinilalkohol)-polietilen glikol-graft-kopolimer

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko (PP) zaporko. Ena plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet in skupno 2 g sušilnega sredstva iz silikagela.

Prozoren filmski pretisni omot iz polivinilklorida/polikloro-trifluoroetilena (PVC/PCTFE) z aluminijasto pretisno folijo, zaprt v za otroke varno škatlo v obliki zgibanke.

- Eno 28-dnevno pakiranje vsebuje 28 filmsko obloženih tablet v 2 kartonskih zgibankah, od katerih vsaka vsebuje 14 filmsko obloženih tablet.
- Eno 30-dnevno pakiranje vsebuje 30 filmsko obloženih tablet v 3 kartonskih zgibankah, od katerih vsaka vsebuje 10 filmsko obloženih tablet.
- Eno 84-dnevno pakiranje (3 x 28 dni) vsebuje 84 filmsko obloženih tablet v 6 kartonskih zgibankah, od katerih vsaka vsebuje 14 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih velikosti pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. januar 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 22. september 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Janssen Cilag S.P.A
Via C. Janssen,
Borgo San Michele,
Latina 04100, Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 60 mg (PLASTENKA)

1. IME ZDRAVILA

Erleada 60 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg apalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablete pogoltnite cele.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne zaužijte ali zavrzite sušilnega sredstva.
peroralna uporaba



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1342/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Erleada 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI 60 mg****1. IME ZDRAVILA**

Erleada 60 mg filmsko obležene tablete
apalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 60 mg apalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

120 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablete pogoltnite cele.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1342/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 60 mg (28 dni)****1. IME ZDRAVILA**

Erleada 60 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg apalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta
112 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablete pogoltnite cele.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1342/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Erleada 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 60 mg (30 dni)****1. IME ZDRAVILA**

Erleada 60 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg apalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablete pogoltnite cele.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1342/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Erleada 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA ZLOŽENKA 60 mg (28 dni)****1. IME ZDRAVILA**

Erleada 60 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg apalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet v eni zloženki

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablete pogoltnite cele.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

(1) Pritisnite in držite.



(2) Izvlecite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1342/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Erleada 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA ZLOŽENKA 60 mg (30 dni)****1. IME ZDRAVILA**

Erleada 60 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg apalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

24 filmsko obloženih tablet v eni zloženki

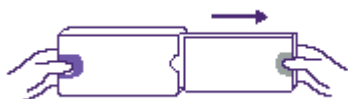
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablete pogoltnite cele.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

(1) Pritisnite in držite.



(2) Izvlecite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1342/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Erleada 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NOTRANJA ZLOŽENKA 60 mg (28 dni)

1. IME ZDRAVILA

Erleada 60 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

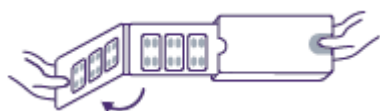
Lot

5. DRUGI PODATKI

Zapognite in zaprite.



Razprite.



ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NOTRANJA ZLOŽENKA 60 mg (30 dni)

1. IME ZDRAVILA

Erleada 60 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

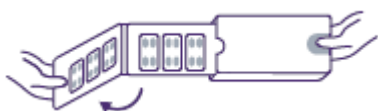
Lot

5. DRUGI PODATKI

Zapognite in zaprite.



Razprite.



Vpišite dneve v tednu.

Datum začetka:

dan

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 60 mg (12 tablet) (pretisni omot zaprt v notranji zloženki)

1. IME ZDRAVILA

Erleada 60 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 60 mg (16 tablet) (pretisni omot zaprt v notranji zloženki)

1. IME ZDRAVILA

Erleada 60 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA 240 mg (PLASTENKA)****1. IME ZDRAVILA**

Erleada 240 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg apalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ena tableta na dan.
Tableto pogoltnite celo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne zaužijte ali zavrzite sušilnega sredstva.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1342/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Erleada 240 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI 240 mg****1. IME ZDRAVILA**

Erleada 240 mg filmsko obležene tablete
apalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 240 mg apalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ena tableta na dan.
Tableto pogoltnite celo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1342/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 240 mg (28 dni ali 84 dni (3 x 28 dni))

1. IME ZDRAVILA

Erleada 240 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg apalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

84 filmsko obloženih tablet (3 x 28 dni)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ena tableta na dan.
Tableto pogoltnite celo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Erleada 240 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 240 mg (30 dni)

1. IME ZDRAVILA

Erleada 240 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg apalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ena tableta na dan.
Tableto pogoltnite celo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1342/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Erleada 240 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ZLOŽENKA 240 mg (28 dni ali 84 dni (3 x 28 dni))

1. IME ZDRAVILA

Erleada 240 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg apalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

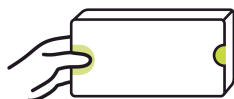
4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet v eni zloženki

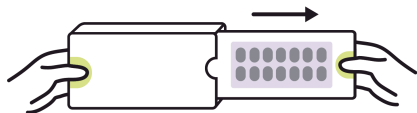
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ena tableta na dan.
Tableto pogoltnite celo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

(1) Pritisnite in držite.



(2) Izvlecite.



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Erleada 240 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ZLOŽENKA 240 mg (30 dni)

1. IME ZDRAVILA

Erleada 240 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg apalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet v eni zloženki

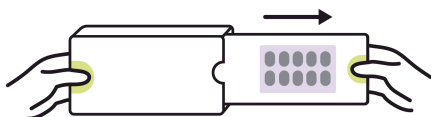
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ena tableta na dan.
Tableto pogoltnite celo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

(1) Pritisnite in držite.



(2) Izvlecite.



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1342/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Erleada 240 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NOTRANJA ZLOŽENKA 240 mg (28 dni ali 84 dni (3 x 28 dni))

1. IME ZDRAVILA

Erleada 240 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

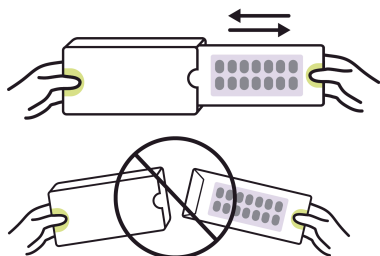
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI



Datum začetka: ____/____/____
Ena tableta na dan.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NOTRANJA ZLOŽENKA 240 mg (30 dni)

1. IME ZDRAVILA

Erleada 240 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

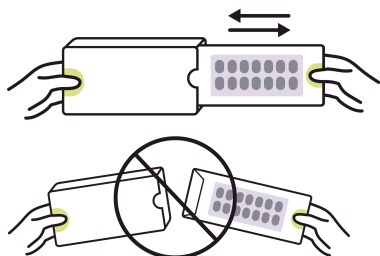
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI



Datum začetka: ____/____/____
Ena tableta na dan.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 240 mg (14 tablet) (pretisni omot zaprt v notranji zloženki)

1. IME ZDRAVILA

Erleada 240 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 240 mg (10 tablet) (pretisni omot zaprt v notranji zloženki)

1. IME ZDRAVILA

Erleada 240 mg filmsko obložene tablete
apalutamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Erleada 60 mg filmsko obložene tablete apalutamid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Erleada in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Erleada
3. Kako jemati zdravilo Erleada
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Erleada
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Erleada in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Erleada

Zdravilo Erleada je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino 'apalutamid'.

Za kaj uporabljamo zdravilo Erleada

Uporabljamo ga za zdravljenje odraslih moških z rakom prostate, pri katerih:

- je rak metastaziral na druge dele telesa in se še vedno odziva na medikamentno ali kirurško zdravljenje, ki znižuje koncentracijo testosterona (hormonsko občutljiv rak prostate),
- rak ni metastaziral na druge dele telesa in se bolezen ne odziva več na medikamentno ali kirurško zdravljenje, ki znižuje koncentracijo testosterona (na kastracijo odporen rak prostate).

Kako deluje zdravilo Erleada

Zdravilo Erleada zavira aktivnost hormonov, ki jih imenujemo androgeni (kot je testosteron).

Androgeni lahko povzročijo rast rakavih celic. Z zaviranjem učinka androgenov apalutamid preprečuje celicam raka prostate, da bi se razmnoževale in delile.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Erleada

Ne jemljite zdravila Erleada

- če ste alergični na apalutamid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste ženska, ki je noseča ali bi lahko zanosila (za več informacij glejte spodaj poglavje z naslovom Nosečnost in informacije o kontracepciji za moške in ženske).

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, ne jemljite tega zdravila. Če niste prepričani, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste imeli kdaj epileptične napade,

- če jemljete zdravila za preprečevanje krvnih strdkov (kot sta varfarin in acenokumarol),
- če imate katero koli bolezen srca ali ožilja, vključno z motnjami srčnega ritma (aritmije),
- če se vam je kdaj po jemanju zdravila Erleada ali drugih sorodnih zdravil pojavil razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ali DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)) ali hud kožni izpuščaj ali luščenje kože, mehurji in/ali rane v ustih (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ali SJS/TEN).

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če ste v dvomih), se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Padci in zlomi kosti

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Erleada, so opazili padce. Bodite posebej pozorni, da zmanjšate tveganje za padce. Pri bolnikih, ki jemljejo to zdravilo, so opazili zlome kosti.

Bolezni srca, možganska kap ali mini kap

Pri zdravljenju z zdravilom Erleada je pri nekaterih ljudeh prišlo do zamažitve arterij v srcu ali v posameznih delih možganov in do smrti.

Zdravnik vas bo med zdravljenjem s tem zdravilom spremljal glede znakov in simptomov bolezni srca in težav z možgani.

Takoj pokličite zdravnika ali obiščite najbližjo urgenco:

- če se pri vas pojavi bolečina ali neprijeten občutek v prsnem košu, bodisi med mirovanjem ali med aktivnostjo,
- če ste zasopli,
- če opazite šibkost mišic oziroma ohromelost v katerem koli delu telesa ali
- če opazite težave z govorom.

Pogovorite se z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete katero koli zdravilo, da se prepričate ali so morda povezana s povečanim tveganjem za epileptične napade, krvavitve ali boleznimi srca.

Hudi kožni neželeni učinki (SCARs)

Pri uporabi zdravila Erleada so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCARs – Severe Cutaneous Adverse Reactions), vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ali Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo (SJS/TEN). DRESS se lahko pojavi v obliki razširjenega izpuščaja, visoke telesne temperature in povečanih bezgavk. SJS/TEN se lahko na začetku pojavi v obliki rdečkastih, tarči podobnih ali krožnih lis po trupu, v sredini katerih so pogosto mehurji. Pojavijo se lahko tudi razjede v ustih, grlu, nosu, na področju spolovil in oči (rdeče in otekle oči). Te resne kožne izpuščaje pogosto spremljajo povišana telesna temperatura in/ali gripi podobni simptomi. Izpuščaji lahko napredujejo v obsežnejše luščenje kože in življenje ogrožajoče zaplete ali so lahko smrtni.

Če se vam pojavi hud izpuščaj ali katerikoli od teh kožnih simptomov, prenehajte jemati to zdravilo in se posvetujte s svojim zdravnikom ali nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali o tem niste prepričani), se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati to zdravilo. Za več informacij glejte poglavje 4 'Resni neželeni učinki' na začetku poglavja.

Intersticijska pljučna bolezen

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Erleada, so opazili primere intersticijske pljučne bolezni (nenalezljivo vnetje v pljučih, ki lahko povzroči trajne poškodbe), vključno s smrtnimi primeri. Simptoma intersticijske pljučne bolezni sta kašelj in zasoplost, včasih s povišano telesno temperaturo, ki nista posledica telesne dejavnosti. Takoj poiščite zdravniško pomoč, če se vam pojavijo simptomi, ki so lahko znaki intersticijske pljučne bolezni.

Otroci in mladostniki

Zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Če to zdravilo pomotoma vzame otrok ali mladostnik:

- pojdite takoj v bolnišnico,
- s seboj vzemite to navodilo za uporabo in ga pokažite zdravniku na urgenci.

Druga zdravila in zdravilo Erleada

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je pomembno zato, ker zdravilo Erleada lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, pa tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Erleada.

Zlasti povejte zdravniku, če jemljete zdravila:

- za zmanjšanje povečane koncentracije maščob v krvi (kot je gemfibrozil)
- za zdravljenje bakterijskih okužb (kot sta moksifloksacin in klaritromicin)
- za zdravljenje glivičnih okužb (kot sta itrakonazol in ketokonazol)
- za zdravljenje okužbe z virusom HIV (kot so ritonavir, efavirenz in darunavir)
- zdravljenje anksioznosti (kot sta midazolam in diazepam)
- za zdravljenje epilepsije (kot sta fenitoin in valprojska kislina)
- za zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (bolezni, pri kateri je v želodcu preveč kisline) (kot je omeprazol)
- za preprečevanje krvnih strdkov (kot so varfarin, klopidoogrel in dabigatran eteksilat)
- za zdravljenje senenega nahoda ali alergij (kot je feksofenadin)
- za zniževanje koncentracije holesterola (kot so 'statini' kot sta rosuvastatin in simvastatin)
- za zdravljenje bolezni srca ali previsokega krvnega tlaka (kot sta digoksin in felodipin)
- za zdravljenje bolezni srčnega ritma (kot so kinidin, dizopramid, amjodaron, sotalol, dofetilid in ibutilid)
- za zdravljenje bolezni ščitnice (kot je levotiroksin)
- za zdravljenje protina (kot je kolhicin)
- za zmanjšanje koncentracije glukoze (kot je repaglinid)
- za zdravljenje raka (kot sta lapatinib in metotreksat)
- za zdravljenje odvisnosti od opioidov ali bolečine (kot je metadon)
- za zdravljenje resnih duševnih bolezni (kot je haloperidol)

Pripravite seznam zdravil, ki jih jemljete. Seznam teh zdravil imejte vedno pri sebi in ga pokažite zdravniku ali farmacevtu, kadar vam predpišejo novo zdravilo. Če vam zdravnik namerava uvesti katero koli novo zdravilo mu povejte, da jemljete zdravilo Erleada. Morda vam bo moral spremeniti odmere zdravila Erleada ali katerega od drugih zdravil, ki jih jemljete.

Nosečnost in informacije o kontracepciji za moške in ženske

Informacije za ženske

- Zdravila Erleada ne smejo jemati ženske, ki so noseče, bi lahko bile noseče, ali dojijo. To zdravilo lahko škoduje nerojenemu otroku.

Informacije za moške – naslednje nasvete upoštevajte med zdravljenjem in še 3 mesece po prekinitvi

- Če imate spolne odnose z nosečnico, morate uporabljati kondom, da boste zaščitili nerojenega otroka.
- Če imate spolne odnose z žensko, ki lahko zanosi, morate uporabljati kondom in še eno zelo učinkovito metodo kontracepcije.

Kontracepcijo morate uporabljati med zdravljenjem in še 3 mesece po prekinitvi. Če imate glede kontracepcije še kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravnikom.

To zdravilo lahko zmanjša plodnost pri moških.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Erleada po vsej verjetnosti ne vpliva na sposobnost za vožnjo ali uporabo orodij in strojev.

Med neželenimi učinki tega zdravila so napadi krčev. Če pri vas obstaja večje tveganje za pojav krčev (glejte poglavje 2 'Opozorila in previdnostni ukrepi'), se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Erleada vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 240 mg odmerka (4 tablete), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Erleada

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

V času jemanja zdravila Erleada vam zdravnik lahko predpiše tudi druga zdravila.

Koliko zdravila je treba jemati

Priporočen odmerek tega zdravila je 240 mg (štiri 60 mg tablete) enkrat na dan.

Jemanje zdravila Erleada

- Zdravilo morate zaužiti.
- To zdravilo lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.
- Vsako tableto pogoltnite celo, da boste zagotovo zaužili celoten odmerek. Tablet se ne sme zdrobiti ali prelomiti.

Če ne morete pogoltniti celih tablet

- Če ne morete pogoltniti celih tablet tega zdravila, lahko naredite naslednje:
 - **Tablete zamešajte v enega od naslednjih negaziranih napitkov ali v mehko hrano: pomarančni sok, zeleni čaj, jabolčno čežano, tekoči jogurt ali še več vode po naslednjem navodilu:**
 - Celoten predpisani odmerek zdravila Erleada položite v skodelico. Tablet ne smete zdrobiti ali prelomiti.
 - Dodajte približno 20 mililitrov (4 čajne žličke) negazirane vode in poskrbite, da bo voda povsem prekrila tablete.
 - Počakajte 2 minuti, da tablete povsem razpadejo in se razpustijo, nato vsebino premešajte.
 - Dodajte 30 mililitrov (6 čajnih žličk ali 2 jedilni žlici) enega od naslednjih negaziranih napitkov ali mehke hrane: pomarančni sok, zeleni čaj, jabolčna čežana, tekoči jogurt ali še več vode in vsebino ponovno premešajte.
 - Dobljeno mešanico takoj zaužijte.
 - Skodelico sperite s toliko vode, da boste zagotovo zaužili celoten odmerek, in vsebino takoj popite.
 - Zdravila oziroma pripravljene mešanice s hrano ali napitkom ne shranjujte za kasnejšo uporabo.
 - **Hranilna sonda:** To zdravilo je mogoče dati bolniku tudi po ustreznih sondah za hranjenje. Zdravstveno osebje prosite za natančna navodila, kako pravilno dati tablete po hranilni sondi.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Erleada, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila, kot bi smeli, prenehajte jemati to zdravilo in se posvetujte z zdravnikom. Poveča se vam lahko tveganje za neželene učinke.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Erleada

- Če ste pozabili vzeti zdravilo, vzemite svoj običajni odmerek še istega dne, čim se spomnite.
- Če zdravila niste vzeli že cel dan - vzemite svoj običajni odmerek naslednji dan.
- Če ste zdravilo pozabili vzeti več kot en dan - se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Erleada

Ne prenehajte jemati zdravila, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj prenehajte z jemanjem zdravila Erleada in poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

- razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ali DRESS)
- rdečkaste, tarči podobne ali krožne lise po trupu, ki niso dvignjene nad površino, v sredini katerih so pogosto mehurji, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na področju spolovil in oči. Te resne kožne izpuščaje lahko spremljajo povišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika, ki vam bo morda naročil, da prekinete zdravljenje:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- padci ali zlomi (zlom kosti). Če pri vas obstaja tveganje za zlome, vas bo zdravnik morda skrbneje pregledoval.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- srčne bolezni, možganska kap in mini kap. Zdravnik vas bo med zdravljenjem spremljal glede znakov in simptomov težav s srcem ali možgani. Če se pri vas med zdravljenjem z zdravilom Erleada pojavi bolečina v prsnem košu ali neprijeten občutek v prsnem košu, bodisi med mirovanjem ali med aktivnostjo, ali če ste zasopli ali opazite šibkost mišic oziroma ohromelost v katerem koli delu telesa ali težave z govorom, takoj pokličite zdravnika ali obiščite najbližjo urgenco.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- napad krčev (epileptični napad ali konvulzije). Če v času zdravljenja pride do napada krčev, vam bo zdravnik ukinil to zdravilo.
- sindrom nemirnih nog (močna potreba po premikanju nog, da bi ustavili boleče ali nenavadne občutke, ki se pogosto pojavijo ponoči)

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- kašelj in zasoplost, po možnosti s povišano telesno temperaturo, ki nista posledica telesne dejavnosti (vnetje pljuč, znano kot intersticijska pljučna bolezen)

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov.

Neželeni učinki vključujejo

Obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- huda utrujenost

- bolečine v sklepih
- kožni izpuščaj
- zmanjšan apetit
- visok krvni tlak
- vročinski oblivi
- driska
- zlomi kosti
- padci
- izguba telesne mase

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- mišični krči
- srbenje
- izpadanje las
- spremembe v okušanju
- preiskave krvi pokažejo povišano koncentracija holesterola v krvi
- preiskave krvi pokažejo povišano koncentracijo vrste maščob, ki jo imenujemo “trigliceridi”, v krvi
- bolezni srca
- možganska kap ali mini kap zaradi zmanjšane dotoka krvi v del možganov
- zmanjšano delovanje ščitnice, zaradi česar se lahko počutite bolj utrujeni in zjutraj težko vstanete, in tudi preiskave krvi lahko pokažejo zmanjšano delovanje ščitnice
- nizka raven določene vrste belih krvnih celic, kar lahko poveča tveganje za okužbe (nevtropenija)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- epileptični napadi/krči

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- nepravilnosti na posnetku delovanja srca (na EKG - elektrokardiogramu)
- razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ali DRESS)
- rdečkaste, tarči podobne ali krožne lise po trupu, ki niso dvignjene nad površino, v sredini katerih so pogosto mehurji, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na področju spolovil in oči, ki jih lahko spremljajo povišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi. Ti resni kožni izpuščaji so lahko življenje ogrožajoči (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
- izpuščaj na koži ali sluznici (lihenoidna reakcija)
- zelo nizka raven določene vrste belih krvnih celic, kar lahko poveča tveganje za okužbe (agranulocitoza)

Obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Erleada

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku (na foliji, notranji zgibanki, zunanji zgibanki, plastenki in škatli) poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Erleada

- Učinkovina je apalutamid. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg apalutamida.
- Druge sestavine jedra tablete so brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza in silicificirana mikrokristalna celuloza. Filmska obloga tablete vsebuje črni železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), makrogol, delno hidrolizirani polivinilalkohol, smukec in titanov dioksid (E171) (glejte poglavje 2, Zdravilo Erleada vsebuje natrij).

Izgled zdravila Erleada in vsebina pakiranja

Erleada filmsko obložene tablete so rahlo rumenkaste do sivozelene podolgovate (17 mm dolge in 9 mm široke) filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "AR 60".

Tablete so na voljo v plastenki ali v pakiranju v obliki zloženke. Na trgu morda ni vseh navedenih velikosti pakiranj.

Plastenka

Tablete so na voljo v plastenki z za otroke varno zaporko. Ena plastenka vsebuje 120 tablet in skupno 6 g sušilnega sredstva. Ena škatla vsebuje eno plastenko. Shranjujte v originalni ovojnini. Sušilnega sredstva ne zaužijte ali zavržite.

Škatla z 28-dnevnim pakiranjem

Ena škatla z 28-dnevnim pakiranjem vsebuje 112 filmsko obloženih tablet v 4 kartonskih zloženkah, od katerih vsaka vsebuje 28 filmsko obloženih tablet.

Škatla s 30-dnevnim pakiranjem

Ena škatla s 30-dnevnim pakiranjem vsebuje 120 filmsko obloženih tablet v 5 kartonskih zloženkah, od katerih vsaka vsebuje 24 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Za zadnje odobreno navodilo za uporabo skenirajte kodo QR tukaj ali na škatli. Enake informacije so na voljo tudi na spletni strani: <https://epi.jnj>.



Navodilo za uporabo

Erleada 240 mg filmsko obložene tablete apalutamid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Erleada in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Erleada
3. Kako jemati zdravilo Erleada
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Erleada
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Erleada in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Erleada

Zdravilo Erleada je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino 'apalutamid'.

Za kaj uporabljamo zdravilo Erleada

Uporabljamo ga za zdravljenje odraslih moških z rakom prostate, pri katerih:

- je rak metastaziral na druge dele telesa in se še vedno odziva na medikamentno ali kirurško zdravljenje, ki znižuje koncentracijo testosterona (hormonsko občutljiv rak prostate),
- rak ni metastaziral na druge dele telesa in se bolezen ne odziva več na medikamentno ali kirurško zdravljenje, ki znižuje koncentracijo testosterona (na kastracijo odporen rak prostate).

Kako deluje zdravilo Erleada

Zdravilo Erleada zavira aktivnost hormonov, ki jih imenujemo androgeni (kot je testosteron).

Androgeni lahko povzročijo rast rakavih celic. Z zaviranjem učinka androgenov apalutamid preprečuje celicam raka prostate, da bi se razmnoževale in delile.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Erleada

Ne jemljite zdravila Erleada

- če ste alergični na apalutamid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste ženska, ki je noseča ali bi lahko zanosila (za več informacij glejte spodaj poglavje z naslovom Nosečnost in informacije o kontracepciji za moške in ženske).

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, ne jemljite tega zdravila. Če niste prepričani, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste imeli kdaj epileptične napade,
- če jemljete zdravila za preprečevanje krvnih strdkov (kot sta varfarin in acenokumarol),

- če imate katero koli bolezen srca ali ožilja, vključno z motnjami srčnega ritma (aritmije),
- če se vam je kdaj po jemanju zdravila Erleada ali drugih sorodnih zdravil pojavil razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ali DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)) ali hud kožni izpuščaj ali luščenje kože, mehurji in/ali rane v ustih (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza ali SJS/TEN).

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če ste v dvomih), se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Padci in zlomi kosti

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Erleada, so opazili padce. Bodite posebej pozorni, da zmanjšate tveganje za padce. Pri bolnikih, ki jemljejo to zdravilo, so opazili zlome kosti.

Bolezni srca, možganska kap ali mini kap

Pri zdravljenju z zdravilom Erleada je pri nekaterih ljudeh prišlo do zamažitve arterij v srcu ali v posameznih delih možganov in do smrti.

Zdravnik vas bo med zdravljenjem s tem zdravilom spremljal glede znakov in simptomov bolezni srca in težav z možgani.

Takoj pokličite zdravnika ali obiščite najbližjo urgenco:

- če se pri vas pojavi bolečina ali neprijeten občutek v prsnem košu, bodisi med mirovanjem ali med aktivnostjo,
- če ste zasopli,
- če opazite šibkost mišic oziroma ohromelost v katerem koli delu telesa ali
- če opazite težave z govorom.

Pogovorite se z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete katero koli zdravilo, da se prepričate ali so morda povezana s povečanim tveganjem za epileptične napade, krvavitve ali boleznimi srca.

Hudi kožni neželeni učinki (SCARs)

Pri uporabi zdravila Erleada so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCARs – Severe Cutaneous Adverse Reactions), vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ali Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo (SJS/TEN). DRESS se lahko pojavi v obliki razširjenega izpuščaja, visoke telesne temperature in povečanih bezgavk. SJS/TEN se lahko na začetku pojavi v obliki rdečkastih, tarči podobnih ali krožnih lis po trupu, v sredini katerih so pogosto mehurji. Pojavijo se lahko tudi razjede v ustih, grlu, nosu, na področju spolovil in oči (rdeče in otekle oči). Te resne kožne izpuščaje pogosto spremljajo povišana telesna temperatura in/ali gripi podobni simptomi. Izpuščaji lahko napredujejo v obsežnejše luščenje kože in v življenje ogrožajoče zaplete ali so lahko smrtni.

Če se vam pojavi hud izpuščaj ali katerikoli od teh kožnih simptomov, prenehajte jemati to zdravilo in se posvetujte s svojim zdravnikom ali nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali o tem niste prepričani), se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati to zdravilo. Za več informacij glejte poglavje 4 pod naslovom 'Resni neželeni učinki' na začetku poglavja.

Intersticijska pljučna bolezen

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Erleada, so opazili primere intersticijske pljučne bolezni (nenalezljivo vnetje v pljučih, ki lahko povzroči trajne poškodbe), vključno s smrtnimi primeri. Simptoma intersticijske pljučne bolezni sta kašelj in zasoplost, včasih s povišano telesno temperaturo, ki nista posledica telesne dejavnosti. Takoj poiščite zdravniško pomoč, če se vam pojavijo simptomi, ki so lahko znaki intersticijske pljučne bolezni.

Otroci in mladostniki

Zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Če to zdravilo pomotoma vzame otrok ali mladostnik:

- pojdite takoj v bolnišnico,
- s seboj vzemite to navodilo za uporabo in ga pokažite zdravniku na urgenci.

Druga zdravila in zdravilo Erleada

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je pomembno zato, ker zdravilo Erleada lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, pa tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Erleada.

Zlasti povejte zdravniku, če jemljete zdravila:

- za zmanjševanje povečane koncentracije maščob v krvi (kot je gemfibrozil)
- za zdravljenje bakterijskih okužb (kot sta moksifloksacin in klaritromicin)
- za zdravljenje glivičnih okužb (kot sta itrakonazol in ketokonazol)
- za zdravljenje okužbe z virusom HIV (kot so ritonavir, efavirenz in darunavir)
- zdravljenje anksioznosti (kot sta midazolam in diazepam)
- za zdravljenje epilepsije (kot sta fenitoin in valprojska kislina)
- za zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (bolezni, pri kateri je v želodcu preveč kisline) (kot je omeprazol)
- za preprečevanje krvnih strdkov (kot so varfarin, klopidoogrel in dabigatran eteksilat)
- za zdravljenje senenega nahoda ali alergij (kot je feksofenadin)
- za zniževanje koncentracije holesterola (kot so 'statini' kot sta rosuvastatin in simvastatin)
- za zdravljenje bolezni srca ali previsokega krvnega tlaka (kot sta digoksin in felodipin)
- za zdravljenje bolezni srčnega ritma (kot so kinidin, dizopramid, amjodaron, sotalol, dofetilid in ibutilid)
- za zdravljenje bolezni ščitnice (kot je levotiroksin)
- za zdravljenje protina (kot je kolhicin)
- za zmanjševanje koncentracije glukoze (kot je repaglinid)
- za zdravljenje raka (kot sta lapatinib in metotreksat)
- za zdravljenje odvisnosti od opioidov ali bolečine (kot je metadon)
- za zdravljenje resnih duševnih bolezni (kot je haloperidol)

Pripravite seznam zdravil, ki jih jemljete. Seznam teh zdravil imejte vedno pri sebi in ga pokažite zdravniku ali farmacevtu, kadar vam predpišejo novo zdravilo. Če vam zdravnik namerava uvesti katero koli novo zdravilo mu povejte, da jemljete zdravilo Erleada. Morda vam bo moral spremeniti odmere zdravila Erleada ali katerega od drugih zdravil, ki jih jemljete.

Nosečnost in informacije o kontracepciji za moške in ženske

Informacije za ženske

- Zdravila Erleada ne smejo jemati ženske, ki so noseče, bi lahko bile noseče, ali dojijo. To zdravilo lahko škoduje nerojenemu otroku.

Informacije za moške – naslednje nasvete upoštevajte med zdravljenjem in še 3 mesece po prekinitvi

- Če imate spolne odnose z nosečnico, morate uporabljati kondom, da boste zaščitili nerojenega otroka.
- Če imate spolne odnose z žensko, ki lahko zanosi, morate uporabljati kondom in še eno zelo učinkovito metodo kontracepcije.

Kontracepcijo morate uporabljati med zdravljenjem in še 3 mesece po prekinitvi. Če imate glede kontracepcije še kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravnikom.

To zdravilo lahko zmanjša plodnost pri moških.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Erleada po vsej verjetnosti ne vpliva na sposobnost za vožnjo ali uporabo orodij in strojev.

Med neželenimi učinki tega zdravila so epileptični napadi. Če pri vas obstaja večje tveganje za pojav krčev (glejte poglavje 2 'Opozorila in previdnostni ukrepi'), se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Erleada vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 240 mg odmerka (1 tableta), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Erleada

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

V času jemanja zdravila Erleada vam zdravnik lahko predpiše tudi druga zdravila.

Koliko zdravila je treba jemati

Priporočen odmerek tega zdravila je 240 mg (ena tableta) enkrat na dan.

Jemanje zdravila Erleada

- Zdravilo morate zaužiti.
- To zdravilo lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.
- Tableto pogoltnite celo, da boste zagotovo zaužili celoten odmerek. Tablet se ne sme zdrobiti ali prelomiti.

Če ne morete pogoltniti cele tablete

- Če ne morete pogoltniti cele tablete tega zdravila, lahko naredite naslednje:
 - **Tableto zamešajte v enega od naslednjih negaziranih napitkov ali v mehko hrano: pomarančni sok, zeleni čaj, jabolčno čežano, tekoči jogurt ali še več vode po naslednjem navodilu:**
 - Celo tableto položite v skodelico. Tablete ne drobite ali lomite.
 - Dodajte približno 10 mililitrov (2 čajni žlički) negazirane vode in poskrbite, da bo voda povsem prekrila tableto.
 - Počakajte 2 minuti, da tableta povsem razpade in se razpusti, nato vsebino premešajte.
 - Mešanici prilijte 30 mililitrov (6 čajnih žličk ali 2 jedilni žlici) enega od naslednjih negaziranih napitkov ali mehke hrane: pomarančni sok, zeleni čaj, jabolčna čežana, tekoči jogurt ali še več vode in vsebino ponovno premešajte.
 - Dobljeno mešanico takoj zaužijte.
 - Skodelico sperite s toliko vode, da boste zagotovo zaužili celoten odmerek, in vsebino takoj popite.
 - Zdravila oziroma pripravljene mešanice s hrano ali napitkom ne shranjujte za kasnejšo uporabo.
 - **Hranilna sonda:** To zdravilo je mogoče dati bolniku tudi po ustreznih sondah za hranjenje. Zdravstveno osebje prosite za natančna navodila, kako pravilno dati tableto po hranilni sondi.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Erleada, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila, kot bi smeli, prenehajte jemati to zdravilo in se posvetujte z zdravnikom. Poveča se vam lahko tveganje za neželene učinke.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Erleada

- Če ste pozabili vzeti zdravilo, vzemite svoj običajni odmerek še istega dne, čim se spomnite.

- Če zdravila niste vzeli že cel dan - vzemite svoj običajni odmerek naslednji dan.
- Če ste zdravilo pozabili vzeti več kot en dan - se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Erleada

Ne prenehajte jemati tega zdravila, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj prenehajte z jemanjem zdravila Erleada in poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

- razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ali DRESS)
- rdečkaste, tarči podobne ali krožne lise po trupu, ki niso dvignjene nad površino, v sredini katerih so pogosto mehurji, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na področju spolovil in oči. Te resne kožne izpuščaje lahko spremljajo povišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika, ki vam bo morda naročil, da prekinete zdravljenje:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- padci ali zlomi (zlom kosti). Če pri vas obstaja tveganje za zlome, vas bo zdravnik morda skrbneje pregledoval.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- srčne bolezni, možganska kap in mini kap. Zdravnik vas bo med zdravljenjem spremljal glede znakov in simptomov težav s srcem ali možgani. Če se pri vas med zdravljenjem z zdravilom Erleada pojavi bolečina v prsnem košu ali neprijeten občutek v prsnem košu, bodisi med mirovanjem ali med aktivnostjo, ali če ste zasopli ali opazite šibkost mišic oziroma ohromelost v katerem koli delu telesa ali težave z govorom, takoj pokličite zdravnika ali obiščite najbližjo urgenco.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- napad krčev (epileptični napad ali konvulzije). Če v času zdravljenja pride do napada krčev, vam bo zdravnik ukinitel to zdravilo.
- sindrom nemirnih nog (močna potreba po premikanju nog, da bi ustavili boleče ali nenavadne občutke, ki se pogosto pojavijo ponoči)

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- kašelj in zasoplost, po možnosti s povišano telesno temperaturo, ki nista posledica telesne dejavnosti (vnetje pljuč, znano kot intersticijska pljučna bolezen)

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov.

Neželeni učinki vključujejo

Obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- huda utrujenost
- bolečine v sklepih
- kožni izpuščaj

- zmanjšan apetit
- visok krvni tlak
- vročinski oblivi
- driska
- zlomi kosti
- padci
- izguba telesne mase

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- mišični krči
- srbenje
- izpadanje las
- spremembe v okušanju
- preiskave krvi pokažejo povišano koncentracijo holesterola v krvi
- preiskave krvi pokažejo povišano koncentracijo vrste maščob, ki jo imenujemo “trigliceridi”, v krvi
- bolezni srca
- možganska kap ali mini kap zaradi zmanjšane dotoka krvi v del možganov
- zmanjšano delovanje ščitnice, zaradi česar se lahko počutite bolj utrujeni in zjutraj težko vstanete, zmanjšano delovanje ščitnice lahko pokažejo tudi preiskave krvi
- nizka raven določene vrste belih krvnih celic, kar lahko poveča tveganje za okužbe (nevtropenija)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- epileptični napadi

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- nepravilnosti na posnetku delovanja srca (na EKG - elektrokardiogramu)
- razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ali DRESS)
- rdečkaste, tarči podobne ali krožne lise po trupu, ki niso dvignjene nad površino, v sredini katerih so pogosto mehurji, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na področju spolovil in oči, ki jih lahko spremljajo povišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi. Ti resni kožni izpuščaji so lahko življenje ogrožajoči (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
- izpuščaj na koži ali sluznici (lihenoidna reakcija)
- zelo nizka raven določene vrste krvnih celic, kar lahko povzroči tveganje za okužbe (agranulocitoza)

Obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Erleada

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku (na foliji, notranji zgibanki, zunanji zgibanki, plastenki in škatli) poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Erleada

- Učinkovina je apalutamid. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg apalutamida.
- Druge sestavine jedra tablete so brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat in silicificirana mikrokristalna celuloza. Filmska obloga tablete vsebuje glicerol monokaprilokaprat, črni železov oksid (E172), poli(vinilalkohol), smukec, titanov dioksid (E171) in poli(vinilalkohol)-polietilen glikol-graft-kopolimer (glejte poglavje 2, Zdravilo Erleada vsebuje natrij).

Izgled zdravila Erleada in vsebina pakiranja

Erleada filmsko obložene tablete so modrikastosive do sive ovalne (21 mm dolge in 10 mm široke) filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "E240".

Tablete so na voljo v plastenki ali v pakiranju v obliki zloženke. Na trgu morda ni vseh navedenih velikosti pakiranj.

Plastenka

Tablete so na voljo v plastenki z za otroke varno zaporko. Ena plastenka vsebuje 30 tablet in skupno 2 g sušilnega sredstva. Ena škatla vsebuje eno plastenko. Shranjujte v originalni ovojnini. Sušilnega sredstva ne zaužijte ali zavržite.

Škatla z 28-dnevnim pakiranjem

Ena škatla z 28-dnevnim pakiranjem vsebuje 28 filmsko obloženih tablet v 2 kartonskih zloženkah, od katerih vsaka vsebuje 14 filmsko obloženih tablet.

Škatla s 30-dnevnim pakiranjem

Ena škatla s 30-dnevnim pakiranjem vsebuje 30 filmsko obloženih tablet v 3 kartonskih zloženkah, od katerih vsaka vsebuje 10 filmsko obloženih tablet.

Škatla s 84-dnevnim pakiranjem (3x 28 dni)

Ena škatla s 84-dnevnim pakiranjem (3 x 28 dni) vsebuje 84 filmsko obloženih tablet v 6 kartonskih zloženkah, od katerih vsaka vsebuje 14 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Za zadnje odobreno navodilo za uporabo skenirajte kodo QR tukaj ali na škatli. Enake informacije so na voljo tudi na spletni strani: <https://epi.jnj>.



PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za apalutamid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o apalutamidu in nevtropeniji ter agranulocitozi iz spontanih poročil, tesne časovne povezave z uporabo zdravila, izzvenenja simptomov po prenehanju uporabe zdravila (*positive de-challenge*), ponovitev simptomov po ponovni uvedbi zdravila (*re-challenge*) in glede na podatke iz kliničnih preskušanj in literature ter ob upoštevanju verjetnega mehanizma delovanja, za vzročno povezavo med apalutamidom in nevtropenijo ter apalutamidom in agranulocitozo, obstaja vsaj razumna možnost. Zato je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo apalutamid ustrezno dopolniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za apalutamid odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) apalutamid nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.