

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 60 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 60 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate ovale, de culoare gălbuie până la gri verzuie, alungite (17 mm lungime x 9 mm lățime), marcate cu „AR 60” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Erleada este indicat:

- în tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*) la bărbați adulți, care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice (vezi pct. 5.1).
- în tratamentul cancerului de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mHSPC, *metastatic hormone sensitive prostate cancer*) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, *androgen deprivation therapy*) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu apalutamidă trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în tratamentul medical al cancerului de prostată.

Doze

Doza recomandată este de 240 mg (patru comprimate de 60 mg) sub forma unei doze unice pe zi, administrată pe cale orală.

În cazul pacienților la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, pe parcursul tratamentului trebuie continuată castrarea medicală cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRHa).

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare. Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Dacă un pacient prezintă o reacție adversă însoțită de toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă și nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 1 sau până la gradul inițial, apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau, dacă este justificat, cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg). Pentru cele mai frecvente reacții adverse, vezi pct. 4.8.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2). Dacă se inițiază tratamentul, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse enumerate la pct. 4.8, iar doza va fi scăzută conform pct. 4.2 Doze și mod de administrare.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh).

Erleada nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți, iar apalutamida este eliminată în principal pe cale hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi pentru a asigura administrarea completă a dozei prevăzute. Comprimatele nu trebuie zdrobite sau divizate. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.

Administrarea Erleada cu o băutură necarbogazoasă sau cu alimente cu consistență moale

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, Erleada poate fi dispersat în apă necarbogazoasă și apoi amestecat cu una dintre următoarele băuturi necarbogazoase sau alimente cu consistență moale: suc de portocale, ceai verde, piure de mere, iaurt de băut sau o cantitate suplimentară de apă, după cum urmează:

1. Puneți întreaga doză prescrisă de Erleada într-o cană. Nu zdrobiți sau divizați comprimatele.
2. Adăugați aproximativ 20 ml (4 lingurițe) de apă necarbogazoasă pentru a vă asigura că apa acoperă complet comprimatele.
3. Așteptați 2 minute până când comprimatele se divizează în bucăți mai mici și se dispersează, apoi amestecați.
4. Adăugați 30 ml (6 lingurițe sau 2 linguri) din una dintre următoarele băuturi necarbogazoase sau alimente cu consistență moale: suc de portocale, ceai verde, piure de mere, iaurt de băut sau o cantitate suplimentară de apă și amestecați.
5. Înghițiți amestecul imediat.
6. Clătiți cana cu o cantitate suficientă de apă pentru a vă asigura că luați întreaga doză și beți această apă imediat.
7. Nu păstrați amestecul de medicament/aliment pentru a-l utiliza ulterior.

Administrare pe sonda de alimentație nazogastrică

Erleada poate fi administrat și prin intermediul unei sonde de alimentație nazogastrică (sondă NG) cu mărimea 8 French sau mai mare, după cum urmează:

1. Introduceți întreaga doză prescrisă de Erleada în tubul unei seringi (utilizați o seringă cu volumul de cel puțin 50 ml) și aspirați 20 ml de apă necarbogazoasă în seringă.
2. Așteptați 10 minute și apoi agitați energic pentru a dispersa complet conținutul.
3. Administrați imediat pe sonda de alimentație NG.
4. Umpleți din nou seringă cu apă necarbogazoasă și administrați conținutul pe sondă. Repetați până când în seringă sau pe sonda de alimentație nu mai rămâne niciun reziduu de comprimat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Femei care sunt gravide sau care pot să rămână gravide (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Convulsii

Erleada nu este recomandat la pacienți cu antecedente de convulsii sau alți factori predispozanți pentru convulsii, incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent (în ultimul an), tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale. Dacă pacienții dezvoltă convulsii în timpul tratamentului cu Erleada, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN și TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. Aceste studii au exclus pacienții cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru convulsii.

Nu există experiență clinică legată de re-administrarea Erleada la pacienții care au prezentat convulsii.

Căderi și fracturi osoase

La pacienții cărora li se administrează apalutamidă au apărut căderi și fracturi osoase (vezi pct. 4.8). Înainte de inițierea tratamentului cu Erleada, pacienții trebuie evaluați pentru depistarea riscului de fracturi și căderi și trebuie monitorizați în continuare pentru fracturi și abordați terapeutic conform ghidurilor terapeutice în vigoare, avându-se în vedere utilizarea agenților terapeutici care acționează la nivel osos.

Boală cardiacă ischemică și tulburări ischemice cerebrovasculare

Boala cardiacă ischemică și tulburările ischemice cerebrovasculare, inclusiv evenimentele care au condus la deces, au apărut în rândul pacienților cărora li se administrează apalutamidă (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților prezentau factori de risc cardiac/boală ischemică cerebrovasculară. Este necesară monitorizarea pacienților pentru depistarea semnelor și a simptomelor de boală cardiacă ischemică și tulburări ischemice cerebrovasculare. Controlul factorilor de risc cum sunt hipertensiunea arterială, diabetul zaharat sau dislipidemia trebuie optimizat în conformitate cu ghidurile terapeutice în vigoare.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Apalutamida este un inductor enzimatic puternic și poate determina pierderea eficacității mai multor medicamente utilizate frecvent (vezi pct. 4.5). Astfel, lista medicamentelor administrate concomitent trebuie revizuită înainte de inițierea tratamentului cu apalutamidă. Administrarea concomitentă de apalutamidă și medicamente care sunt substraturi sensibile pentru numeroase enzime metabolice sau

transportori (vezi pct. 4.5) trebuie, în general, evitată dacă efectul lor terapeutic este de mare importanță pentru pacient și dacă ajustările dozei nu se pot realiza cu ușurință în funcție de monitorizarea eficacității sau a concentrațiilor plasmatice.

Administrarea concomitentă de apalutamidă cu warfarină și anticoagulante de tip cumarinic trebuie evitată. Dacă Erleada este administrat concomitent cu un anticoagulant metabolizat de CYP2C9 (precum warfarină sau acenocumarol), trebuie efectuată monitorizarea suplimentară a valorilor INR (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni cardiovasculare recente

Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare clinic semnificativă în ultimele 6 luni, inclusiv cu angină pectorală severă/instabilă, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă simptomatică, evenimente tromboembolice arteriale sau venoase (de exemplu, embolism pulmonar, accident vascular cerebral, inclusiv accidente vasculare cerebrale ischemice tranzitorii) sau aritmii ventriculare clinic semnificative au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, siguranța apalutamidei la acești pacienți nu a fost stabilită. Dacă se prescrie Erleada, pacienții cu boală cardiovasculară clinic semnificativă trebuie monitorizați din perspectiva factorilor de risc, precum hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie sau alte tulburări cardiometabolice (vezi pct. 4.8). Dacă este cazul, pacienții trebuie tratați după inițierea tratamentului cu Erleada în conformitate cu ghidurile terapeutice în vigoare.

Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT

La pacienții cu antecedente de interval QT prelungit sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de apariție a torsadei vârfulor înainte de inițierea tratamentului cu Erleada.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

După punerea pe piață, raportări de RACS, inclusiv reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) și sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică (SSJ/NET), care pot pune în pericol viața sau pot fi letale, au fost observate în asociere cu tratamentul cu Erleada (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele care sugerează DRESS sau SSJ/NET. Dacă se observă aceste simptome, tratamentul cu Erleada trebuie întrerupt imediat, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

Erleada nu trebuie re-administrat la pacienții care au prezentat DRESS sau SSJ/NET în timpul tratamentului cu Erleada în orice moment și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Boală pulmonară interstițială (BPI)

După punerea pe piață, au fost observate raportări de BPI la pacienții tratați cu apalutamidă, inclusiv cazuri letale. În cazul apariției simptomelor acute și/sau agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, tratamentul cu apalutamidă trebuie întrerupt și este necesară inițierea unui tratament adecvat, după caz (vezi pct. 4.8).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pentru fiecare doză de 240 mg (4 comprimate), adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Eliminarea apalutamidei și formarea metabolitului său activ, N-desmetil apalutamidă, sunt mediate în măsură similară atât de CYP2C8 cât și de CYP3A4, la starea de echilibru farmacocinetic. Nu sunt anticipate modificări clinic semnificative ale expunerii lor globale ca urmare a interacțiunii medicamentoase cu inhibitorii sau inductorii CYP2C8 sau ai CYP3A4. Apalutamida este un inductor al enzimelor și al transportorilor și poate duce la o creștere a eliminării multor medicamente utilizate în mod frecvent.

Potențialul altor medicamente de a influența valorile expunerii la apalutamidă

Medicamente care inhibă CYP2C8

CYP2C8 are un rol în eliminarea apalutamidei și în formarea metabolitului său activ. În cadrul unui studiu pentru evaluarea interacțiunilor medicamentoase, C_{max} a apalutamidei a scăzut cu 21%, în timp ce aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a crescut cu 68% după administrarea concomitentă de apalutamidă 240 mg în doză unică și gemfibrozil (inhibitor puternic al CYP2C8). Pentru fracțiunile active (suma dintre apalutamidă și metabolitul său activ ajustat în funcție de potență) C_{max} a scăzut cu 21%, în timp ce ASC a crescut cu 45%. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale atunci când Erleada este administrat concomitent cu un inhibitor puternic al CYP2C8 (de exemplu gemfibrozil, clopidogrel), cu toate acestea trebuie avută în vedere scăderea dozei de Erleada în funcție de tolerabilitate (vezi pct. 4.2). Nu se anticipează ca inhibitorii ușori sau moderați ai CYP2C8 să influențeze expunerea la apalutamidă.

Medicamente care inhibă CYP3A4

CYP3A4 are un rol în eliminarea apalutamidei și în formarea metabolitului său activ. În cadrul unui studiu pentru evaluarea interacțiunilor medicamentoase, C_{max} a apalutamidei a scăzut cu 22%, în timp ce ASC a avut o valoare similară după administrarea concomitentă de Erleada sub forma unei doze unice de 240 mg și itraconazol (inhibitor puternic de CYP3A4). Pentru fracțiunile active (suma dintre apalutamidă și metabolitul său activ ajustat în funcție de potență), C_{max} a scăzut cu 22%, în timp ce ASC a fost încă o dată similară. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale atunci când Erleada este administrat concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, ritonavir, claritromicină), cu toate acestea trebuie avută în vedere scăderea dozei de Erleada în funcție de tolerabilitate (vezi pct. 4.2). Nu se anticipează ca inhibitorii ușori sau moderați ai CYP3A4 să influențeze expunerea la apalutamidă.

Medicamente care induc CYP3A4 sau CYP2C8

Efectele inductorilor CYP3A4 sau ai CYP2C8 asupra farmacocineticii apalutamidei nu au fost evaluate *in vivo*. Pe baza rezultatelor studiilor privind interacțiunea medicamentoasă cu un inhibitor puternic al CYP3A4 sau un inhibitor puternic al CYP2C8, nu se anticipează ca inductorii CYP3A4 sau ai CYP2C8 să exercite efecte clinic relevante asupra farmacocineticii apalutamidei și asupra fracțiunilor active, prin urmare nu este necesară ajustarea dozei atunci când Erleada este administrat concomitent cu inductorii ai CYP3A4 sau CYP2C8.

Potențialul apalutamidei de a influența valorile expunerii la alte medicamente

Apalutamida este un inductor enzimatic potent și amplifică sinteza unui număr mare de enzime și transportori; astfel, se anticipează interacțiunea cu numeroase medicamente utilizate frecvent, care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori. Scăderea concentrațiilor plasmatice poate fi semnificativă și poate duce la pierderea sau scăderea efectului clinic. De asemenea, există un risc de creștere a formării metabolitelor activi.

Enzime care metabolizează medicamente

Studiile *in vitro* au demonstrat că apalutamida și N-desmetil apalutamida sunt inhibitori moderați până la puternici ai CYP3A4 și CYP2B6, sunt inhibitori moderați ai CYP2B6 și ai CYP2C8 și inhibitori slabi ai CYP2C9, ai CYP2C19 și, respectiv, ai CYP3A4. Apalutamida și N-desmetil apalutamida nu influențează CYP1A2 și CYP2D6 în concentrații relevante terapeutic. Efectul apalutamidei asupra substraturilor CYP2B6 nu a fost evaluat *in vivo*, iar efectul net nu este cunoscut în prezent. În cazul administrării concomitente a unor substraturi ale CYP2B6 (de exemplu efavirenz) cu Erleada, trebuie monitorizate reacțiile adverse, trebuie efectuată evaluarea din punct de vedere al pierderii eficacității substratului și este posibil să fie necesară ajustarea dozei de substrat pentru a menține concentrațiile plasmatice optime.

La om, apalutamida este un inductor puternic al CYP3A4 și CYP2C19 și un inductor slab al CYP2C9. În cadrul unui studiu care a analizat interacțiunile medicamentoase folosind o abordare heterogenă, administrarea de apalutamidă concomitent cu doze unice, pe cale orală, ale unor medicamente care acționează ca substraturi sensibile ale CYP a avut ca rezultat o scădere cu 92% a ASC pentru midazolam (substrat CYP3A4), o scădere cu 85% a ASC pentru omeprazol (substrat CYP2C9) și o scădere cu 46% a ASC pentru warfarina S (substrat CYP2C19). Apalutamida nu a determinat modificări semnificative clinic ale expunerii la substratul CYP2C8. Utilizarea concomitentă a Erleada cu medicamente care sunt metabolizate în principal de CYP3A4 (de exemplu darunavir, felodipină, midazolam, simvastatină), CYP2C19 (de exemplu diazepam, omeprazol) sau CYP2C9 (de exemplu warfarină, fenitoină) este în măsură să determine scăderea expunerii la aceste medicamente. În cazul în care este posibil, se recomandă substituirea acestor medicamente sau trebuie efectuată evaluarea cu scopul de a depista pierderea eficacității în cazul continuării tratamentului cu acestea. Dacă se administrează concomitent cu warfarina, în timpul tratamentului cu Erleada trebuie monitorizate valorile INR.

Inducerea CYP3A4 de către apalutamidă sugerează că UDP-glucuronoziltransferaza (UGT) poate fi indusă și prin activarea receptorului nuclear *pregnane X* (PXR). Administrarea Erleada concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale UGT (de exemplu, levotiroxină, acid valproic) poate duce la scăderea expunerii la aceste medicamente. În cazul în care substraturi ale UGT sunt administrate concomitent cu Erleada, trebuie evaluată pierderea eficacității substratului și este posibil să fie necesară ajustarea dozei de substrat pentru a menține concentrațiile plasmatice optime.

Transportori de medicamente

Apalutamida s-a dovedit a fi un inductor slab al glicoproteinei-P (P-gp), al proteinei asociate cu rezistența la tratamentul pentru cancer mamar (BCRP) și al polipeptidei 1B1 transportoare de anioni organici (OATP1B1) în condițiile utilizării clinice. În cadrul unui studiu care a analizat interacțiunile medicamentoase folosind o abordare heterogenă, s-a dovedit că administrarea de apalutamidă concomitent cu doze unice, pe cale orală, ale unor medicamente care acționează ca substraturi transportoare sensibile a avut ca rezultat o scădere cu 30% a ASC pentru fexofenadină (substrat P-gp) și o scădere cu 41% a ASC pentru rosuvastatină (substrat BCRP/OATP1B1), dar nu a avut niciun impact asupra C_{max} . Administrarea Erleada concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale P-gp (de exemplu colchicină, etexilat de dabigatran, digoxină), BCRP sau OATP1B1 (de exemplu lapatinib, metotrexat, rosuvastatină, repaglinidă) poate duce la scăderea expunerii la aceste medicamente. În cazul în care se administrează medicamente care acționează ca substraturi ale P-gp, BCRP sau OATP1B1 concomitent cu Erleada, trebuie evaluată pierderea eficacității substratului și este posibil să fie necesară ajustarea dozei de substrat pentru a menține concentrațiile plasmatice optime.

Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu poate fi exclusă inhibarea transportorului organic de cationi 2 (OCT2), a transportorului organic de anioni 3 (OAT3) și al proteinei de extruziune multi-medicamente și toxine (MATE) de către apalutamidă și metabolitul său, N-desmetil. Nu s-a observat inhibarea transportorului organic de anioni 1 (OAT1) *in vitro*.

Analog GnRH

La subiecții cu mHSPC cărora li s-a administrat acetat de leuprolidă (un analog al GnHR, hormonul eliberator de gonadotropină), administrarea concomitentă cu apalutamidă nu a avut niciun efect evident asupra expunerii leuprolidei în starea de echilibru.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Deoarece terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT, trebuie evaluată cu atenție utilizarea concomitentă a Erleada cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor, cum sunt medicamentele antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice (de exemplu haloperidol), etc. (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile medicamentoase au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Nu se cunoaște dacă apalutamida sau metaboliții săi sunt prezenți în spermă. Erleada poate provoca efecte nocive asupra fătului în curs de dezvoltare. Pacienții care întrețin relații sexuale cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de Erleada.

Sarcina

Erleada este contraindicat la gravide sau la femeile care pot rămâne gravide (vezi pct. 4.3). Pe baza unui studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale și a mecanismului său de acțiune, Erleada poate avea efecte nocive asupra fătului și poate cauza pierderea sarcinii dacă este administrat unei femei gravide. Nu sunt disponibile date privind utilizarea Erleada la gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă apalutamida/metaboliții se excretă în laptele matern uman. Nu poate fi exclus un risc pentru sugari. Erleada nu trebuie utilizat în timpul perioadei de alăptare.

Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că Erleada poate scădea fertilitatea la masculii cu potențial de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Erleada nu are efecte sau are efecte neglijabile asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate convulsii la pacienții cărora li se administrează Erleada. Pacienții trebuie informați despre acest risc în legătură cu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt fatigabilitate (26%), erupție cutanată tranzitorie (26% de orice grad și 6% de Grad 3 sau 4), hipertensiune arterială (22%), bufeuri (18%), artralgie (17%), diaree (16%), căderi (13%) și scădere ponderală (13%). Alte reacții adverse importante includ fracturi (11%), scăderea apetitului alimentar (11%) și hipotiroidism (8%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice și/sau din experiența de după punerea pe piață sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse

Aparate, Sisteme, Organe	Reacție adversă și frecvență
Tulburări endocrine	frecvente: hipotiroidism ^a
Tulburări metabolice și de nutriție	foarte frecvente: scădere a poftei de mâncare frecvente: hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: disgeuzie, tulburări ischemice cerebrovasculare ^b mai puțin frecvente: convulsii ^c (vezi pct. 4.4), sindromul picioarelor neliniștite
Tulburări cardiace	frecvente: boală cardiacă ischemică ^d cu frecvență necunoscută: interval QT prelungit (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5)
Tulburări vasculare	foarte frecvente: bufeuri, hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	cu frecvență necunoscută: boală pulmonară interstițială ^e
Tulburări gastrointestinale	foarte frecvente: diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	foarte frecvente: erupție cutanată tranzitorie ^f frecvente: prurit, alopecie cu frecvență necunoscută: reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ^e , sindrom Stevens-Johnson /necroliză epidermică toxică (SJS/NET) ^e , erupție lichenoidă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	foarte frecvente: fracturi ^g , artralgie frecvente: spasme musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	foarte frecvente: fatigabilitate
Investigații diagnostice	foarte frecvente: scădere ponderală
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	foarte frecvente: căderi

- ^a Include hipotiroidism, creștere a hormonului tireostimulant în sânge, scădere a tiroxinei, tiroidită autoimună, tiroxină liberă scăzută, triiodotironină scăzută
- ^b Include atac ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral, afecțiune cerebrovasculară, atac ischemic, arterioscleroză carotidiană, stenoza arterei carotide, hemipareză, infarct lacunar, infarct cerebral trombotic, encefalopatie vasculară, infarct cerebral și ischemie cerebrală
- ^c Include mușcarea limbii
- ^d Include angină pectorală, angină pectorală instabilă, infarct miocardic, infarct miocardic acut, ocluzie de arteră coronariană, stenoză de arteră coronariană, sindrom coronarian acut, arterioscleroza arterei coronariene, valori anormale la testele de stres cardiac, valoare crescută a concentrației plasmatice de troponină, ischemie miocardică
- ^e Vezi pct. 4.4
- ^f A se vedea „Erupții cutanate tranzitorii” de la punctul „Descrierea anumitor reacții adverse”
- ^g Include fractură costală, fractură vertebrală lombară, fractură cauzată de compresia medulară, fractură de coloană vertebrală, fractură la nivelul labei piciorului, fractură coxofemurală, fractură de humerus, fractură vertebrală toracică, fractură la nivelul membrelor superioare, fractură de os sacral, fractură la nivelul mâinii, fractură de os pubian, fractură acetabulară, fractură de gleznă, fractură prin compresie, fractură la nivelul cartilajului costal, fractură la nivelul oaselor faciale, fractură la nivelul membrelor inferioare, fractură osteoporotică, fractură la nivelul articulației pumnului, fractură prin avulsie, fractură de peroneu, fractură de coccis, fractură de pelvis, fractură de radius, fractură de stern, fractură la efort, fractură post-traumatică, fractură vertebrală cervicală, fractură de col femural, fractură de tibie. Vezi mai jos.

Descrierea anumitor reacții adverse

Erupție cutanată tranzitorie

Erupțiile cutanate asociate cu apalutamida au fost cel mai frecvent descrise ca erupții maculare sau maculo-papulare. Erupțiile cutanate au inclus erupție cutanată tranzitorie, erupție maculopapulară, erupție generalizată, urticarie, erupție însoțită de prurit, erupție maculară, conjunctivită, eritem polimorf, erupție papulară, exfoliere cutanată, erupție cutanată în zona genitală, erupție eritematoasă, stomatită, erupție indusă de medicament, ulceratii la nivelul cavității bucale, erupție pustuloasă, pustule, papule, pemfigoid, eroziune cutanată, dermatită și erupție veziculară. Reacțiile adverse de erupție cutanată au fost raportate la 26% dintre pacienții tratați cu apalutamidă. Erupții cutanate de Grad 3 (definite ca interesând > 30% din aria suprafeței corporale [ASC]) au fost raportate în tratamentul cu apalutamidă la 6% dintre pacienți.

Valoarea mediană a intervalului exprimat în zile până la debutul erupției cutanate tranzitorii a fost de 83 de zile. La 78% dintre pacienți, erupția s-a remis, valoarea mediană a intervalului până la remiterea erupției fiind de 78 de zile. Medicamentele utilizate au inclus corticosteroizi topici, antihistaminice orale, iar 19% dintre pacienți au fost tratați cu corticosteroizi sistemici. Dintre pacienții cu erupție cutanată, 28% au întrerupt tratamentul, iar 14% au redus doza (vezi pct. 4.2). Erupția cutanată a revenit la 59% dintre pacienții a căror doză a fost întreruptă. Erupțiile cutanate au determinat întreruperea tratamentului cu apalutamidă la 7% dintre pacienții la care a apărut această reacție adversă.

Căderi și fracturi

În studiul ARN-509-003, fractura a fost raportată la 11,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 6,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Jumătate dintre pacienți au suferit o cădere cu maximum 7 zile înainte de un eveniment de fractură în ambele grupe de tratament. Au fost raportate căderi pentru 15,6% dintre pacienții la care s-a administrat apalutamidă, comparativ cu 9,0% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Boală cardiacă ischemică și tulburări ischemice cerebrovasculare

În cadrul unui studiu randomizat (SPARTAN) efectuat la pacienți cu nmCRPC, boala cardiacă ischemică a apărut la 4% dintre pacienții tratați cu apalutamidă și la 3% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În cadrul unui studiu randomizat (TITAN) efectuat la pacienți cu mHSPC, boala cardiacă ischemică a apărut la 4% dintre pacienții la care s-a administrat apalutamidă și la 2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În ambele studii, SPARTAN și TITAN, 6 pacienți (0,5%) la

care s-a administrat apalutamidă și 2 pacienți (0,2%) la care s-a administrat placebo au murit din cauza unei boli cardiace ischemice (vezi pct. 4.4).

În studiul SPARTAN, cu o expunere mediană de 32,9 luni pentru apalutamidă și 11,5 luni pentru placebo, tulburările ischemice cerebrovasculare au apărut la 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 1% dintre pacienții tratați cu placebo (vezi mai sus). În studiul TITAN, tulburările ischemice cerebrovasculare au apărut la un procent similar de pacienți din grupurile pe apalutamidă (1,5%) și placebo (1,5%). În ambele studii, SPARTAN și TITAN, 2 pacienți (0,2%) cărora li s-a administrat apalutamidă au decedat din cauza unei tulburări ischemice cerebrovasculare, în timp ce niciun pacient tratat cu placebo nu a decedat din cauza unei tulburări ischemice cerebrovasculare (vezi pct. 4.4).

Hipotiroidism

Hipotiroidismul a fost raportat la 8% dintre pacienții tratați cu apalutamidă și la 2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, pe baza evaluărilor valorilor hormonului tireostimulant (TSH) la interval de 4 luni. Nu au existat evenimente adverse de grad 3 sau 4. Hipotiroidismul a apărut la 30% dintre pacienții cărora li se administrase deja tratament de substituție a funcției tiroidiene în brațul de tratament cu apalutamidă și la 3% dintre pacienții incluși în brațul cu la administrare de placebo. În ceea ce privește pacienții cărora nu li s-a administrat tratament de substituție a funcției tiroidiene, hipotiroidismul a apărut la 7% dintre pacienții tratați cu apalutamidă și la 2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Atunci când este indicat din punct de vedere clinic, trebuie inițiat tratamentul de substituție a funcției tiroidiene sau trebuie ajustată doza (vezi pct. 4.5).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru supradozajul cu apalutamidă. În caz de supradozaj, administrarea Erleada trebuie oprită și se vor institui măsuri generale de susținere până la diminuarea sau rezolvarea toxicității clinice. Până în prezent nu au fost observate reacții adverse în caz de supradozaj, dar se anticipează că acestea ar fi similare celor enumerate la pct. 4.8.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie endocrină, antiandrogeni, cod ATC: L02BB05

Mecanism de acțiune

Apalutamida este un inhibitor selectiv al receptorilor androgenici (RA), administrat pe cale orală, care se atașează direct la domeniul RA de fixare a ligandului. Apalutamida previne translocția nucleară a receptorilor androgenici, inhibă fixarea la ADN, împiedică transcripția mediată de RA și nu prezintă activitate agonistă pe receptorii androgenici. Tratamentul cu apalutamidă determină scăderea proliferării celulelor tumorale și amplifică apoptoza, ducând la o activitate antitumorală intensă. O treime din activitatea *in vitro* a apalutamidei a fost exercitată de un metabolit major al acesteia, N-desmetil apalutamida.

Reducerea antigenului specific prostatic (PSA)

Apalutamida administrată în doză de 240 mg pe zi în asociere cu ADT la pacienții cu mHSPC (în studiul TITAN) a redus PSA la niveluri nedetectabile ($<0,2$ ng/ml) în orice moment, la 68% dintre pacienți, comparativ cu 32% dintre pacienții care iau ADT în monoterapie. Timpul mediu până la PSA nedetectabil pentru pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă în asociere cu ADT a fost de 1,9 luni. Apalutamida în asociere cu ADT a condus la o reducere $\geq 50\%$ a PSA față de valoarea inițială, în orice moment, la 90% dintre pacienți, comparativ cu 55% dintre pacienții care iau ADT în monoterapie.

Apalutamida administrată în doză de 240 mg pe zi în asociere cu ADT la pacienții cu nmCRPC (în studiul SPARTAN) a redus PSA la niveluri nedetectabile ($<0,2$ ng/ml) în orice moment, la 38% dintre pacienți, comparativ cu niciun pacient (0%) care ia ADT în monoterapie. Timpul mediu până la PSA nedetectabil pentru pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă în asociere cu ADT a fost de 2,8 luni. Apalutamida în asociere cu ADT a condus la o reducere $\geq 50\%$ a PSA față de valoarea inițială, în orice moment, la 90% dintre pacienți, comparativ cu 2,2% dintre pacienții care iau ADT în monoterapie.

Electrofiziologia cardiacă

Efectul dozei de apalutamidă 240 mg administrată o dată pe zi asupra intervalului QTc a fost evaluat în cadrul unui studiu multicentric, în regim deschis, necontrolat, cu un singur braț de tratament, consacrat intervalului QT la 45 de pacienți cu CRPC. La starea de echilibru farmacocinetic, valoarea medie a modificării maxime a QTcF față de momentul inițial a fost de 12,4 ms (Î superior bidirecțional 90%: 16,0 ms). O analiză a intervalului QT din perspectiva expunerii a arătat o creștere a QTcF în funcție de concentrațiile plasmatice ale apalutamidei și metabolitului său activ.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța apalutamidei au fost stabilite în cadrul a două studii de fază 3, controlate cu placebo, Studiul ARN-509-003 (nmCRPC) și Studiul 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală (mHSPC)

TITAN a fost un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multinațional, multicentric, în cadrul căruia au fost randomizați 1 052 de pacienți cu mHSPC (1:1) pentru a li se administra fie apalutamidă orală în doză de 240 mg o dată pe zi (N = 525) fie placebo o dată pe zi (N = 527). Toți pacienții aveau cel puțin o metastază osoasă la scanarea specifică cu Technetium ^{99m}. Pacienții au fost excluși dacă locul metastazelor a fost limitat la ganglioni limfatici sau viscere (de exemplu, ficat sau plămân). Toți pacienții din studiul TITAN au fost tratați concomitent cu un analog GnRH sau fuseseră supuși anterior unei orhiectomii bilaterale. În jur de 11% dintre pacienți fuseseră tratați anterior cu docetaxel (maximum 6 cicluri, ultima doză cu ≤ 2 luni înainte de randomizare și au menținut răspunsul înainte de randomizare). Criteriile de excludere au inclus metastaze cerebrale cunoscute, tratament anterior cu antiandrogeni de următoarea generație (de exemplu, enzalutamidă), inhibitori de CYP17 (de exemplu, acetat de abirateronă), imunoterapie (de exemplu, sipuleucel-T), agenți radiofarmaceutici sau alte tratamente pentru cancerul de prostată sau antecedente de convulsii sau afecțiuni care pot predispute la convulsii. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul Gleason la momentul diagnosticării, utilizarea anterioară de docetaxel și regiunea geografică. Au fost eligibili pentru acest studiu pacienții care aveau atât un volum înalt cât și unul redus de mHSPC. Boala de intensitate ridicată a fost definită având fie metastaze viscerale și cel puțin 1 leziune osoasă fie cel puțin 4 leziuni osoase, cu cel puțin 1 leziune osoasă în afara coloanei vertebrale sau a pelvisului. Boala de intensitate redusă a fost definită având prezența unei leziuni osoase care nu respectă definiția bolii de intensitate ridicată.

Următoarele caracteristici demografice ale pacienților și caracteristici ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între brațele de tratament. Valoarea mediană a vârstei a fost de 68 de ani (interval 43-94), iar 23% dintre subiecți aveau vârsta de 75 de ani sau peste. Distribuția rasială a fost 68% caucazieni, 22% asiatici și 2% subiecți de rasă neagră. Șaizeci și trei la sută (63%) dintre pacienți aveau boală de intensitate ridicată, iar 37% boală de intensitate scăzută. Șaisprezece la sută (16%)

dintre pacienți fuseseră supuși anterior unei intervenții chirurgicale, radioterapiei la nivelul prostatei sau ambelor. Majoritatea subiecților aveau un scor Gleason de 7 sau peste (92%). Șaizeci și opt la sută (68%) dintre subiecți fuseseră tratați anterior cu un antiandrogenic de generația întâi în condițiile unei boli nemetastatice. Deși criteriile de rezistență la castrare nu au fost determinate la momentul inițial, 94% dintre pacienți au demonstrat o scădere a antigenului specific de prostată (PSA) de la inițierea terapiei de deprivare androgenică (ADT) până la prima doză de apalutamidă sau placebo. Cu excepția unui pacient din grupul de tratament cu placebo, toți pacienții au avut un status de performanță ECOG (statusul de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie) de 0 sau 1 la înrolarea în studiu. Pentru pacienții care au întrerupt tratamentul de studiu (N = 271 pentru placebo și N = 170 pentru Erleada), cel mai frecvent motiv de întrerupere în ambele brațe a fost progresia bolii. Procentul de pacienți cărora li s-a administrat cu placebo li s-a administrat terapie anticancer ulterioară a fost mai mare (73%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat Erleada (54%).

Parametrii de măsurare majori ai rezultatelor legate de eficacitatea studiului au fost supraviețuirea globală (SG) și supraviețuirea fără progresia bolii evidențiată radiografic (SFPr). Rezultatele legate de eficacitatea studiului TITAN sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2 și Figurile 1 și 2.

Tabelul 2: Rezumatul rezultatelor legate de eficacitate – Populația de pacienți cu mHSPC în intenție de tratament (TITAN)

Criteriu final de evaluare	Erleada N=525	Placebo N=527
Supraviețuirea globală primară^a		
Decese (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, luni (Î 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,671 (0,507, 0,890)	
Valoarea p ^c	0,0053	
Supraviețuirea globală actualizată^d		
Decese (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediana, luni (Î 95%)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
Valoarea p ^{c,e}	<0,0001	
Supraviețuirea fără progresia bolii evidențiată radiografic		
Progresia bolii sau deces (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, luni (Î 95%)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,484 (0,391, 0,600)	
Valoarea p ^c	< 0,0001	

^a Pe baza analizei intermediare prespecificate cu o mediană a timpului de urmărire de 22 de luni.

^b Indicele de risc provine din modelul de riscuri proporționale stratificate. Indicele de risc < 1 favorizează tratamentul activ.

^c Valoarea p provine din testul log-rank stratificat pe baza scorului Gleason la momentul diagnosticului (≤ 7 față de > 7), a regiunii de proveniență (America de Nord/UE comparativ cu alte țări) și a utilizării anterioare de docetaxel (Da față de Nu).

^d Mediană a timpului de urmărire de 44 de luni

^e Această valoare p este nominală cu scopul de a indica forța statistică a analizei SG actualizate în loc de a fi utilizată pentru testarea statistică formală.

NE = Nu se poate estima

A fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și a SFPr la pacienții randomizați pentru a li se administra Erleada comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra placebo în cadrul analizei primare. O analiză a SG actualizate a fost efectuată în cadrul analizei finale a studiului, când au fost observate 405 decese, cu o mediană a urmăririi de 44 de luni. Rezultatele acestei analize actualizate au corespuns celor obținute în urma analizei intermediare prespecificate. Îmbunătățirea SG a fost demonstrată în ciuda faptului că 39% dintre pacienții din brațul placebo au trecut la tratamentul cu Erleada, cu o mediană a duratei de tratament cu Erleada de 15 luni.

O îmbunătățire constantă a SFPr a fost observată la nivelul subgrupurilor de pacienți, inclusiv în ceea ce privește boala de intensitate ridicată sau scăzută, stadiul metastazelor la momentul diagnosticării (M0 sau M1), utilizarea anterioară de docetaxel (da sau nu), vârstă (< 65 , ≥ 65 sau ≥ 75 de ani), valoarea PSA peste mediană la momentul inițial (da sau nu) și numărul de leziuni osoase (≤ 10 sau > 10).

O îmbunătățire constantă a SG a fost observată la nivelul subgrupurilor de pacienți, inclusiv în ceea ce privește boala de intensitate ridicată sau scăzută, stadiul metastazelor la momentul diagnosticării (M0 sau M1) și scorul Gleason la momentul diagnosticării (≤ 7 față de > 7).

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (SG) actualizate; populația de pacienți cu mHSPC în intenție de tratament (TITAN)

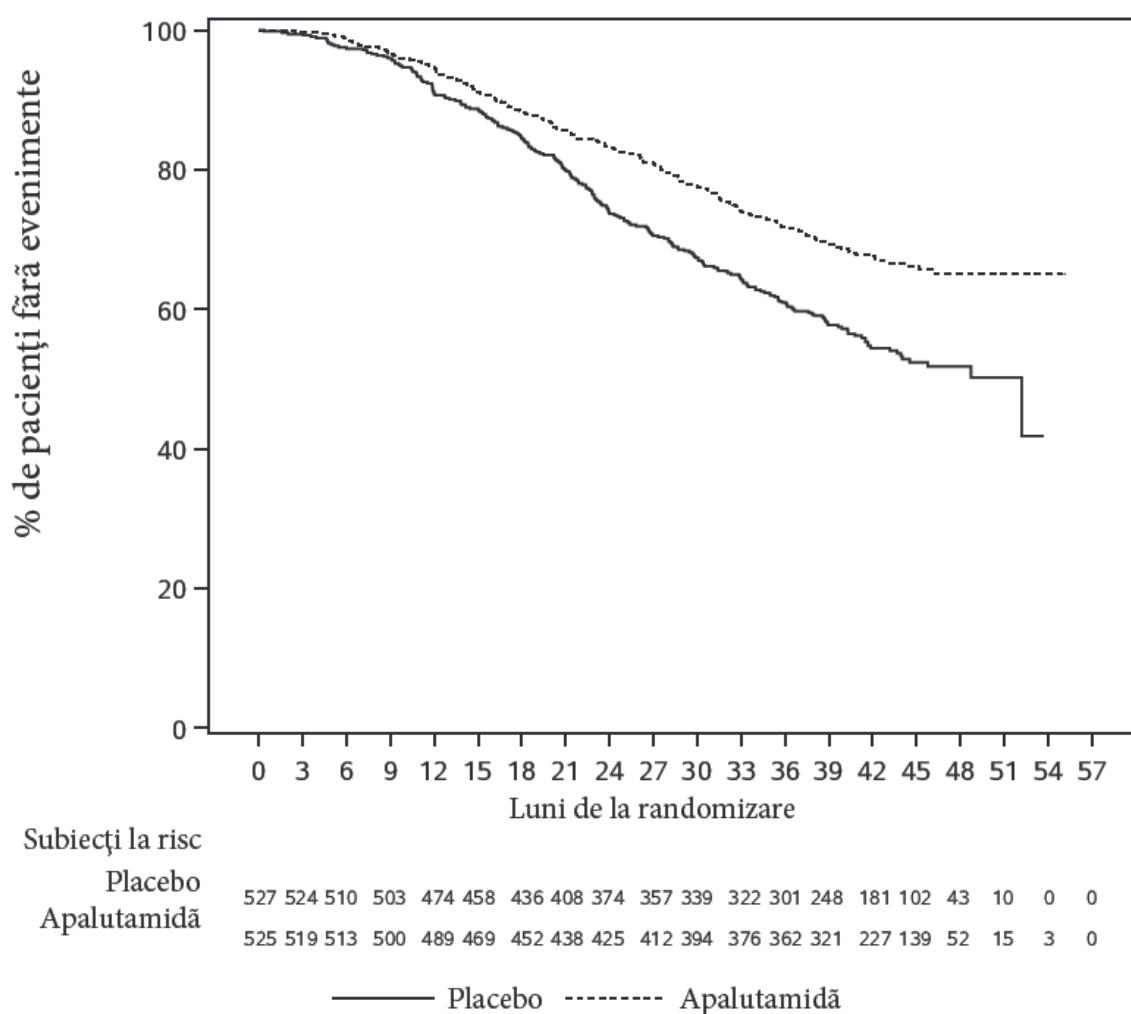
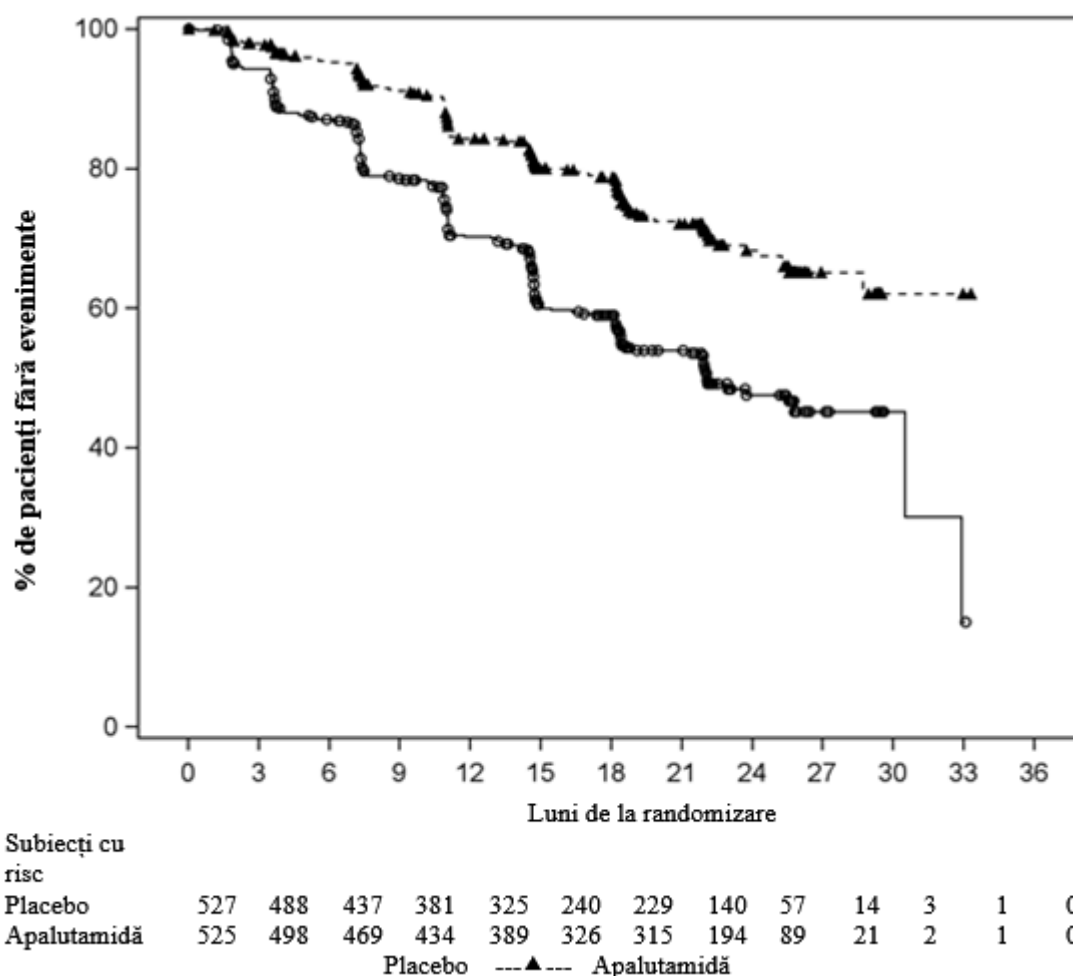


Figura 2: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii evidențiate radiografic (SFPr); populația de pacienți cu mHSPC în intenție de tratament (TITAN)



Tratamentul cu Erleada a întârziat semnificativ din punct de vedere statistic inițierea chimioterapiei citotoxice (indicele de risc = 0,391, $\hat{I}\hat{I}$ = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), conducând la o reducere cu 61% a riscului pentru subiecții din brațul de tratament comparativ cu brațul placebo.

SPARTAN: cancerul de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC)

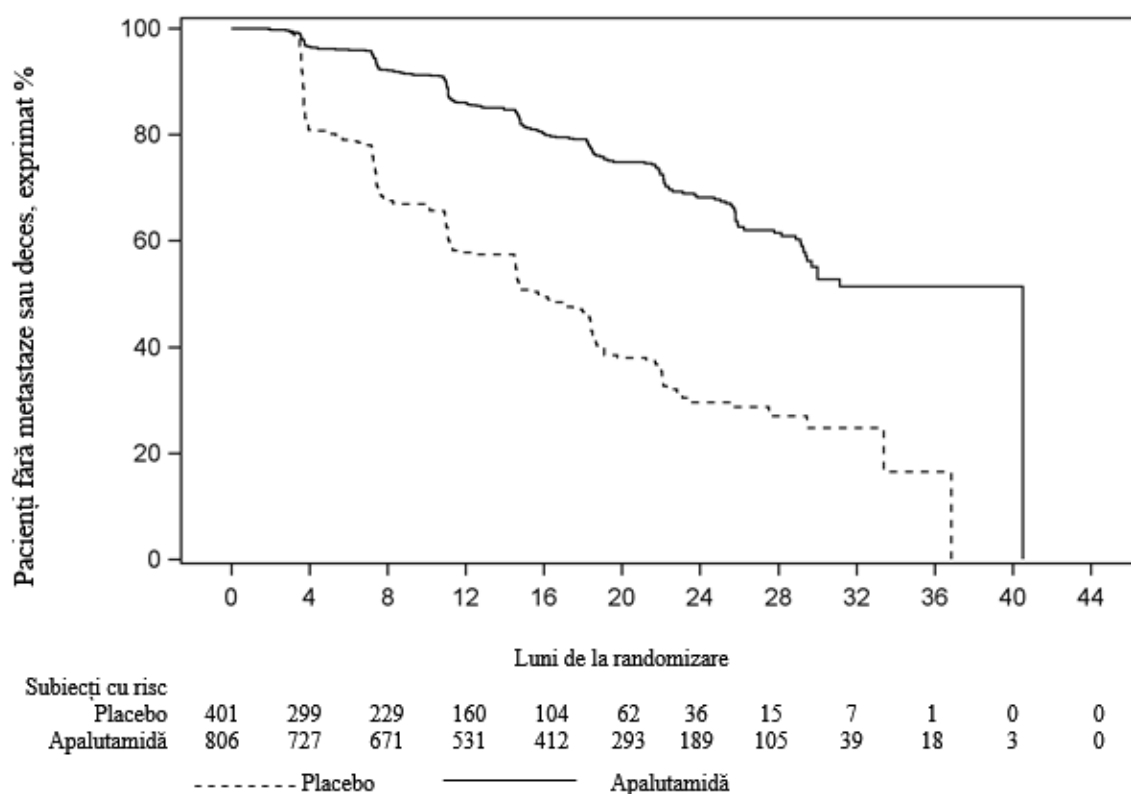
În cadrul unui studiu clinic multicentric, în regim dublu-orb (Studiul ARN-509-003), un număr total de 1 207 de pacienți cu NM-CRPC au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie apalutamidă pe cale orală în doză de 240 mg o dată pe zi în asocieră cu o terapie de deprivare androgenică (ADT) (castrare medicală sau castrare chirurgicală anterioară), fie placebo cu ADT. Subiecții înrolați aveau un timp de dublare a antigenului specific prostatei (PSADT) ≤ 10 luni, fiind considerați ca având risc mare de boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată. Toți subiecții care nu au fost castrați chirurgical au utilizat ADT fără întrerupere pe întreaga durată a studiului. Rezultatele PSA au fost mascate și nu au fost utilizate pentru întreruperea tratamentului. Subiecții randomizați în oricare dintre brațele de tratament urmau să continue tratamentul până la progresia bolii, stabilită pe baza unui examen imagistic în regim orb efectuat la nivelul laboratorului central (BICR), inițierea unui tratament nou, toxicitate inacceptabilă sau retragere din tratament.

Următoarele caracteristici demografice ale pacienților și caracteristici ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între brațele de tratament. Valoarea mediană a vârstei a fost de 74 de ani (interval 48-97), iar 26% dintre subiecți aveau vârsta de 80 de ani sau peste. Distribuția rasială a fost 66% caucazieni, 5,6% subiecți de rasă neagră, 12% asiatici și 0,2% altele. 77% dintre pacienții din ambele grupe de tratament fuseseră supuși anterior unei intervenții chirurgicale sau radioterapiei la nivelul

prostatei. Majoritatea subiecților aveau un scor Gleason de 7 sau peste (81%). 15% dintre subiecți aveau ganglioni limfatici pelvieni cu dimensiuni < 2 cm la înrolarea în studiu. 73% dintre subiecți fuseseră tratați anterior cu un antiandrogenic de generația întâi; 69% dintre subiecți au fost tratați cu bicalutamidă și 10% cu flutamidă. Toți pacienții înrolați au fost confirmați cu boală non-metastatică stabilită pe baza unui examen imagistic în regim orb efectuat la nivelul unui laborator central (BICR) și au avut un status de performanță ECOG (statusul de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie) de 0 sau 1 la înrolarea în studiu.

Supraviețuirea în absența metastazelor (MFS) a fost criteriul final principal de evaluare, definit ca intervalul de timp de la randomizare până la momentul primei dovezi de metastază de țesut moale sau osoasă la distanță, confirmată prin BICR sau până la decesul din orice cauză, oricare dintre aceste evenimente survine mai întâi. Tratamentul cu Erleada a îmbunătățit semnificativ MFS. Erleada a scăzut riscul relativ de metastază la distanță sau deces cu 70%, comparativ cu placebo (indice de risc = 0,30; ÎI 95%: 0,24, 0,36; $p < 0,0001$). Valoarea mediană a MFS pentru Erleada a fost de 41 de luni, iar pentru placebo a fost de 16 luni (vezi figura 3). A fost observată o îmbunătățire constantă a MFS la tratamentul cu Erleada, în cazul tuturor subgrupurilor pre-specificate, inclusiv din perspectiva vârstei, rasei, regiunii geografice, statusului ganglionar, numărului de tratamente hormonale anterioare, valorilor inițiale ale PSA, timpului de dublare a PSA, statusului ECOG inițial și utilizării tratamentelor cu efect osteoprotector.

Figura 3: Curba Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența metastazelor (MFS) în Studiul ARN-509-003

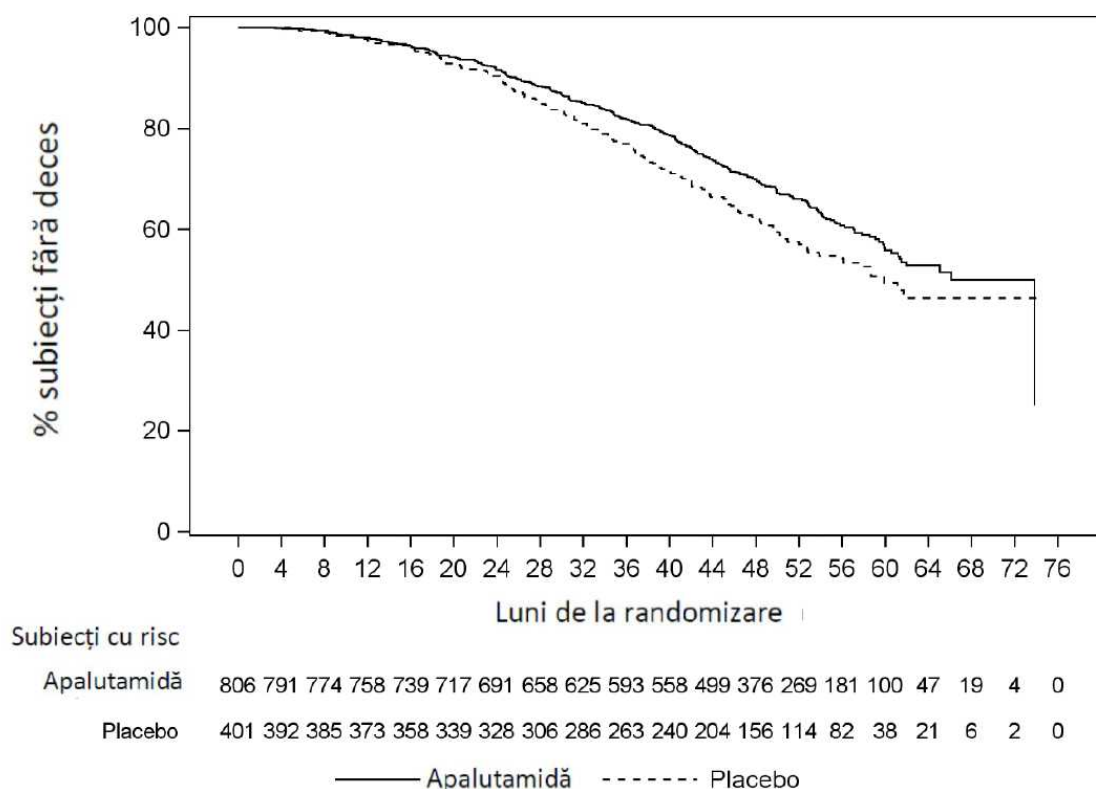


Luând în calcul toate datele, subiecții tratați cu Erleada și ADT au demonstrat o îmbunătățire semnificativă față de cei tratați numai cu ADT pentru următoarele criterii finale secundare de evaluare a intervalului de timp până la metastază (indice de risc = 0,28; ÎI 95%: 0,23, 0,34; $p < 0,0001$), a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) (indice de risc = 0,30; ÎI 95%: 0,25, 0,36; $p < 0,0001$); a intervalului de timp până la progresia simptomatică (indice de risc = 0,57; ÎI 95%: 0,44, 0,73; $p < 0,0001$); a tendinței de supraviețuire globală (SG) (indice de risc = 0,78; ÎI 95%: 0,64, 0,96; $p = 0,0161$) și a intervalului până la începerea chimioterapiei citotoxice (indice de risc = 0,63; ÎI 95%: 0,49, 0,81; $p = 0,0002$).

Intervalul de timp până la progresia simptomatică a fost definit ca intervalul de timp de la randomizare până la dezvoltarea unui eveniment legat de schelet, a durerii/simptomelor care necesită inițierea unei terapii sistemice noi împotriva cancerului sau a progresiei loco-regionale a tumorii, care necesită radioterapie/intervenție chirurgicală. Deși numărul total de evenimente a fost mic, diferența dintre cele două brațe de tratament a fost suficient de amplă încât să atingă pragul de semnificație statistică. Tratamentul cu Erleada a scăzut cu 43% riscul de progresie simptomatică în comparație cu placebo (indice de risc = 0,567; ÎI 95%: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). Valoarea mediană a intervalului de timp până la progresia simptomatică nu a fost atinsă în niciunul dintre grupele de tratament.

Cu un interval median de urmărire de 52,0 luni, rezultatele au indicat că tratamentul cu Erleada a scăzut în mod semnificativ riscul de deces cu 22% comparativ cu placebo (indice de risc = 0,784; ÎI 95%: 0,643, 0,956; p bidirecțional = 0,0161). Rata de SG mediană a fost de 73,9 luni pentru brațul Erleada și 59,9 luni pentru brațul placebo. Limita alfa prespecificată ($p \leq 0,046$) a fost depășită și a fost atinsă semnificația statistică. Această îmbunătățire a fost demonstrată chiar dacă 19% dintre pacienții din brațul placebo au primit Erleada ca terapie ulterioară.

Figura 4: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală (SG) în Studiul ARN-509-003 la analiza finală



Tratamentul cu Erleada a scăzut în mod semnificativ riscul de începere a chimioterapiei citotoxice, cu 37%, comparativ cu placebo (indice de risc = 0,629; ÎI 95%: 0,489, 0,808; $p = 0,0002$), demonstrând o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic pentru Erleada versus placebo. Intervalul median până la începerea chimioterapiei citotoxice nu a fost atins pentru niciunul dintre brațele de tratament.

SFP-2, definită ca intervalul de timp până la deces sau progresia bolii prin progresie a PSA, radiografică sau a simptomelor în timpul sau după prima terapie ulterioară a fost mai îndelungată pentru subiecții tratați cu Erleada, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Rezultatele au demonstrat o reducere cu 44% a riscului de PFS-2 cu Erleada versus placebo (indice de risc = 0,565, ÎI 95%: 0,471, 0,677; $p < 0,0001$).

Nu au fost observate efecte negative asupra calității vieții corelată cu starea de sănătate odată cu adăugarea Erleada la ADT și a fost observată o diferență mică, dar care nu a fost semnificativă din

punct de vedere clinic în ceea ce privește modificarea față de momentul inițial în favoarea Erleada din perspectiva modificării față de analiza inițială a Evaluării Funcționale a Terapiei Cancerului de Prostată (FACT-P) pentru scorul total și subscale.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Erleada la toate subgrupele populaționale de copii și adolescenți referitoare la cancerul de prostată în stare avansată. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma administrării repetate a dozelor o dată pe zi, expunerea la apalutamidă (C_{\max} și aria de sub curba concentrației plasmatice [ASC]) a crescut proporțional cu doza la nivelul întregului interval de doze, cuprins între 30 și 480 mg. În urma administrării dozei de 240 mg o dată pe zi, starea de echilibru farmacocinetic a apalutamidei a fost atinsă după 4 săptămâni, iar coeficientul mediu de acumulare a fost de aproximativ 5 ori mai mare, comparativ cu o doză unică. La starea de echilibru farmacocinetic, valorile medii (CV%) pentru C_{\max} și ASC ale apalutamidei au fost 6 $\mu\text{g/ml}$ (28%) și, respectiv, 100 $\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$ (32%). Fluctuațiile zilnice ale concentrațiilor plasmatice de apalutamidă au fost reduse, cu un raport mediu de 1,63 între valoarea maximă și valoarea minimă. O creștere a clearance-ului aparent (Cl/F) a fost observată în cazul administrării repetate a dozelor, probabil pe fondul inducerii proprii metabolizării a apalutamidei.

La starea de echilibru farmacocinetic, valorile medii (CV%) ale C_{\max} și ASC pentru metabolitul activ major, N-desmetil apalutamidă, au fost 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18%) și, respectiv, 124 $\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$ (19%). N-desmetil apalutamida se caracterizează printr-un profil uniform concentrație-timp la starea de echilibru farmacocinetic, cu un raport mediu între valoarea maximă și valoarea minimă de 1,27. Raportul mediu (CV%) ASC metabolit/medicament precursor pentru N-desmetil apalutamidă după administrarea de doze repetate a fost în jur de 1,3 (21%). Pe baza expunerii sistemice, a potenței relative și a proprietăților farmacocinetice, N-desmetil apalutamida a contribuit probabil la activitatea clinică a apalutamidei.

Absorbție

După administrarea orală, valoarea mediană a intervalului de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{\max}) a fost de 2 ore (interval: între 1 și 5 ore). Biodisponibilitatea orală absolută medie este de aproximativ 100%, indicând faptul că apalutamida este complet absorbită după administrarea pe cale orală.

Administrarea apalutamidei la subiecți sănătoși în condiții de repaus alimentar și în cazul unui prânz hiperlipidic nu a determinat nicio modificare relevantă din punct de vedere clinic a C_{\max} și a ASC. Valoarea mediană a intervalului de timp până la atingerea t_{\max} a fost prelungită cu circa 2 ore în cazul alimentelor (vezi pct. 4.2).

Apalutamida nu este ionizabilă în condiții relevante de pH fiziologic, prin urmare nu se anticipează că medicamentele antiacide (de exemplu inhibitorii pompei de protoni, antagoniștii receptorului H_2 , antiacidele) influențează solubilitatea și biodisponibilitatea apalutamidei.

In vitro, apalutamida și metabolitul său, N-desmetil, sunt substraturi pentru P-gp. Deoarece apalutamida este complet absorbită după administrarea orală, P-gp nu îi limitează absorbția și, prin urmare, nu se anticipează că inhibarea sau inducerea P-gp influențează biodisponibilitatea apalutamidei.

Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție a apalutamidei la starea de echilibru farmacocinetic este de circa 276 l. Volumul de distribuție a apalutamidei este mai mare decât volumul apei totale din organism, ceea ce indică o distribuție extravasculară extinsă.

Apalutamida și N-desmetil apalutamida se fixează în proporție de 96% și, respectiv, 95% de proteinele plasmatică și se atașează, în principal, de albumina serică, fără a depinde de concentrație.

Metabolizare

După administrarea orală de doze unice de ^{14}C -apalutamidă 240 mg marcată radioactiv, apalutamida, metabolitul său activ N-desmetil apalutamidă și un metabolit inactiv al acidului carboxilic au acoperit cea mai mare parte din radioactivitatea ^{14}C din plasmă, reprezentând 45%, 44% și, respectiv, 3% din totalul ^{14}C -ASC.

Metabolizarea este principala cale de eliminare a apalutamidei. Aceasta este metabolizată în principal de CYP2C8 și CYP3A4, formând N-desmetil apalutamida. Apalutamida și N-desmetil apalutamida sunt mai departe metabolizate pentru a forma metabolitul inactiv acid carboxilic prin carboxilesterază. Contribuția CYP2C8 și a CYP3A4 la metabolizarea apalutamidei este estimată la 58% și 13% după administrarea unei doze unice, însă se anticipează că nivelul contribuției se modifică la starea de echilibru farmacocinetic din cauza inducerii CYP3A4 de către apalutamidă după administrarea repetată a dozei.

Eliminare

Apalutamida se elimină în principal prin urină, în special sub formă de metaboliți. După administrarea orală a unei doze unice de apalutamidă marcată radioactiv, 89% din radioactivitate a fost restabilită până în ziua 70 după administrarea dozei: 65% s-a regăsit în urină (1,2% din doză sub formă de apalutamidă nemodificată și 2,7% sub formă de N-desmetil apalutamidă) iar 24% s-a regăsit în materiile fecale (1,5% din doză sub formă de apalutamidă nemodificată și 2% sub formă de N-desmetil apalutamidă).

Clearance-ul oral aparent (Cl/F) al apalutamidei este de 1,3 l/oră după dozele unice și crește la 2,0 l/oră la starea de echilibru farmacocinetic după administrarea dozei unice zilnic. Timpul de înjumătățire mediu efectiv pentru apalutamidă la pacienți este de circa 3 zile la starea de echilibru farmacocinetic.

Datele obținute *in vitro* arată că apalutamida și metabolitul său, N-desmetil, nu sunt substraturi pentru BCRP, OATP1B1 sau OATP1B3.

Grupe speciale de pacienți

Efectele produse de insuficiența renală, insuficiența hepatică, vârsta, rasa sau alți factori extrinseci asupra farmacocineticii apalutamidei sunt prezentați pe scurt mai jos.

Insuficiență renală

În cazul apalutamidei nu a fost efectuat un studiu consacrat insuficienței renale. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale utilizând date din studiile clinice realizate la subiecți cu cancer de prostată rezistent la castrare (CRPC) și subiecți sănătoși, nu s-a observat nicio diferență semnificativă din perspectiva expunerii sistemice la apalutamidă la subiecții cu insuficiență renală preexistentă ușoară până la moderată (rata filtrării glomerulare estimate [RFG_e] între 30 și 89 ml/min/1,73 m²; N=585) comparativ cu subiecții cu o funcție renală normală la momentul inițial (RFG_e ≥ 90 ml/min/1,73 m²; N=372). Efectul potențial al insuficienței renale severe sau al bolii renale în stadiu terminal (RFG_e ≤ 29 ml/min/1,73 m²) nu a fost stabilit din cauza datelor insuficiente.

Insuficiență hepatică

Un studiu consacrat insuficienței hepatice a comparat expunerea sistemică la apalutamidă și N-desmetil apalutamidă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară la momentul inițial (N=8, Child-Pugh Clasa A, scor mediu = 5,3) sau cu insuficiență hepatică moderată (N=8, Child-Pugh Clasa B, scor mediu = 7,6) *versus* subiecții sănătoși din lotul martor, cu funcție hepatică normală (N=8). După administrarea orală a unei doze unice de apalutamidă 240 mg, raportul mediei geometrice (RMG) pentru ASC și C_{max} pentru apalutamidă la pacienții cu insuficiență ușoară a fost de 95% și, respectiv, 102%, iar RMG pentru ASC și C_{max} pentru apalutamidă la pacienții cu insuficiență moderată a fost de 113% și, respectiv, 104% comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control. Nu sunt disponibile date clinice și farmacocinetice pentru apalutamidă pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh Clasa C).

Etnia și rasa

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu au existat diferențe clinic relevante între farmacocinetica apalutamidei la populația albă (caucaziană sau hispanică sau latino-americană; N=761), de rasă neagră (de origine africană sau afro-americană; N=71), asiatică (în afară de japonezi; N=58) și japoneză (N=58).

Vârstă

Analizele farmacocinetice populaționale au arătat că vârsta (interval între 18 și 94 de ani) nu are nicio influență clinic relevantă asupra farmacocineticii apalutamidei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o baterie standard de teste *in vitro* și *in vivo* s-a stabilit că apalutamida nu prezintă genotoxicitate. Într-un studiu de 6 luni la șoareci masculi transgenici (Tg.rasH2), nu a fost demonstrată carcinogeneza prin administrarea apalutamidei în doze de până la 30 mg/kg pe zi, adică de 1,2 și 0,5 ori pentru apalutamidă și respectiv N-desmetil apalutamidă, expunerea clinică (ASC) la doza clinică recomandată de 240 mg/zi.

Într-un studiu de carcinogenitate de 2 ani la șobolani masculi Sprague Dawley, apalutamida a fost administrată prin gavaj oral în doze de 5, 15 și 50 mg/kg/zi (adică de 0,2, 0,7 și 2,5 ori expunerea clinică ASC la pacienți (expunerea umană la doza recomandată de 240 mg), respectiv). Au fost observate descoperiri neoplazice, inclusiv o incidență crescută a adenomului cu celule Leydig testiculare și a carcinomului la doze mai mari sau egale cu 5 mg/kg/zi, adenocarcinom și fibroadenom mamar la 15 mg/kg/zi sau 50 mg/kg/zi și adenom cu celule foliculare tiroidiene la 50 mg/kg/zi. Aceste rezultate au fost considerate specifice pentru șobolan și, prin urmare, au o relevanță limitată pentru om.

Concluziile studiilor privind toxicologia dozelor administrate repetat, care au corespuns cu activitatea farmacologică a apalutamidei au arătat că fertilitatea masculină este probabil influențată de tratamentul cu apalutamidă. În studiile privind toxicitatea în cazul dozelor administrate repetat la șobolani și câini masculi, au fost observate atrofie, aspermie/hipospermie, involuție și/sau hiperplazie sau hipertrofie la nivelul aparatului reproducător, la doze care sunt concordante cu expunerile aproximativ egale cu expunerea la om din perspectiva ASC.

În cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolanii masculi, s-au observat scăderea concentrației spermei și a motilității, a ratelor de copulație și fertilitate (la împerecherea cu femele netratate), precum și scăderea greutateii glandelor sexuale secundare și a epididimului după 4 săptămâni de administrare de doze concordante cu expunerile aproximativ egale cu expunerea la om din perspectiva ASC. Efectele asupra șobolanilor masculi au fost reversibile după 8 săptămâni de la ultima administrare a apalutamidei.

Într-un studiu preliminar privind toxicitatea asupra dezvoltării embriofetale la șobolani, apalutamida a prezentat toxicitate asupra dezvoltării atunci când a fost administrată oral în doze de 25, 50 sau 100 mg /kg/zi pe parcursul perioadei de organogeneză (zilele gestaționale 6-20). Aceste doze au dus la expuneri sistemice de aproximativ 2, 4 și respectiv 6 ori expunerea clinică la om în cazul administrării dozei de 240 mg/zi, pe baza ASC. Rezultatele au inclus femele care nu mai erau gestante la administrarea dozei de 100 mg/kg/zi și letalitate embriofetală (resorbții) la doze ≥ 50 mg/kg/zi, distanță anogenitală fetală scăzută și o glandă pituitară deformată (formă mai rotunjită) la doze ≥ 25 mg/kg/zi. Variații la nivelul scheletului (falange neosificate, coaste scurte toraco-lombare supranumerare și/sau anomalii ale hioidului) au fost, de asemenea, observate la doze ≥ 25 mg/kg/zi, fără a avea un efect asupra greutateii fetale medii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Acetat succinat de hipromeloză
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Celuloză microcristalină (silicifiată)

Film

Oxid negru de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Macrogol
Alcool polivinilic (parțial hidrolizat)
Talc
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare în ceea ce privește temperatura.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb, opac, din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere din polipropilenă (PP) securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 120 de comprimate filmate și în total 6 g de desicant silicagel.

Blistere cu folie din PVC-PCTFE cu folie din aluminiu perforabilă sigilată într-un ambalaj de tip portofel securizat pentru copii.

- Fiecare ambalaj cu tratament pentru 28 de zile conține 112 comprimate filmate, în 4 ambalaje de tip portofel, a câte 28 de comprimate filmate fiecare.

- Fiecare ambalaj cu tratament pentru 30 de zile conține 120 comprimate filmate, în 5 ambalaje de tip portofel, a câte 24 de comprimate filmate fiecare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2019
Data ultimei reînnoiri: 22 septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 240 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 240 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate de culoare gri albăstrui până la gri, de formă ovală (21 mm lungime x 10 mm lățime), marcate cu „E240” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Erleada este indicat:

- în tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*) la bărbați adulți, care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice (vezi pct. 5.1).
- în tratamentul cancerului de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mHSPC, *metastatic hormone sensitive prostate cancer*) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, *androgen deprivation therapy*) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu apalutamidă trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în tratamentul medical al cancerului de prostată.

Doze

Doza recomandată este de 240 mg (un comprimat de 240 mg) sub forma unei doze unice pe zi, administrată pe cale orală.

În cazul pacienților la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, pe parcursul tratamentului trebuie continuată castrarea medicală cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRHa).

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare. Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Dacă un pacient prezintă o reacție adversă însoțită de toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă și nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 1 sau până la gradul inițial, apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau, dacă este justificat, cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg). Pentru cele mai frecvente reacții adverse, vezi pct. 4.8.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2). Dacă se inițiază tratamentul, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse enumerate la pct. 4.8, iar doza va fi scăzută conform pct. 4.2 Doze și mod de administrare.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh).

Erleada nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți, iar apalutamida este eliminată în principal pe cale hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

Comprimatul trebuie înghițit întreg pentru a asigura administrarea completă a dozei prevăzute.

Comprimatul nu trebuie zdrobit sau divizat. Comprimatul pot fi luat cu sau fără alimente.

Administrarea Erleada cu o băutură necarbogazoasă sau cu alimente cu consistență moale

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatul întreg, Erleada poate fi dispersat în apă necarbogazoasă și apoi amestecat cu una dintre următoarele băuturi necarbogazoase sau alimente cu consistență moale: suc de portocale, ceai verde, piure de mere, iaurt de băut sau o cantitate suplimentară de apă, după cum urmează:

1. Puneți comprimatul întreg de Erleada 240 mg într-o cană. Nu zdrobiți sau divizați comprimatul.
2. Adăugați aproximativ 10 ml (2 lingurițe) de apă necarbogazoasă pentru a vă asigura că apa acoperă complet comprimatul.
3. Așteptați 2 minute până când comprimatul se divizează în bucăți mai mici și se dispersează, apoi amestecați.
4. Adăugați 30 ml (6 lingurițe sau 2 linguri) din una dintre următoarele băuturi necarbogazoase sau alimente cu consistență moale: suc de portocale, ceai verde, piure de mere, iaurt de băut sau o cantitate suplimentară de apă și amestecați.
5. Înghițiți amestecul imediat.
6. Clătiți cana cu o cantitate suficientă de apă pentru a vă asigura că luați întreaga doză și beți această apă imediat.
7. Nu păstrați amestecul de medicament/aliment pentru a-l utiliza ulterior.

Administrare pe sonda de alimentație nazogastrică

Comprimatul Erleada 240 mg poate fi administrat și prin intermediul unei sonde de alimentație nazogastrică (sondă NG) cu mărimea CH 8 (8 French) sau mai mare, după cum urmează:

1. Introduceți comprimatul întreg de Erleada 240 mg în tubul unei seringi (utilizați o seringă cu volumul de cel puțin 20 ml) și aspirați 10 ml de apă necarbogazoasă în seringă.
2. Așteptați 10 minute și apoi agitați energic pentru a amesteca complet conținutul.
3. Administrați imediat pe sonda de alimentație NG.
4. Umpleți din nou seringă cu apă necarbogazoasă și administrați conținutul pe sondă. Repetați până când în seringă sau pe sonda de alimentație nu mai rămâne niciun reziduu de comprimat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Femei care sunt gravide sau care pot să rămână gravide (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Convulsii

Erleada nu este recomandat la pacienți cu antecedente de convulsii sau alți factori predispozanți pentru convulsii, incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent (în ultimul an), tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale. Dacă pacienții dezvoltă convulsii în timpul tratamentului cu Erleada, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN și TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. Aceste studii au exclus pacienții cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru convulsii.

Nu există experiență clinică legată de re-administrarea Erleada la pacienții care au prezentat convulsii.

Căderi și fracturi osoase

La pacienții cărora li se administrează apalutamidă au apărut căderi și fracturi osoase (vezi pct. 4.8). Înainte de inițierea tratamentului cu Erleada, pacienții trebuie evaluați pentru depistarea riscului de fracturi și cădere și trebuie monitorizați în continuare pentru fracturi și abordați terapeutic conform ghidurilor terapeutice în vigoare, avându-se în vedere utilizarea agenților terapeutici care acționează la nivel osos.

Boală cardiacă ischemică și tulburări ischemice cerebrovasculare

Boala cardiacă ischemică și tulburările ischemice cerebrovasculare, inclusiv evenimentele care au condus la deces, au apărut în rândul pacienților cărora li se administrează cu apalutamidă (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților prezentau factori de risc cardiac/boală ischemică cerebrovasculară. Este necesară monitorizarea pacienților pentru depistarea semnelor și a simptomelor de boală cardiacă ischemică și tulburări ischemice cerebrovasculare. controlul factorilor de risc cum sunt hipertensiunea arterială, diabetul zaharat sau dislipidemia trebuie optimizat în conformitate cu ghidurile terapeutice în vigoare.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Apalutamida este un inductor enzimatic puternic și poate determina pierderea eficacității mai multor medicamente utilizate frecvent (vezi pct. 4.5). Astfel, lista medicamentelor administrate concomitent trebuie revizuită înainte de inițierea tratamentului cu apalutamidă. Administrarea concomitentă de apalutamidă și medicamente care sunt substraturi sensibile pentru numeroase enzime metabolice sau

transportori (vezi pct. 4.5) trebuie, în general, evitată dacă efectul lor terapeutic este de mare importanță pentru pacient și dacă ajustările dozei nu se pot realiza cu ușurință în funcție de monitorizarea eficacității sau a concentrațiilor plasmatice.

Administrarea concomitentă de apalutamidă cu warfarină și anticoagulante de tip cumarinic trebuie evitată. Dacă Erleada este administrat concomitent cu un anticoagulant metabolizat de CYP2C9 (precum warfarină sau acenocumarol), trebuie efectuată monitorizarea suplimentară a valorilor INR (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni cardiovasculare recente

Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare clinic semnificativă în ultimele 6 luni, inclusiv cu angină pectorală severă/instabilă, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă simptomatică, evenimente tromboembolice arteriale sau venoase (de exemplu, embolism pulmonar, accident vascular cerebral, inclusiv accidente vasculare cerebrale ischemice tranzitorii) sau aritmii ventriculare clinic semnificative au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, siguranța apalutamidei la acești pacienți nu a fost stabilită. Dacă se prescrie Erleada, pacienții cu boală cardiovasculară clinic semnificativă trebuie monitorizați din perspectiva factorilor de risc, precum hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie sau alte tulburări cardiometabolice (vezi pct. 4.8). Dacă este cazul, pacienții trebuie tratați după inițierea tratamentului cu Erleada în conformitate cu ghidurile terapeutice în vigoare.

Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT

La pacienții cu antecedente de interval QT prelungit sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de apariție a torsadei vârfulor înainte de inițierea tratamentului cu Erleada.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

După punerea pe piață, raportări de RACS inclusiv reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) și sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică (SSJ/NET), care pot pune în pericol viața sau pot fi letale, au fost observate în asociere cu tratamentul cu Erleada (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele care sugerează DRESS sau SSJ/NET. Dacă se observă aceste simptome, tratamentul cu Erleada trebuie întrerupt imediat, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

Erleada nu trebuie re-administrat la pacienții care au prezentat DRESS sau SSJ/NET în timpul tratamentului cu Erleada în orice moment și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Boală pulmonară interstițială (BPI)

După punerea pe piață, au fost observate raportări de BPI la pacienții tratați cu apalutamidă, inclusiv cazuri letale. În cazul apariției simptomelor acute și/sau agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, tratamentul cu apalutamidă trebuie întrerupt și este necesară inițierea unui tratament adecvat, după caz (vezi pct. 4.8).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pentru fiecare doză de 240 mg (1 comprimat), adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Eliminarea apalutamidei și formarea metabolitului său activ, N-desmetil apalutamidă, sunt mediate în măsură similară atât de CYP2C8 cât și de CYP3A4, la starea de echilibru farmacocinetic. Nu sunt anticipate modificări clinic semnificative ale expunerii lor globale ca urmare a interacțiunii medicamentoase cu inhibitorii sau inductorii CYP2C8 sau ai CYP3A4. Apalutamida este un inductor al enzimelor și al transportorilor și poate duce la o creștere a eliminării multor medicamente utilizate în mod frecvent.

Potențialul altor medicamente de a influența valorile expunerii la apalutamidă

Medicamente care inhibă CYP2C8

CYP2C8 are un rol în eliminarea apalutamidei și în formarea metabolitului său activ. În cadrul unui studiu pentru evaluarea interacțiunilor medicamentoase, C_{max} a apalutamidei a scăzut cu 21%, în timp ce aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a crescut cu 68% după administrarea concomitentă de apalutamidă 240 mg în doză unică și gemfibrozil (inhibitor puternic al CYP2C8). Pentru fracțiunile active (suma dintre apalutamidă și metabolitul său activ ajustat în funcție de potență) C_{max} a scăzut cu 21%, în timp ce ASC a crescut cu 45%. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale atunci când Erleada este administrat concomitent cu un inhibitor puternic al CYP2C8 (de exemplu gemfibrozil, clopidogrel), cu toate acestea trebuie avută în vedere scăderea dozei de Erleada în funcție de tolerabilitate (vezi pct. 4.2). Nu se anticipează ca inhibitorii ușori sau moderați ai CYP2C8 să influențeze expunerea la apalutamidă.

Medicamente care inhibă CYP3A4

CYP3A4 are un rol în eliminarea apalutamidei și în formarea metabolitului său activ. În cadrul unui studiu pentru evaluarea interacțiunilor medicamentoase, C_{max} a apalutamidei a scăzut cu 22%, în timp ce ASC a avut o valoare similară după administrarea concomitentă de Erleada sub forma unei doze unice de 240 mg și itraconazol (inhibitor puternic de CYP3A4). Pentru fracțiunile active (suma dintre apalutamidă și metabolitul său activ ajustat în funcție de potență), C_{max} a scăzut cu 22%, în timp ce ASC a fost încă o dată similară. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale atunci când Erleada este administrat concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, ritonavir, claritromicină), cu toate acestea trebuie avută în vedere scăderea dozei de Erleada în funcție de tolerabilitate (vezi pct. 4.2). Nu se anticipează ca inhibitorii ușori sau moderați ai CYP3A4 să influențeze expunerea la apalutamidă.

Medicamente care induc CYP3A4 sau CYP2C8

Efectele inductorilor CYP3A4 sau ai CYP2C8 asupra farmacocineticii apalutamidei nu au fost evaluate *in vivo*. Pe baza rezultatelor studiilor privind interacțiunea medicamentoasă cu un inhibitor puternic al CYP3A4 sau un inhibitor puternic al CYP2C8, nu se anticipează ca inductorii CYP3A4 sau ai CYP2C8 să exercite efecte clinic relevante asupra farmacocineticii apalutamidei și asupra fracțiunilor active, prin urmare nu este necesară ajustarea dozei atunci când Erleada este administrat concomitent cu inductorii ai CYP3A4 sau CYP2C8.

Potențialul apalutamidei de a influența valorile expunerii la alte medicamente

Apalutamida este un inductor enzimatic potent și amplifică sinteza unui număr mare de enzime și transportori; astfel, se anticipează interacțiunea cu numeroase medicamente utilizate frecvent, care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori. Scăderea concentrațiilor plasmatice poate fi semnificativă și poate duce la pierderea sau scăderea efectului clinic. De asemenea, există un risc de creștere a formării metabolitelor activi.

Enzime care metabolizează medicamente

Studiile *in vitro* au demonstrat că apalutamida și N-desmetil apalutamida sunt inhibitori moderați până la puternici ai CYP3A4 și CYP2B6, sunt inhibitori moderați ai CYP2B6 și ai CYP2C8 și inhibitori slabi ai CYP2C9, ai CYP2C19 și, respectiv, ai CYP3A4. Apalutamida și N-desmetil apalutamida nu influențează CYP1A2 și CYP2D6 în concentrații relevante terapeuțic. Efectul apalutamidei asupra substraturilor CYP2B6 nu a fost evaluat *in vivo*, iar efectul net nu este cunoscut în prezent. În cazul administrării concomitente a unor substraturi ale CYP2B6 (de exemplu efavirenz) cu Erleada, trebuie monitorizate reacțiile adverse, trebuie efectuată evaluarea din punct de vedere al pierderii eficacității substratului și este posibil să fie necesară ajustarea dozei de substrat pentru a menține concentrațiile plasmatice optime.

La om, apalutamida este un inductor puternic al CYP3A4 și CYP2C19 și un inductor slab al CYP2C9. În cadrul unui studiu care a analizat interacțiunile medicamentoase folosind o abordare heterogenă, administrarea de apalutamidă concomitent cu doze unice, pe cale orală, ale unor medicamente care acționează ca substraturi sensibile ale CYP a avut ca rezultat o scădere cu 92% a ASC pentru midazolam (substrat CYP3A4), o scădere cu 85% a ASC pentru omeprazol (substrat CYP2C9) și o scădere cu 46% a ASC pentru warfarina S (substrat CYP2C19). Apalutamida nu a determinat modificări semnificative clinic ale expunerii la substratul CYP2C8. Utilizarea concomitentă a Erleada cu medicamente care sunt metabolizate în principal de CYP3A4 (de exemplu darunavir, felodipină, midazolam, simvastatină), CYP2C19 (de exemplu diazepam, omeprazol) sau CYP2C9 (de exemplu warfarină, fenitoină) este în măsură să determine scăderea expunerii la aceste medicamente. În cazul în care este posibil, se recomandă substituirea acestor medicamente sau trebuie efectuată evaluarea cu scopul de a depista pierderea eficacității în cazul continuării tratamentului cu acestea. Dacă se administrează concomitent cu warfarina, în timpul tratamentului cu Erleada trebuie monitorizate valorile INR.

Inducerea CYP3A4 de către apalutamidă sugerează că UDP-glucuronoziltransferaza (UGT) poate fi indusă și prin activarea receptorului nuclear *pregnane X* (PXR). Administrarea Erleada concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale UGT (de exemplu, levotiroxină, acid valproic) poate duce la scăderea expunerii la aceste medicamente. În cazul în care substraturi ale UGT sunt administrate concomitent cu Erleada, trebuie evaluată pierderea eficacității substratului și este posibil să fie necesară ajustarea dozei de substrat pentru a menține concentrațiile plasmatice optime.

Transportori de medicamente

Apalutamida s-a dovedit a fi un inductor slab al glicoproteinei-P (P-gp), al proteinei asociate cu rezistența la tratamentul pentru cancer mamar (BCRP) și al polipeptidei 1B1 transportoare de anioni organici (OATP1B1) în condițiile utilizării clinice. În cadrul unui studiu care a analizat interacțiunile medicamentoase folosind o abordare heterogenă, s-a dovedit că administrarea de apalutamidă concomitent cu doze unice, pe cale orală, ale unor medicamente care acționează ca substraturi transportoare sensibile a avut ca rezultat o scădere cu 30% a ASC pentru fexofenadină (substrat P-gp) și o scădere cu 41% a ASC pentru rosuvastatină (substrat BCRP/OATP1B1), dar nu a avut niciun impact asupra C_{max} . Administrarea Erleada concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale P-gp (de exemplu colchicină, etexilat de dabigatran, digoxină), BCRP sau OATP1B1 (de exemplu lapatinib, metotrexat, rosuvastatină, repaglinidă) poate duce la scăderea expunerii la aceste medicamente. În cazul în care se administrează medicamente care acționează ca substraturi ale P-gp, BCRP sau OATP1B1 concomitent cu Erleada, trebuie evaluată pierderea eficacității substratului și este posibil să fie necesară ajustarea dozei de substrat pentru a menține concentrațiile plasmatice optime.

Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu poate fi exclusă inhibarea transportorului organic de cationi 2 (OCT2), a transportorului organic de anioni 3 (OAT3) și al proteinei de extruziune multi-medicamente și toxine (MATE) de către apalutamidă și metabolitul său, N-desmetil. Nu s-a observat inhibarea transportorului organic de anioni 1 (OAT1) *in vitro*.

Analog GnRH

La subiecții cu mHSPC cărora li s-a administrat acetat de leuprolidă (un analog al GnHR, hormonul eliberator de gonadotropină), administrarea concomitentă cu apalutamidă nu a avut niciun efect evident asupra expunerii leuprolidei în starea de echilibru.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Deoarece terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT, trebuie evaluată cu atenție utilizarea concomitentă a Erleada cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor, cum sunt medicamentele antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice (de exemplu haloperidol), etc. (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile medicamentoase au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Nu se cunoaște dacă apalutamida sau metaboliții săi sunt prezenți în spermă. Erleada poate provoca efecte nocive asupra fătului în curs de dezvoltare. Pacienții care întrețin relații sexuale cu parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de Erleada.

Sarcina

Erleada este contraindicat la gravide sau la femeile care pot rămâne gravide (vezi pct. 4.3). Pe baza unui studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale și a mecanismului său de acțiune, Erleada poate avea efecte nocive asupra fătului și poate cauza pierderea sarcinii dacă este administrat unei femei gravide. Nu sunt disponibile date privind utilizarea Erleada la gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă apalutamida/metaboliții se excretă în laptele matern uman. Nu poate fi exclus un risc pentru sugari. Erleada nu trebuie utilizat în timpul perioadei de alăptare.

Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că Erleada poate scădea fertilitatea la masculii cu potențial de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Erleada nu are efecte sau are efecte neglijabile asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, au fost raportate convulsii la pacienții cărora li se administrează Erleada. Pacienții trebuie informați despre acest risc în legătură cu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt fatigabilitate (26%), erupție cutanată tranzitorie (26% de orice grad și 6% de Grad 3 sau 4), hipertensiune arterială (22%), bufeuri (18%), artralgie (17%), diaree (16%), căderi (13%) și scădere ponderală (13%). Alte reacții adverse importante includ fracturi (11%), scăderea apetitului alimentar (11%) și hipotiroidism (8%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice și/sau din experiența de după punerea pe piață sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse

Aparate, Sisteme, Organe	Reacție adversă și frecvență
Tulburări endocrine	frecvente: hipotiroidism ^a
Tulburări metabolice și de nutriție	foarte frecvente: scădere a poftei de mâncare frecvente: hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: disgeuzie, tulburări ischemice cerebrovasculare ^b mai puțin frecvente: convulsii ^c (vezi pct. 4.4)
Tulburări cardiace	frecvente: boală cardiacă ischemică ^d cu frecvență necunoscută: interval QT prelungit (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).
Tulburări vasculare	foarte frecvente: bufeuri, hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	cu frecvență necunoscută: boală pulmonară interstițială ^e
Tulburări gastrointestinale	foarte frecvente: diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	foarte frecvente: erupție cutanată tranzitorie ^f frecvente: prurit, alopecie cu frecvență necunoscută: reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ^e , sindrom Stevens-Johnson /necroliză epidermică toxică (SJS/NET) ^e , erupție lichenoidă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	foarte frecvente: fracturi ^g , artralgie frecvente: spasme musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	foarte frecvente: fatigabilitate
Investigații diagnostice	foarte frecvente: scădere ponderală

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	foarte frecvente: căderi
--	---------------------------------

- ^a Include hipotiroidism, creștere a hormonului tireostimulant în sânge, scădere a tiroxinei, tiroidită autoimună, tiroxină liberă scăzută, triiodotironină scăzută
- ^b Include atac ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral, afecțiune cerebrovasculară, atac ischemic, arterioscleroză carotidiană, stenoza arterei carotide, hemipareză, infarct lacunar, infarct cerebral trombotic, encefalopatie vasculară, infarct cerebral și ischemie cerebrală
- ^c Include mușcarea limbii
- ^d Include angină pectorală, angină pectorală instabilă, infarct miocardic, infarct miocardic acut, ocluzie de arteră coronariană, stenoză de arteră coronariană, sindrom coronarian acut, arterioscleroza arterei coronariene, valori anormale la testele de stres cardiac, valoare crescută a concentrației plasmatice de troponină, ischemie miocardică
- ^e Vezi pct. 4.4
- ^f A se vedea „Erupții cutanate tranzitorii” de la punctul „Descrierea anumitor reacții adverse”
- ^g Include fractură costală, fractură vertebrală lombară, fractură cauzată de compresia medulară, fractură de coloană vertebrală, fractură la nivelul labei piciorului, fractură coxofemurală, fractură de humerus, fractură vertebrală toracică, fractură la nivelul membrului superior, fractură de os sacral, fractură la nivelul mâinii, fractură de os pubian, fractură acetabulară, fractură de gleznă, fractură prin compresie, fractură la nivelul cartilajului costal, fractură la nivelul oaselor faciale, fractură la nivelul membrului inferior, fractură osteoporotică, fractură la nivelul articulației pumnului, fractură prin avulsie, fractură de peroneu, fractură de coccis, fractură de pelvis, fractură de radius, fractură de stern, fractură la efort, fractură post-traumatică, fractură vertebrală cervicală, fractură de col femural, fractură de tibie. Vezi mai jos.

Descrierea anumitor reacții adverse

Erupție cutanată tranzitorie

Erupțiile cutanate asociate cu apalutamida au fost cel mai frecvent descrise ca erupții maculare sau maculo-papulare. Erupțiile cutanate au inclus erupție cutanată tranzitorie, erupție maculopapulară, erupție generalizată, urticarie, erupție însoțită de prurit, erupție maculară, conjunctivită, eritem polimorf, erupție papulară, exfoliere cutanată, erupție cutanată în zona genitală, erupție eritematoasă, stomatită, erupție indusă de medicament, ulceratii la nivelul cavității bucale, erupție pustuloasă, pustule, papule, pemfigoid, eroziune cutanată, dermatită și erupție veziculară. Reacțiile adverse de erupție cutanată au fost raportate la 26% dintre pacienții tratați cu apalutamidă. Erupții cutanate de Grad 3 (definite ca interesând > 30% din aria suprafeței corporale [ASC]) au fost raportate în tratamentul cu apalutamidă la 6% dintre pacienți.

Valoarea mediană a intervalului exprimat în zile până la debutul erupției cutanate tranzitorii a fost de 83 de zile. La 78% dintre pacienți, erupția s-a remis, valoarea mediană a intervalului până la remiterea erupției fiind de 78 de zile. Medicamentele utilizate au inclus corticosteroizi topici, antihistaminice orale, iar 19% dintre pacienți au fost tratați cu corticosteroizi sistemici. Dintre pacienții cu erupție cutanată, 28% au întrerupt tratamentul, iar 14% au redus doza (vezi pct. 4.2). Erupția cutanată a revenit la 59% dintre pacienții a căror doză a fost întreruptă. Erupțiile cutanate au determinat întreruperea tratamentului cu apalutamidă la 7% dintre pacienții la care a apărut această reacție adversă.

Căderi și fracturi

În studiul ARN-509-003, fractura a fost raportată la 11,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 6,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Jumătate dintre pacienți au suferit o cădere cu maximum 7 zile înainte de un eveniment de fractură în ambele grupe de tratament. Au fost raportate căderi pentru 15,6% dintre pacienții la care s-a administrat apalutamidă, comparativ cu 9,0% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Boală cardiacă ischemică și tulburări ischemice cerebrovasculare

În cadrul unui studiu randomizat (SPARTAN) efectuat la pacienți cu nmCRPC, boala cardiacă ischemică a apărut la 4% dintre pacienții tratați cu apalutamidă și la 3% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În cadrul unui studiu randomizat (TITAN) efectuat la pacienți cu mHSPC, boala cardiacă ischemică a apărut la 4% dintre pacienții la care s-a administrat apalutamidă și la 2% dintre

pacienții la care s-a administrat placebo. În ambele studii, SPARTAN și TITAN, 6 pacienți (0,5%) la care s-a administrat apalutamidă și 2 pacienți (0,2%) la care s-a administrat placebo au murit din cauza unei boli cardiace ischemice (vezi pct. 4.4).

În studiul SPARTAN, cu o expunere mediană de 32,9 luni pentru apalutamidă și 11,5 luni pentru placebo, tulburările ischemice cerebrovasculare au apărut la 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 1% dintre pacienții tratați cu placebo (vezi mai sus). În studiul TITAN, tulburările ischemice cerebrovasculare au apărut la un procent similar de pacienți din grupurile pe apalutamidă (1,5%) și placebo (1,5%). În ambele studii, SPARTAN și TITAN, 2 pacienți (0,2%) cărora li s-a administrat apalutamidă au decedat din cauza unei tulburări ischemice cerebrovasculare, în timp ce niciun pacient tratat cu placebo nu a decedat din cauza unei tulburări ischemice cerebrovasculare (vezi pct. 4.4).

Hipotiroidism

Hipotiroidismul a fost raportat la 8% dintre pacienții tratați cu apalutamidă și la 2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, pe baza evaluărilor valorilor hormonului tireostimulant (TSH) la interval de 4 luni. Nu au existat evenimente adverse de grad 3 sau 4. Hipotiroidismul a apărut la 30% dintre pacienții cărora li se administrase deja tratament de substituție a funcției tiroidiene în brațul de tratament cu apalutamidă și la 3% dintre pacienții incluși în brațul cu la administrare de placebo. În ceea ce privește pacienții cărora nu li s-a administrat tratament de substituție a funcției tiroidiene, hipotiroidismul a apărut la 7% dintre pacienții tratați cu apalutamidă și la 2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Atunci când este indicat din punct de vedere clinic, trebuie inițiat tratamentul de substituție a funcției tiroidiene sau trebuie ajustată doza (vezi pct. 4.5).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru supradozajul cu apalutamidă. În caz de supradozaj, administrarea Erleada trebuie oprită și se vor institui măsuri generale de susținere până la diminuarea sau rezolvarea toxicității clinice. Până în prezent nu au fost observate reacții adverse în caz de supradozaj, dar se anticipează că acestea ar fi similare celor enumerate la pct. 4.8.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie endocrină, antiandrogeni, cod ATC: L02BB05

Mecanism de acțiune

Apalutamida este un inhibitor selectiv al receptorilor androgenici (RA), administrat pe cale orală, care se atașează direct la domeniul RA de fixare a ligandului. Apalutamida previne translocarea nucleară a receptorilor androgenici, inhibă fixarea la ADN, împiedică transcripția mediată de RA și nu prezintă activitate agonistă pe receptorii androgenici. Tratamentul cu apalutamidă determină scăderea proliferării celulelor tumorale și amplifică apoptoza, ducând la o activitate antitumorală intensă. O treime din activitatea *in vitro* a apalutamidei a fost exercitată de un metabolit major al acesteia, N-desmetil apalutamida.

Reducerea antigenului specific prostatic (PSA)

Apalutamida administrată în doză de 240 mg pe zi în asociere cu ADT la pacienții cu mHSPC (în studiul TITAN) a redus PSA la niveluri nedetectabile ($<0,2$ ng/ml) în orice moment, la 68% dintre pacienți, comparativ cu 32% dintre pacienții care iau ADT în monoterapie. Timpul mediu până la PSA nedetectabil pentru pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă în asociere cu ADT a fost de 1,9 luni. Apalutamida în asociere cu ADT a condus la o reducere $\geq 50\%$ a PSA față de valoarea inițială, în orice moment, la 90% dintre pacienți, comparativ cu 55% dintre pacienții care iau ADT în monoterapie.

Apalutamida administrată în doză de 240 mg pe zi în asociere cu ADT la pacienții cu nmCRPC (în studiul SPARTAN) a redus PSA la niveluri nedetectabile ($<0,2$ ng/ml) în orice moment, la 38% dintre pacienți, comparativ cu niciun pacient (0%) care ia ADT în monoterapie. Timpul mediu până la PSA nedetectabil pentru pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă în asociere cu ADT a fost de 2,8 luni. Apalutamida în asociere cu ADT a condus la o reducere $\geq 50\%$ a PSA față de valoarea inițială, în orice moment, la 90% dintre pacienți, comparativ cu 2,2% dintre pacienții care iau ADT în monoterapie.

Electrofiziologia cardiacă

Efectul dozei de apalutamidă 240 mg administrată o dată pe zi asupra intervalului QTc a fost evaluat în cadrul unui studiu multicentric, în regim deschis, necontrolat, cu un singur braț de tratament, consacrat intervalului QT la 45 de pacienți cu CRPC. La starea de echilibru farmacocinetic, valoarea medie a modificării maxime a QTcF față de momentul inițial a fost de 12,4 ms (ÎI superior bidirecțional 90%: 16,0 ms). O analiză a intervalului QT din perspectiva expunerii a arătat o creștere a QTcF în funcție de concentrațiile plasmatice ale apalutamidei și metabolitului său activ.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța apalutamidei au fost stabilite în cadrul a două studii de fază 3, controlate cu placebo, Studiul ARN-509-003 (nmCRPC) și Studiul 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală (mHSPC)

TITAN a fost un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multinațional, multicentric, în cadrul căruia au fost randomizați 1 052 de pacienți cu mHSPC (1:1) pentru a li se administra fie apalutamidă orală în doză de 240 mg o dată pe zi (N = 525) fie placebo o dată pe zi (N = 527). Toți pacienții aveau cel puțin o metastază osoasă la scanarea specifică cu Technetium ^{99m}. Pacienții au fost excluși dacă locul metastazelor a fost limitat la ganglioni limfatici sau viscere (de exemplu, ficat sau plămân). Toți pacienții din studiul TITAN au fost tratați concomitent cu un analog GnRH sau fuseseră supuși anterior unei orhiectomii bilaterale. În jur de 11% dintre pacienți fuseseră tratați anterior cu docetaxel (maximum 6 cicluri, ultima doză cu ≤ 2 luni înainte de randomizare și au menținut răspunsul înainte de randomizare). Criteriile de excludere au inclus metastaze cerebrale cunoscute, tratament anterior cu antiandrogeni de următoarea generație (de exemplu, enzalutamidă), inhibitori de CYP17 (de exemplu, acetat de abirateronă), imunoterapie (de exemplu, sipuleucel-T), agenți radiofarmaceutici sau alte tratamente pentru cancerul de prostată sau antecedente de convulsii sau afecțiuni care pot predispuce la convulsii. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul Gleason la momentul diagnosticării, utilizarea anterioară de docetaxel și regiunea geografică. Au fost eligibili pentru acest studiu pacienții care aveau atât un volum înalt cât și unul redus de mHSPC. Boala de intensitate ridicată a fost definită având fie metastaze viscerele și cel puțin 1 leziune osoasă fie cel puțin 4 leziuni osoase, cu cel puțin 1 leziune osoasă în afara coloanei vertebrale sau a pelvisului. Boala de intensitate redusă a fost definită având prezența unei leziuni osoase care nu respectă definiția bolii de intensitate ridicată.

Următoarele caracteristici demografice ale pacienților și caracteristici ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între brațele de tratament. Valoarea mediană a vârstei a fost de 68 de ani (interval 43-94), iar 23% dintre subiecți aveau vârsta de 75 de ani sau peste. Distribuția rasială a fost 68% caucazieni, 22% asiatici și 2% subiecți de rasă neagră. Șaizeci și trei la sută (63%) dintre pacienți

aveau boală de intensitate ridicată, iar 37% boală de intensitate scăzută. Șaisprezece la sută (16%) dintre pacienți fuseseră supuși anterior unei intervenții chirurgicale, radioterapiei la nivelul prostatei sau ambelor. Majoritatea subiecților aveau un scor Gleason de 7 sau peste (92%). Șaizeci și opt la sută (68%) dintre subiecți fuseseră tratați anterior cu un antiandrogenic de generația întâi în condițiile unei boli nemetastatice. Deși criteriile de rezistență la castrare nu au fost determinate la momentul inițial, 94% dintre pacienți au demonstrat o scădere a antigenului specific de prostată (PSA) de la inițierea terapiei de deprivare androgenică (ADT) până la prima doză de apalutamidă sau placebo. Cu excepția unui pacient din grupul de tratament cu placebo, toți pacienții au avut un status de performanță ECOG (statusul de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie) de 0 sau 1 la înrolarea în studiu. Pentru pacienții care au întrerupt tratamentul de studiu (N = 271 pentru placebo și N = 170 pentru Erleada), cel mai frecvent motiv de întrerupere în ambele brațe a fost progresia bolii. Procentul de pacienți cărora li s-a administrat placebo și cărora li s-a administrat terapie anticancer ulterioară a fost mai mare (73%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat Erleada (54%).

Parametrii de măsurare majori ai rezultatelor legate de eficacitatea studiului au fost supraviețuirea globală (SG) și supraviețuirea fără progresia bolii evidențiată radiografic (SFPr). Rezultatele legate de eficacitatea studiului TITAN sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2 și Figurile 1 și 2.

Tabelul 2: Rezumatul rezultatelor legate de eficacitate – Populația de pacienți cu mHSPC în intenție de tratament (TITAN)

Criteriu final de evaluare	Erleada N=525	Placebo N=527
Supraviețuirea globală primară^a		
Decese (%)	83 (16%)	117 (22%)
Mediana, luni (Î 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,671 (0,507, 0,890)	
Valoarea p ^c	0,0053	
Supraviețuirea globală actualizată^d		
Decese (%)	170 (32%)	235 (45%)
Mediana, luni (Î 95%)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
Valoarea p ^{c,e}	<0,0001	
Supraviețuirea fără progresia bolii evidențiată radiografic		
Progresia bolii sau deces (%)	134 (26%)	231 (44%)
Mediana, luni (Î 95%)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,484 (0,391, 0,600)	
Valoarea p ^c	< 0,0001	

^a Pe baza analizei intermediare prespecificate cu o mediană a timpului de urmărire de 22 de luni.

^b Indicele de risc provine din modelul de riscuri proporționale stratificate. Indicele de risc < 1 favorizează tratamentul activ.

^c Valoarea p provine din testul log-rank stratificat pe baza scorului Gleason la momentul diagnosticului (≤ 7 față de > 7), a regiunii de proveniență (America de Nord/UE comparativ cu alte țări) și a utilizării anterioare de docetaxel (Da față de Nu).

^d Mediană a timpului de urmărire de 44 de luni

^e Această valoare p este nominală cu scopul de a indica forța statistică a analizei SG actualizate în loc de a fi utilizată pentru testarea statistică formală.

NE = Nu se poate estima

A fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și a SFPr la pacienții randomizați pentru a li se administra Erleada comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra placebo în cadrul analizei primare. O analiză a SG actualizate a fost efectuată în cadrul analizei finale a studiului, când au fost observate 405 decese, cu o mediană a urmăririi de 44 de luni. Rezultatele acestei analize actualizate au corespuns celor obținute în urma analizei intermediare prespecificate. Îmbunătățirea SG a fost demonstrată în ciuda faptului că 39% dintre pacienții din brațul placebo au trecut la tratamentul cu Erleada, cu o mediană a duratei de tratament cu Erleada de 15 luni.

O îmbunătățire constantă a SFPr a fost observată la nivelul subgrupurilor de pacienți, inclusiv în ceea ce privește boala de intensitate ridicată sau scăzută, stadiul metastazelor la momentul diagnosticării (M0 sau M1), utilizarea anterioară de docetaxel (da sau nu), vârstă (<65, ≥65 sau ≥75 de ani), valoarea PSA peste mediană la momentul inițial (da sau nu) și numărul de leziuni osoase (≤10 sau >10).

O îmbunătățire constantă a SG a fost observată la nivelul subgrupurilor de pacienți, inclusiv în ceea ce privește boala de intensitate ridicată sau scăzută, stadiul metastazelor la momentul diagnosticării (M0 sau M1) și scorul Gleason la momentul diagnosticării (≤7 față de >7).

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (SG) actualizate; populația de pacienți cu mHSPC în intenție de tratament (TITAN)

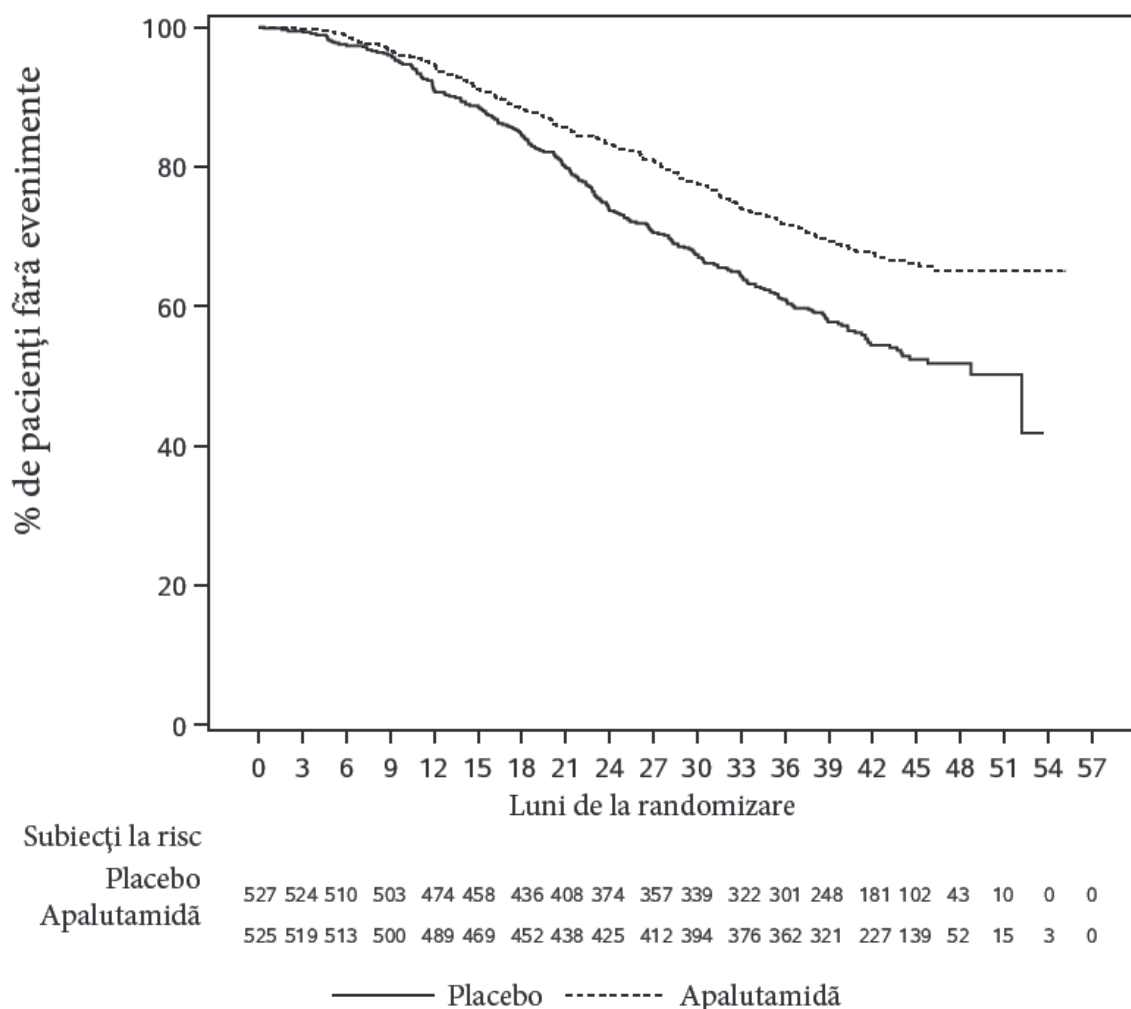
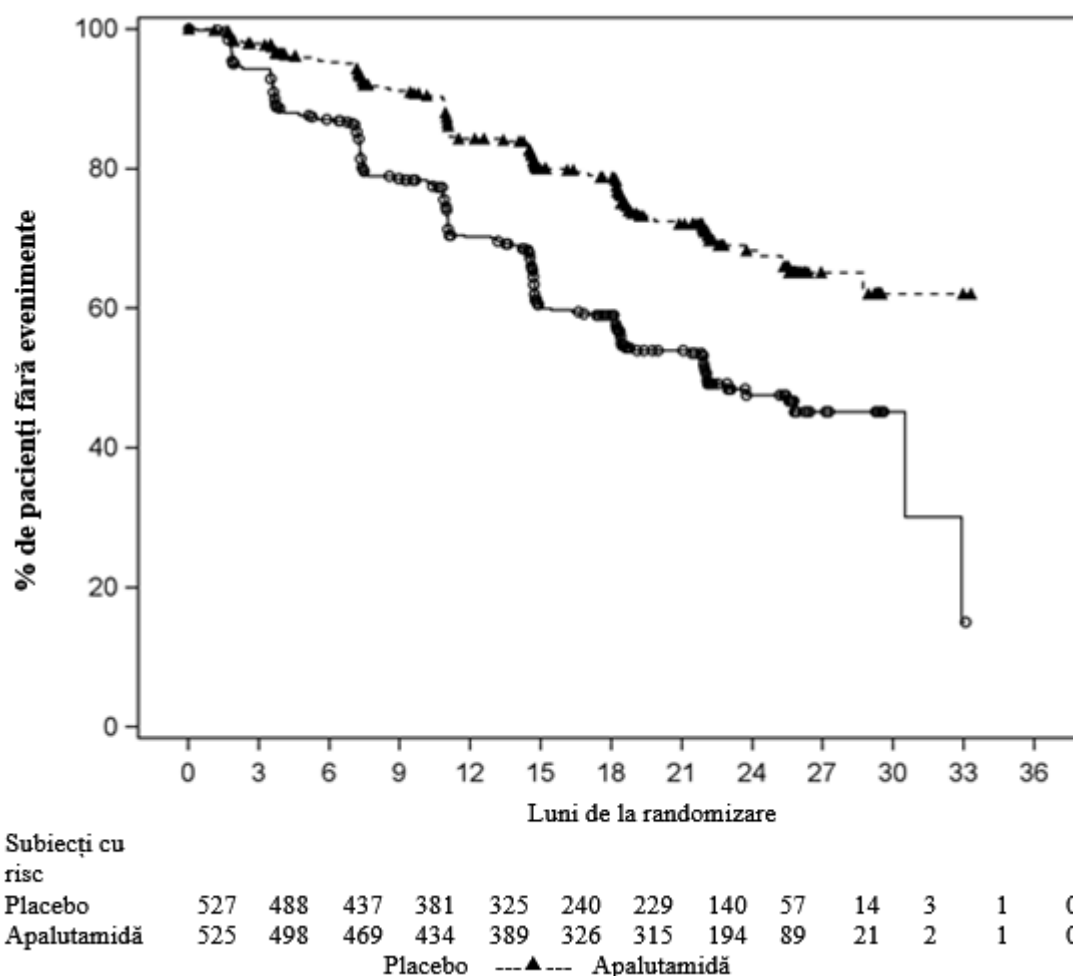


Figura 2: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii evidențiate radiografic (SFPr); populația de pacienți cu mHSPC în intenție de tratament (TITAN)



Tratamentul cu Erleada a întârziat semnificativ din punct de vedere statistic inițierea chimioterapiei citotoxice (indicele de risc = 0,391, $\hat{I}\hat{I}$ = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), conducând la o reducere cu 61% a riscului pentru subiecții din brațul de tratament comparativ cu brațul placebo.

SPARTAN: cancerul de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC)

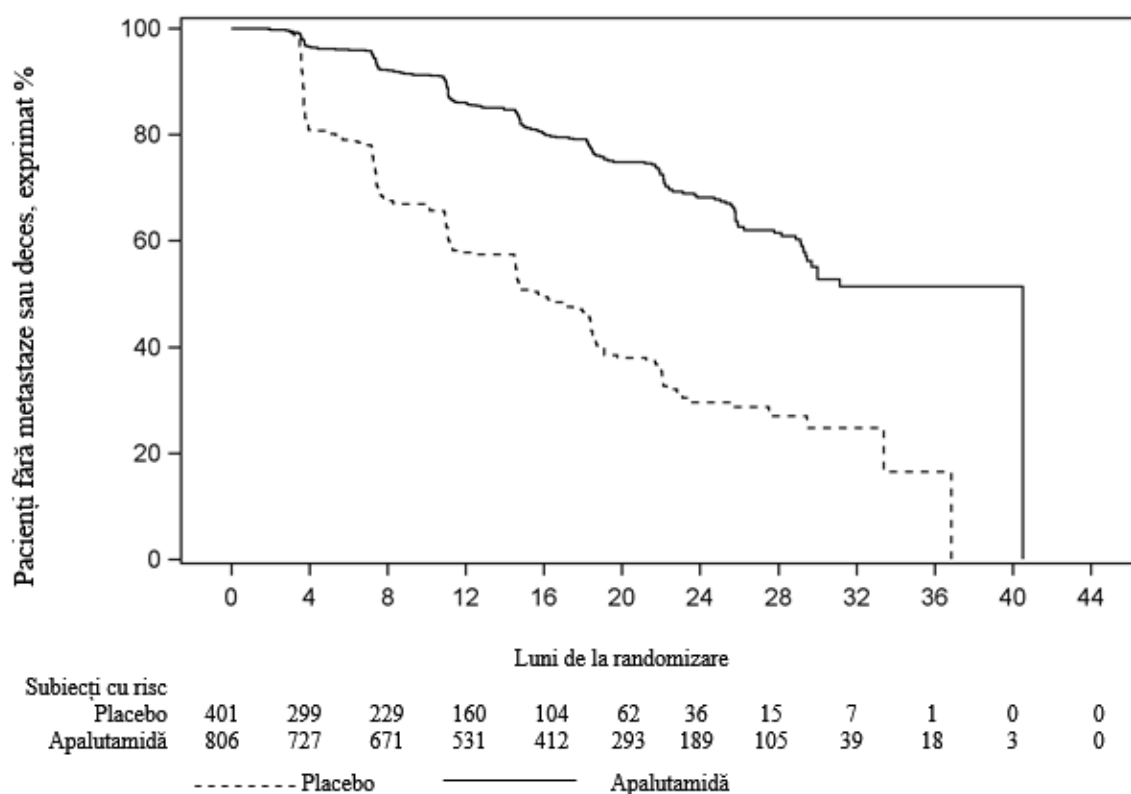
În cadrul unui studiu clinic multicentric, în regim dublu-orb (Studiul ARN-509-003), un număr total de 1207 de pacienți cu NM-CRPC au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie apalutamidă pe cale orală în doză de 240 mg o dată pe zi în asocieră cu o terapie de deprivare androgenică (ADT) (castrare medicală sau castrare chirurgicală anterioară), fie placebo cu ADT. Subiecții înrolați aveau un timp de dublare a antigenului specific prostatei (PSADT) ≤ 10 luni, fiind considerați ca având risc mare de boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată. Toți subiecții care nu au fost castrați chirurgical au utilizat ADT fără întrerupere pe întreaga durată a studiului. Rezultatele PSA au fost mascate și nu au fost utilizate pentru întreruperea tratamentului. Subiecții randomizați în oricare dintre brațele de tratament urmau să continue tratamentul până la progresia bolii, stabilită pe baza unui examen imagistic în regim orb efectuat la nivelul laboratorului central (BICR), inițierea unui tratament nou, toxicitate inacceptabilă sau retragere din tratament.

Următoarele caracteristici demografice ale pacienților și caracteristici ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între brațele de tratament. Valoarea mediană a vârstei a fost de 74 de ani (interval 48-97), iar 26% dintre subiecți aveau vârsta de 80 de ani sau peste. Distribuția rasială a fost 66% caucazieni, 5,6% subiecți de rasă neagră, 12% asiatici și 0,2% altele. 77% dintre pacienții din ambele grupe de tratament fuseseră supuși anterior unei intervenții chirurgicale sau radioterapiei la nivelul

prostatei. Majoritatea subiecților aveau un scor Gleason de 7 sau peste (81%). 15% dintre subiecți aveau ganglioni limfatici pelvieni cu dimensiuni < 2 cm la înrolarea în studiu. 73% dintre subiecți fuseseră tratați anterior cu un antiandrogenic de generația întâi; 69% dintre subiecți au fost tratați cu bicalutamidă și 10% cu flutamidă. Toți pacienții înrolați au fost confirmați cu boală non-metastatică stabilită pe baza unui examen imagistic în regim orb efectuat la nivelul unui laborator central (BICR) și au avut un status de performanță ECOG (statusul de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie) de 0 sau 1 la înrolarea în studiu.

Supraviețuirea în absența metastazelor (MFS) a fost criteriul final principal de evaluare, definit ca intervalul de timp de la randomizare până la momentul primei dovezi de metastază de țesut moale sau osoasă la distanță, confirmată prin BICR sau până la decesul din orice cauză, oricare dintre aceste evenimente survine mai întâi. Tratamentul cu Erleada a îmbunătățit semnificativ MFS. Erleada a scăzut riscul relativ de metastază la distanță sau deces cu 70%, comparativ cu placebo (indice de risc = 0,30; ÎI 95%: 0,24, 0,36; $p < 0,0001$). Valoarea mediană a MFS pentru Erleada a fost de 41 de luni, iar pentru placebo a fost de 16 luni (vezi figura 3). A fost observată o îmbunătățire constantă a MFS la tratamentul cu Erleada, în cazul tuturor subgrupurilor pre-specificate, inclusiv din perspectiva vârstei, rasei, regiunii geografice, statusului ganglionar, numărului de tratamente hormonale anterioare, valorilor inițiale ale PSA, timpului de dublare a PSA, statusului ECOG inițial și utilizării tratamentelor cu efect osteoprotector.

Figura 3: Curba Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența metastazelor (MFS) în Studiul ARN-509-003

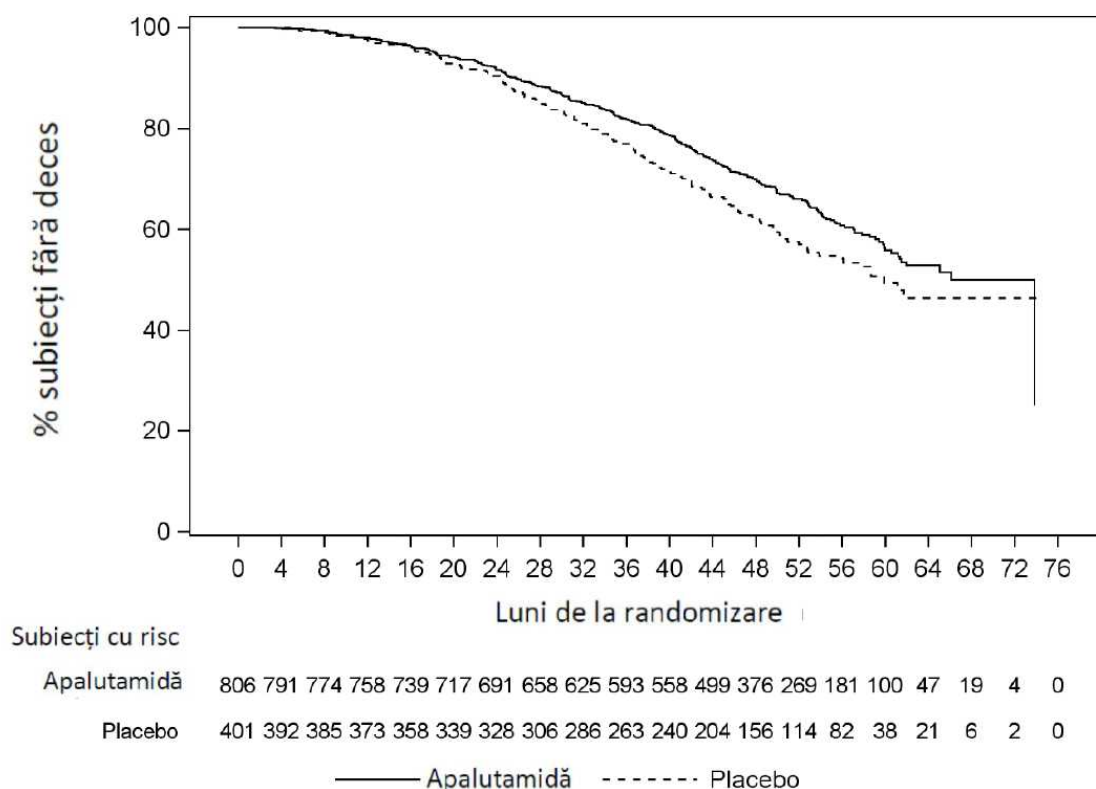


Luând în calcul toate datele, subiecții tratați cu Erleada și ADT au demonstrat o îmbunătățire semnificativă față de cei tratați numai cu ADT pentru următoarele criterii finale secundare de evaluare a intervalului de timp până la metastază (indice de risc = 0,28; ÎI 95%: 0,23, 0,34; $p < 0,0001$), a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) (indice de risc = 0,30; ÎI 95%: 0,25, 0,36; $p < 0,0001$); a intervalului de timp până la progresia simptomatică (indice de risc = 0,57; ÎI 95%: 0,44, 0,73; $p < 0,0001$); a tendinței de supraviețuire globală (SG) (indice de risc = 0,78; ÎI 95%: 0,64, 0,96; $p = 0,0161$) și a intervalului până la începerea chimioterapiei citotoxice (indice de risc = 0,63; ÎI 95%: 0,49, 0,81; $p = 0,0002$).

Intervalul de timp până la progresia simptomatică a fost definit ca intervalul de timp de la randomizare până la dezvoltarea unui eveniment legat de schelet, a durerii/simptomelor care necesită inițierea unei terapii sistemice noi împotriva cancerului sau a progresiei loco-regionale a tumorii, care necesită radioterapie/intervenție chirurgicală. Deși numărul total de evenimente a fost mic, diferența dintre cele două brațe de tratament a fost suficient de amplă încât să atingă pragul de semnificație statistică. Tratamentul cu Erleada a scăzut cu 43% riscul de progresie simptomatică în comparație cu placebo (indice de risc = 0,567; ÎI 95%: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). Valoarea mediană a intervalului de timp până la progresia simptomatică nu a fost atinsă în niciunul dintre grupele de tratament.

Cu un interval median de urmărire de 52,0 luni, rezultatele au indicat că tratamentul cu Erleada a scăzut în mod semnificativ riscul de deces cu 22% comparativ cu placebo (indice de risc = 0,784; ÎI 95%: 0,643, 0,956; p bidirecțional = 0,0161). Rata de SG mediană a fost de 73,9 luni pentru brațul Erleada și 59,9 luni pentru brațul placebo. Limita alfa prespecificată ($p \leq 0,046$) a fost depășită și a fost atinsă semnificația statistică. Această îmbunătățire a fost demonstrată chiar dacă 19% dintre pacienții din brațul placebo au primit Erleada ca terapie ulterioară.

Figura 4: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală (SG) în Studiul ARN-509-003 la analiza finală



Tratamentul cu Erleada a scăzut în mod semnificativ riscul de începere a chimioterapiei citotoxice, cu 37%, comparativ cu placebo (indice de risc = 0,629; ÎI 95%: 0,489, 0,808; $p = 0,0002$), demonstrând o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic pentru Erleada versus placebo. Intervalul median până la începerea chimioterapiei citotoxice nu a fost atins pentru niciunul dintre brațele de tratament.

SFP-2, definită ca intervalul de timp până la deces sau progresia bolii prin progresie a PSA, radiografică sau a simptomelor în timpul sau după prima terapie ulterioară a fost mai îndelungată pentru subiecții tratați cu Erleada, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Rezultatele au demonstrat o reducere cu 44% a riscului de PFS-2 cu Erleada versus placebo (indice de risc = 0,565, ÎI 95%: 0,471, 0,677; $p < 0,0001$).

Nu au fost observate efecte negative asupra calității vieții corelată cu starea de sănătate odată cu adăugarea Erleada la ADT și a fost observată o diferență mică, dar care nu a fost semnificativă din

punct de vedere clinic în ceea ce privește modificarea față de momentul inițial în favoarea Erleada din perspectiva modificării față de analiza inițială a Evaluării Funcționale a Terapiei Cancerului de Prostată (FACT-P) pentru scorul total și subscale.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Erleada la toate subgrupele populaționale de copii și adolescenți referitoare la cancerul de prostată în stare avansată. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma administrării repetate a dozelor o dată pe zi, expunerea la apalutamidă (C_{\max} și aria de sub curba concentrației plasmatice [ASC]) a crescut proporțional cu doza la nivelul întregului interval de doze, cuprins între 30 și 480 mg. În urma administrării dozei de 240 mg o dată pe zi, starea de echilibru farmacocinetic a apalutamidei a fost atinsă după 4 săptămâni, iar coeficientul mediu de acumulare a fost de aproximativ 5 ori mai mare, comparativ cu o doză unică. La starea de echilibru farmacocinetic, valorile medii (CV%) pentru C_{\max} și ASC ale apalutamidei au fost 6 $\mu\text{g/ml}$ (28%) și, respectiv, 100 $\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$ (32%). Fluctuațiile zilnice ale concentrațiilor plasmatice de apalutamidă au fost reduse, cu un raport mediu de 1,63 între valoarea maximă și valoarea minimă. O creștere a clearance-ului aparent (Cl/F) a fost observată în cazul administrării repetate a dozelor, probabil pe fondul inducerii proprii metabolizării a apalutamidei.

La starea de echilibru farmacocinetic, valorile medii (CV%) ale C_{\max} și ASC pentru metabolitul activ major, N-desmetil apalutamidă, au fost 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18%) și, respectiv, 124 $\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$ (19%). N-desmetil apalutamida se caracterizează printr-un profil uniform concentrație-timp la starea de echilibru farmacocinetic, cu un raport mediu între valoarea maximă și valoarea minimă de 1,27. Raportul mediu (CV%) ASC metabolit/medicament precursor pentru N-desmetil apalutamidă după administrarea de doze repetate a fost în jur de 1,3 (21%). Pe baza expunerii sistemice, a potenței relative și a proprietăților farmacocinetice, N-desmetil apalutamida a contribuit probabil la activitatea clinică a apalutamidei.

Absorbție

După administrarea orală, valoarea mediană a intervalului de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{\max}) a fost de 2 ore (interval: între 1 și 5 ore). Biodisponibilitatea orală absolută medie este de aproximativ 100%, indicând faptul că apalutamida este complet absorbită după administrarea pe cale orală.

Administrarea apalutamidei la subiecți sănătoși în condiții de repaus alimentar și în cazul unui prânz hiperlipidic nu a determinat nicio modificare relevantă din punct de vedere clinic a C_{\max} și a ASC. Valoarea mediană a intervalului de timp până la atingerea t_{\max} a fost prelungită cu circa 2 ore în cazul alimentelor (vezi pct. 4.2).

Apalutamida nu este ionizabilă în condiții relevante de pH fiziologic, prin urmare nu se anticipează că medicamentele antiacide (de exemplu inhibitorii pompei de protoni, antagoniștii receptorului H_2 , antiacidele) influențează solubilitatea și biodisponibilitatea apalutamidei.

In vitro, apalutamida și metabolitul său, N-desmetil, sunt substraturi pentru P-gp. Deoarece apalutamida este complet absorbită după administrarea orală, P-gp nu îi limitează absorbția și, prin urmare, nu se anticipează că inhibarea sau inducerea P-gp influențează biodisponibilitatea apalutamidei.

Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție a apalutamidei la starea de echilibru farmacocinetic este de circa 276 l. Volumul de distribuție a apalutamidei este mai mare decât volumul apei totale din organism, ceea ce indică o distribuție extravasculară extinsă.

Apalutamida și N-desmetil apalutamida se fixează în proporție de 96% și, respectiv, 95% de proteinele plasmatică și se atașează, în principal, de albumina serică, fără a depinde de concentrație.

Metabolizare

După administrarea orală de doze unice de ^{14}C -apalutamidă 240 mg marcată radioactiv, apalutamida, metabolitul său activ N-desmetil apalutamidă și un metabolit inactiv al acidului carboxilic au acoperit cea mai mare parte din radioactivitatea ^{14}C din plasmă, reprezentând 45%, 44% și, respectiv, 3% din totalul ^{14}C -ASC.

Metabolizarea este principala cale de eliminare a apalutamidei. Aceasta este metabolizată în principal de CYP2C8 și CYP3A4, formând N-desmetil apalutamida. Apalutamida și N-desmetil apalutamida sunt mai departe metabolizate pentru a forma metabolitul inactiv acid carboxilic prin carboxilesterază. Contribuția CYP2C8 și a CYP3A4 la metabolizarea apalutamidei este estimată la 58% și 13% după administrarea unei doze unice, însă se anticipează că nivelul contribuției se modifică la starea de echilibru farmacocinetic din cauza inducerii CYP3A4 de către apalutamidă după administrarea repetată a dozei.

Eliminare

Apalutamida se elimină în principal prin urină, în special sub formă de metaboliți. După administrarea orală a unei doze unice de apalutamidă marcată radioactiv, 89% din radioactivitate a fost restabilită până în ziua 70 după administrarea dozei: 65% s-a regăsit în urină (1,2% din doză sub formă de apalutamidă nemodificată și 2,7% sub formă de N-desmetil apalutamidă) iar 24% s-a regăsit în materiile fecale (1,5% din doză sub formă de apalutamidă nemodificată și 2% sub formă de N-desmetil apalutamidă).

Clearance-ul oral aparent (Cl/F) al apalutamidei este de 1,3 l/oră după dozele unice și crește la 2,0 l/oră la starea de echilibru farmacocinetic după administrarea dozei unice zilnic. Timpul de înjumătățire mediu efectiv pentru apalutamidă la pacienți este de circa 3 zile la starea de echilibru farmacocinetic.

Datele obținute *in vitro* arată că apalutamida și metabolitul său, N-desmetil, nu sunt substraturi pentru BCRP, OATP1B1 sau OATP1B3.

Grupe speciale de pacienți

Efectele produse de insuficiența renală, insuficiența hepatică, vârsta, rasa sau alți factori extrinseci asupra farmacocineticii apalutamidei sunt prezentați pe scurt mai jos.

Insuficiență renală

În cazul apalutamidei nu a fost efectuat un studiu consacrat insuficienței renale. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale utilizând date din studiile clinice realizate la subiecți cu cancer de prostată rezistent la castrare (CRPC) și subiecți sănătoși, nu s-a observat nicio diferență semnificativă din perspectiva expunerii sistemice la apalutamidă la subiecții cu insuficiență renală preexistentă ușoară până la moderată (rata filtrării glomerulare estimate [RFG_e] între 30 și 89 ml/min/1,73 m²; N=585) comparativ cu subiecții cu o funcție renală normală la momentul inițial (RFG_e ≥ 90 ml/min/1,73 m²; N=372). Efectul potențial al insuficienței renale severe sau al bolii renale în stadiu terminal (RFG_e ≤ 29 ml/min/1,73 m²) nu a fost stabilit din cauza datelor insuficiente.

Insuficiență hepatică

Un studiu consacrat insuficienței hepatice a comparat expunerea sistemică la apalutamidă și N-desmetil apalutamidă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară la momentul inițial (N=8, Child-Pugh Clasa A, scor mediu = 5,3) sau cu insuficiență hepatică moderată (N=8, Child-Pugh Clasa B, scor mediu = 7,6) *versus* subiecții sănătoși din lotul martor, cu funcție hepatică normală (N=8). După administrarea orală a unei doze unice de apalutamidă 240 mg, raportul mediei geometrice (RMG) pentru ASC și C_{max} pentru apalutamidă la pacienții cu insuficiență ușoară a fost de 95% și, respectiv, 102%, iar RMG pentru ASC și C_{max} pentru apalutamidă la pacienții cu insuficiență moderată a fost de 113% și, respectiv, 104% comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control. Nu sunt disponibile date clinice și farmacocinetice pentru apalutamidă pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh Clasa C).

Etnia și rasa

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu au existat diferențe clinic relevante între farmacocinetica apalutamidei la populația albă (caucaziană sau hispanică sau latino-americană; N=761), de rasă neagră (de origine africană sau afro-americană; N=71), asiatică (în afară de japonezi; N=58) și japoneză (N=58).

Vârstă

Analizele farmacocinetice populaționale au arătat că vârsta (interval între 18 și 94 de ani) nu are nicio influență clinic relevantă asupra farmacocineticii apalutamidei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o baterie standard de teste *in vitro* și *in vivo* s-a stabilit că apalutamida nu prezintă genotoxicitate. Într-un studiu de 6 luni la șoareci masculi transgenici (Tg.rasH2), nu a fost demonstrată carcinogeneza prin administrarea apalutamidei în doze de până la 30 mg/kg pe zi, adică de 1,2 și 0,5 ori pentru apalutamidă și respectiv N-desmetil apalutamidă, expunerea clinică (ASC) la doza clinică recomandată de 240 mg/zi.

Într-un studiu de carcinogenitate de 2 ani la șobolani masculi Sprague Dawley, apalutamida a fost administrată prin gavaj oral în doze de 5, 15 și 50 mg/kg/zi (adică de 0,2, 0,7 și 2,5 ori expunerea clinică ASC la pacienți (expunerea umană la doza recomandată de 240 mg), respectiv). Au fost observate descoperiri neoplazice, inclusiv o incidență crescută a adenomului cu celule Leydig testiculare și a carcinomului la doze mai mari sau egale cu 5 mg/kg/zi, adenocarcinom și fibroadenom mamar la 15 mg/kg/zi sau 50 mg/kg/zi și adenom cu celule foliculare tiroidiene la 50 mg/kg/zi. Aceste rezultate au fost considerate specifice pentru șobolan și, prin urmare, au o relevanță limitată pentru om.

Concluziile studiilor privind toxicologia dozelor administrate repetat, care au corespuns cu activitatea farmacologică a apalutamidei au arătat că fertilitatea masculină este probabil influențată de tratamentul cu apalutamidă. În studiile privind toxicitatea în cazul dozelor administrate repetat la șobolani și câini masculi, au fost observate atrofie, aspermie/hipospermie, involuție și/sau hiperplazie sau hipertrofie la nivelul aparatului reproducător, la doze care sunt concordante cu expunerile aproximativ egale cu expunerea la om din perspectiva ASC.

În cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolanii masculi, s-au observat scăderea concentrației spermei și a motilității, a ratelor de copulație și fertilitate (la împerecherea cu femele netratate), precum și scăderea greutateii glandelor sexuale secundare și a epididimului după 4 săptămâni de administrare de doze concordante cu expunerile aproximativ egale cu expunerea la om din perspectiva ASC. Efectele asupra șobolanilor masculi au fost reversibile după 8 săptămâni de la ultima administrare a apalutamidei.

Într-un studiu preliminar privind toxicitatea asupra dezvoltării embriofetale la șobolani, apalutamida a prezentat toxicitate asupra dezvoltării atunci când a fost administrată oral în doze de 25, 50 sau 100 mg /kg/zi pe parcursul perioadei de organogeneză (zilele gestaționale 6-20). Aceste doze au dus la expuneri sistemice de aproximativ 2, 4 și respectiv 6 ori expunerea clinică la om în cazul administrării dozei de 240 mg/zi, pe baza ASC. Rezultatele au inclus femele care nu mai erau gestante la administrarea dozei de 100 mg/kg/zi și letalitate embriofetală (resorbții) la doze ≥ 50 mg/kg/zi, distanță anogenitală fetală scăzută și o glandă pituitară deformată (formă mai rotunjită) la doze ≥ 25 mg/kg/zi. Variații la nivelul scheletului (falange neosificate, coaste scurte toraco-lombare supranumerare și/sau anomalii ale hioidului) au fost, de asemenea, observate la doze ≥ 25 mg kg/zi, fără a avea un efect asupra greutății fetale medii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Acetat succinat de hipromeloză
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină (silicifiată)

Film

Monocaprilocatrat de glicerol
Oxid negru de fer (E172)
Poli (alcool vinilic)
Talc
Dioxid de titan (E171)
Copolimer grefat de macrogol și alcool polivinilic

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare în ceea ce privește temperatura.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb, din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere din polipropilenă (PP) securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 30 de comprimate filmate și în total 2 g de desicant silicagel.

Blistere cu peliculă transparentă din PVC-PCTFE cu folie din aluminiu perforabilă sigilată într-un ambalaj de tip portofel securizat pentru copii.

- Fiecare ambalaj cu tratament pentru 28 de zile conține 28 comprimate filmate, în 2 ambalaje de tip portofel, a câte 14 comprimate filmate fiecare.

- Fiecare ambalaj cu tratament pentru 30 de zile conține 30 comprimate filmate, în 3 ambalaje de tip portofel, a câte 10 comprimate filmate fiecare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2019
Data ultimei reînnoiri: 22 septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 60 mg (FLACON)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Erleada 60 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatul întreg.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se înghiți sau arunca desicantul.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1342/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Erleada 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON 60 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Erleada 60 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține apalutamidă 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

120 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatul întreg.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1342/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 60 mg (tratament pentru 28 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Erleada 60 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

112 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatul întreg.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1342/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Erleada 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 60 mg (tratament pentru 30 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Erleada 60 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatul întreg.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1342/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Erleada 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
AMBALAJ EXTERIOR DE TIP PORTOFEL 60 mg (tratament pentru 28 de zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 60 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate în fiecare ambalaj de tip portofel

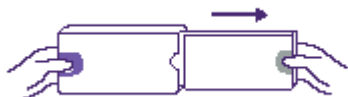
5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatul întreg.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

(1) Apăsați și țineți apăsat.



(2) Trageți în afară



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1342/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Erleada 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
AMBALAJ EXTERIOR DE TIP PORTOFEL 60 mg (tratament pentru 30 de zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 60 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

24 comprimate filmate în fiecare ambalaj de tip portofel

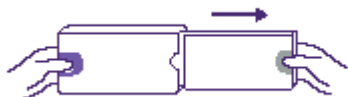
5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatul întreg.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

(1) Apăsați și țineți apăsat.



(2) Trageți în afară



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1342/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Erleada 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

AMBALAJ INTERIOR DE TIP PORTOFEL 60 mg (tratament pentru 28 de zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 60 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTELE

Pliși pentru a închide.



Depliși pentru a deschide.



Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

AMBALAJ INTERIOR DE TIP PORTOFEL 60 mg (tratament pentru 30 de zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 60 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTELE

Pliăți pentru a închide.



Depliați pentru a deschide.



Completați zilele săptămânii

Data începerii:

Ziua

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER 60 mg (12 comprimate) (blister sigilat în ambalajul interior de tip portofel)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 60 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTELE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER 60 mg (16 comprimate) (blister sigilat în ambalajul interior de tip portofel)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 60 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTELE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 240 mg (FLACON)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Erleada 240 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 240 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Un comprimat pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se înghiți sau arunca desicantul.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1342/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Erleada 240 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON 240 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Erleada 240 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține apalutamidă 240 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Un comprimat pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1342/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 240 mg (tratament pentru 28 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Erleada 240 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 240 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Un comprimat pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1342/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Erleada 240 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 240 mg (tratament pentru 30 de zile)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Erleada 240 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 240 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Un comprimat pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1342/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Erleada 240 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
AMBALAJ EXTERIOR DE TIP PORTOFEL 240 mg (tratament pentru 28 de zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 240 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 240 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

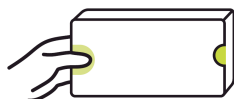
4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate în fiecare ambalaj de tip portofel

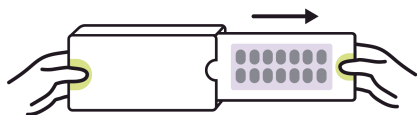
5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Un comprimat pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

(1) Apăsați și țineți apăsat.



(2) Trageți în afară



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1342/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Erleada 240 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
AMBALAJ EXTERIOR DE TIP PORTOFEL 240 mg (tratament pentru 30 de zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 240 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 240 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate în fiecare ambalaj de tip portofel

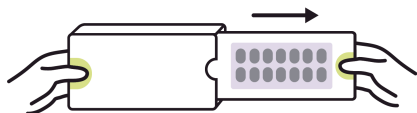
5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Un comprimat pe zi.
A se înghiți comprimatul întreg.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

(1) Apăsați și țineți apăsat.



(2) Trageți în afară



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1342/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Erleada 240 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

AMBALAJ INTERIOR DE TIP PORTOFEL 240 mg (tratament pentru 28 de zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 240 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

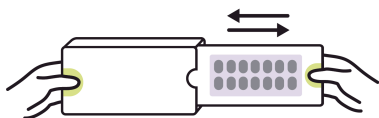
3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTELE



Data de începere: ____ / ____ / ____

Un comprimat pe zi

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

AMBALAJ INTERIOR DE TIP PORTOFEL 240 mg (tratament pentru 30 de zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 240 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

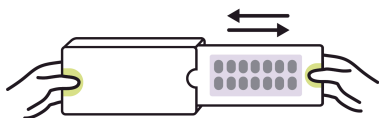
3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTELE



Data de începere: ____ / ____ / ____

Un comprimat pe zi

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER 240 mg (14 comprimate) (blister sigilat în ambalajul interior de tip portofel)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 240 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTELE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER 240 mg (10 comprimate) (blister sigilat în ambalajul interior de tip portofel)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erleada 240 mg comprimate filmate
apalutamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTELE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Erleada 60 mg comprimate filmate apalutamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Erleada și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Erleada
3. Cum să utilizați Erleada
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Erleada
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Erleada și pentru ce se utilizează

Ce este Erleada

Erleada este un medicament pentru cancer care conține substanța activă numită apalutamidă.

Pentru ce se utilizează Erleada

Este utilizat în tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată care:

- a metastazat în alte părți ale organismului și încă răspunde la tratamente medicale sau chirurgicale care scad nivelul de testosteron (se mai numește și cancer de prostată sensibil la terapia hormonală).
- nu a metastazat în alte părți ale organismului și nu mai răspunde la tratamentul medical sau chirurgical care scade valoarea din sânge a testosteronului (se mai numește și cancer de prostată rezistent la castrare).

Cum acționează Erleada

Erleada acționează prin blocarea activității hormonilor numiți androgeni (precum testosteronul). Androgenii pot fi cauza dezvoltării cancerului. Prin blocarea efectului androgenilor, apalutamida oprește creșterea și multiplicarea celulelor cancerului de prostată.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Erleada

Nu luați Erleada

- dacă sunteți alergic la apalutamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (pentru mai multe informații vezi pct. de mai jos despre sarcină și contracepție).

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luați acest medicament. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua acest medicament dacă:

- ați avut vreodată crize sau convulsii
- luați orice medicamente pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge (cum sunt warfarină, acenocumarol)
- aveți orice tip de afecțiuni ale inimii sau ale vaselor de sânge, inclusiv probleme de ritm al inimii (aritmie)
- ați avut vreodată o erupție extinsă pe piele, temperatură mare a corpului și ganglioni limfatici măriți (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice sau sindrom DRESS) sau o erupție pe piele severă sau descumare a pielii, vezicule și/sau ulcerații la nivelul gurii (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică sau SJS/NET) după ce ați luat Erleada sau alte medicamente înrudite.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

Căderi și fracturi osoase

Au fost observate căderi la pacienții care iau Erleada. Fiți extrem de atent pentru a reduce riscul de cădere. Au fost observate fracturi osoase la pacienții care iau acest medicament.

Afecțiuni cardiace, accident vascular cerebral sau accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu

La unele persoane, în timpul tratamentului cu Erleada, a apărut blocarea arterelor inimii sau ale oricărei părți din creier care poate conduce la deces.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista semnele și simptomele de probleme la nivelul inimii sau creierului pe durata tratamentului cu acest medicament.

Sunați medicul sau prezentați-vă imediat la cea mai apropiată secție de urgență dacă aveți:

- dureri în piept sau disconfort în stare de repaus sau în timpul unei activități sau
- dificultăți de respirație sau
- o slăbiciune musculară/paralizie în orice parte a corpului sau
- dificultăți de vorbire.

Dacă luați orice medicamente, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul pentru a vedea dacă acestea se asociază cu vreun risc de convulsii, sângerare sau afecțiune cardiacă.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) sau sindromul Stevens-Johnson (SSJ)/necroliza epidermică toxică (NET) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Erleada. DRESS poate apărea ca o erupție extinsă pe piele, temperatură mare a corpului și ganglioni limfatici măriți. SSJ/NET pot apărea inițial ca niște pete roșii sub formă de țintă sau pete circulare, adesea cu vezicule situate central, la nivelul trunchiului. De asemenea, pot apărea ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor (ochi roșii și umflați). Aceste erupții cutanate grave sunt adesea precedate de febră și/sau simptome asemănătoare gripei. Erupțiile pe piele pot evolua până la descumarea extinsă a pielii și apariția de complicații care pun viața în pericol sau pot fi letale.

Dacă apare o erupție gravă pe piele sau un alt simptom la nivelul pielii, întrerupeți administrarea acestui medicament și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament. Pentru mai multe informații, consultați secțiunea superioară a punctului 4 "Reacții adverse grave".

Boală pulmonară interstițială

Au fost observate cazuri de boală pulmonară interstițială (inflamație non-infecțioasă la nivelul plămânilor, care poate cauza leziuni permanente) la pacienții tratați cu Erleada, inclusiv cazuri letale. Simptomele bolii pulmonare interstițiale sunt tusea și dificultatea la respirație, uneori poate apărea și febră, care nu sunt cauzate de activitate fizică. Solicitați imediat asistență medicală, dacă aveți simptome care indică că ați putea avea boală pulmonară interstițială.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Dacă un copil sau un adolescent ia acest medicament accidental:

- mergeți imediat la spital
- luați acest prospect cu dumneavoastră pentru a îl arăta medicului specializat în urgențe medicale.

Erleada împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece Erleada poate influența modul în care acționează alte medicamente. În plus, alte medicamente pot influența modul de acțiune a Erleada.

Îndeosebi, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care:

- scad concentrațiile mari de grăsimi din organism (ca de exemplu, gemfibrozil)
- tratează infecțiile bacteriene (ca de exemplu, moxifloxacină, claritromicină)
- tratează infecțiile fungice (ca de exemplu, itraconazol, ketoconazol)
- tratează infecția HIV (ca de exemplu, ritonavir, efavirenz, darunavir)
- tratează anxietatea (ca de exemplu, midazolam, diazepam)
- tratează epilepsia (ca de exemplu, fenitoină, acid valproic)
- tratează boala de reflux gastroesofagian (afecțiuni în care există o cantitate prea mare de acid în stomac) (ca de exemplu, omeprazol)
- previn formarea cheagurilor de sânge (ca de exemplu, warfarină, clopidogrel, etexilat de dabigatran)
- tratează rinita alergică și alergiile (ca de exemplu, fexofenadină)
- scad valorile colesterolului (ca de exemplu, statinele, precum rosuvastatină, simvastatină)
- tratează afecțiunile inimii sau scad tensiunea arterială (ca de exemplu, digoxină, felodipină)
- tratează probleme de ritm al inimii (ca de exemplu, chinidină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- tratează bolile tiroidiene (ca de exemplu, levotiroxină)
- tratează guta (ca de exemplu, colchicină)
- reduc valorile glicemiei (ca de exemplu, repaglinidă)
- tratează cancerul (ca de exemplu, lapatinib, metotrexat)
- tratează dependența de opioide sau durerea (ca de exemplu, metadonă)
- tratează bolile mintale grave (ca de exemplu, haloperidol)

Trebuie să faceți o listă cu denumirea medicamentelor pe care le luați și să o arătați medicului dumneavoastră sau farmacistului atunci când începeți să luați un medicament nou. Dacă medicul dumneavoastră dorește să vă prescrie un medicament nou, spuneți-i că luați Erleada. Doza de Erleada sau doza oricăror alte medicamente pe care le luați pot necesita modificări.

Informații pentru bărbați și femei privind sarcina și contracepția

Informații pentru femei

- Erleada nu trebuie luat de femeile gravide, care pot să rămână gravide sau care alăptează. Acest medicament poate dăuna copilului nenăscut.

Informații pentru bărbați - respectați aceste instrucțiuni pe durata tratamentului și timp de 3 luni după oprirea tratamentului

- Dacă aveți contact sexual cu o femeie gravidă - utilizați prezervativul pentru a proteja copilul nenăscut.
- Dacă aveți contact sexual cu o femeie care poate să rămână gravidă - utilizați prezervativul și o altă metodă contraceptivă foarte eficientă.

Utilizați metodele de contracepție pe durata tratamentului și timp de 3 luni după oprirea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice întrebări referitoare la contracepție.

Acest medicament poate reduce fertilitatea la bărbați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Erleada să influențeze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi orice unelte sau utilaje.

Reacțiile adverse la acest medicament includ convulsiile. Dacă prezentați un risc crescut de convulsii (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”), discutați cu medicul dumneavoastră.

Erleada conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pentru fiecare doză de 240 mg (4 comprimate), adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Erleada

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie și alte medicamente în timp ce luați Erleada.

Cât trebuie să luați

Doza recomandată din acest medicament este de 240 mg (patru comprimate de 60 mg) administrate o dată pe zi.

Utilizarea Erleada

- Luați acest medicament pe cale orală.
- Puteți lua acest medicament cu alimente sau între mese.
- Înghițiți fiecare comprimat întreg pentru a vă asigura că ați luat întreaga doză. Nu zdrobiți sau divizați comprimatele.

Dacă nu puteți înghiți comprimatul întreg

- Dacă nu puteți înghiți acest medicament întreg, puteți:
 - **Să îl amestecați cu una dintre următoarele băuturi necarbogazoase sau alimente cu consistență moale: suc de portocale, ceai verde, piure de mere, iaurt de băut sau o cantitate suplimentară de apă, după cum urmează:**
 - Puneți întreaga doză prescrisă de Erleada într-o cană. Nu zdrobiți sau divizați comprimatul.
 - Adăugați aproximativ 20 ml (4 lingurițe) de apă necarbogazoasă pentru a vă asigura că apa acoperă complet comprimatul.
 - Așteptați 2 minute până când comprimatul se divizează în bucăți mai mici și se dispersează, apoi amestecați.
 - Adăugați 30 ml (6 lingurițe sau 2 linguri) din una dintre următoarele băuturi necarbogazoase sau alimente cu consistență moale: suc de portocale, ceai verde, piure de mere, iaurt de băut sau o cantitate suplimentară de apă și amestecați.
 - Înghițiți amestecul imediat.

- Clătiți cana cu o cantitate suficientă de apă pentru a vă asigura că luați întreaga doză și beți această apă imediat.
- Nu păstrați amestecul de medicament/aliment pentru a-l utiliza ulterior.
- **Sondă de alimentație:** Acest medicament poate fi administrat și prin intermediul anumitor sonde de alimentație. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru instrucțiuni specifice privind modul corect de administrare a comprimatului prin intermediul sondei de alimentație.

Dacă luați mai mult Erleada decât trebuie

Dacă luați mai mult decât trebuie, opriți tratamentul cu acest medicament și contactați medicul. Este posibil să aveți un risc crescut de reacții adverse.

Dacă uitați să luați Erleada

- Dacă uitați să luați acest medicament, luați doza obișnuită cât se poate de repede după ce v-ați amintit în aceeași zi.
- Dacă uitați să luați acest medicament toată ziua, luați doza obișnuită în ziua următoare.
- Dacă uitați să luați acest medicament timp de mai multe zile, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Erleada

Nu opriți utilizarea acestui medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Opriți administrarea Erleada și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- erupție extinsă pe piele, temperatură mare a corpului și ganglioni limfatici măriți (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice sau sindrom DRESS)
- pete roșiatice plane pe corp, asemănătoare unei ținte sau circulare, adesea cu vezicule centrale, descumare a pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică).

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave - este posibil ca medicul dumneavoastră să oprească tratamentul:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- căderi sau fracturi (oase rupte). Medicul dumneavoastră vă poate monitoriza mai îndeaproape dacă aveți risc de fracturi.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- boală cardiacă, accident vascular cerebral sau atac vascular cerebral parțial. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista semnele și simptomele de probleme la nivelul inimii sau creierului pe durata tratamentului. Sunați medicul sau prezentați-vă imediat la cea mai apropiată secție de urgență dacă aveți dureri în piept sau disconfort în stare de repaus sau în timpul unei activități sau dificultăți de respirație sau dacă simțiți o slăbiciune musculară/paralizie în orice parte a corpului sau dacă aveți dificultăți de vorbire în timpul tratamentului cu Erleada.

Mai puțin frecvente: pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane

- criză sau convulsii. Medicul dumneavoastră va opri tratamentul cu acest medicament dacă aveți o convulsie în timpul tratamentului.
- sindromul picioarelor neliniștite (nevoia de a mișca picioarele, pentru a opri senzațiile neobișnuite sau dureroase, care apar preponderent noaptea).

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

- tuse și dificultăți la respirație, posibil însoțite de febră, care nu sunt provocate de activitatea fizică (inflamație în plămâni, cunoscută sub numele de boală pulmonară interstițială)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Reacțiile adverse includ

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- oboseală foarte mare
- dureri articulare
- erupții trecătoare pe piele
- scădere a pozei de mâncare
- tensiune arterială mare
- bufeuri
- diaree
- fracturi osoase
- căderi
- scădere în greutate

Frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane):

- spasme musculare
- mâncărime
- căderea părului
- modificarea gustului
- valori crescute ale colesterolului în sânge, evidențiate la analizele de sânge
- valori crescute ale unui tip de grăsimi numit trigliceride în sânge, evidențiate la analizele de sânge
- boală a inimii
- accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu cauzat de fluxul scăzut de sânge către o parte a creierului
- tiroidă mai puțin activă, care vă poate face să vă simțiți mai obosit și să vă mobilizați mai greu dimineața; iar testele de sânge pot să arate de asemenea că tiroida este mai puțin activă

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- convulsii/crize

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- valori anormale ale activității inimii observate la EKG (electrocardiogramă)
- erupție extinsă pe piele, temperatură mare a corpului și ganglioni limfatici măriți (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice sau sindrom DRESS)
- pete roșiatice plate la nivelul trunchiului, în formă de țintă sau circulare, adesea cu vezicule în centru, exfoliere a pielii, ulcerări la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor, care pot fi precedate de febră și de simptome asemănătoare gripei. Aceste erupții grave pe piele pot pune viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică)
- erupție pe piele sau pe mucoase (erupție lichenoidă).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Erleada

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj (folii de tip blister, ambalaj interior de tip portofel, flacon și cutie) după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare în ceea ce privește temperatura.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Erleada

- Substanța activă este apalutamidă. Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 60 mg.
- Celelalte componente ale nucleului comprimatului sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, acetat succinat de hipromeloză, stearat de magneziu, celuloză microcristalină și celuloză microcristalină silicifiată. Filmul conține oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), macrogol, polivinil alcool (parțial hidrolizat), talc și dioxid de titan (E171) (vezi pct. 2 „Erleada conține sodiu”).

Cum arată Erleada și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Erleada sunt de culoare ușor gălbuie până la gri verzuie, alungite (17 mm lungime x 9 mm lățime), marcate cu „AR 60” pe una dintre fețe.

Comprimatele sunt disponibile fie în flacon, fie într-un ambalaj de tip portofel. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Flacon

Comprimatele sunt furnizate într-un flacon de plastic cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 120 de comprimate filmate și în total 6 g de desicant. Fiecare cutie conține un flacon. A se păstra în ambalajul original. Nu înghițiți sau nu aruncați desicantul.

Cutia cu tratament pentru 28 de zile

Fiecare cutie cu tratament pentru 28 de zile conține 112 comprimate filmate, în 4 ambalaje de tip portofel, a câte 28 de comprimate filmate fiecare.

Cutia cu tratament pentru 30 de zile

Fiecare cutie cu tratament pentru 30 de zile conține 120 comprimate filmate, în 5 ambalaje de tip portofel, a câte 24 de comprimate filmate fiecare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Loc. Borgo S. Michele
04100 Latina
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tel: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: ++357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Pentru a obține cel mai actualizat prospect, scanați codul QR aici sau pe cutie. Aceleași informații sunt disponibile și pe următorul URL: <https://epi.jnj>.



Prospect: Informații pentru utilizator

Erleada 240 mg comprimate filmate apalutamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Erleada și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Erleada
3. Cum să utilizați Erleada
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Erleada
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Erleada și pentru ce se utilizează

Ce este Erleada

Erleada este un medicament pentru cancer care conține substanța activă numită apalutamidă.

Pentru ce se utilizează Erleada

Este utilizat în tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată care:

- a metastazat în alte părți ale organismului și încă răspunde la tratamente medicale sau chirurgicale care scad nivelul de testosteron (se mai numește și cancer de prostată sensibil la terapia hormonală).
- nu a metastazat în alte părți ale organismului și nu mai răspunde la tratamentul medical sau chirurgical care scade valoarea din sânge a testosteronului (se mai numește și cancer de prostată rezistent la castrare).

Cum acționează Erleada

Erleada acționează prin blocarea activității hormonilor numiți androgeni (precum testosteronul). Androgenii pot fi cauza dezvoltării cancerului. Prin blocarea efectului androgenilor, apalutamida oprește creșterea și multiplicarea celulelor cancerului de prostată.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Erleada

Nu luați Erleada

- dacă sunteți alergic la apalutamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (pentru mai multe informații vezi pct. De mai jos despre sarcină și contracepție).

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luați acest medicament. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua acest medicament dacă:

- ați avut vreodată crize sau convulsii
- luați orice medicamente pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge (cum sunt warfarină, acenocumarol)
- aveți orice tip de afecțiuni ale inimii sau ale vaselor de sânge, inclusiv probleme de ritm al inimii (aritmie)
- ați avut vreodată o erupție extinsă pe piele, temperatură mare a corpului și ganglioni limfatici măriți (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice sau sindrom DRESS) sau o erupție pe piele severă sau descumare a pielii, vezicule și/sau ulceratii la nivelul gurii (sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică sau SJS/NET) după ce ați luat Erleada sau alte medicamente înrudite.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

Căderi și fracturi osoase

Au fost observate căderi la pacienții care iau Erleada. Fiți extrem de atent pentru a reduce riscul de cădere. Au fost observate fracturi osoase la pacienții care iau acest medicament.

Afecțiuni cardiace, accident vascular cerebral sau accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu

La unele persoane, în timpul tratamentului cu Erleada, a apărut blocarea arterelor inimii sau ale oricărei părți din creier care poate conduce la deces.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista semnele și simptomele de probleme la nivelul inimii sau creierului pe durata tratamentului cu acest medicament.

Sunați medicul sau prezentați-vă imediat la cea mai apropiată secție de urgență dacă aveți:

- dureri în piept sau disconfort în stare de repaus sau în timpul unei activități sau
- dificultăți de respirație sau
- o slăbiciune musculară/paralizie în orice parte a corpului sau
- dificultăți de vorbire.

Dacă luați orice medicamente, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul pentru a vedea dacă acestea se asociază cu vreun risc de convulsii, sângerare sau afecțiune cardiacă.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) sau sindromul Stevens-Johnson (SSJ)/necroliza epidermică toxică (NET) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu Erleada. DRESS poate apărea ca o erupție extinsă pe piele, temperatură mare a corpului și ganglioni limfatici măriți. SSJ/NET pot apărea inițial ca niște pete roșii sub formă de țintă sau pete circulare, adesea cu vezicule situate central, la nivelul trunchiului. De asemenea, pot apărea ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor (ochi roșii și umflați). Aceste erupții cutanate grave sunt adesea precedate de febră și/sau simptome asemănătoare gripei. Erupțiile pe piele pot evolua până la descumarea extinsă a pielii și apariția de complicații care pun viața în pericol sau pot fi letale.

Dacă apare o erupție gravă pe piele sau un alt simptom la nivelul pielii, întrerupeți administrarea acestui medicament și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament. Pentru mai multe informații, consultați secțiunea superioară a punctului 4 „Reacții adverse grave”.

Boală pulmonară interstițială

Au fost observate cazuri de boală pulmonară interstițială (inflamație non-infecțioasă la nivelul plămânilor care poate cauza leziuni permanente) la pacienții tratați cu Erleada, inclusiv cazuri letale. Simptomele bolii pulmonare interstițiale sunt tusea și dificultatea la respirație, uneori poate apărea și febră, care nu sunt cauzate de activitate fizică. Solicitați imediat asistență medicală, dacă aveți simptome care indică că ați putea avea boală pulmonară interstițială.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Dacă un copil sau un adolescent ia acest medicament accidental:

- mergeți imediat la spital
- luați acest prospect cu dumneavoastră pentru a îl arăta medicului specializat în urgențe medicale.

Erleada împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece Erleada poate influența modul în care acționează alte medicamente. În plus, alte medicamente pot influența modul de acțiune a Erleada.

Îndeosebi, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care:

- scad concentrațiile mari de grăsimi din organism (ca de exemplu, gemfibrozil)
- tratează infecțiile bacteriene (ca de exemplu, moxifloxacină, claritromicină)
- tratează infecțiile fungice (ca de exemplu, itraconazol, ketoconazol)
- tratează infecția HIV (ca de exemplu, ritonavir, efavirenz, darunavir)
- tratează anxietatea (ca de exemplu, midazolam, diazepam)
- tratează epilepsia (ca de exemplu, fenitoină, acid valproic)
- tratează boala de reflux gastroesofagian (afecțiuni în care există o cantitate prea mare de acid în stomac) (ca de exemplu, omeprazol)
- previn formarea cheagurilor de sânge (ca de exemplu, warfarină, clopidogrel, etexilat de dabigatran)
- tratează rinita alergică și alergiile (ca de exemplu, fexofenadină)
- scad valorile colesterolului (ca de exemplu, statinele, precum rosuvastatină, simvastatină)
- tratează afecțiunile inimii sau scad tensiunea arterială (ca de exemplu, digoxină, felodipină)
- tratează probleme de ritm al inimii (ca de exemplu, chinidină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- tratează bolile tiroidiene (ca de exemplu, levotiroxină)
- tratează guta (ca de exemplu, colchicină)
- reduc valorile glicemiei (ca de exemplu, repaglinidă)
- tratează cancerul (ca de exemplu, lapatinib, metotrexat)
- tratează dependența de opioide sau durerea (ca de exemplu, metadonă)
- tratează bolile mintale grave (ca de exemplu, haloperidol)

Trebuie să faceți o listă cu denumirea medicamentelor pe care le luați și să o arătați medicului dumneavoastră sau farmacistului atunci când începeți să luați un medicament nou. Dacă medicul dumneavoastră dorește să vă prescrie un medicament nou, spuneți-i că luați Erleada. Doza de Erleada sau doza oricăror alte medicamente pe care le luați pot necesita modificări.

Informații pentru bărbați și femei privind sarcina și contracepția

Informații pentru femei

- Erleada nu trebuie luat de femeile gravide, care pot să rămână gravide sau care alăptează. Acest medicament poate dăuna copilului nenăscut.

Informații pentru bărbați - respectați aceste instrucțiuni pe durata tratamentului și timp de 3 luni după oprirea tratamentului

- Dacă aveți contact sexual cu o femeie gravidă - utilizați prezervativul pentru a proteja copilul nenăscut.
- Dacă aveți contact sexual cu o femeie care poate să rămână gravidă - utilizați prezervativul și o altă metodă contraceptivă foarte eficientă.

Utilizați metodele de contracepție pe durata tratamentului și timp de 3 luni după oprirea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice întrebări referitoare la contracepție.

Acest medicament poate reduce fertilitatea la bărbați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Erleada să influențeze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi orice unelte sau utilaje.

Reacțiile adverse la acest medicament includ convulsiile. Dacă prezentați un risc crescut de convulsii (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”), discutați cu medicul dumneavoastră.

Erleada conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pentru fiecare doză de 240 mg (1 comprimat), adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Erleada

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie și alte medicamente în timp ce luați Erleada.

Cât trebuie să luați

Doza recomandată din acest medicament este de 240 mg (un comprimat) administrat o dată pe zi.

Utilizarea Erleada

- Luați acest medicament pe cale orală.
- Puteți lua acest medicament cu alimente sau între mese.
- Înghițiți comprimatul întreg pentru a vă asigura că ați luat întreaga doză. Nu zdrobiți sau divizați comprimatul.

Dacă nu puteți înghiți comprimatul întreg

- Dacă nu puteți înghiți acest medicament întreg, puteți:
 - **Să îl amestecați cu una dintre următoarele băuturi necarbogazoase sau alimente cu consistență moale; suc de portocale, ceai verde, piure de mere, iaurt de băut sau o cantitate suplimentară de apă, după cum urmează:**
 - Puneți comprimatul Erleada 240 mg întreg într-o cană. Nu zdrobiți sau divizați comprimatul.
 - Adăugați aproximativ 10 ml (2 lingurițe) de apă necarbogazoasă pentru a vă asigura că apa acoperă complet comprimatul.
 - Așteptați 2 minute până când comprimatul se divizează în bucăți mai mici și se dispersează, apoi amestecați.
 - Adăugați 30 ml (6 lingurițe sau 2 linguri) din una dintre următoarele băuturi necarbogazoase sau alimente cu consistență moale: suc de portocale, ceai verde, piure de mere, iaurt de băut sau o cantitate suplimentară de apă și amestecați.
 - Înghițiți amestecul imediat.
 - Clătiți cana cu o cantitate suficientă de apă pentru a vă asigura că luați întreaga doză și beți această apă imediat.

- Nu păstrați amestecul de medicament/aliment pentru a-l utiliza ulterior.
- **Sondă de alimentație:** Acest medicament poate fi administrat și prin intermediul anumitor sonde de alimentație. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru instrucțiuni specifice privind modul corect de administrare a comprimatului prin intermediul sondei de alimentație.

Dacă luați mai mult Erleada decât trebuie

Dacă luați mai mult decât trebuie, opriți tratamentul cu acest medicament și contactați medicul. Este posibil să aveți un risc crescut de reacții adverse.

Dacă uitați să luați Erleada

- Dacă uitați să luați acest medicament, luați doza obișnuită cât se poate de repede după ce v-ați amintit în aceeași zi.
- Dacă uitați să luați acest medicament toată ziua, luați doza obișnuită în ziua următoare.
- Dacă uitați să luați acest medicament timp de mai multe zile, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Erleada

Nu opriți utilizarea acestui medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Opriți administrarea Erleada și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- erupție extinsă pe piele, temperatură mare a corpului și ganglioni limfatici măriți (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice sau sindrom DRESS)
- pete roșiatice plane pe corp, asemănătoare unei ținte sau circulare, adesea cu vezicule centrale, descuamare a pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică).

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave - este posibil ca medicul dumneavoastră să oprească tratamentul:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- căderi sau fracturi (oase rupte). Medicul dumneavoastră vă poate monitoriza mai îndeaproape dacă aveți risc de fracturi.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- boală cardiacă, accident vascular cerebral sau atac vascular cerebral parțial – este frecventă (poate afecta până la 1 din 10 persoane). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista semnele și simptomele de probleme la nivelul inimii sau creierului pe durata tratamentului. Sunați medicul sau prezentați-vă imediat la cea mai apropiată secție de urgență dacă aveți dureri în piept sau disconfort în stare de repaus sau în timpul unei activități sau dificultăți de respirație sau dacă simțiți o slăbiciune musculară/paralizie în orice parte a corpului sau dacă aveți dificultăți de vorbire în timpul tratamentului cu Erleada.

Mai puțin frecvente: pot afecta mai puțin de 1 din 100 de persoane

- criză sau convulsii. Medicul dumneavoastră va opri tratamentul cu acest medicament dacă aveți o convulsie în timpul tratamentului.
- sindromul picioarelor neliniștite (nevoia de a mișca picioarele pentru a opri senzațiile neobișnuite sau dureroase, care apar preponderent noaptea).

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

- tuse și dificultăți la respirație, posibil însoțite de febră, care nu sunt provocate de activitatea fizică (inflamație în plămâni, cunoscută sub numele de boală pulmonară interstițială).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Reacțiile adverse includ

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- oboseală foarte mare
- dureri articulare
- erupții trecătoare pe piele
- scădere a poftei de mâncare
- tensiune arterială mare
- bufeuri
- diaree
- fracturi osoase
- căderi
- scădere în greutate

Frecvente (pot afecta mai puțin de 1 din 10 persoane):

- spasme musculare
- mâncărime
- căderea părului
- modificarea gustului
- valori crescute ale colesterolului în sânge, evidențiate la analizele de sânge
- valori crescute ale unui tip de grăsimi numit trigliceride în sânge, evidențiate la analizele de sânge
- boală a inimii
- accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu cauzat de fluxul scăzut de sânge către o parte a creierului
- tiroidă mai puțin activă, care vă poate face să vă simțiți mai obosit și să vă mobilizați mai greu dimineața; iar testele de sânge pot să arate de asemenea că tiroida este mai puțin activă

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- convulsii/crize

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- valori anormale ale activității inimii observate la EKG (electrocardiogramă)
- erupție extinsă pe piele, temperatură mare a corpului și ganglioni limfatici măriți (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice sau sindrom DRESS)
- pete roșiatice plate la nivelul trunchiului, în formă de țintă sau circulare, adesea cu vezicule în centru, exfoliere a pielii, ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor, care pot fi precedate de febră și de simptome asemănătoare gripei. Aceste erupții grave pe piele pot pune viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică)
- erupție pe piele sau pe mucoase (erupție lichenoidă).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Erleada

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj (folii de tip blister, ambalaj interior de tip portofel, flacon și cutie) după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare în ceea ce privește temperatura.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Erleada

- Substanța activă este apalutamidă. Fiecare comprimat filmat conține apalutamidă 240 mg.
- Celelalte componente ale nucleului comprimatului sunt dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, acetat succinat de hipromeloză, stearat de magneziu și celuloză microcristalină silicifiată. Filmul conține monocaprilocat de glicerol, oxid negru de fer (E172), poli (alcool vinilic), talc, dioxid de titan (E171) și copolimer grefat de macrogol și alcool polivinilic (vezi pct. 2 “Erleada conține sodiu”).

Cum arată Erleada și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Erleada sunt de culoare gri albăstrui până la gri, de formă ovală (21 mm lungime x 10 mm lățime), marcate cu „E240” pe una dintre fețe.

Comprimatele sunt disponibile fie în flacon, fie într-un ambalaj de tip portofel. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Flacon

Comprimatele sunt furnizate într-un flacon de plastic cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 30 de comprimate filmate și în total 2 g de desicant. Fiecare cutie conține un flacon. A se păstra în ambalajul original. Nu înghițiți sau nu aruncați desicantul.

Cutie cu tratament pentru 28 de zile

Fiecare cutie cu tratament pentru 28 de zile conține 28 comprimate filmate, în 2 ambalaje de tip portofel, a câte 14 comprimate filmate fiecare.

Cutie cu tratament pentru 30 de zile

Fiecare cutie cu tratament pentru 30 de zile conține 30 comprimate filmate, în 3 ambalaje de tip portofel, a câte 10 comprimate filmate fiecare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Fabricantul

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Loc. Borgo S. Michele
04100 Latina
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tel: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: ++357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Pentru a obține cel mai actualizat prospect, scanați codul QR aici sau pe cutie. Aceleași informații sunt disponibile și pe următorul URL: <https://epi.jnj>.



ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru apalutamidă, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din cazuri spontane și din literatura de specialitate cu privire la erupția lichenoidă, inclusiv, în unele cazuri, o relație temporală strânsă și dispariția reacțiilor adverse după întreruperea tratamentului, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între apalutamidă și erupția lichenoidă reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin apalutamidă ar trebui modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru apalutamidă, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin apalutamidă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.