

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erleada 60 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg apalutamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Svakt gulaktige til grågrønnaktige, avlange, filmdrasjerte tabletter (17 mm lange x 9 mm brede), preget med "AR 60" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Erleada er indisert:

- til voksne menn til behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakrefte (nmCRPC) som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom (se pkt. 5.1).
- til voksne menn til behandling av metastaserende, hormonsensitiv prostatakrefte (mHSPC) i kombinasjon med androgendeprivasjonsterapi (ADT) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med apalutamid skal innledes og overvåkes av legespesialist med erfaring innen medisinsk behandling av prostatakrefte.

Dosering

Den anbefalte dosen er 240 mg (fire 60 mg tabletter) som en oral daglig enkeltdose.

Medisinsk kastrasjon med gonadotropinfrisettende hormonanalog (GnRHa) skal fortsette under behandling hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

Dersom en dose ikke blir tatt, skal den tas så snart som mulig samme dag, og deretter fortsettes normal doseringsplan neste dag. Det skal ikke tas ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosen.

Dersom toksisitet $\geq$ grad 3 eller en uakseptabel bivirkning oppstår hos en pasient, skal doseringen utsettes fremfor å seponere behandlingen permanent, inntil symptomene bedres til $\leq$ grad 1 eller opprinnelig grad, og deretter gjenopptas med samme dose eller om nødvendig, en redusert dose (180 mg eller 120 mg). For de vanligste bivirkningene (se pkt. 4.8).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Forsiktighet er påkrevd hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon da apalutamid ikke har blitt undersøkt i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.2). Dersom behandling startes skal pasienter overvåkes for bivirkningene listet opp i pkt. 4.8, og dosen skal reduseres i henhold til pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh henholdsvis klasse A og B) ved baseline.

Erleada er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon da det ikke foreligger data for denne pasientpopulasjonen og apalutamid hovedsakelig elimineres via lever (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke apalutamid i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal svelges hele for å sikre at hele den tiltenkte dosen tas. Tablettene skal ikke knuses eller deles. Tablettene kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Krampeanfall

Erleada er ikke anbefalt hos pasienter med krampeanfall i anamnesen eller andre disponerende faktorer, inkludert, men ikke begrenset til, underliggende hjerneskade, nylig slag (siste år), primære hjernesvulster eller hjernemetastaser. Dersom krampeanfall oppstår under behandling med Erleada skal behandlingen seponeres permanent. Risikoen for krampeanfall kan være økt hos pasienter som samtidig får legemidler som senker krampeterskelen.

I to randomiserte studier (SPARTAN og TITAN) forekom krampeanfall hos 0,6 % av pasientene som fikk apalutamid og hos 0,2 % av pasientene som fikk placebo. Disse studiene ekskluderte pasienter med en anamnese med krampeanfall eller faktorer som disponerer for krampeanfall.

Det er ingen klinisk erfaring med ny administrering av Erleada til pasienter som har fått et krampeanfall.

Fall og frakturer

Fall og frakturer forekom hos pasienter som fikk apalutamid (se pkt. 4.8). Pasienter skal evalueres for fraktur- og fallrisiko før oppstart med Erleada, og videre overvåkes og behandles i henhold til etablerte behandlingsretningslinjer, og bruk av skjelettspesifikke legemidler skal vurderes.

Iskemisk hjertesykdom og iskemisk cerebrovaskulær sykdom

Iskemisk hjertesykdom og iskemisk cerebrovaskulær sykdom, inkludert hendelser som medførte dødsfall, forekom hos pasienter behandlet med apalutamid (se pkt. 4.8). De fleste pasientene hadde risikofaktorer for iskemisk hjerte-/cerebrovaskulær sykdom. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på iskemisk hjertesykdom og iskemisk cerebrovaskulær sykdom. Håndtering av risikofaktorer, slik som hypertensjon, diabetes og dyslipidemi, skal optimalisere i henhold til klinisk praksis.

Samtidig bruk av andre legemidler

Apalutamid er en potent enzyminduktor og kan medføre tap av effekt av mange vanlig brukte legemidler (se pkt. 4.5). En gjennomgang av samtidig brukte legemidler skal derfor foretas ved oppstart av apalutamidbehandling. Samtidig bruk av apalutamid og legemidler som er følsomme substrater for mange metaboliserende enzymer eller transportører (se pkt. 4.5) skal vanligvis unngås dersom deres terapeutiske effekt er av stor betydning for pasienten, og dersom dosejustering ikke lett kan foretas ut fra måling av effekt eller plasmakonsentrasjon.

Samtidig bruk av apalutamid og warfarin og kumarinliknende antikoagulanter skal unngås. Dersom Erleada brukes samtidig med en antikoagulant som metaboliseres av CYP2C9 (slik som warfarin eller acenokumarol), skal det foretas ekstra overvåkning av INR (International Normalised Ratio) (se pkt. 4.5).

Nylig kardiovaskulær sykdom

Pasienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom de siste 6 månedene, inkludert alvorlig/ustabil angina, hjerteinfarkt, symptomatisk kongestiv hjertesvikt, arteriell eller venøs tromboembolisme (f.eks. lungeembolisme, cerebrovaskulær hendelse, inkludert transitorisk iskemisk anfall) eller klinisk signifikant ventrikkelarytmi ble ekskludert fra de kliniske studiene. Sikkerheten til apalutamid har derfor ikke blitt fastslått hos disse pasientene. Dersom Erleada forskrives skal pasienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom overvåkes for risikofaktorer, slik som hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi og andre kardiometabolske sykdommer (se pkt. 4.8). Hvis aktuelt skal pasientene etter oppstart med Erleada behandles for disse tilstandene i henhold til etablerte behandlingsretningslinjer.

Androgendeprivasjonsterapi som kan forlenge QT-tiden

Hos pasienter med en anamnese med eller risikofaktorer for QT-forlengelse og hos pasienter som samtidig får legemidler som kan forlenge QT-tiden (se pkt. 4.5), skal leger vurdere nytte-risikoforholdet, inkludert potensialet for Torsade de pointes, før oppstart med Erleada.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Etter markedsføring har det vært rapportert om SCARs, inkludert legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN), som kan være livstruende eller dødelig, i forbindelse med behandling med Erleada (se pkt. 4.8).

Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på DRESS og SJS/TEN. Hvis disse symptomer observeres, skal Erleada seponeres umiddelbart. Pasienten skal umiddelbart kontakte helsepersonell.

Behandling med Erleada skal ikke gjenopptas hos pasienter som har fått DRESS eller SJS/TEN på noe som helst tidspunkt mens de tok Erleada, og alternativ behandling bør overveies.

Interstitiell lungesykdom (ILD)

Tilfeller av ILD, inkludert fatale tilfeller, har blitt observert hos pasienter behandlet med apalutamid. Ved akutt forekomst og/eller uforklarlig forverring av lungesyntomer, skal behandling med apalutamid avbrytes i påvente av videre utredning av disse symptomene. Dersom ILD diagnostiseres, skal apalutamid seponeres og egnet behandling innledes etter behov (se pkt. 4.8).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 240 mg dose (4 tabletter), og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eliminasjon av apalutamid og dannelsen av den aktive metabolitten, N-desmetylapalutamid, medieres av både CYP2C8 og CYP3A4 i tilsvarende grad ved steady-state. Det forventes ingen klinisk relevante endringer i samlet eksponering av disse som følge av legemiddelinteraksjon med hemmere eller induktorer av CYP2C8 eller CYP3A4. Apalutamid er en induktor av enzymer og transportører og kan medføre økt eliminering av mange vanlig brukte legemidler.

Potensial for at andre legemidler påvirker apalutamideksponering

Legemidler som hemmer CYP2C8

CYP2C8 bidrar ved eliminering av apalutamid og ved dannelsen av den aktive metabolitten. I en legemiddelinteraksjonsstudie ble C_{max} for apalutamid redusert med 21 % mens AUC økte med 68 % etter samtidig bruk av apalutamid 240 mg enkeltdose og gemfibrozil (sterk CYP2C8-hemmer). For de aktive enhetene (summen av ubundet apalutamid og potensjustert aktiv metabolitt), ble C_{max} redusert med 21 % mens AUC økte med 45 %. Ingen innledende dosejustering er nødvendig når Erleada gis samtidig med en sterk hemmer av CYP2C8 (f.eks. gemfibrozil, klopidoogrel), men en reduksjon av Erleada-dosen basert på tolerabilitet bør vurderes (se pkt. 4.2). Svake eller moderate hemmere av CYP2C8 forventes ikke å påvirke apalutamideksponeringen.

Legemidler som hemmer CYP3A4

CYP3A4 bidrar ved eliminering av apalutamid og dannelsen av den aktive metabolitten. I en legemiddelinteraksjonsstudie ble C_{max} for apalutamid redusert med 22 % mens AUC var uendret etter samtidig bruk av Erleada som en 240 mg enkeltdose og itraonazol (sterk CYP3A4-hemmer). For de aktive enhetene (summen av ubundet apalutamid og potensjustert aktiv metabolitt), ble C_{max} redusert med 22 % mens AUC var uendret. Ingen innledende dosejustering er nødvendig når Erleada gis samtidig med en sterk hemmer av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, ritonavir, klaritromycin), men en reduksjon av Erleada-dosen basert på tolerabilitet bør vurderes (se pkt. 4.2). Svake eller moderate hemmere av CYP3A4 forventes ikke å påvirke apalutamideksponeringen.

Legemidler som induserer CYP3A4 eller CYP2C8

Effekten av CYP3A4- eller CYP2C8-induktorer på farmakokinetikken til apalutamid har ikke blitt evaluert *in vivo*. Basert på resultatene fra legemiddelinteraksjonsstudier med en sterk CYP3A4-hemmer eller sterk CYP2C8-hemmer, forventes det ikke at CYP3A4- eller CYP2C8-induktorer har klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til apalutamid og de aktive enhetene. Dosejustering er derfor ikke nødvendig når Erleada gis samtidig med induktorer av CYP3A4 eller CYP2C8.

Potensial for at apalutamid påvirker andre legemidlers eksponering

Apalutamid er en potent enzyminduktor og øker syntesen av mange enzymer og transportører, og derfor forventes interaksjon med mange vanlig brukte legemidler som er substrater for enzymer eller

transportører. Reduksjonen i plasmakonsentrasjon kan være betydelig og medføre tapt eller redusert klinisk effekt. Det er også en risiko for økt dannelselse av aktive metabolitter.

Legemiddelmetaboliserende enzymer

In vitro-studier viste at apalutamid og N-desmetylapalutamid er moderate til sterke CYP3A4- og CYP2B6-induktører, moderate hemmere av CYP2B6 og CYP2C8 og svake hemmere av CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. Apalutamid og N-desmetylapalutamid påvirker ikke CYP1A2 og CYP2D6 ved terapeutisk relevante konsentrasjoner. Effekten av apalutamid på CYP2B6-substrater har ikke blitt evaluert *in vivo* og nettoeffekten er for tiden ikke kjent. Dersom substrater for CYP2B6 (f.eks. efavirenz) gis sammen med Erleada, skal bivirkninger overvåkes og tap av effekt av substratet evalueres. Dosejustering av substratet kan være nødvendig for å opprettholde optimal plasmakonsentrasjon.

Hos mennesker er apalutamid en sterk induktor av CYP3A4 og CYP2C19, og en svak induktor av CYP2C9. I en legemiddelinteraksjonsstudie hvor det ble brukt en cocktail-tilnærming, medførte samtidig bruk av apalutamid og orale enkeltdoser av sensitive CYP-substrater en 92 % reduksjon av AUC for midazolam (CYP3A4-substrat), 85 % reduksjon av AUC for omeprazol (CYP2C19-substrat) og 46 % reduksjon av AUC for S-warfarin (CYP2C9-substrat). Apalutamid medførte ikke klinisk relevante endringer i eksponeringen av CYP2C8-substratet. Samtidig bruk av Erleada og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (f.eks. diazepam, omeprazol) eller CYP2C9 (f.eks. warfarin, fenytoin) kan medføre lavere eksponering av disse legemidlene. Substitusjon av disse legemidlene anbefales hvis mulig, eller evaluering av tap av effekt dersom legemidlet fortsatt skal brukes. Ved samtidig bruk av warfarin skal INR overvåkes under Erleadabehandling.

Apalutamids induksjon av CYP3A4 indikerer at UDP-glukuronosyltransferase (UGT) også kan induseres ved aktivisering av nukleær pregnan X-reseptor (PXR). Samtidig bruk av Erleada og legemidler som er substrater for UGT (f.eks. levotyrosin, valproinsyre) kan gi lavere eksponering av disse legemidlene. Dersom UGT-substrater brukes samtidig med Erleada, skal tap av effekt av substratet evalueres. Dosejustering av substratet kan være nødvendig for å opprettholde optimal plasmakonsentrasjon.

Legemiddeltransportører

Klinisk ble apalutamid vist å være en svak induktor av P-glykoprotein (P-gp), brystkreftresistensprotein (BCRP) og organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1). En legemiddelinteraksjonsstudie hvor det ble brukt en cocktail-tilnærming, viste at samtidig bruk av apalutamid og orale enkeltdoser av følsomme transportørsubstrater medførte en 30 % reduksjon av AUC for feksofenadin (P-gp-substrat) og 41 % reduksjon av AUC for rosuvastatin (BCRP/OATP1B1-substrat), men ikke påvirket C_{max} . Samtidig bruk av Erleada og legemidler som er substrater for P-gp (f.eks. kolkisin, dabigatraneteksilat, digoksin), BCRP eller OATP1B1 (f.eks. lapatinib, metotreksat, rosuvastatin, repaglinid) kan gi lavere eksponering av disse legemidlene. Dersom substrater for P-gp, BCRP eller OATP1B1 brukes samtidig med Erleada, skal tap av effekt av substratet evalueres. Dosejustering av substratet kan være nødvendig for å opprettholde optimal plasmakonsentrasjon.

Basert på *in vitro*-data kan hemming av organisk kationtransportør 2 (OCT2), organisk aniontransportør 3 (OAT3) og multidrug- og toksinekskresjonsproteiner (MATEs) forårsaket av apalutamid og dets N-desmetylm metabolitt ikke utelukkes. Ingen *in vitro*-hemming av organisk aniontransportør 1 (OAT1) ble observert.

GnRH-analog

Hos forsøkspersoner med mHSPC som får leuprolidacetat (en GnRH-analog), hadde samtidig bruk av apalutamid tilsynelatende ingen effekt på leuprolidacetateksponeringen ved steady-state.

Legemidler som forlenger QT-tiden

Da androgendeprivasjonsterapi kan forlenge QT-tiden, bør samtidig bruk av Erleada og legemidler som forlenger QT-tiden eller legemidler som kan indusere Torsade de pointes, slik som bl.a. antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin og antipsykotika (f.eks. haloperidol), evalueres nøye (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Det er ukjent om apalutamid eller dets metabolitter foreligger i sæd. Erleada kan være skadelig for et foster under utvikling. Pasienter som har sex med kvinnelige partnere med reproduksjonspotensial skal bruke kondom i tillegg til annen svært sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter siste dose med Erleada.

Graviditet

Erleada er kontraindisert hos kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.3). Basert på en reproduksjonsstudie på dyr og virkningsmekanismen kan Erleada medføre fosterskader og abort dersom det gis til en gravid kvinne. Det er ingen data på bruk av Erleada hos gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om apalutamid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Erleada skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Basert på dyrestudier kan Erleada redusere fertilitet hos menn i fertil alder (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Erleada har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er imidlertid rapportert krampeanfall hos pasienter som bruker Erleada. Pasienter skal informeres om denne risikoen med hensyn til kjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er fatigue (26 %), hudutslett (26 % enhver grad og 6 % grad 3 eller 4), hypertensjon (22 %), hetetokter (18 %), artralgi (17 %), diaré (16 %), fall (13 %) og vekttap (13 %). Andre viktige bivirkninger omfatter frakturer (11 %) og hypotyreose (8 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert i kliniske studier og/eller ved erfaring etter markedsføring er listet opp nedenfor etter frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

Organklassesytem	Bivirkning og frekvens
Endokrine sykdommer	vanlige: hypotyreose ^a
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	svært vanlige: redusert appetitt vanlige: hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi
Nevrologiske sykdommer	vanlige: dysgeusi, iskemisk cerebrovaskulær sykdom ^b mindre vanlige: krampeanfall ^c (se pkt. 4.4), rastløse ben
Hjertesykdommer	vanlige: iskemisk hjertesykdom ^d ikke kjent: QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Karsykdommer	svært vanlige: hetetokter, hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	ikke kjent: interstitiell lungesykdom ^f
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige: diaré
Hud- og underhudssykdommer	svært vanlige: hudutslett ^e vanlige: kløe, alopesi ikke kjent: legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ^f , Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN) ^f
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	svært vanlige: fraktur ^g , artralgi vanlige: muskelspasmer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	svært vanlige: fatigue
Undersøkelser	svært vanlige: vekttap
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	svært vanlige: fall

^a Inkluderer hypotyreose, økt thyreoideastimulerende hormon i blod, redusert tyroksin, autoimmun tyreoiditt, redusert fritt tyroksin, redusert trijodtyronin

^b Inkluderer transitorisk iskemisk anfall, cerebrovaskulær hendelse, cerebrovaskulær sykdom, iskemisk slag, karotidateriosklerose, karotidarteriestenose, hemiparese, lakunært infarkt, lakunært slag, trombotisk cerebralt infarkt, vaskulær encefalopati, cerebellart infarkt, cerebralt infarkt og cerebral iskemi

^c Inkluderer tungebiting

^d Inkluderer angina pectoris, ustabil angina, hjerteinfarkt, akutt hjerteinfarkt, koronararterieokklusjon, koronararteriestenose, akutt koronarsyndrom, koronararteriesklerose, unormal hjertebelastningstest, økt troponin, myokardiskemi

^e Se "Hudutslett" under "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger"

^f Se pkt. 4.4

^g Inkluderer ribbensfraktur, lumbalvirvelfraktur, spinalkompresjonsfraktur, spinalfraktur, fotfraktur, hoftefraktur, humerusfraktur, thoraxvirvelfraktur, armfraktur, sacrumfraktur, håndfraktur, pubisfraktur, acetabulumfraktur, ankelfraktur, kompresjonsfraktur, kostalbruskfraktur, ansiktsbenfraktur, benfraktur, osteoporotisk fraktur, håndleddsfraktur, avrivningsfraktur, fibulafraktur, halebensfraktur, pelvisfraktur, radiusfraktur, sternalfraktur, stressfraktur, traumatisk fraktur, halsvirvelfraktur, lårhalsfraktur, tibiafraktur. Se nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hudutslett

Hudutslett forbundet med apalutamid ble vanligst beskrevet som makulært eller makulopapulært. Hudutslett inkluderte utslett, makulopapulært utslett, generalisert utslett, urtikaria, kløende utslett, makulært utslett, konjunktivitt, erythema multiforme, papulært utslett, hudavskalling, genitalt utslett, erytematøst utslett, stomatitt, legemiddelutslett, munnsår, pustulært utslett, blemme, papel, pemfigoid, huderosjon, dermatitt og vesikulært utslett. Bivirkninger med hudutslett ble rapportert hos 26 % av pasienter behandlet med apalutamid. Hudutslett grad 3 (definert som å dekke > 30 % av kroppsoverflaten [BSA]) ble rapportert ved apalutamidbehandling hos 6 % av pasientene.

Median tid til hudutslett oppsto var 83 dager. Syttiåtte prosent av pasientene hadde opphør av utslett etter en median på 78 dager. Legemidler som ble brukt inkluderte topikale kortikosteroider, orale antihistaminer, og 19 % av pasientene fikk systemiske kortikosteroider. Blant pasienter med hudutslett forekom doseringsavbrudd hos 28 % og dosereduksjon forekom hos 14 % (se pkt. 4.2). Hudutslett kom tilbake hos 59 % av pasientene som hadde doseringsavbrudd. Hudutslett medførte seponering av apalutamidbehandling hos 7 % av pasientene som fikk hudutslett.

Fall og frakturer

I studie ARN-509-003 ble fraktur rapportert hos 11,7 % av pasientene behandlet med apalutamid og 6,5 % av pasientene behandlet med placebo. Halvparten av pasientene hadde et fall siste 7 dager før frakturhendelsen i begge behandlingsgrupper. Fall ble rapportert hos 15,6 % av pasientene behandlet med apalutamid og 9,0 % av pasientene behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Iskemisk hjertesykdom og iskemisk cerebrovaskulær sykdom

I en randomisert studie (SPARTAN) av pasienter med nmCRPC, forekom iskemisk hjertesykdom hos 4 % av pasientene behandlet med apalutamid og 3 % av pasientene behandlet med placebo. I en randomisert studie (TITAN) av pasienter med mHSPC, forekom iskemisk hjertesykdom hos 4 % av pasientene behandlet med apalutamid og 2 % av pasientene behandlet med placebo. Samlet i studiene SPARTAN og TITAN var det 6 pasienter (0,5 %) behandlet med apalutamid og 2 pasienter (0,2 %) behandlet med placebo som døde av en iskemisk hjertesykdom (se pkt. 4.4).

I SPARTAN-studien, med en median eksponering på 32,9 måneder for apalutamid og 11,5 måneder for placebo, forekom iskemisk cerebrovaskulær sykdom hos 4 % av pasientene behandlet med apalutamid og 1 % av pasientene behandlet med placebo (se ovenfor). I TITAN-studien forekom iskemisk cerebrovaskulær sykdom hos en tilsvarende andel av pasientene i gruppene med apalutamid (1,5 %) og placebo (1,5 %). Samlet i studiene SPARTAN og TITAN var det 2 pasienter (0,2 %) behandlet med apalutamid og ingen pasienter behandlet med placebo som døde av en iskemisk cerebrovaskulær sykdom (se pkt. 4.4).

Hypotyreose

Hypotyreose ble rapportert hos 8 % av pasientene behandlet med apalutamid og 2 % av pasientene behandlet med placebo, basert på måling av thyroideastimulerende hormon (TSH) hver 4. måned. Det var ingen bivirkninger av grad 3 eller 4. Hypotyreose forekom hos 30 % av pasientene som allerede fikk thyroidea-substitusjonsterapi i apalutamidgruppen og hos 3 % av pasientene i placebogruppen. Hos pasienter som ikke fikk thyroidea-substitusjonsterapi forekom hypotyreose hos 7 % av pasientene behandlet med apalutamid og hos 2 % av pasientene behandlet med placebo. Thyroidea-substitusjonsterapi skal innledes eller dosejusteres hvis klinisk indisert (se pkt. 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent spesifikk antidot ved apalutamidoverdosering. Ved en eventuell overdosering skal Erleada avbrytes og generelle støttende tiltak iverksettes til klinisk toksisitet er redusert eller opphørt. Bivirkninger ved en overdosering har ennå ikke blitt observert. Det forventes at slike reaksjoner vil tilsvare bivirkningene som er listet opp i pkt. 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, antiandrogener, ATC-kode: L02BB05

Virkningsmekanisme

Apalutamid er en oralt administrert, selektiv androgenreseptor (AR)-hemmer som bindes direkte til det ligandbindende domenet til AR. Apalutamid hindrer nukleær translokasjon av AR, hemmer DNA-binding, hemmer AR-mediert transkripsjon og mangler androgenreseptoragonistaktivitet. Apalutamidbehandling reduserer tumorcelleproliferasjon og øker apoptose, noe som medfører potent antitumoraktivitet. En hovedmetabolitt, N-desmetylapalutamid, viste en tredjedel av apalutamids *in vitro*-aktivitet.

Hjertets elektrofysiologi

Effekten av apalutamid 240 mg én gang daglig på QTc-tiden ble undersøkt i en åpen, ikke-kontrollert, multisenter, dedikert QT-studie med én behandlingsgruppe hos 45 pasienter med CRPC. Ved steady-state var maksimal gjennomsnittlig QTcF-endring fra baseline 12,4 msek (2-sidig 90 % øvre KI: 16,0 msek). En eksponerings-QT-analyse indikerte en konsentrasjonsavhengig økning i QTcF for apalutamid og den aktive metabolitten.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av apalutamid har blitt fastslått i to randomiserte, placebokontrollerte fase 3-studier, studie ARN-509-003 (nmCRPC) og 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Metastaserende, hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC)

TITAN var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multinasjonal, klinisk multisenterstudie hvor 1 052 pasienter med mHSPC ble randomisert (1:1) til å få apalutamid oralt i en dose på 240 mg én gang daglig (N = 525) eller placebo én gang daglig (N = 527). Alle pasienter måtte ha minst én skjelettmetastase påvist ved teknesium^{99m}-undersøkelse. Pasienter ble ekskludert dersom metastasestedet var begrenset til lymfeknuter eller visceralt (f.eks. lever eller lunge). Alle pasientene i TITAN-studien fikk samtidig en GnRH-analog eller hadde tidligere gjennomgått bilateral orkidektomi. Omtrent 11 % av pasientene hadde tidligere fått behandling med docetaxel (maksimalt 6 sykluser, siste dose ≤ 2 måneder før randomisering og opprettholdt respons før randomisering). Eksklusjonskriteriene omfattet kjente hjernemetastaser, tidligere behandling med andre nestegenerasjons antiandrogener (f.eks. enzalutamid), CYP17-hemmere (f.eks. abirateronacetat), immunterapi (f.eks. sipuleucel-T), radiofarmaka eller annen behandling mot prostatakreft eller anamnese med krampeanfoll eller tilstand som kan disponere for krampeanfoll. Pasientene ble stratifisert etter Gleason-skår ved diagnostisering, tidligere docetaxelbruk og region i verden. Pasienter med både stort og lite volum av mHSPC kunne inkluderes i studien. Sykdom med stort volum ble definert som enten viscerale metastaser og minst 1 skjelettlesjon eller minst 4 skjelettlesjoner med minst 1 skjelettlesjon utenfor ryggrad eller bekken. Sykdom med lite volum ble definert som forekomst av skjelettlesjon(er) som ikke oppfyller definisjonen stort volum.

Følgende pasientparametre for demografi og sykdom ved baseline var likt fordelt mellom behandlingsgruppene. Median alder var 68 år (spredning 43-94 år) og 23 % av pasientene var 75 år eller eldre. Etnisitetsfordelingen var 68 % kaukasiske, 22 % asiatiske og 2 % svarte. Sekstire prosent (63 %) av pasientene hadde sykdom med stort volum og 37 % hadde sykdom med lite volum. Seksten prosent (16 %) av pasientene hadde hatt tidligere prostatakirurgi, -stråling eller begge deler. De fleste pasientene hadde en Gleason-skår på 7 eller mer (92 %). Sekstiåtte prosent (68 %) av pasientene hadde tidligere fått behandling med et førstegenerasjons antiandrogen mot ikke-metastaserende sykdom. Selv om kriteriene for kastrasjonsresistens ikke ble fastslått ved baseline, viste 94 % av pasientene en reduksjon i prostataspesifikt antigen (PSA) fra oppstart av androgendeprivasjonsterapi

(ADT) til første dose med apalutamid eller placebo. Alle pasientene unntatt én i placebogruppen, hadde en ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) funksjonsstatusskår på 0 eller 1 ved studiestart. Blant pasientene som seponerte studiebehandlingen (N = 271 for placebo og N = 170 for Erleada), var den vanligste årsaken til seponering i begge grupper sykdomsprogresjon. En større andel (73 %) av pasienter behandlet med placebo fikk påfølgende kreftbehandling, sammenlignet med pasienter behandlet med Erleada (54 %).

De viktigste effektmålene i studien var totaloverlevelse (OS) og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). Effekresultater for TITAN er oppsummert i tabell 2 og figur 1 og 2.

Tabell 2: Sammendrag av effekresultater – "intent-to-treat" mHSPC-populasjon (TITAN)

Endepunkt	Erleada N = 525	Placebo N = 527
Primær totaloverlevelse^a		
Dødsfall (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Median, måneder (95 % KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Risikoforhold (Hazard ratio) (95 % KI) ^b	0,671 (0,507, 0,890)	
p-verdi ^c	0,0053	
Oppdatert totaloverlevelse^d		
Dødsfall (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Median, måneder (95 % KI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Risikoforhold (Hazard ratio) (95 % KI) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
p-verdi ^{c,e}	< 0,0001	
Radiografisk progresjonsfri overlevelse		
Sykdomsprogresjon eller dødsfall (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Median, måneder (95 % KI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
Risikoforhold (Hazard ratio) (95 % KI) ^b	0,484 (0,391, 0,600)	
p-verdi ^c	< 0,0001	

^a Dette er basert på den forhåndsspesifiserte interimanalysen med en median oppfølgingstid på 22 måneder.

^b Risikoforhold (Hazard ratio) er fra stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold < 1 er i favør av aktiv behandling.

^c p-verdi er fra log-ranktest stratifisert etter Gleason-skår ved diagnostisering (≤ 7 vs. > 7), region (NA/EU vs. andre land) og tidligere docetakselbruk (ja vs. nei).

^d Median oppfølgingstid på 44 måneder.

^e Denne p-verdien er nominell, fremfor å benyttes til formell statistisk testing.

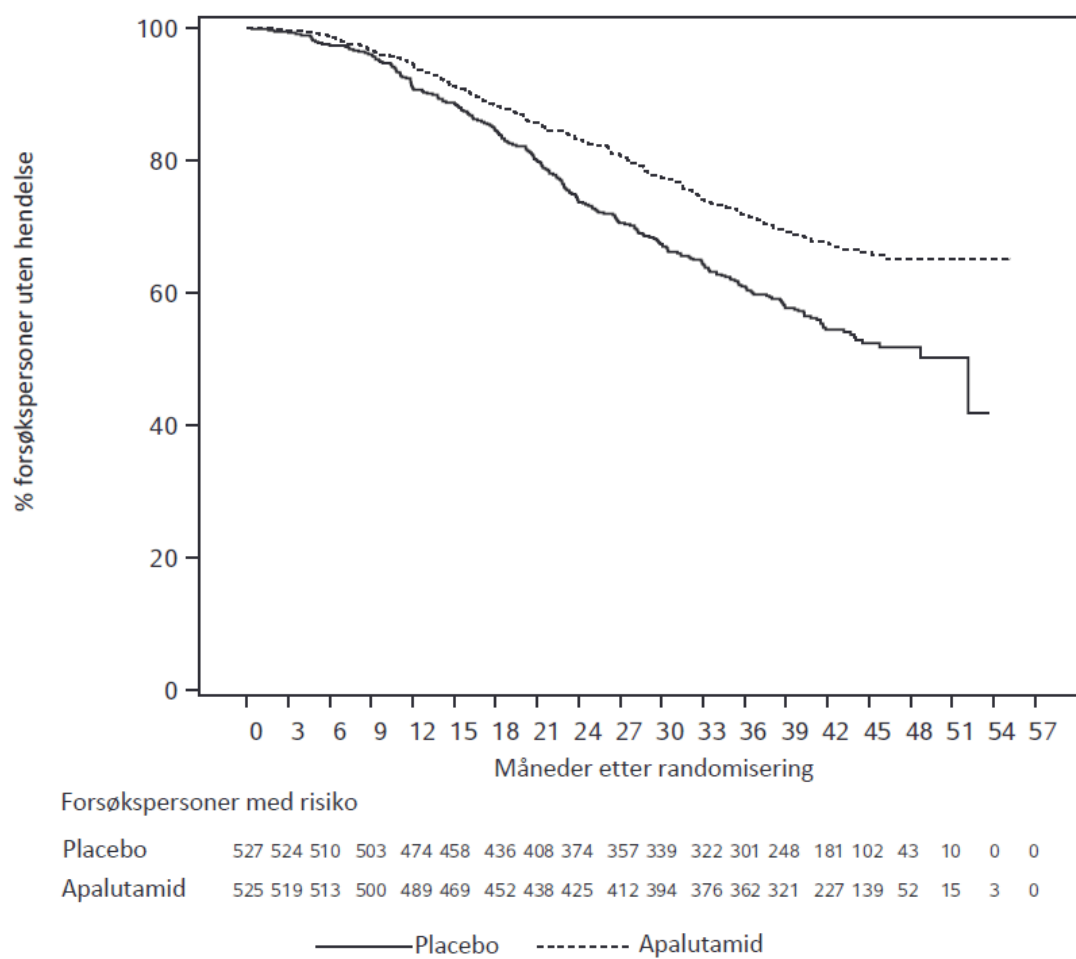
NE = Kan ikke anslås

En statistisk signifikant forbedring av OS og rPFS ble vist hos pasienter randomisert til å få Erleada sammenlignet med pasienter randomisert til å få placebo i den primære analysen. En oppdatert OS-analyse ble gjennomført ved tidspunktet for den endelige studieanalysen da 405 dødsfall var observert ved en median oppfølging på 44 måneder. Resultater fra denne oppdaterte analysen var i tråd med de fra den forhåndsspesifiserte interimanalysen. Forbedringen i OS ble vist selv om 39 % av pasientene i placebogruppen byttet til Erleada, med en median behandlingstid på 15 måneder ved bytte til Erleada.

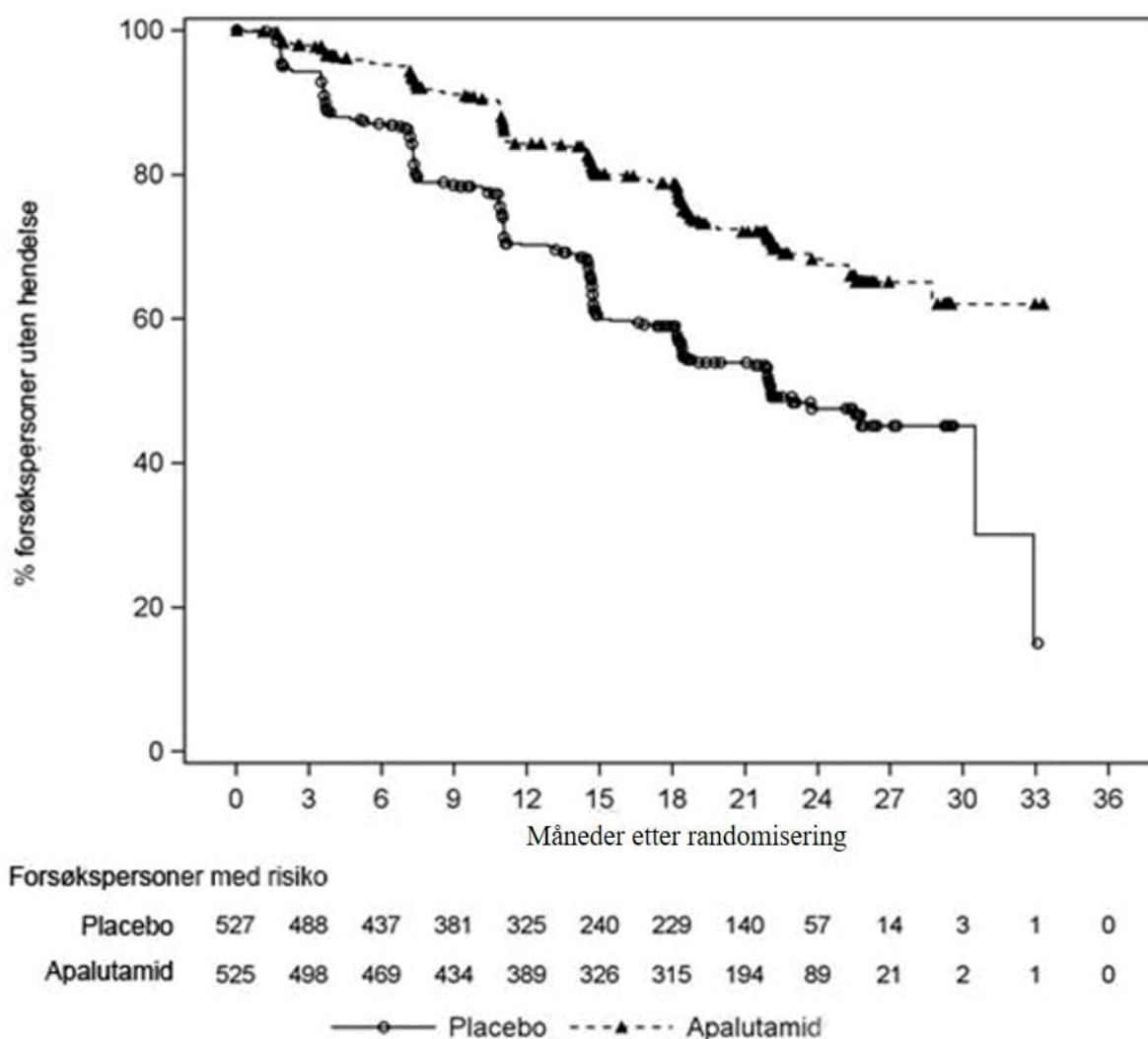
Konsistent forbedring av rPFS ble observert i alle pasientundergrupper, inkludert sykdom med stort eller lite volum, metastasestadium ved diagnostisering (M0 eller M1), tidligere docetakselbruk (ja eller nei), alder (< 65 , ≥ 65 eller ≥ 75 år), baseline PSA over median (ja eller nei) og antall skjelettlesjoner (≤ 10 eller > 10).

Konsistent forbedring av OS ble observert i alle pasientundergrupper, inkludert sykdom med stort eller lite volum, metastasestadium ved diagnostisering (M0 eller M1) og Gleason-skår ved diagnostisering (≤ 7 vs. > 7).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for oppdatert totaloverlevelse (OS), "intent-to-treat" mHSPC-populasjon (TITAN)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS), "intent-to-treat" mHSPC-populasjon (TITAN)



Behandling med Erleada forsinket oppstart av cytotoksisk kjemoterapi statistisk signifikant (HR = 0,391; 95 % KI = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), som resulterte i 61 % risikoreduksjon hos forsøkspersoner i behandlingsgruppen sammenlignet med placebogruppen.

SPARTAN: Ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC)

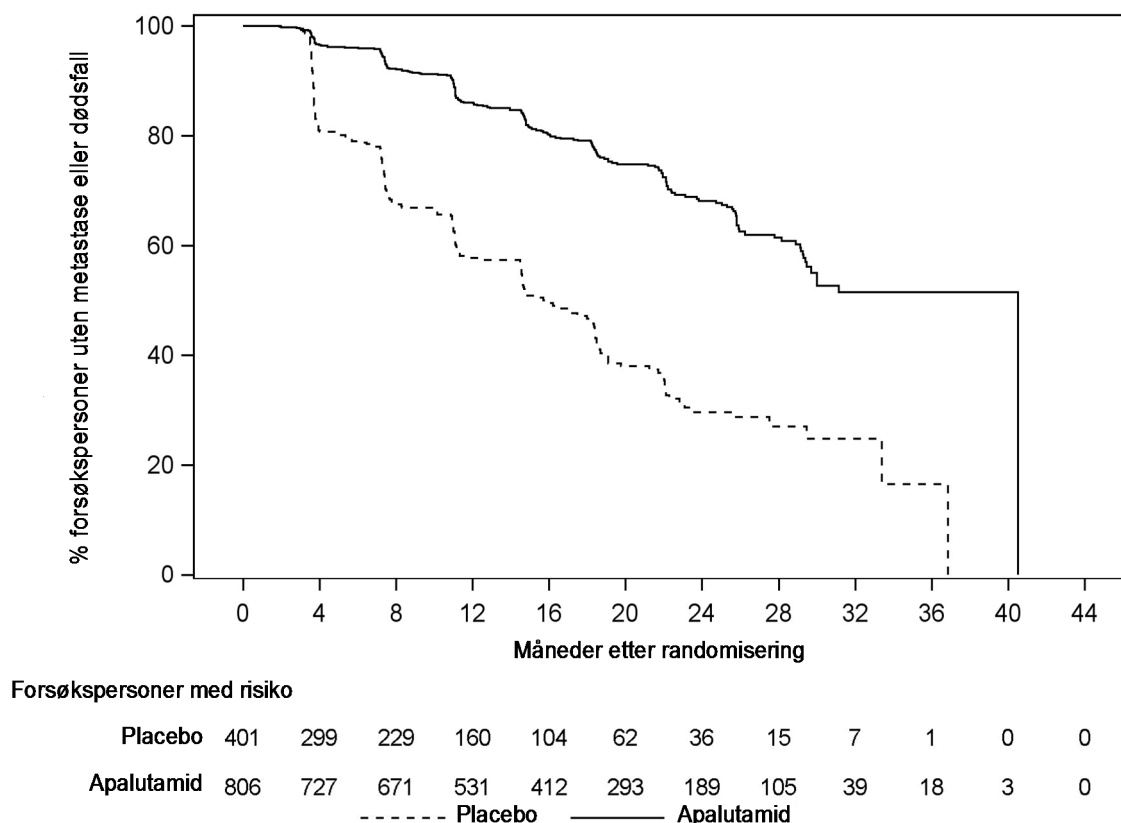
Totalt 1 207 forsøkspersoner med NM-CRPC ble randomisert 2:1 til å få apalutamid oralt i en dose på 240 mg én gang daglig i kombinasjon med androgendeprivasjonsterapi (ADT) (medisinsk kastrasjon eller tidligere kirurgisk kastrasjon) eller placebo med ADT i en multisenter, dobbeltblindet, klinisk studie (studie ARN-509-003). Forsøkspersoner som ble inkludert hadde en doblingstid for prostataspesifikt antigen (PSADT) ≤ 10 måneder, og ble ansett å ha høy risiko for nært forestående metastaserende sykdom og prostatakreftspesifikk død. Alle forsøkspersoner som ikke var kirurgisk kastrerte fikk ADT kontinuerlig gjennom studien. PSA-resultater var blindet og ble ikke brukt til seponering av behandling. Forsøkspersoner randomisert til begge grupper skulle fortsette med behandling frem til sykdomsprogresjon, definert ved blindet sentral billedvurdering (BICR), oppstart av ny behandling, uakseptabel toksisitet eller til de trakk seg fra studien.

Følgende pasientparametre for demografi og sykdom ved baseline var likt fordelt mellom behandlingsgruppene. Median alder var 74 år (spredning 48-97 år) og 26 % av forsøkspersonene var 80 år eller eldre. Etnisitetfordelingen var 66 % kaukasiske, 5,6 % svarte, 12 % asiatiske og 0,2 % andre. Syttisju prosent (77 %) av forsøkspersonene i begge behandlingsgrupper hadde hatt tidligere prostatakirurgi eller -stråling. De fleste forsøkspersonene hadde en Gleason-skår på 7 eller mer

(81 %). Femten prosent (15 %) av forsøkspersonene hadde < 2 cm lymfeknuter i lysken ved studiestart. Syttitre prosent (73 %) av forsøkspersonene hadde tidligere fått behandling med et førstegenerasjons antiandrogen; 69 % av forsøkspersonene fikk bicalutamid og 10 % av forsøkspersonene fikk flutamid. Alle inkluderte forsøkspersoner ble ved blindet sentral billedvurdering bekreftet å ikke ha metastaser, og hadde en ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) funksjonsstatusskår på 0 eller 1 ved studiestart.

Metastasefri overlevelse (MFS) var det primære endepunktet, definert som tid fra randomisering til første holdepunkt for BICR-verifiserte fjernmetastaser i skjelett eller bløtvev eller dødsfall uavhengig av årsak, det som oppsto først. Behandling med Erleada bedret MFS signifikant. Erleada reduserte den relative risikoen for fjernmetastaser eller dødsfall med 70 % sammenlignet med placebo (HR = 0,30; 95 % KI: 0,24, 0,36; $p < 0,0001$). Median MFS var 41 måneder for Erleada og 16 måneder for placebo (se figur 3). Konsistent forbedring i MFS med Erleada ble observert for alle forhåndsspesifiserte undergrupper, inkludert alder, etnisitet, region i verden, lymfeknutestatus, tidligere antall hormonbehandling, baseline PSA, PSA-doblingstid, baseline ECOG-status og bruk av skjelettsparende legemidler.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for metastasefri overlevelse (MFS) i studie ARN-509-003



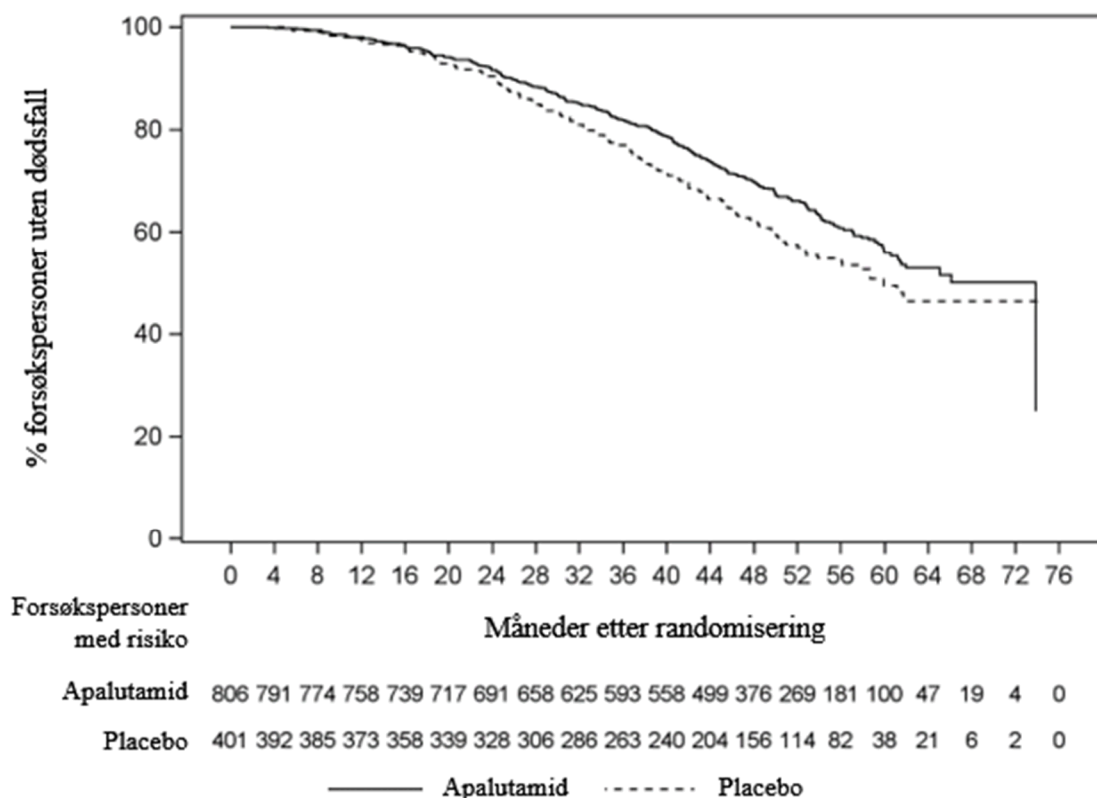
Alle data tatt i betraktning, viste forsøkspersoner behandlet med Erleada og ADT signifikant forbedring sammenlignet med de som ble behandlet med kun ADT for de sekundære endepunktene tid til metastase (HR = 0,28; 95 % KI: 0,23, 0,34; $p < 0,0001$), progresjonsfri overlevelse (PFS) (HR = 0,30; 95 % KI: 0,25, 0,36; $p < 0,0001$), tid til symptomatisk progresjon (HR = 0,57; 95 % KI: 0,44, 0,73; $p < 0,0001$), totaloverlevelse (OS) (HR = 0,78; 95 % KI: 0,64, 0,96; $p = 0,0161$) og tid til oppstart av cytotoxisk kjemoterapi (HR = 0,63; 95 % KI: 0,49, 0,81; $p = 0,0002$).

Tid til symptomatisk progresjon ble definert som tid fra randomisering til utvikling av en skjelettrelatert hendelse, smerter/symptomer som krevde oppstart av ny systemisk kreftbehandling eller lokoregional tumorprogresjon som krevde stråling/kirurgi. Selv om samlet antall hendelser var lite, var forskjellen mellom de to gruppene tilstrekkelig stor til å oppnå statistisk signifikans. Behandling med Erleada reduserte risikoen for symptomatisk progresjon med 43 % sammenlignet

med placebo (HR = 0,567; 95 % KI: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). Median tid til symptomatisk progresjon ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene.

Ved en median oppfølgingstid på 52,0 måneder viste resultatene at behandling med Erleada reduserte risikoen for dødsfall signifikant med 22 % sammenlignet med placebo (HR = 0,784; 95 % KI: 0,643, 0,956; 2-sidig $p = 0,0161$). Median OS var 73,9 måneder i Erleadagruppen og 59,9 måneder i placebogruppen. Den forhåndsspesifiserte alfagrensen ($p \leq 0,046$) ble passert og statistisk signifikans ble oppnådd. Denne forbedringen ble vist selv om 19 % av pasientene i placebogruppen fikk Erleada som påfølgende behandling.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (OS) i studie ARN-509-003 ved endelig analyse



Behandling med Erleada reduserte risikoen for oppstart av cytotoxisk kjemoterapi signifikant med 37 % sammenlignet med placebo (HR = 0,629; 95 % KI: 0,489, 0,808; $p = 0,0002$), noe som viser statistisk signifikant forbedring for Erleada i forhold til placebo. Median tid til oppstart av cytotoxisk kjemoterapi ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene.

PFS-2, definert som tid til dødsfall eller sykdomprogresjon som PSA-, radiografisk eller symptomatisk progresjon under eller etter første påfølgende behandling) var lengre for forsøkspersoner behandlet med Erleada sammenlignet med de som fikk placebo. Resultatene viste 44 % reduksjon i risiko for PFS-2 med Erleada i forhold til placebo (HR = 0,565; 95 % KI: 0,471, 0,677; $p < 0,0001$).

Ingen skadelige effekter på samlet helserelatert livskvalitet ved tillegg av Erleada til ADT og en liten men ikke klinisk relevant forskjell i endring fra baseline i favør av Erleada ble observert i analysen av FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) totalskår og delskalaer.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Erleada i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved avansert prostatakreft. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter gjentatt dosering én gang daglig økte apalutamideksponeringen ($C_{\max}$ og areal under konsentrasjonskurven [AUC]) doseproporsjonalt i doseområdet 30 til 480 mg. Ved administrasjon av 240 mg én gang daglig ble apalutamids steady-state nådd etter 4 uker, og gjennomsnittlig akkumuleringsratio var ca. 5 ganger sammenlignet med en enkeltdose. Ved steady-state var gjennomsnittlige (CV %) $C_{\max}$ - og AUC-verdier for apalutamid henholdsvis 6 mikrog/ml (28 %) og 100 mikrog.time/ml (32 %). Daglige variasjoner i apalutamids plasmakonsentrasjon var små, med et gjennomsnittlig forhold mellom høyeste og laveste på 1,63. En økning i tilsynelatende clearance (CL/F) ble observert ved gjentatt dosering, sannsynligvis på grunn av induksjon av apalutamids egen metabolisme.

Ved steady-state var gjennomsnittlige (CV %) $C_{\max}$ - og AUC-verdier for den aktive hovedmetabolitten N-desmetylapalutamid henholdsvis 5,9 mikrog/ml (18 %) og 124 mikrog.time/ml (19 %). N-desmetylapalutamid har en flat konsentrasjon-tidprofil ved steady-state med et gjennomsnittlig forhold mellom høyeste og laveste på 1,27. Gjennomsnittlig (CV %) AUC-forhold for metabolitt/modersubstans for N-desmetylapalutamid etter gjentatt dosering var ca. 1,3 (21 %). Basert på systemisk eksponering, relativ potens og farmakokinetiske egenskaper bidrar N-desmetylapalutamid sannsynligvis til apalutamids kliniske aktivitet.

Absorpsjon

Etter oral administrasjon var median tid til maksimal plasmakonsentrasjon ($t_{\max}$) 2 timer (spredning: 1 til 5 timer). Gjennomsnittlig absolutt oral biotilgjengelighet er ca. 100 %, noe som indikerer at apalutamid absorberes fullstendig etter oral administrasjon.

Administrasjon of apalutamid til friske forsøkspersoner under fastende betingelser og sammen med et fettriikt måltid medførte ingen klinisk relevante endringer i $C_{\max}$ og AUC. Median tid til $t_{\max}$ ble forsinket med ca. 2 timer sammen med mat (se pkt. 4.2).

Apalutamid er ikke ioniserbart ved relevant fysiologisk pH, og derfor forventes ikke syrereduserende midler (f.eks. protonpumpehemmere, H_2 -reseptorantagonister, antacida) å påvirke oppløseligheten og biotilgjengeligheten til apalutamid.

In vitro er apalutamid og N-desmetylmotabolitten substrater for P-gp. Da apalutamid absorberes fullstendig etter oral administrasjon, begrenser ikke P-gp absorpsjonen av apalutamid. Derfor forventes ikke hemming eller induksjon av P-gp å påvirke biotilgjengeligheten til apalutamid.

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady-state for apalutamid er ca. 276 liter. Apalutamids distribusjonsvolum er større enn det totale kroppsvæskevolumet, noe som indikerer omfattende ekstravaskulær distribusjon.

Apalutamid og N-desmetylapalutamid er henholdsvis 96 % og 95 % bundet til plasmaproteiner, og bindes hovedsakelig til serumalbumin uavhengig av konsentrasjon.

Biotransformasjon

Etter en oral enkeltdose av ^{14}C -merket apalutamid 240 mg utgjorde apalutamid, den aktive metabolitten N-desmetylapalutamid og en inaktiv karboksylsyremetabolitt mesteparten av ^{14}C -radioaktiviteten i plasma, med henholdsvis 45 %, 44 % og 3 % av totalt ^{14}C -AUC.

Metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for apalutamid. Det metaboliseres hovedsakelig av CYP2C8 og CYP3A4 til N-desmetylapalutamid. Apalutamid og N-desmetylapalutamid metaboliseres videre av karboksylesterase til den inaktive karboksylsyremetabolitten. Bidraget fra CYP2C8 og

CYP3A4 ved apalutamids metabolisme anslås til henholdsvis 58 % og 13 % etter en enkeltdose, men forventes å endres ved steady-state på grunn av apalutamids induksjon av CYP3A4 ved gjentatt dosering.

Eliminasjon

Apalutamid, hovedsakelig i form av metabolitter, elimineres primært via urin. Etter en oral enkeltdose av radiomerket apalutamid ble 89 % av radioaktiviteten gjenfunnet inntil 70 dager etter dosering: 65 % ble gjenfunnet i urin (1,2 % av dosen som uendret apalutamid og 2,7 % som N-desmetylapalutamid) og 24 % ble gjenfunnet i feces (1,5 % av dosen som uendret apalutamid og 2 % som N-desmetylapalutamid).

Tilsynelatende oral clearance (CL/F) for apalutamid er 1,3 l/time etter en enkeltdose og øker til 2,0 l/time ved steady-state etter dosering én gang daglig. Gjennomsnittlig effektiv halveringstid for apalutamid hos pasienter er ca. 3 dager ved steady-state.

In vitro-data indikerer at apalutamid og N-desmetylm metabolitten ikke er substrater for BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3.

Spesielle populasjoner

Effekten av nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon, alder, etnisitet og andre ytre faktorer på farmakokinetikken til apalutamid er oppsummert nedenfor.

Nedsatt nyrefunksjon

En dedikert studie av nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt utført for apalutamid. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse med data fra kliniske studier med forsøkspersoner med kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC) og friske forsøkspersoner, ble det ikke observert signifikant forskjell i systemisk apalutamideksponering hos forsøkspersoner med underliggende lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] mellom 30 og 89 ml/minutt/1,73 m²; N = 585) sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (eGFR ≥ 90 ml/minutt/1,73 m²; N = 372) ved baseline. Mulig effekt av alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (eGFR ≤ 29 ml/minutt/1,73 m²) har på grunn av utilstrekkelige data ikke blitt fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

En dedikert studie av nedsatt leverfunksjon sammenlignet systemisk eksponering av apalutamid og N-desmetylapalutamid hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (N = 8, Child-Pugh klasse A, gjennomsnittlig skår = 5,3) eller moderat nedsatt leverfunksjon (N = 8, Child-Pugh klasse B, gjennomsnittlig skår = 7,6) og friske kontrollpersoner med normal leverfunksjon (N = 8) ved baseline. Etter en oral enkeltdose på 240 mg apalutamid var geometrisk gjennomsnittsratio (GMR) for AUC og C_{max} for apalutamid hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon henholdsvis 95 % og 102 %, og GMR for AUC og C_{max} for apalutamid hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon var henholdsvis 113 % og 104 %, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Kliniske og farmakokinetikkdata for apalutamid er ikke tilgjengelige for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Etnisitet og rase

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse var det ingen klinisk relevante forskjeller i apalutamids farmakokinetikk mellom hvite (kaukasiske eller personer med spansk eller latinamerikansk opphav; N = 761), svarte (av afrikansk opphav eller afroamerikanske; N = 71), asiatiske (ikke-japanere; N = 58) og japanere (N = 58).

Alder

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at alder (spredning: 18 til 94 år) ikke har noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til apalutamid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Apalutamid var negativt for gentoksisitet i et standard oppsett av *in vitro*- og *in vivo*-tester. Apalutamid var ikke karsinogent i en 6-månedersstudie med transgene (Tg.rasH2) hannmus ved doser opptil 30 mg/kg per døgn, som for apalutamid og N-desmetylapalutamid er henholdsvis 1,2 og 0,5 ganger klinisk eksponering (AUC) ved den anbefalte kliniske dosen på 240 mg/døgn.

I en 2-årig karsinogenitetsstudie med Sprague-Dawley hannrotter ble apalutamid gitt ved oral tilførsel i doser på 5, 15 og 50 mg/kg/døgn (henholdsvis 0,2, 0,7 og 2,5 ganger AUC hos pasienter (human eksponering ved anbefalt dose på 240 mg)). Neoplastiske funn ble registrert, inkludert økt insidens av Leydigcelleadenomer og -karsinomer i testikler ved doser på 5 mg/kg/døgn eller mer, adenokarsinomer og fibroadenomer i brystvev ved 15 mg/kg/døgn eller 50 mg/kg/døgn og follikkelcelleadenomer i thyreoidea ved 50 mg/kg/døgn. Disse funnene ble ansett som rottespesifikke og derfor av begrenset relevans for mennesker.

Det er sannsynlig at fertilitet hos menn reduseres ved behandling med apalutamid, basert på funn ved toksisitetstester ved gjentatt dosering som samsvarte med apalutamids farmakologiske aktivitet. Ved toksisitetstester ved gjentatt dosering hos hannrotter og -hunder ble det observert atrofi, aspermi/hypospermi, degenerering og/eller hyperplasi eller hypertrofi i reproduksjonssystemet ved doser tilsvarende eksponering omtrent lik eksponeringen hos mennesker basert på AUC.

I en fertilitetsstudie hos hannrotter ble det observert en reduksjon i spermkonsentrasjon og -motilitet, parings- og fertilitetsfrekvens (ved paring med ubehandlede hunner) sammen med redusert vekt av sekundære kjønnskjerter og epididymis etter 4 ukers dosering ved doser tilsvarende eksponering omtrent lik eksponeringen hos mennesker basert på AUC. Effekter på hannrotter var reversible 8 uker etter siste apalutamiddose.

I en preliminær studie av embryoføtal utviklingstoksisitet hos rotter forårsaket apalutamid utviklingstoksisitet når det ble gitt i orale doser på 25, 50 eller 100 mg/kg/døgn i hele organogeneseperioden (gestasjonsdag 6-20). Disse dosene ga systemiske eksponeringer på henholdsvis ca. 2, 4 og 6 ganger eksponeringen hos mennesker, basert på AUC, ved dosen 240 mg/døgn. Funn omfattet ikke-drektige hunner ved 100 mg/kg/døgn og embryoføtal letalitet (resorpsjoner) ved doser ≥ 50 mg/kg/døgn og redusert føtal anogenital avstand og misformet hypofysekjertel (mer avrundet form) ved ≥ 25 mg/kg/døgn. Skjelettvariasjoner (ikke-ossifiserte finger-/tåbein, overtallige korte torakolumbale ribben og/eller forandringer i tungebeinet) ble også registrert ved doser ≥ 25 mg/kg/døgn, uten påvirkning av gjennomsnittlig fostervekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Silika, kolloidal vannfri
Krysskarmellosenatrium
Hypromelloseacetatsuksinat
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (silifisert)

Filmdrasjering

Jernoksid, svart (E 172)
Jernoksid, gult (E 172)
Makrogol
Polyvinylalkohol (delvis hydrolysert)
Talkum
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit ugjennomsiktig boks av polyetylen av høy densitet (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP). Hver boks inneholder 120 filmdrasjerte tabletter og totalt 6 g silikagel tørremiddel.

Folieblisterpakning av PVC-PCTFE med gjennomtrykksfolie av aluminium forseglet inni en barnesikret konvoluttpakning.

- Hver 28-dagerskartong inneholder 112 filmdrasjerte tabletter i 4 konvoluttpakninger av papp, hver med 28 filmdrasjerte tabletter.
- Hver 30-dagerskartong inneholder 120 filmdrasjerte tabletter i 5 konvoluttpakninger av papp, hver med 24 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. januar 2019

Dato for siste fornyelse: 22. september 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 240 mg apalutamid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Blågrå til grå, ovale, filmdrasjerte tabletter (21 mm lange x 10 mm brede), preget med "E240" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Erleada er indisert:

- til voksne menn til behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakrefte (nmCRPC) som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom (se pkt. 5.1).
- til voksne menn til behandling av metastaserende, hormonsensitiv prostatakrefte (mHSPC) i kombinasjon med androgendeprivasjonsterapi (ADT) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med apalutamid skal innledes og overvåkes av legespesialist med erfaring innen medisinsk behandling av prostatakrefte.

Dosering

Den anbefalte dosen er 240 mg (én 240 mg tablett) som en oral daglig enkeltdose.

Medisinsk kastrasjon med gonadotropinfrisettende hormonanalog (GnRHa) skal fortsette under behandling hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

Dersom en dose ikke blir tatt, skal den tas så snart som mulig samme dag, og deretter fortsettes normal doseringsplan neste dag. Det skal ikke tas ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosen.

Dersom toksisitet $\geq$ grad 3 eller en uakseptabel bivirkning oppstår hos en pasient, skal doseringen utsettes fremfor å seponere behandlingen permanent, inntil symptomene bedres til $\leq$ grad 1 eller opprinnelig grad, og deretter gjenopptas med samme dose eller om nødvendig, en redusert dose (180 mg eller 120 mg). For de vanligste bivirkningene (se pkt. 4.8).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Forsiktighet er påkrevd hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon da apalutamid ikke har blitt undersøkt i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.2). Dersom behandling startes skal pasienter overvåkes for bivirkningene listet opp i pkt. 4.8, og dosen skal reduseres i henhold til pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh henholdsvis klasse A og B) ved baseline.

Erleada er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon da det ikke foreligger data for denne pasientpopulasjonen og apalutamid hovedsakelig elimineres via lever (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke apalutamid i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tabletten skal svelges hel for å sikre at hele den tiltenkte dosen tas. Tabletten skal ikke knuses eller deles. Tabletten kan tas med eller uten mat.

Inntak av Erleada sammen med væske uten kullsyre eller myk mat

Til pasienter som ikke kan svelge tabletten hel, kan Erleada røres ut i vann uten kullsyre og deretter blandes med én av følgende væsker uten kullsyre eller myk mat; appelsinjuice, grønn te, eplemos eller drikkeyoghurt, som følger:

1. Legg én hel Erleada 240 mg tablett i en kopp. Tablettene skal ikke knuses eller deles.
2. Tilsett ca. 10 ml (2 teskjeer) vann uten kullsyre slik at tabletten dekkes helt av vann.
3. Vent 2 minutter til tabletten har falt fra hverandre og fordelt seg, og rør deretter i blandingen.
4. Tilsett 30 ml (6 teskjeer eller 2 spiseskjeer) av én av følgende væsker uten kullsyre eller myk mat; appelsinjuice, grønn te, eplemos eller drikkeyoghurt, og rør i blandingen.
5. Svelg blandingen umiddelbart.
6. Skyll koppen med nok vann for at sikre at hele dosen tas og drikk dette umiddelbart.
7. Oppbevar ikke legemiddel/matblandingen til senere bruk.

Administrasjon via nasogastrisk sonde

Erleada 240 mg tablett kan også administreres via en nasogastrisk sonde (NG-slange) på 8 French eller større som følger:

1. Legg én 240 mg tablett i en sprøyte (bruk minst 20 ml sprøyte) og trekk opp 10 ml vann uten kullsyre i sprøyten.
2. Vent 10 minutter og rist deretter kraftig for å dispergere innholdet fullstendig.
3. Administrer umiddelbart via NG-sondeslangen.
4. Etterfyll sprøyten med vann uten kullsyre og administrer. Gjenta til det ikke er rester igjen av tabletten i sprøyten eller sondeslangen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Krampeanfall

Erleada er ikke anbefalt hos pasienter med krampeanfall i anamnesen eller andre disponerende faktorer, inkludert, men ikke begrenset til, underliggende hjerneskade, nylig slag (siste år), primære hjernesvulster eller hjernemetastaser. Dersom krampeanfall oppstår under behandling med Erleada skal behandlingen seponeres permanent. Risikoen for krampeanfall kan være økt hos pasienter som samtidig får legemidler som senker krampeterskelen.

I to randomiserte studier (SPARTAN og TITAN) forekom krampeanfall hos 0,6 % av pasientene som fikk apalutamid og hos 0,2 % av pasientene som fikk placebo. Disse studiene ekskluderte pasienter med en anamnese med krampeanfall eller faktorer som disponerer for krampeanfall.

Det er ingen klinisk erfaring med ny administrering av Erleada til pasienter som har fått et krampeanfall.

Fall og frakturer

Fall og frakturer forekom hos pasienter som fikk apalutamid (se pkt. 4.8). Pasienter skal evalueres for fraktur- og fallrisiko før oppstart med Erleada, og videre overvåkes og behandles i henhold til etablerte behandlingsretningslinjer, og bruk av skjelettspesifikke legemidler skal vurderes.

Iskemisk hjertesykdom og iskemisk cerebrovaskulær sykdom

Iskemisk hjertesykdom og iskemisk cerebrovaskulær sykdom, inkludert hendelser som medførte dødsfall, forekom hos pasienter behandlet med apalutamid (se pkt. 4.8). De fleste pasientene hadde risikofaktorer for iskemisk hjerte-/cerebrovaskulær sykdom. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på iskemisk hjertesykdom og iskemisk cerebrovaskulær sykdom. Håndtering av risikofaktorer, slik som hypertensjon, diabetes og dyslipidemi, skal optimalisere i henhold til klinisk praksis.

Samtidig bruk av andre legemidler

Apalutamid er en potent enzyminduktor og kan medføre tap av effekt av mange vanlig brukte legemidler (se pkt. 4.5). En gjennomgang av samtidig brukte legemidler skal derfor foretas ved oppstart av apalutamidbehandling. Samtidig bruk av apalutamid og legemidler som er følsomme substrater for mange metaboliserende enzymer eller transportører (se pkt. 4.5) skal vanligvis unngås dersom deres terapeutiske effekt er av stor betydning for pasienten, og dersom dosejustering ikke lett kan foretas ut fra måling av effekt eller plasmakonsentrasjon.

Samtidig bruk av apalutamid og warfarin og kumarinliknende antikoagulanter skal unngås. Dersom Erleada brukes samtidig med en antikoagulant som metaboliseres av CYP2C9 (slik som warfarin eller acenokumarol), skal det foretas ekstra overvåkning av INR (International Normalised Ratio) (se pkt. 4.5).

Nylig kardiovaskulær sykdom

Pasienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom de siste 6 månedene, inkludert alvorlig/ustabil angina, hjerteinfarkt, symptomatisk kongestiv hjertesvikt, arteriell eller venøs tromboembolisme (f.eks. lungeembolisme, cerebrovaskulær hendelse, inkludert transitorisk iskemisk anfall) eller klinisk signifikant ventrikelarytmi ble ekskludert fra de kliniske studiene. Sikkerheten til apalutamid har derfor ikke blitt fastslått hos disse pasientene. Dersom Erleada forskrives skal pasienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom overvåkes for risikofaktorer, slik som hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi og andre kardiometabolske sykdommer (se pkt. 4.8). Hvis

aktuelt skal pasientene etter oppstart med Erleada behandles for disse tilstandene i henhold til etablerte behandlingsretningslinjer.

Androgendeprivasjonsterapi som kan forlenge QT-tiden

Hos pasienter med en anamnese med eller risikofaktorer for QT-forlengelse og hos pasienter som samtidig får legemidler som kan forlenge QT-tiden (se pkt. 4.5), skal leger vurdere nytte-risikoforholdet, inkludert potensialet for Torsade de pointes, før oppstart med Erleada.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Etter markedsføring har det vært rapportert om SCARs, inkludert legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN), som kan være livstruende eller dødelig, i forbindelse med behandling med Erleada (se pkt. 4.8).

Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på DRESS og SJS/TEN. Hvis disse symptomer observeres, skal Erleada seponeres umiddelbart. Pasienten skal umiddelbart kontakte helsepersonell.

Behandling med Erleada skal ikke gjenopptas hos pasienter som har fått DRESS eller SJS/TEN på noe som helst tidspunkt mens de tok Erleada, og alternativ behandling bør overveies.

Interstitiell lungesykdom (ILD)

Tilfeller av ILD, inkludert fatale tilfeller, har blitt observert hos pasienter behandlet med apalutamid. Ved akutt forekomst og/eller uforklarlig forverring av lungesyntomer, skal behandling med apalutamid avbrytes i påvente av videre utredning av disse symptomene. Dersom ILD diagnostiseres, skal apalutamid seponeres og egnet behandling innledes etter behov (se pkt. 4.8).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 240 mg dose (1 tablett), og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eliminasjon av apalutamid og dannelsen av den aktive metabolitten, N-desmetylapalutamid, medieres av både CYP2C8 og CYP3A4 i tilsvarende grad ved steady-state. Det forventes ingen klinisk relevante endringer i samlet eksponering av disse som følge av legemiddelinteraksjon med hemmere eller induktorer av CYP2C8 eller CYP3A4. Apalutamid er en induktor av enzymer og transportører og kan medføre økt eliminering av mange vanlig brukte legemidler.

Potensial for at andre legemidler påvirker apalutamideksponering

Legemidler som hemmer CYP2C8

CYP2C8 bidrar ved eliminering av apalutamid og ved dannelsen av den aktive metabolitten. I en legemiddelinteraksjonsstudie ble C_{max} for apalutamid redusert med 21 % mens AUC økte med 68 % etter samtidig bruk av apalutamid 240 mg enkeltdose og gemfibrozil (sterk CYP2C8-hemmer). For de aktive enhetene (summen av ubundet apalutamid og potensjustert aktiv metabolitt), ble C_{max} redusert med 21 % mens AUC økte med 45 %. Ingen innledende dosejustering er nødvendig når Erleada gis samtidig med en sterk hemmer av CYP2C8 (f.eks. gemfibrozil, klopidoogrel), men en reduksjon av Erleadadosen basert på tolerabilitet bør vurderes (se pkt. 4.2). Svake eller moderate hemmere av CYP2C8 forventes ikke å påvirke apalutamideksponeringen.

Legemidler som hemmer CYP3A4

CYP3A4 bidrar ved eliminasjon av apalutamid og dannelsen av den aktive metabolitten. I en legemiddelinteraksjonsstudie ble $C_{\max}$ for apalutamid redusert med 22 % mens AUC var uendret etter samtidig bruk av Erleada som en 240 mg enkeltdose og itraconazol (sterk CYP3A4-hemmer). For de aktive enhetene (summen av ubundet apalutamid og potensjustert aktiv metabolitt), ble $C_{\max}$ redusert med 22 % mens AUC var uendret. Ingen innledende dosejustering er nødvendig når Erleada gis samtidig med en sterk hemmer av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, ritonavir, klaritromycin), men en reduksjon av Erleadadosen basert på tolerabilitet bør vurderes (se pkt. 4.2). Svake eller moderate hemmere av CYP3A4 forventes ikke å påvirke apalutamideksponeringen.

Legemidler som induserer CYP3A4 eller CYP2C8

Effekten av CYP3A4- eller CYP2C8-induktorer på farmakokinetikken til apalutamid har ikke blitt evaluert *in vivo*. Basert på resultatene fra legemiddelinteraksjonsstudier med en sterk CYP3A4-hemmer eller sterk CYP2C8-hemmer, forventes det ikke at CYP3A4- eller CYP2C8-induktorer har klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til apalutamid og de aktive enhetene. Dosejustering er derfor ikke nødvendig når Erleada gis samtidig med induktorer av CYP3A4 eller CYP2C8.

Potensial for at apalutamid påvirker andre legemidlers eksponering

Apalutamid er en potent enzyminduktor og øker syntesen av mange enzymer og transportører, og derfor forventes interaksjon med mange vanlig brukte legemidler som er substrater for enzymer eller transportører. Reduksjonen i plasmakonsentrasjon kan være betydelig og medføre tap eller redusert klinisk effekt. Det er også en risiko for økt dannelsen av aktive metabolitter.

Legemiddelmetaboliserende enzymer

In vitro-studier viste at apalutamid og N-desmetylapalutamid er moderate til sterke CYP3A4- og CYP2B6-induktorer, moderate hemmere av CYP2B6 og CYP2C8 og svake hemmere av CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. Apalutamid og N-desmetylapalutamid påvirker ikke CYP1A2 og CYP2D6 ved terapeutisk relevante konsentrasjoner. Effekten av apalutamid på CYP2B6-substrater har ikke blitt evaluert *in vivo* og nettoeffekten er for tiden ikke kjent. Dersom substrater for CYP2B6 (f.eks. efavirenz) gis sammen med Erleada, skal bivirkninger overvåkes og tap av effekt av substratet evalueres. Dosejustering av substratet kan være nødvendig for å opprettholde optimal plasmakonsentrasjon.

Hos mennesker er apalutamid en sterk induktor av CYP3A4 og CYP2C19, og en svak induktor av CYP2C9. I en legemiddelinteraksjonsstudie hvor det ble brukt en cocktail-tilnærming, medførte samtidig bruk av apalutamid og orale enkeltdoser av sensitive CYP-substrater en 92 % reduksjon av AUC for midazolam (CYP3A4-substrat), 85 % reduksjon av AUC for omeprazol (CYP2C19-substrat) og 46 % reduksjon av AUC for S-warfarin (CYP2C9-substrat). Apalutamid medførte ikke klinisk relevante endringer i eksponeringen av CYP2C8-substratet. Samtidig bruk av Erleada og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (f.eks. diazepam, omeprazol) eller CYP2C9 (f.eks. warfarin, fenytoin) kan medføre lavere eksponering av disse legemidlene. Substitusjon av disse legemidlene anbefales hvis mulig, eller evaluering av tap av effekt dersom legemidlet fortsatt skal brukes. Ved samtidig bruk av warfarin skal INR overvåkes under Erleadabehandling.

Apalutamids induksjon av CYP3A4 indikerer at UDP-glukuronosyltransferase (UGT) også kan induseres ved aktivisering av nukleær pregnan X-reseptor (PXR). Samtidig bruk av Erleada og legemidler som er substrater for UGT (f.eks. levotyrosin, valproinsyre) kan gi lavere eksponering av disse legemidlene. Dersom UGT-substrater brukes samtidig med Erleada, skal tap av effekt av substratet evalueres. Dosejustering av substratet kan være nødvendig for å opprettholde optimal plasmakonsentrasjon.

Legemiddeltransportører

Klinisk ble apalutamid vist å være en svak induktor av P-glykoprotein (P-gp), brystkrefresistensprotein (BCRP) og organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1). En legemiddelinteraksjonsstudie hvor det ble brukt en cocktail-tilnærming, viste at samtidig bruk av apalutamid og orale enkeltdoser av følsomme transportørsubstrater medførte en 30 % reduksjon av AUC for feksofenadin (P-gp-substrat) og 41 % reduksjon av AUC for rosuvastatin (BCRP/OATP1B1-substrat), men ikke påvirket $C_{\max}$. Samtidig bruk av Erleada og legemidler som er substrater for P-gp (f.eks. kolkisin, dabigatraneteksilat, digoksin), BCRP eller OATP1B1 (f.eks. lapatinib, metotreksat, rosuvastatin, repaglinid) kan gi lavere eksponering av disse legemidlene. Dersom substrater for P-gp, BCRP eller OATP1B1 brukes samtidig med Erleada, skal tap av effekt av substratet evalueres. Dosejustering av substratet kan være nødvendig for å opprettholde optimal plasmakonsentrasjon.

Basert på *in vitro*-data kan hemming av organisk kationtransportør 2 (OCT2), organisk aniontransportør 3 (OAT3) og multidrug- og toksineksstrusjonsproteiner (MATEs) forårsaket av apalutamid og dets N-desmetylmetylmetabolitt ikke utelukkes. Ingen *in vitro*-hemming av organisk aniontransportør 1 (OAT1) ble observert.

GnRH-analog

Hos forsøkspersoner med mHSPC som får leuprolidacetat (en GnRH-analog), hadde samtidig bruk av apalutamid tilsynelatende ingen effekt på leuprolidacetateksponeringen ved steady-state.

Legemidler som forlenger QT-tiden

Da androgendeprivasjonsterapi kan forlenge QT-tiden, bør samtidig bruk av Erleada og legemidler som forlenger QT-tiden eller legemidler som kan indusere Torsade de pointes, slik som bl.a. antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin og antipsykotika (f.eks. haloperidol), evalueres nøye (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Det er ukjent om apalutamid eller dets metabolitter foreligger i sæd. Erleada kan være skadelig for et foster under utvikling. Pasienter som har sex med kvinnelige partnere med reproduksjonspotensial skal bruke kondom i tillegg til annen svært sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter siste dose med Erleada.

Graviditet

Erleada er kontraindisert hos kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.3). Basert på en reproduksjonsstudie på dyr og virkningsmekanismen kan Erleada medføre fosterskader og abort dersom det gis til en gravid kvinne. Det er ingen data på bruk av Erleada hos gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om apalutamid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Erleada skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Basert på dyrestudier kan Erleada redusere fertilitet hos menn i fertil alder (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Erleada har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er imidlertid rapportert krampeanfoll hos pasienter som bruker Erleada. Pasienter skal informeres om denne risikoen med hensyn til kjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er fatigue (26 %), hudutslett (26 % enhver grad og 6 % grad 3 eller 4), hypertensjon (22 %), hetetokter (18 %), artralgi (17 %), diaré (16 %), fall (13 %) og vekttap (13 %). Andre viktige bivirkninger omfatter frakturer (11 %) og hypotyreose (8 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert i kliniske studier og/eller ved erfaring etter markedsføring er listet opp nedenfor etter frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

Organklasser	Bivirkning og frekvens
Endokrine sykdommer	vanlige: hypotyreose ^a
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	svært vanlige: redusert appetitt
	vanlige: hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi
Nevrologiske sykdommer	vanlige: dysgeusi, iskemisk cerebrovaskulær sykdom ^b
	mindre vanlige: krampeanfoll ^c (se pkt. 4.4), rastløse ben
Hjertesykdommer	vanlige: iskemisk hjertesykdom ^d
	ikke kjent: QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Karsykdommer	svært vanlige: hetetokter, hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	ikke kjent: interstitiell lungesykdom ^f
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige: diaré
Hud- og underhudssykdommer	svært vanlige: hudutslett ^e
	vanlige: kløe, alopesi
	ikke kjent: legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ^f , Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN) ^f
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	svært vanlige: fraktur ^g , artralgi
	vanlige: muskelspasmer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	svært vanlige: fatigue
Undersøkelser	svært vanlige: vekttap
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	svært vanlige: fall

-
- ^a Inkluderer hypotyreose, økt thyreoideastimulerende hormon i blod, redusert tyroksin, autoimmun tyreoiditt, redusert fritt tyroksin, redusert trijodtyronin
 - ^b Inkluderer transitorisk iskemisk anfall, cerebrovaskulær hendelse, cerebrovaskulær sykdom, iskemisk slag, karotidateriosklerose, karotidarteriestenose, hemiparese, lakunært infarkt, lakunært slag, trombotisk cerebralt infarkt, vaskulær encefalopati, cerebellart infarkt, cerebralt infarkt og cerebral iskemi
 - ^c Inkluderer tungebiting
 - ^d Inkluderer angina pectoris, ustabil angina, hjerteinfarkt, akutt hjerteinfarkt, koronararterieokklusjon, koronararteriestenose, akutt koronarsyndrom, koronararteriesklerose, unormal hjertebelastningstest, økt troponin, myokardiskemi
 - ^e Se "Hudutslett" under "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger"
 - ^f Se pkt. 4.4
 - ^g Inkluderer ribbensfraktur, lumbalvirvelfraktur, spinalkompresjonsfraktur, spinalfraktur, fotfraktur, hoftefraktur, humerusfraktur, thoraxvirvelfraktur, armfraktur, sacrumfraktur, håndfraktur, pubisfraktur, acetabulumfraktur, ankelfraktur, kompresjonsfraktur, kostalbruskfraktur, ansiktsbenfraktur, benfraktur, osteoporotisk fraktur, håndleddsfraktur, avrivningsfraktur, fibulafraktur, halebensfraktur, pelvisfraktur, radiusfraktur, sternalfraktur, stressfraktur, traumatisk fraktur, halsvirvelfraktur, lårhalsfraktur, tibiafraktur. Se nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hudutslett

Hudutslett forbundet med apalutamid ble vanligst beskrevet som makulært eller makulopapulært. Hudutslett inkluderte utslett, makulopapulært utslett, generalisert utslett, urtikaria, kløende utslett, makulært utslett, konjunktivitt, erythema multiforme, papulært utslett, hudavskalling, genitalt utslett, erytematøst utslett, stomatitt, legemiddelutslett, munnsår, pustulært utslett, blemme, papel, pemfigoid, huderosjon, dermatitt og vesikulært utslett. Bivirkninger med hudutslett ble rapportert hos 26 % av pasienter behandlet med apalutamid. Hudutslett grad 3 (definert som å dekke > 30 % av kroppsoverflaten [BSA]) ble rapportert ved apalutamidbehandling hos 6 % av pasientene.

Median tid til hudutslett oppsto var 83 dager. Syttiåtte prosent av pasientene hadde opphør av utslett etter en median på 78 dager. Legemidler som ble brukt inkluderte topikale kortikosteroider, orale antihistaminer, og 19 % av pasientene fikk systemiske kortikosteroider. Blant pasienter med hudutslett forekom doseringsavbrudd hos 28 % og dosereduksjon forekom hos 14 % (se pkt. 4.2). Hudutslett kom tilbake hos 59 % av pasientene som hadde doseringsavbrudd. Hudutslett medførte seponering av apalutamidbehandling hos 7 % av pasientene som fikk hudutslett.

Fall og frakturer

I studie ARN-509-003 ble fraktur rapportert hos 11,7 % av pasientene behandlet med apalutamid og 6,5 % av pasientene behandlet med placebo. Halvparten av pasientene hadde et fall siste 7 dager før frakturhendelsen i begge behandlingsgrupper. Fall ble rapportert hos 15,6 % av pasientene behandlet med apalutamid og 9,0 % av pasientene behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Iskemisk hjertesykdom og iskemisk cerebrovaskulær sykdom

I en randomisert studie (SPARTAN) av pasienter med nmCRPC, forekom iskemisk hjertesykdom hos 4 % av pasientene behandlet med apalutamid og 3 % av pasientene behandlet med placebo. I en randomisert studie (TITAN) av pasienter med mHSPC, forekom iskemisk hjertesykdom hos 4 % av pasientene behandlet med apalutamid og 2 % av pasientene behandlet med placebo. Samlet i studiene SPARTAN og TITAN var det 6 pasienter (0,5 %) behandlet med apalutamid og 2 pasienter (0,2 %) behandlet med placebo som døde av en iskemisk hjertesykdom (se pkt. 4.4).

I SPARTAN-studien, med en median eksponering på 32,9 måneder for apalutamid og 11,5 måneder for placebo, forekom iskemisk cerebrovaskulær sykdom hos 4 % av pasientene behandlet med apalutamid og 1 % av pasientene behandlet med placebo (se ovenfor). I TITAN-studien forekom iskemisk cerebrovaskulær sykdom hos en tilsvarende andel av pasientene i gruppene med apalutamid (1,5 %) og placebo (1,5 %). Samlet i studiene SPARTAN og TITAN var det 2 pasienter (0,2 %) behandlet med apalutamid og ingen pasienter behandlet med placebo som døde av en iskemisk cerebrovaskulær sykdom (se pkt. 4.4).

Hypotyreose

Hypotyreose ble rapportert hos 8 % av pasientene behandlet med apalutamid og 2 % av pasientene behandlet med placebo, basert på måling av thyroideastimulerende hormon (TSH) hver 4. måned. Det var ingen bivirkninger av grad 3 eller 4. Hypotyreose forekom hos 30 % av pasientene som allerede fikk thyreoidea-substitusjonsterapi i apalutamidgruppen og hos 3 % av pasientene i placebogruppen. Hos pasienter som ikke fikk thyreoidea-substitusjonsterapi forekom hypotyreose hos 7 % av pasientene behandlet med apalutamid og hos 2 % av pasientene behandlet med placebo. Thyreoidea-substitusjonsterapi skal innledes eller dosejusteres hvis klinisk indisert (se pkt. 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent spesifikk antidot ved apalutamidoverdosering. Ved en eventuell overdosering skal Erleada avbrytes og generelle støttende tiltak iverksettes til klinisk toksisitet er redusert eller opphørt. Bivirkninger ved en overdosering har ennå ikke blitt observert. Det forventes at slike reaksjoner vil tilsvare bivirkningene som er listet opp i pkt. 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, antiandrogener, ATC-kode: L02BB05

Virkningsmekanisme

Apalutamid er en oralt administrert, selektiv androgenreseptor (AR)-hemmer som bindes direkte til det ligandbindende domenet til AR. Apalutamid hindrer nukleær translokasjon av AR, hemmer DNA-binding, hemmer AR-mediert transkripsjon og mangler androgenreseptoragonistaktivitet. Apalutamidbehandling reduserer tumorcelleproliferasjon og øker apoptose, noe som medfører potent antitumoraktivitet. En hovedmetabolitt, N-desmetylapalutamid, viste en tredjedel av apalutamids *in vitro*-aktivitet.

Hjertets elektrofysiologi

Effekten av apalutamid 240 mg én gang daglig på QTc-tiden ble undersøkt i en åpen, ikke-kontrollert, multisenter, dedikert QT-studie med én behandlingsgruppe hos 45 pasienter med CRPC. Ved steady-state var maksimal gjennomsnittlig QTcF-endring fra baseline 12,4 msek (2-sidig 90 % øvre KI: 16,0 msek). En eksponerings-QT-analyse indikerte en konsentrasjonsavhengig økning i QTcF for apalutamid og den aktive metabolitten.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av apalutamid har blitt fastslått i to randomiserte, placebokontrollerte fase 3-studier, studie ARN-509-003 (nmCRPC) og 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Metastaserende, hormonsensitiv prostatakrefte (mHSPC)

TITAN var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multinasjonal, klinisk multisenterstudie hvor 1 052 pasienter med mHSPC ble randomisert (1:1) til å få apalutamid oralt i en dose på 240 mg én gang daglig (N = 525) eller placebo én gang daglig (N = 527). Alle pasienter måtte ha minst én skjelettmetastase påvist ved teknesium^{99m}-undersøkelse. Pasienter ble ekskludert dersom metastasestedet var begrenset til lymfeknuter eller visceralt (f.eks. lever eller lunge). Alle pasientene i TITAN-studien fikk samtidig en GnRH-analog eller hadde tidligere gjennomgått bilateral orkidektomi. Omtrent 11 % av pasientene hadde tidligere fått behandling med docetaxel (maksimalt 6 sykluser, siste dose ≤ 2 måneder før randomisering og opprettholdt respons før randomisering). Eksklusjonskriteriene omfattet kjente hjernemetastaser, tidligere behandling med andre nestegenerasjons antiandrogener (f.eks. enzalutamid), CYP17-hemmere (f.eks. abirateronacetat), immunterapi (f.eks. sipuleucel-T), radiofarmaka eller annen behandling mot prostatakrefte eller anamnese med krampeanfallet eller tilstand som kan disponere for krampeanfallet. Pasientene ble stratifisert etter Gleason-skår ved diagnostisering, tidligere docetaxelbruk og region i verden. Pasienter med både stort og lite volum av mHSPC kunne inkluderes i studien. Sykdom med stort volum ble definert som enten viscerale metastaser og minst 1 skjelettlesjon eller minst 4 skjelettlesjoner med minst 1 skjelettlesjon utenfor ryggrad eller bekken. Sykdom med lite volum ble definert som forekomst av skjelettlesjon(er) som ikke oppfyller definisjonen stort volum.

Følgende pasientparametre for demografi og sykdom ved baseline var likt fordelt mellom behandlingsgruppene. Median alder var 68 år (spredning 43-94 år) og 23 % av pasientene var 75 år eller eldre. Etnisitsfordelingen var 68 % kaukasiske, 22 % asiatiske og 2 % svarte. Sekstire prosent (63 %) av pasientene hadde sykdom med stort volum og 37 % hadde sykdom med lite volum. Seksten prosent (16 %) av pasientene hadde hatt tidligere prostatakirurgi, -stråling eller begge deler. De fleste pasientene hadde en Gleason-skår på 7 eller mer (92 %). Sekstiåtte prosent (68 %) av pasientene hadde tidligere fått behandling med et førstegenerasjons antiandrogen mot ikke-metastaserende sykdom. Selv om kriteriene for kastrasjonsresistens ikke ble fastslått ved baseline, viste 94 % av pasientene en reduksjon i prostataspesifikt antigen (PSA) fra oppstart av androgendeprivasjonsterapi (ADT) til første dose med apalutamid eller placebo. Alle pasientene unntatt én i placebogruppen, hadde en ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) funksjonsstatusskår på 0 eller 1 ved studiestart. Blant pasientene som seponerte studiebehandlingen (N = 271 for placebo og N = 170 for Erleada), var den vanligste årsaken til seponering i begge grupper sykdomsprogresjon. En større andel (73 %) av pasienter behandlet med placebo fikk påfølgende kreftbehandling, sammenlignet med pasienter behandlet med Erleada (54 %).

De viktigste effektmålene i studien var totaloverlevelse (OS) og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). Effekresultater for TITAN er oppsummert i tabell 2 og figur 1 og 2.

Tabell 2: Sammendrag av effekresultater – "intent-to-treat" mHSPC-populasjon (TITAN)

Endepunkt	Erleada N = 525	Placebo N = 527
Primær totaloverlevelse^a		
Dødsfall (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Median, måneder (95 % KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Risikoforhold (Hazard ratio) (95 % KI) ^b	0,671 (0,507, 0,890)	
p-verdi ^c	0,0053	
Oppdatert totaloverlevelse^d		
Dødsfall (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Median, måneder (95 % KI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Risikoforhold (Hazard ratio) (95 % KI) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
p-verdi ^{c,e}	< 0,0001	
Radiografisk progresjonsfri overlevelse		
Sykdomsprogresjon eller dødsfall (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Median, måneder (95 % KI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
Risikoforhold (Hazard ratio) (95 % KI) ^b	0,484 (0,391, 0,600)	

p-verdi ^c	< 0,0001	
----------------------	----------	--

^a Dette er basert på den forhåndsspesifiserte interimanalysen med en median oppfølgingstid på 22 måneder.

^b Risikoforhold (Hazard ratio) er fra stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold < 1 er i favør av aktiv behandling.

^c p-verdi er fra log-ranktest stratifisert etter Gleason-skår ved diagnostisering (≤ 7 vs. > 7), region (NA/EU vs. andre land) og tidligere docetaxelbruk (ja vs. nei).

^d Median oppfølgingstid på 44 måneder.

^e Denne p-verdien er nominell, fremfor å benyttes til formell statistisk testing.

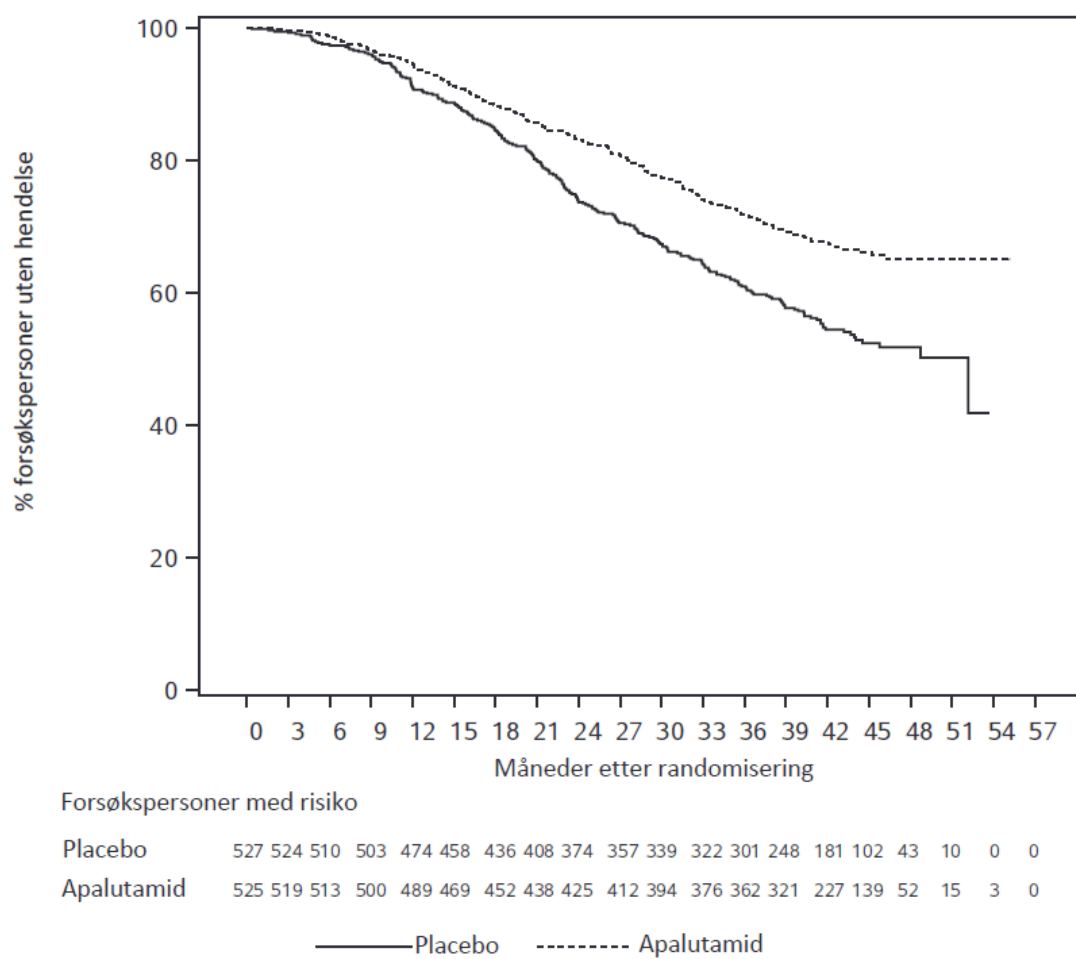
NE = Kan ikke anslås

En statistisk signifikant forbedring av OS og rPFS ble vist hos pasienter randomisert til å få Erleada sammenlignet med pasienter randomisert til å få placebo i den primære analysen. En oppdatert OS-analyse ble gjennomført ved tidspunktet for den endelige studieanalysen da 405 dødsfall var observert ved en median oppfølging på 44 måneder. Resultater fra denne oppdaterte analysen var i tråd med de fra den forhåndsspesifiserte interimanalysen. Forbedringen i OS ble vist selv om 39 % av pasientene i placebogruppen byttet til Erleada, med en median behandlingstid på 15 måneder ved bytte til Erleada.

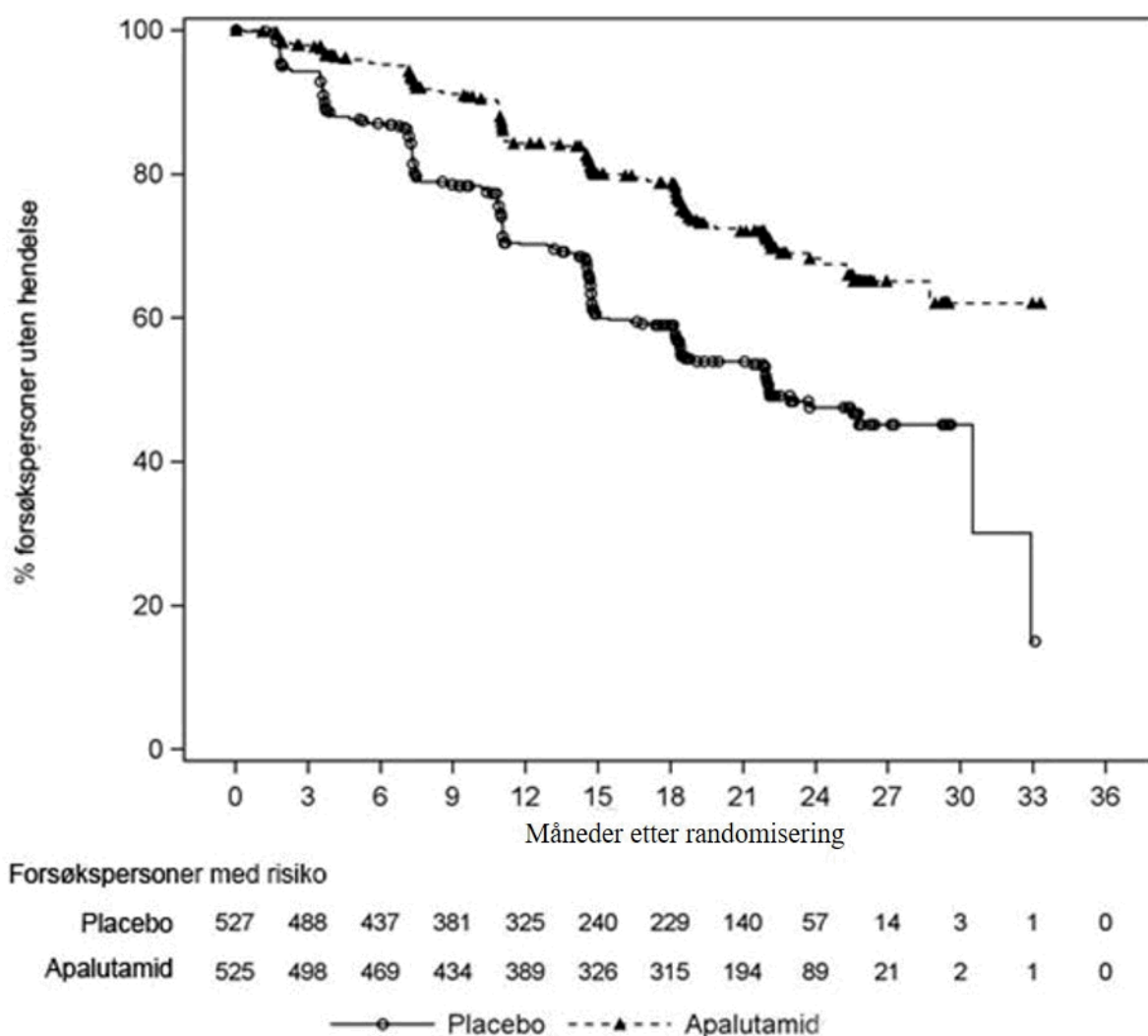
Konsistent forbedring av rPFS ble observert i alle pasientundergrupper, inkludert sykdom med stort eller lite volum, metastasestadium ved diagnostisering (M0 eller M1), tidligere docetaxelbruk (ja eller nei), alder (< 65 , ≥ 65 eller ≥ 75 år), baseline PSA over median (ja eller nei) og antall skjelettlesjoner (≤ 10 eller > 10).

Konsistent forbedring av OS ble observert i alle pasientundergrupper, inkludert sykdom med stort eller lite volum, metastasestadium ved diagnostisering (M0 eller M1) og Gleason-skår ved diagnostisering (≤ 7 vs. > 7).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for oppdatert totaloverlevelse (OS), "intent-to-treat" mHSPC-populasjon (TITAN)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS), "intent-to-treat" mHSPC-populasjon (TITAN)



Behandling med Erleada forsinket oppstart av cytotoksisk kjemoterapi statistisk signifikant (HR = 0,391; 95 % KI = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), som resulterte i 61 % risikoreduksjon hos forsøkspersoner i behandlingsgruppen sammenlignet med placebogruppen.

SPARTAN: Ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC)

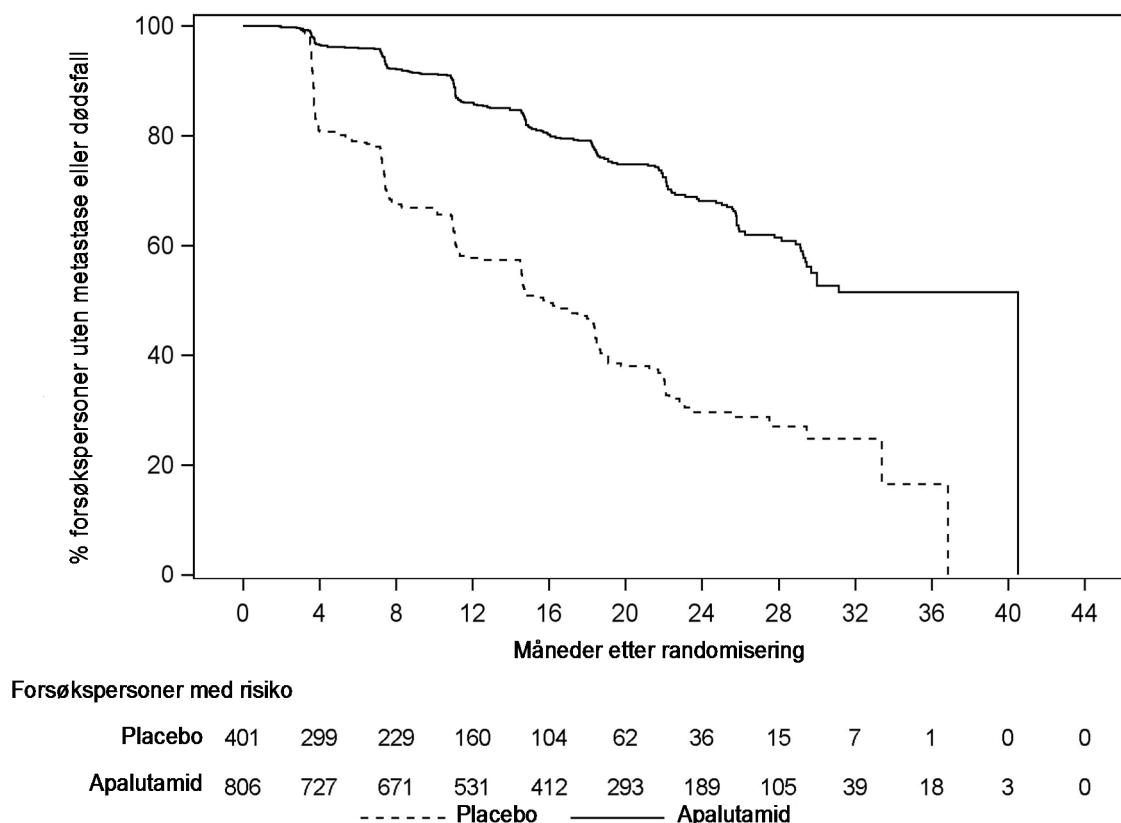
Totalt 1 207 forsøkspersoner med NM-CRPC ble randomisert 2:1 til å få apalutamid oralt i en dose på 240 mg én gang daglig i kombinasjon med androgendeprivasjonsterapi (ADT) (medisinsk kastrasjon eller tidligere kirurgisk kastrasjon) eller placebo med ADT i en multisenter, dobbeltblindet, klinisk studie (studie ARN-509-003). Forsøkspersoner som ble inkludert hadde en doblingstid for prostataspesifikt antigen (PSADT) ≤ 10 måneder, og ble ansett å ha høy risiko for nært forestående metastaserende sykdom og prostatakreftspesifikk død. Alle forsøkspersoner som ikke var kirurgisk kastrerte fikk ADT kontinuerlig gjennom studien. PSA-resultater var blindet og ble ikke brukt til seponering av behandling. Forsøkspersoner randomisert til begge grupper skulle fortsette med behandling frem til sykdomsprogresjon, definert ved blindet sentral billedvurdering (BICR), oppstart av ny behandling, uakseptabel toksisitet eller til de trakk seg fra studien.

Følgende pasientparametre for demografi og sykdom ved baseline var likt fordelt mellom behandlingsgruppene. Median alder var 74 år (spredning 48-97 år) og 26 % av forsøkspersonene var 80 år eller eldre. Etnisitetfordelingen var 66 % kaukasiske, 5,6 % svarte, 12 % asiatiske og 0,2 % andre. Syttisju prosent (77 %) av forsøkspersonene i begge behandlingsgrupper hadde hatt tidligere prostatakirurgi eller -stråling. De fleste forsøkspersonene hadde en Gleason-skår på 7 eller mer

(81 %). Femten prosent (15 %) av forsøkspersonene hadde < 2 cm lymfeknuter i lysken ved studiestart. Syttitre prosent (73 %) av forsøkspersonene hadde tidligere fått behandling med et førstegenerasjons antiandrogen; 69 % av forsøkspersonene fikk bicalutamid og 10 % av forsøkspersonene fikk flutamid. Alle inkluderte forsøkspersoner ble ved blindet sentral billedvurdering bekreftet å ikke ha metastaser, og hadde en ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) funksjonsstatusskår på 0 eller 1 ved studiestart.

Metastasefri overlevelse (MFS) var det primære endepunktet, definert som tid fra randomisering til første holdepunkt for BICR-verifiserte fjernmetastaser i skjelett eller bløtvev eller dødsfall uavhengig av årsak, det som oppsto først. Behandling med Erleada bedret MFS signifikant. Erleada reduserte den relative risikoen for fjernmetastaser eller dødsfall med 70 % sammenlignet med placebo (HR = 0,30; 95 % KI: 0,24, 0,36; $p < 0,0001$). Median MFS var 41 måneder for Erleada og 16 måneder for placebo (se figur 3). Konsistent forbedring i MFS med Erleada ble observert for alle forhåndsspesifiserte undergrupper, inkludert alder, etnisitet, region i verden, lymfeknutestatus, tidligere antall hormonbehandling, baseline PSA, PSA-doblingstid, baseline ECOG-status og bruk av skjelettsparende legemidler.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for metastasefri overlevelse (MFS) i studie ARN-509-003



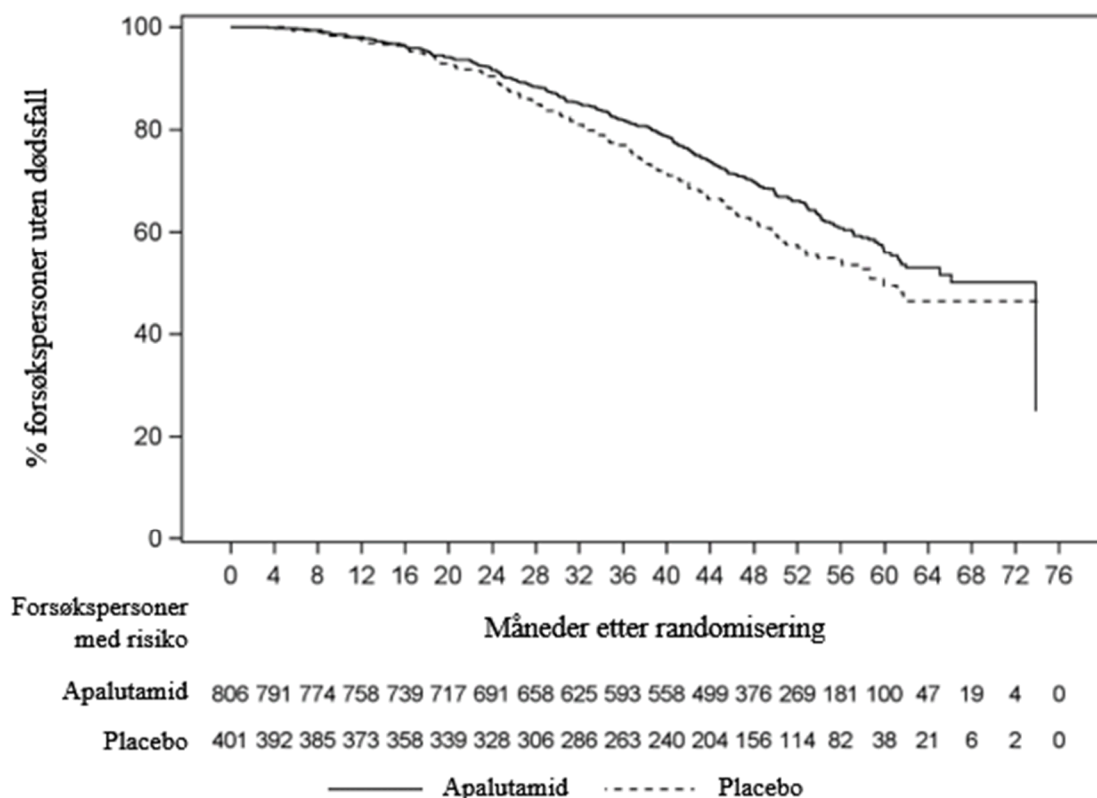
Alle data tatt i betraktning, viste forsøkspersoner behandlet med Erleada og ADT signifikant forbedring sammenlignet med de som ble behandlet med kun ADT for de sekundære endepunktene tid til metastase (HR = 0,28; 95 % KI: 0,23, 0,34; $p < 0,0001$), progresjonsfri overlevelse (PFS) (HR = 0,30; 95 % KI: 0,25, 0,36; $p < 0,0001$), tid til symptomatisk progresjon (HR = 0,57; 95 % KI: 0,44, 0,73; $p < 0,0001$), totaloverlevelse (OS) (HR = 0,78; 95 % KI: 0,64, 0,96; $p = 0,0161$) og tid til oppstart av cytotoxisk kjemoterapi (HR = 0,63; 95 % KI: 0,49, 0,81; $p = 0,0002$).

Tid til symptomatisk progresjon ble definert som tid fra randomisering til utvikling av en skjelettrelatert hendelse, smerter/symptomer som krevde oppstart av ny systemisk kreftbehandling eller lokoregional tumorprogresjon som krevde stråling/kirurgi. Selv om samlet antall hendelser var lite, var forskjellen mellom de to gruppene tilstrekkelig stor til å oppnå statistisk signifikans. Behandling med Erleada reduserte risikoen for symptomatisk progresjon med 43 % sammenlignet

med placebo (HR = 0,567; 95 % KI: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). Median tid til symptomatisk progresjon ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene.

Ved en median oppfølgingstid på 52,0 måneder viste resultatene at behandling med Erleada reduserte risikoen for dødsfall signifikant med 22 % sammenlignet med placebo (HR = 0,784; 95 % KI: 0,643, 0,956; 2-sidig $p = 0,0161$). Median OS var 73,9 måneder i Erleadagruppen og 59,9 måneder i placebogruppen. Den forhåndsspesifiserte alfagrensen ($p \leq 0,046$) ble passert og statistisk signifikans ble oppnådd. Denne forbedringen ble vist selv om 19 % av pasientene i placebogruppen fikk Erleada som påfølgende behandling.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (OS) i studie ARN-509-003 ved endelig analyse



Behandling med Erleada reduserte risikoen for oppstart av cytotoxisk kjemoterapi signifikant med 37 % sammenlignet med placebo (HR = 0,629; 95 % KI: 0,489, 0,808; $p = 0,0002$), noe som viser statistisk signifikant forbedring for Erleada i forhold til placebo. Median tid til oppstart av cytotoxisk kjemoterapi ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene.

PFS-2, definert som tid til dødsfall eller sykdomprogresjon som PSA-, radiografisk eller symptomatisk progresjon under eller etter første påfølgende behandling) var lengre for forsøkspersoner behandlet med Erleada sammenlignet med de som fikk placebo. Resultatene viste 44 % reduksjon i risiko for PFS-2 med Erleada i forhold til placebo (HR = 0,565; 95 % KI: 0,471, 0,677; $p < 0,0001$).

Ingen skadelige effekter på samlet helserelatert livskvalitet ved tillegg av Erleada til ADT og en liten men ikke klinisk relevant forskjell i endring fra baseline i favør av Erleada ble observert i analysen av FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) totalskår og delskalaer.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Erleada i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved avansert prostatakreft. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter gjentatt dosering én gang daglig økte apalutamideksposeringen ($C_{\max}$ og areal under konsentrasjonskurven [AUC]) doseproporsjonalt i doseområdet 30 til 480 mg. Ved administrasjon av 240 mg én gang daglig ble apalutamids steady-state nådd etter 4 uker, og gjennomsnittlig akkumuleringsratio var ca. 5 ganger sammenlignet med en enkeltdose. Ved steady-state var gjennomsnittlige (CV %) $C_{\max}$ - og AUC-verdier for apalutamid henholdsvis 6 mikrog/ml (28 %) og 100 mikrog.time/ml (32 %). Daglige variasjoner i apalutamids plasmakonsentrasjon var små, med et gjennomsnittlig forhold mellom høyeste og laveste på 1,63. En økning i tilsynelatende clearance (CL/F) ble observert ved gjentatt dosering, sannsynligvis på grunn av induksjon av apalutamids egen metabolisme.

Ved steady-state var gjennomsnittlige (CV %) $C_{\max}$ - og AUC-verdier for den aktive hovedmetabolitten N-desmetylapalutamid henholdsvis 5,9 mikrog/ml (18 %) og 124 mikrog.time/ml (19 %). N-desmetylapalutamid har en flat konsentrasjon-tidprofil ved steady-state med et gjennomsnittlig forhold mellom høyeste og laveste på 1,27. Gjennomsnittlig (CV %) AUC-forhold for metabolitt/modersubstans for N-desmetylapalutamid etter gjentatt dosering var ca. 1,3 (21 %). Basert på systemisk eksponering, relativ potens og farmakokinetiske egenskaper bidrar N-desmetylapalutamid sannsynligvis til apalutamids kliniske aktivitet.

Absorpsjon

Etter oral administrasjon var median tid til maksimal plasmakonsentrasjon ($t_{\max}$) 2 timer (spredning: 1 til 5 timer). Gjennomsnittlig absolutt oral biotilgjengelighet er ca. 100 %, noe som indikerer at apalutamid absorberes fullstendig etter oral administrasjon.

Administrasjon of apalutamid til friske forsøkspersoner under fastende betingelser og sammen med et fettriikt måltid medførte ingen klinisk relevante endringer i $C_{\max}$ og AUC. Median tid til $t_{\max}$ ble forsinket med ca. 2 timer sammen med mat (se pkt. 4.2).

Apalutamid er ikke ioniserbart ved relevant fysiologisk pH, og derfor forventes ikke syrereduserende midler (f.eks. protonpumpehemmere, H_2 -reseptorantagonister, antacida) å påvirke oppløseligheten og biotilgjengeligheten til apalutamid.

In vitro er apalutamid og N-desmetylmotabolitten substrater for P-gp. Da apalutamid absorberes fullstendig etter oral administrasjon, begrenser ikke P-gp absorpsjonen av apalutamid. Derfor forventes ikke hemming eller induksjon av P-gp å påvirke biotilgjengeligheten til apalutamid.

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady-state for apalutamid er ca. 276 liter. Apalutamids distribusjonsvolum er større enn det totale kroppsvæskvolumet, noe som indikerer omfattende ekstravaskulær distribusjon.

Apalutamid og N-desmetylapalutamid er henholdsvis 96 % og 95 % bundet til plasmaproteiner, og bindes hovedsakelig til serumalbumin uavhengig av konsentrasjon.

Biotransformasjon

Etter en oral enkeltdose av ^{14}C -merket apalutamid 240 mg utgjorde apalutamid, den aktive metabolitten N-desmetylapalutamid og en inaktiv karboksylsyremetabolitt mesteparten av ^{14}C -radioaktiviteten i plasma, med henholdsvis 45 %, 44 % og 3 % av totalt ^{14}C -AUC.

Metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for apalutamid. Det metaboliseres hovedsakelig av CYP2C8 og CYP3A4 til N-desmetylapalutamid. Apalutamid og N-desmetylapalutamid metaboliseres videre av karboksylesterase til den inaktive karboksylsyremetabolitten. Bidraget fra CYP2C8 og

CYP3A4 ved apalutamids metabolisme anslås til henholdsvis 58 % og 13 % etter en enkeltdose, men forventes å endres ved steady-state på grunn av apalutamids induksjon av CYP3A4 ved gjentatt dosering.

Eliminasjon

Apalutamid, hovedsakelig i form av metabolitter, elimineres primært via urin. Etter en oral enkeltdose av radiomerket apalutamid ble 89 % av radioaktiviteten gjenfunnet inntil 70 dager etter dosering: 65 % ble gjenfunnet i urin (1,2 % av dosen som uendret apalutamid og 2,7 % som N-desmetylapalutamid) og 24 % ble gjenfunnet i feces (1,5 % av dosen som uendret apalutamid og 2 % som N-desmetylapalutamid).

Tilsynelatende oral clearance (CL/F) for apalutamid er 1,3 l/time etter en enkeltdose og øker til 2,0 l/time ved steady-state etter dosering én gang daglig. Gjennomsnittlig effektiv halveringstid for apalutamid hos pasienter er ca. 3 dager ved steady-state.

In vitro-data indikerer at apalutamid og N-desmetylm metabolitten ikke er substrater for BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3.

Spesielle populasjoner

Effekten av nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon, alder, etnisitet og andre ytre faktorer på farmakokinetikken til apalutamid er oppsummert nedenfor.

Nedsatt nyrefunksjon

En dedikert studie av nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt utført for apalutamid. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse med data fra kliniske studier med forsøkspersoner med kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC) og friske forsøkspersoner, ble det ikke observert signifikant forskjell i systemisk apalutamideksponering hos forsøkspersoner med underliggende lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] mellom 30 og 89 ml/minutt/1,73 m²; N = 585) sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (eGFR ≥ 90 ml/minutt/1,73 m²; N = 372) ved baseline. Mulig effekt av alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (eGFR ≤ 29 ml/minutt/1,73 m²) har på grunn av utilstrekkelige data ikke blitt fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

En dedikert studie av nedsatt leverfunksjon sammenlignet systemisk eksponering av apalutamid og N-desmetylapalutamid hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (N = 8, Child-Pugh klasse A, gjennomsnittlig skår = 5,3) eller moderat nedsatt leverfunksjon (N = 8, Child-Pugh klasse B, gjennomsnittlig skår = 7,6) og friske kontrollpersoner med normal leverfunksjon (N = 8) ved baseline. Etter en oral enkeltdose på 240 mg apalutamid var geometrisk gjennomsnittsratio (GMR) for AUC og C_{max} for apalutamid hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon henholdsvis 95 % og 102 %, og GMR for AUC og C_{max} for apalutamid hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon var henholdsvis 113 % og 104 %, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Kliniske og farmakokinetikkdata for apalutamid er ikke tilgjengelige for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Etnisitet og rase

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse var det ingen klinisk relevante forskjeller i apalutamids farmakokinetikk mellom hvite (kaukasiske eller personer med spansk eller latinamerikansk opphav; N = 761), svarte (av afrikansk opphav eller afroamerikanske; N = 71), asiatiske (ikke-japanere; N = 58) og japanere (N = 58).

Alder

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at alder (spredning: 18 til 94 år) ikke har noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til apalutamid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Apalutamid var negativt for gentoksisitet i et standard oppsett av *in vitro*- og *in vivo*-tester.

Apalutamid var ikke karsinogent i en 6-månedersstudie med transgene (Tg.rasH2) hannmus ved doser opptil 30 mg/kg per døgn, som for apalutamid og N-desmetylapalutamid er henholdsvis 1,2 og 0,5 ganger klinisk eksponering (AUC) ved den anbefalte kliniske dosen på 240 mg/døgn.

I en 2-årig karsinogenitetsstudie med Sprague-Dawley hannrotter ble apalutamid gitt ved oral tilførsel i doser på 5, 15 og 50 mg/kg/døgn (henholdsvis 0,2, 0,7 og 2,5 ganger AUC hos pasienter (human eksponering ved anbefalt dose på 240 mg)). Neoplastiske funn ble registrert, inkludert økt insidens av Leydigcelleadenomer og -karsinomer i testikler ved doser på 5 mg/kg/døgn eller mer, adenokarsinomer og fibroadenomer i brystvev ved 15 mg/kg/døgn eller 50 mg/kg/døgn og follikkelcelleadenomer i thyreoidea ved 50 mg/kg/døgn. Disse funnene ble ansett som rottespesifikke og derfor av begrenset relevans for mennesker.

Det er sannsynlig at fertilitet hos menn reduseres ved behandling med apalutamid, basert på funn ved toksisitetstester ved gjentatt dosering som samsvarte med apalutamids farmakologiske aktivitet. Ved toksisitetstester ved gjentatt dosering hos hannrotter og -hunder ble det observert atrofi, aspermi/hypospermi, degenerering og/eller hyperplasi eller hypertrofi i reproduksjonssystemet ved doser tilsvarende eksponering omtrent lik eksponeringen hos mennesker basert på AUC.

I en fertilitetsstudie hos hannrotter ble det observert en reduksjon i spermkonsentrasjon og -motilitet, parings- og fertilitetsfrekvens (ved paring med ubehandlede hunner) sammen med redusert vekt av sekundære kjønnskjerter og epididymis etter 4 ukers dosering ved doser tilsvarende eksponering omtrent lik eksponeringen hos mennesker basert på AUC. Effekter på hannrotter var reversible 8 uker etter siste apalutamiddose.

I en preliminær studie av embryoføtal utviklingstoksisitet hos rotter forårsaket apalutamid utviklingstoksisitet når det ble gitt i orale doser på 25, 50 eller 100 mg/kg/døgn i hele organogeneseperioden (gestasjonsdag 6-20). Disse dosene ga systemiske eksponeringer på henholdsvis ca. 2, 4 og 6 ganger eksponeringen hos mennesker, basert på AUC, ved dosen 240 mg/døgn. Funn omfattet ikke-drektige hunner ved 100 mg/kg/døgn og embryoføtal letalitet (resorpsjoner) ved doser ≥ 50 mg/kg/døgn og redusert føtal anogenital avstand og misformet hypofysekjertel (mer avrundet form) ved ≥ 25 mg/kg/døgn. Skjelettvariasjoner (ikke-ossifiserte finger-/tåbein, overtallige korte torakolumbale ribben og/eller forandringer i tungebeinet) ble også registrert ved doser ≥ 25 mg/kg/døgn, uten påvirkning av gjennomsnittlig fostervekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Silika, kolloidal vannfri
Krysskarmellosenatrium
Hypromelloseacetatsuksinat
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (silifisert)

Filmdrasjering

Glyserolmonokaprylkaprat
Jernoksid, svart (E 172)
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E 171)
Makrogolpoly(vinylalkohol)-podet kopolymer

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit boks av polyetylen av høy densitet (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP). Hver boks inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og totalt 2 g silikagel tørremiddel.

Gjennomsiktig filmblisterpakning av PVC-PCTFE med gjennomtrykksfolie av aluminium forseglet inni en barnesikret konvoluttpakning.

- Hver 28-dagerskartong inneholder 28 filmdrasjerte tabletter i 2 konvoluttpakninger av papp, hver med 14 filmdrasjerte tabletter.
- Hver 30-dagerskartong inneholder 30 filmdrasjerte tabletter i 3 konvoluttpakninger av papp, hver med 10 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. januar 2019

Dato for siste fornyelse: 22. september 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG 60 mg (BOKS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erleada 60 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Svelg tablettene hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Tørremidlet må ikke svelges eller fjernes.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

Ubrukt legemiddel kastes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1342/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Erleada 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT 60 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erleada 60 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 60 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

120 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Svelg tablettene hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1342/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG 60 mg (28 dager)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erleada 60 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

112 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Svelg tablettene hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

Ubrukt legemiddel kastes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1342/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Erleada 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG 60 mg (30 dager)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erleada 60 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Svelg tablettene hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

Ubrukt legemiddel kastes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1342/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Erleada 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**YTRE KONVOLUTT 60 mg (28 dager)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erleada 60 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmdrasjerte tabletter per konvoluttpakning

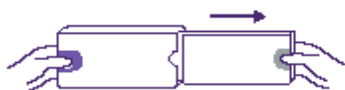
5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Svelg tablettene hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

1. Trykk og hold



2. Dra ut

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt legemiddel kastes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1342/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Erleada 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**YTRE KONVOLUTT 60 mg (30 dager)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erleada 60 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

24 filmdrasjerte tabletter per konvoluttpakning

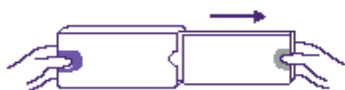
5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Svelg tablettene hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

1. Trykk og hold



2. Dra ut

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast ubrukt innhold i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1342/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Erleada 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

INDRE KONVOLUTT 60 mg (28 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erleada 60 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Fold sammen for å lukke



Fold ut for å åpne



Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

INDRE KONVOLUTT 60 mg (30 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erleada 60 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Fold sammen for å lukke



Fold ut for å åpne



Fyll inn dine ukedager

Startdato:

Dag

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 60 mg (12 stk.) (blister forseget i indre konvolutt)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erleada 60 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 60 mg (16 stk.) (blister forseget i indre konvolutt)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erleada 60 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG 240 mg (BOKS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erleada 240 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 240 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Én tablett daglig.
Svelg tablettene hel.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Tørremidlet må ikke svelges eller fjernes.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

Ubrukt legemiddel kastes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1342/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Erleada 240 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT 240 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erleada 240 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 240 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Én tablett daglig.
Svelg tablettene hel.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1342/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG 240 mg (28 dager)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erleada 240 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 240 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Én tablett daglig.
Svelg tablettene hel.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

Ubrukt legemiddel kastes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1342/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Erleada 240 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG 240 mg (30 dager)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erleada 240 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 240 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Én tablett daglig.
Svelg tablettene hel.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

Ubrukt legemiddel kastes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1342/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Erleada 240 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

YTRE KONVOLUTT 240 mg (28 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 240 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter per konvoluttpakning

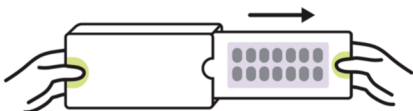
5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Én tablett daglig.
Svelg tablettene hel.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

1. Trykk og hold



2. Dra ut



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt legemiddel kastes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1342/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Erleada 240 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

YTRE KONVOLUTT 240 mg (30 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 240 mg apalutamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

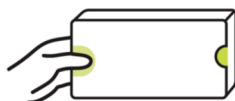
4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter per konvoluttpakning

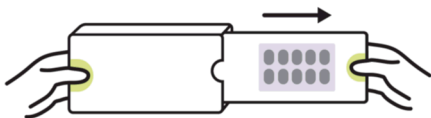
5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Én tablett daglig.
Svelg tablettene hel.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

1. Trykk og hold



2. Dra ut



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast ubrukt innhold i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1342/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Erleada 240 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

INDRE KONVOLUTT 240 mg (28 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

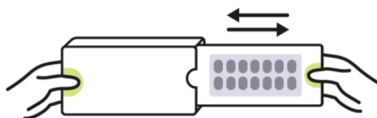
3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



Startdato: ____/____/____
Én tablett daglig

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

INDRE KONVOLUTT 240 mg (30 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

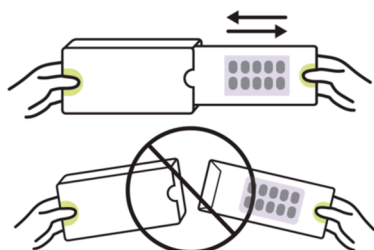
3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



Startdato: ____/____/____
Én tablett daglig

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 240 mg (14 stk.) (blister forseget i indre konvolutt)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 240 mg (10 stk.) (blister forseget i indre konvolutt)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Erleada 240 mg filmdrasjerte tabletter
apalutamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Erleada 60 mg filmdrasjerte tabletter apalutamid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Erleada er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Erleada
3. Hvordan du bruker Erleada
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Erleada
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Erleada er og hva det brukes mot

Hva Erleada er

Erleada er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet "apalutamid".

Hva Erleada brukes mot

Det brukes til å behandle voksne menn med prostatakreft som:

- har spredt seg til andre deler av kroppen, og fortsatt har effekt av medisinsk eller kirurgisk behandling som senker testosteron (også kalt hormonfølsom prostatakreft)
- ikke har spredt seg til andre deler av kroppen, og ikke lenger har effekt av medisinsk eller kirurgisk behandling som senker testosteron (også kalt kastrasjonsresistent prostatakreft)

Hvordan Erleada virker

Erleada virker ved å blokkere aktiviteten til hormoner kalt androgener (som testosteron). Androgener kan medføre at kreft vokser. Ved å blokkere virkningen av androgener hindrer apalutamid at prostatakrefceller vokser og deler seg.

2. Hva du må vite før du bruker Erleada

Bruk ikke Erleada dersom:

- du er allergisk overfor apalutamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du er en kvinne som er gravid eller kan bli gravid (se avsnittet Graviditet og prevensjon nedenfor for mer informasjon)

Bruk ikke dette legemidlet dersom noe av dette gjelder deg. Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom:

- du noen gang har hatt kramper eller krampeanfallet
- du tar legemidler for å forhindre blodpropp (slik som warfarin, acenokumarol)

- du har hjerte- eller karsykdom, inkludert hjerterytmeproblemer (arytmi)
- du noen gang har hatt et utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuder (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer eller DRESS) eller et alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår (Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse eller SJS/TEN) etter bruk av Erleada eller andre beslektede legemidler

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker).

Fall og beinbrudd

Fall er sett hos pasienter som bruker Erleada. Vær ekstra forsiktig for å redusere risikoen for å falle. Beinbrudd er sett hos pasienter som bruker dette legemidlet.

Hjertesykdom, slag eller drypp

Blokkering av arteriene i hjertet eller i en del av hjernen, som kan medføre dødsfall, har forekommet hos enkelte personer under behandling med Erleada.

Helsepersonell vil overvåke deg for tegn og symptomer på hjerte- eller hjerneproblemer under behandling med dette legemidlet.

Kontakt helsepersonell eller oppsøk nærmeste akuttmottak umiddelbart dersom du får:

- brystmerter eller ubehag i hvile eller ved aktivitet, eller
- kortpustethet, eller
- muskelsvakhet/-lammelse i en del av kroppen eller
- talevansker

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker andre legemidler, for å høre om de er forbundet med en økt risiko for krampeanfall, blødninger eller hjertesykdom.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN), har blitt rapportert ved bruk av Erleada. DRESS kan være et utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuder. SJS/TEN kan først være rødaktige, målskiveliknende eller sirkulære flekker, ofte med en blemme i midten, på overkroppen. Sår i munn, svelg, nese, øyne (røde og hovne øyne) og på kjønnsorganer kan også forekomme. Disse alvorlige hudutslettene oppstår ofte etter feber og/eller influensaliknende symptomer. Utslettene kan forverres til utbredt hudavskalling og livstruende komplikasjoner som kan være dødelige.

Dersom du får et alvorlig utslett eller noen andre av disse hudsymptomene, skal du slutte å ta dette legemidlet og kontakte legen din eller annet helsepersonell umiddelbart.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom noe av dette gjelder deg (eller du er usikker). Se avsnitt 4 "Alvorlige bivirkninger" i begynnelsen av avsnitt 4 for mer informasjon.

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (betennelse i lungene ikke relatert til infeksjon som kan føre til varig skade), inkludert dødelige tilfeller, har blitt observert hos pasienter som tar Erleada. Symptomene på interstitiell lungesykdom er hoste og kortpustethet, noen ganger med feber, som ikke skyldes fysisk aktivitet. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får symptomer som kan være tegn på interstitiell lungesykdom.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Dersom et barn eller en ung person ved et uhell tar dette legemidlet:

- dra umiddelbart til sykehuset

- ta med deg dette pakningsvedlegget for å vise det til akuttlegen

Andre legemidler og Erleada

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette fordi Erleada kan påvirke virkemåten til visse andre legemidler. Visse andre legemidler kan også påvirke Erleadas virkemåte.

Snakk særlig med legen dersom du tar legemidler som:

- senker høyt fettnivå i blodet (slik som gemfibrozil)
- behandler bakterieinfeksjoner (slik som moksifloksacin, klaritromycin)
- behandler soppinfeksjoner (slik som itrakonazol, ketokonazol)
- behandler hiv-infeksjon (slik som ritonavir, efavirenz, darunavir)
- behandler angst (slik som midazolam, diazepam)
- behandler epilepsi (slik som fenytoin, valproinsyre)
- behandler gastroøsofageal reflukssykdom (tilstand med for mye magesyre) (slik som omeprazol)
- hindrer blodpropp (slik som warfarin, klopidoogrel, dabigatraneksilat)
- behandler høysnue og allergier (slik som feksofenadin)
- senker kolesterolnivået (slik som statiner som rosuvastatin, simvastatin)
- behandler hjertesykdom eller senker blodtrykket (slik som digoksin, felodipin)
- behandler hjerterytmeproblemer (slik som kinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- behandler skjoldkjeretlstander (slik som levotyroksin)
- behandler urinsyregikt (slik som kolkisin)
- senker blodsukkeret (slik som repaglinid)
- behandler kreft (slik som lapatinib, metotreksat)
- behandler opioidavhengighet eller smerter (slik som metadon)
- behandler alvorlige sinnslidelser (slik som haloperidol)

Du må liste opp navnet på legemidlene du bruker og vise listen til legen eller apoteket når du begynner med et nytt legemiddel. Nevn for legen at du bruker Erleada dersom legen vil at du skal begynne med et nytt legemiddel. Det er mulig at dosen av Erleada eller andre legemidler du bruker må endres.

Informasjon om graviditet og prevensjon for menn og kvinner

Informasjon til kvinner

- Erleada må ikke tas av kvinner som er gravide, kan bli gravide eller som ammer. Dette legemidlet kan skade ditt ufødte barn

Informasjon til menn – følg dette rådet under behandling og i 3 måneder etter avsluttet behandling

- Dersom du har sex med en gravid kvinne – bruk kondom for å beskytte det ufødte barnet
- Dersom du har sex med en kvinne som kan bli gravid – bruk kondom i tillegg til annen svært sikker prevensjon

Bruk prevensjon under behandling og i 3 måneder etter avsluttet behandling. Spør legen dersom du har noen spørsmål om prevensjon.

Dette legemidlet kan redusere fertilitet hos menn.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Erleada påvirker din evne til å kjøre bil og bruke verktøy eller maskiner.

Bivirkninger av dette legemidlet omfatter krampeanfoll. Snakk med legen dersom du har høyere risiko for krampeanfoll (se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").

Erleada inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 240 mg dose (4 tabletter), og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Erleada

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen kan også forskrive andre legemidler mens du tar Erleada.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen av dette legemidlet er 240 mg (fire 60 mg tabletter) én gang daglig.

Inntak av Erleada

- Innta dette legemidlet gjennom munnen
- Du kan ta dette legemidlet med mat eller mellom måltider
- Svelg hver tablett hel slik at du får tatt hele dosen din. Tablettene skal ikke knuses eller deles

Dersom du tar for mye av Erleada

Dersom du har tatt for mye, slutt å ta dette legemidlet og kontakt lege. Du kan ha økt risiko for bivirkninger.

Dersom du har glemt å ta Erleada

- Dersom du har glemt å ta dette legemidlet, ta din vanlige dose så snart du husker det samme dag
- Dersom du har glemt å ta dette legemidlet hele dagen - ta din vanlige dose neste dag
- Dersom du har glemt å ta dette legemidlet i mer enn én dag - kontakt lege umiddelbart
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose

Dersom du avbryter behandling med Erleada

Du må ikke avbryte behandling med dette legemidlet uten å kontakte legen først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Slutt å ta Erleada og oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer:

- utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer eller DRESS)
- rødaktige, flate, målskiveliknende eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med en blemme i midten, hudavskalling, sår i munn, svelg, nese, øyne og på kjønnsorganer. Disse alvorlige hudutslettene kan oppstå etter feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)

Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – det er mulig at legen avbryter behandlingen:

Svært vanlige: kan ramme flere enn 1 av 10 personer

- fall eller frakturer (beinbrudd). Det er mulig at helsepersonell vil overvåke deg ekstra nøye dersom du har risiko for brudd

Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer

- hjertesykdom, slag eller drypp. Helsepersonell vil overvåke deg for tegn og symptomer på hjerte- eller hjerneproblemer under behandlingen. Kontakt helsepersonell eller oppsøk nærmeste akuttmottak umiddelbart dersom du får brystmerter eller ubehag i hvile eller ved aktivitet, eller kortpustethet, eller dersom du får muskelsvakhet/-lammelse i en del av kroppen eller talevansker under behandling med Erleada

Mindre vanlige: kan ramme opptil 1 av 100 personer

- kramper eller krampeanfall. Helsepersonell vil avbryte behandling med dette legemidlet dersom du får et krampeanfall under behandling
- rastløse ben (behov for å bevege bena for å stoppe smertefulle og rare fornemmelser, som ofte oppstår om natten)

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

- hoste og kortpustethet, eventuelt med feber, som ikke skyldes fysisk aktivitet (betennelse i lungene, kjent som interstitiell lungesykdom)

Snakk med helsepersonell umiddelbart dersom du merker noen av disse alvorlige bivirkningene.

Bivirkninger omfatter

Snakk med helsepersonell dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- tretthet (fatigue)
- leddsmerter
- hudutslett
- nedsatt matlyst
- høyt blodtrykk
- hetetokter
- diaré
- beinbrudd
- fall
- vekttap

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- muskelspasmer
- kløe
- hårtap
- smaksforandringer
- blodprøve viser høyt kolesterolnivå i blodet
- blodprøve viser høyt nivå av en type fett kalt "triglyserider" i blodet
- hjertesykdom
- slag eller drypp forårsaket av for lav blodforsyning til en del av hjernen
- for lav aktivitet i skjoldkirtelen, som kan gjøre at du føler deg mer trett og får vansker med å komme i gang om morgenen. Blodprøver kan også vise for lav aktivitet i skjoldkirtelen

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- kramper/anfall

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- unormal hjertereregistrering på EKG (elektrokardiogram)
- utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer eller DRESS)

- rødaktige, flate, målskiveliknende eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med en blemme i midten, hudavskalling, sår i munn, svelg, nese, øyne og på kjønnsorganer, eventuelt med feber og influensalignende symptomer i forkant. Disse alvorlige hudutslettene kan være livstruende (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)

Snakk med helsepersonell dersom du merker noen av bivirkningene listet opp ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Erleada

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på beholderen (blisterfolie, indre konvolutt, ytre konvolutt, boks og kartong) etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Erleada

- Virkestoff er apalutamid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg apalutamid
- Andre innholdsstoffer i tablettkjernen er kolloidal vannfri silika, krysskarmellosenatrium, hypromelloseacetatsuksinat, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose og silifisert mikrokrystallinsk cellulose. Filmdrasjeringen inneholder jernoksid svart (E 172), jernoksid gult (E 172), makrogol, polyvinylalkohol (delvis hydrolysert), talkum og titandioksid (E 171) (se avsnitt 2 "Erleada inneholder natrium")

Hvordan Erleada ser ut og innholdet i pakningen

Erleada filmdrasjerte tabletter er svakt gulaktige til grågrønnaktige, avlange, filmdrasjerte tabletter (17 mm lange x 9 mm brede), med "AR 60" trykt på den ene siden.

Tablettene kan leveres enten i en boks eller i en konvoluttpakning. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Boks

Tablettene leveres i en plastboks med barnesikret lukkeanordning. Hver boks inneholder 120 tabletter og totalt 6 g tørremiddel. Hver eske inneholder én boks. Oppbevares i originalpakningen. Ikke svelg eller kast tørremidlet.

28-dagerseske

Hver 28-dagerseske inneholder 112 filmdrasjerte tabletter i 4 konvoluttpakninger av papp, hver med 28 filmdrasjerte tabletter.

30-dagerseske

Hver 30-dagerseske inneholder 120 filmdrasjerte tabletter i 5 konvoluttpakninger av papp, hver med 24 filmdrasjerte tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Erleada 240 mg filmdrasjerte tabletter apalutamid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Erleada er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Erleada
3. Hvordan du bruker Erleada
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Erleada
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Erleada er og hva det brukes mot

Hva Erleada er

Erleada er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet "apalutamid".

Hva Erleada brukes mot

Det brukes til å behandle voksne menn med prostatakreft som:

- har spredt seg til andre deler av kroppen, og fortsatt har effekt av medisinsk eller kirurgisk behandling som senker testosteron (også kalt hormonfølsom prostatakreft)
- ikke har spredt seg til andre deler av kroppen, og ikke lenger har effekt av medisinsk eller kirurgisk behandling som senker testosteron (også kalt kastrasjonsresistent prostatakreft)

Hvordan Erleada virker

Erleada virker ved å blokkere aktiviteten til hormoner kalt androgener (som testosteron). Androgener kan medføre at kreft vokser. Ved å blokkere virkningen av androgener hindrer apalutamid at prostatakrefceller vokser og deler seg.

2. Hva du må vite før du bruker Erleada

Bruk ikke Erleada dersom:

- du er allergisk overfor apalutamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du er en kvinne som er gravid eller kan bli gravid (se avsnittet Graviditet og prevensjon nedenfor for mer informasjon)

Bruk ikke dette legemidlet dersom noe av dette gjelder deg. Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom:

- du noen gang har hatt kramper eller krampeanfoll
- du tar legemidler for å forhindre blodpropp (slik som warfarin, acenokumarol)

- du har hjerte- eller karsykdom, inkludert hjerterytmeproblemer (arytmi)
- du noen gang har hatt et utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuder (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer eller DRESS) eller et alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår (Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse eller SJS/TEN) etter bruk av Erleada eller andre beslektede legemidler

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker).

Fall og beinbrudd

Fall er sett hos pasienter som bruker Erleada. Vær ekstra forsiktig for å redusere risikoen for å falle. Beinbrudd er sett hos pasienter som bruker dette legemidlet.

Hjertesykdom, slag eller drypp

Blokkering av arteriene i hjertet eller i en del av hjernen, som kan medføre dødsfall, har forekommet hos enkelte personer under behandling med Erleada.

Helsepersonell vil overvåke deg for tegn og symptomer på hjerte- eller hjerneproblemer under behandling med dette legemidlet.

Kontakt helsepersonell eller oppsøk nærmeste akuttmottak umiddelbart dersom du får:

- brystmerter eller ubehag i hvile eller ved aktivitet, eller
- kortpustethet, eller
- muskelsvakhet/-lammelse i en del av kroppen eller
- talevansker

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker andre legemidler, for å høre om de er forbundet med en økt risiko for krampeanfall, blødninger eller hjertesykdom.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN), har blitt rapportert ved bruk av Erleada. DRESS kan være et utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuder. SJS/TEN kan først være rødaktige, målskiveliknende eller sirkulære flekker, ofte med en blemme i midten, på overkroppen. Sår i munn, svelg, nese, øyne (røde og hovne øyne) og på kjønnsorganer kan også forekomme. Disse alvorlige hudutslettene oppstår ofte etter feber og/eller influensaliknende symptomer. Utslettene kan forverres til utbredt hudavskalling og livstruende komplikasjoner som kan være dødelige.

Dersom du får et alvorlig utslett eller noen andre av disse hudsymptomene, skal du slutte å ta dette legemidlet og kontakte legen din eller annet helsepersonell umiddelbart.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom noe av dette gjelder deg (eller du er usikker). Se avsnitt 4 "Alvorlige bivirkninger" i begynnelsen av avsnitt 4 for mer informasjon.

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (betennelse i lungene ikke relatert til infeksjon som kan føre til varig skade), inkludert dødelige tilfeller, har blitt observert hos pasienter som tar Erleada.

Symptomene på interstitiell lungesykdom er hoste og kortpustethet, noen ganger med feber, som ikke skyldes fysisk aktivitet. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får symptomer som kan være tegn på interstitiell lungesykdom.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Dersom et barn eller en ung person ved et uhell tar dette legemidlet:

- dra umiddelbart til sykehuset

- ta med deg dette pakningsvedlegget for å vise det til akuttlegen

Andre legemidler og Erleada

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette fordi Erleada kan påvirke virkemåten til visse andre legemidler. Visse andre legemidler kan også påvirke Erleadas virkemåte.

Snakk særlig med legen dersom du tar legemidler som:

- senker høyt fettnivå i blodet (slik som gemfibrozil)
- behandler bakterieinfeksjoner (slik som moksifloksacin, klaritromycin)
- behandler soppinfeksjoner (slik som itrakonazol, ketokonazol)
- behandler hiv-infeksjon (slik som ritonavir, efavirenz, darunavir)
- behandler angst (slik som midazolam, diazepam)
- behandler epilepsi (slik som fenytoin, valproinsyre)
- behandler gastroøsofageal reflukssykdom (tilstand med for mye magesyre) (slik som omeprazol)
- hindrer blodpropp (slik som warfarin, klopido-rel, dabigatraneksilat)
- behandler høysnue og allergier (slik som feksofenadin)
- senker kolesterolnivået (slik som statiner som rosuvastatin, simvastatin)
- behandler hjertesykdom eller senker blodtrykket (slik som digoksin, felodipin)
- behandler hjerterytmeproblemer (slik som kinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- behandler skjoldkjerntilstander (slik som levotyrosin)
- behandler urinsyregikt (slik som kolkisin)
- senker blodsukkeret (slik som repaglinid)
- behandler kreft (slik som lapatinib, metotreksat)
- behandler opioidavhengighet eller smerter (slik som metadon)
- behandler alvorlige sinnslidelser (slik som haloperidol)

Du må liste opp navnet på legemidlene du bruker og vise listen til legen eller apoteket når du begynner med et nytt legemiddel. Nevn for legen at du bruker Erleada dersom legen vil at du skal begynne med et nytt legemiddel. Det er mulig at dosen av Erleada eller andre legemidler du bruker må endres.

Informasjon om graviditet og prevensjon for menn og kvinner

Informasjon til kvinner

- Erleada må ikke tas av kvinner som er gravide, kan bli gravide eller som ammer. Dette legemidlet kan skade ditt ufødte barn

Informasjon til menn – følg dette rådet under behandling og i 3 måneder etter avsluttet behandling

- Dersom du har sex med en gravid kvinne – bruk kondom for å beskytte det ufødte barnet
- Dersom du har sex med en kvinne som kan bli gravid – bruk kondom i tillegg til annen svært sikker prevensjon

Bruk prevensjon under behandling og i 3 måneder etter avsluttet behandling. Spør legen dersom du har noen spørsmål om prevensjon.

Dette legemidlet kan redusere fertilitet hos menn.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Erleada påvirker din evne til å kjøre bil og bruke verktøy eller maskiner.

Bivirkninger av dette legemidlet omfatter krampeanfallet. Snakk med legen dersom du har høyere risiko for krampeanfallet (se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler").

Erleada inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 240 mg dose (1 tablett), og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Erleada

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen kan også forskrive andre legemidler mens du tar Erleada.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen av dette legemidlet er 240 mg (én tablett) én gang daglig.

Inntak av Erleada

- Innta dette legemidlet gjennom munnen
- Du kan ta dette legemidlet med mat eller mellom måltider
- Svelg tablettene hel slik at du får tatt hele dosen din. Tablettene skal ikke knuses eller deles

Dersom du ikke kan svelge tablettene hel

- Dersom du ikke kan svelge dette legemidlet helt, kan du:
 - **Blande det med én av følgende væsker uten kullsyre eller myk mat; appelsinjuice, grønn te, eplemos eller drikkeyoghurt, som følger:**
 - Legg hele tablettene i en kopp. Tablettene skal ikke knuses eller deles
 - Tilsett ca. 10 ml (2 teskjeer) vann uten kullsyre slik at tablettene dekkes helt av vann
 - Vent 2 minutter til tablettene har falt fra hverandre og fordelt seg, og rør deretter i blandingen
 - Tilsett 30 ml (6 teskjeer eller 2 spiseskjeer) av én av følgende væsker uten kullsyre eller myk mat: appelsinjuice, grønn te, eplemos eller drikkeyoghurt, og rør i blandingen
 - Svelg blandingen umiddelbart
 - Skyll koppen med nok vann for at sikre at hele dosen tas og drikk dette umiddelbart
 - Oppbevar ikke legemiddelet/matblandingene til senere bruk
 - **Sondeslange:** Dette legemidlet kan også gis gjennom enkelte sondeslanger. Spør helsepersonell om spesifikke instruksjoner for hvordan tablettene kan tas gjennom en sondeslange

Dersom du tar for mye av Erleada

Dersom du har tatt for mye, slutt å ta dette legemidlet og kontakt lege. Du kan ha økt risiko for bivirkninger.

Dersom du har glemt å ta Erleada

- Dersom du har glemt å ta dette legemidlet, ta din vanlige dose så snart du husker det samme dag
- Dersom du har glemt å ta dette legemidlet hele dagen - ta din vanlige dose neste dag
- Dersom du har glemt å ta dette legemidlet i mer enn én dag - kontakt lege umiddelbart
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose

Dersom du avbryter behandling med Erleada

Du må ikke avbryte behandling med dette legemidlet uten å kontakte legen først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Slutt å ta Erleada og oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer:

- utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer eller DRESS)
- rødaktige, flate, målskiveliknende eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med en blemme i midten, hudavskalling, sår i munn, svelg, nese, øyne og på kjønnsorganer. Disse alvorlige hudutslettene kan oppstå etter feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)

Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – det er mulig at legen avbryter behandlingen:

Svært vanlige: kan ramme flere enn 1 av 10 personer

- fall eller frakturer (beinbrudd). Det er mulig at helsepersonell vil overvåke deg ekstra nøye dersom du har risiko for brudd

Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer

- hjertesykdom, slag eller drypp. Helsepersonell vil overvåke deg for tegn og symptomer på hjerte- eller hjerneproblemer under behandlingen. Kontakt helsepersonell eller oppsøk nærmeste akuttmottak umiddelbart dersom du får brystmerter eller ubehag i hvile eller ved aktivitet, eller kortpustethet, eller dersom du får muskelsvakhet/-lammelse i en del av kroppen eller talevansker under behandling med Erleada

Mindre vanlige: kan ramme opptil 1 av 100 personer

- kramper eller krampeanfall. Helsepersonell vil avbryte behandling med dette legemidlet dersom du får et krampeanfall under behandling
- rastløse ben (behov for å bevege bena for å stoppe smertefulle og rare fornemmelser, som ofte oppstår om natten)

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

- hoste og kortpustethet, eventuelt med feber, som ikke skyldes fysisk aktivitet (betennelse i lungene, kjent som interstitiell lungesykdom)

Snakk med helsepersonell umiddelbart dersom du merker noen av disse alvorlige bivirkningene.

Bivirkninger omfatter

Snakk med helsepersonell dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- tretthet (fatigue)
- leddsmerter
- hudutslett
- nedsatt matlyst
- høyt blodtrykk
- hetetokter
- diaré
- beinbrudd
- fall
- vekttap

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- muskelspasmer
- kløe
- hårtap
- smaksforandringer
- blodprøve viser høyt kolesterolnivå i blodet
- blodprøve viser høyt nivå av en type fett kalt "triglyserider" i blodet
- hjertesykdom
- slag eller drypp forårsaket av for lav blodforsyning til en del av hjernen
- for lav aktivitet i skjoldkirtelen, som kan gjøre at du føler deg mer trett og får vansker med å komme i gang om morgenen. Blodprøver kan også vise for lav aktivitet i skjoldkirtelen

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- kramper/anfall

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- unormal hjerteregistrering på EKG (elektrokardiogram)
- utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer eller DRESS)
- rødaktige, flate, målskiveliknende eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med en blemme i midten, hudavskalling, sår i munn, svelg, nese, øyne og på kjønnsorganer, eventuelt med feber og influensalignende symptomer i forkant. Disse alvorlige hudutslettene kan være livstruende (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)

Snakk med helsepersonell dersom du merker noen av bivirkningene listet opp ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Erleada

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på beholderen (blisterfolie, indre konvolutt, ytre konvolutt, boks og kartong) etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Erleada

- Virkestoff er apalutamid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 240 mg apalutamid
- Andre innholdsstoffer i tablettkjernen er kolloidal vannfri silika, krysskarmellosenatrium, hypromelloseacetatsuksinat, magnesiumstearat og silifisert mikrokrystallinsk cellulose. Filmdrasjeringen inneholder glyserolmonokaprylkapat, jernoksid svart (E 172),

polyvinylalkohol, talkum, titandioksid (E 171) og makrogolpoly(vinylalkohol)-podet kopolymer (se avsnitt 2 "Erleada inneholder natrium")

Hvordan Erleada ser ut og innholdet i pakningen

Erleada filmdrasjerte tabletter er blåaktige til grå, ovale, filmdrasjerte tabletter (21 mm lange x 10 mm brede), med "E240" trykt på den ene siden.

Tablettene kan leveres enten i en boks eller i en konvoluttpakning. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Boks

Tablettene leveres i en plastboks med barnesikret lukkeanordning. Hver boks inneholder 30 tabletter og totalt 2 g tørremiddel. Hver eske inneholder én boks. Oppbevares i originalpakningen. Ikke svelg eller kast tørremidlet.

28-dagerseske

Hver 28-dagerseske inneholder 28 filmdrasjerte tabletter i 2 konvoluttpakninger av papp, hver med 14 filmdrasjerte tabletter.

30-dagerseske

Hver 30-dagerseske inneholder 30 filmdrasjerte tabletter i 3 konvoluttpakninger av papp, hver med 10 filmdrasjerte tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for apalutamid har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om rastløse ben-syndrom (RLS) fra litteraturen, spontanrapporter inkludert noen tilfeller med nær tidsmessig sammenheng, positiv seponering (de-challenge) og/eller gjentatt eksponering (re-challenge), og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom apalutamid og RLS i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder apalutamid bør endres i samsvar med dette.

I lys av tilgjengelige data om interstitiell lungesykdom (ILD) fra litteraturen, spontanrapporter inkludert noen tilfeller med nær tidsmessig sammenheng, positiv seponering (de-challenge) og/eller gjentatt eksponering (re-challenge), anser PRAC at en årsakssammenheng mellom apalutamid og ILD i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder apalutamid bør endres i samsvar med dette.

Etter å ha vurdert PRACs anbefaling, støtter CHMP PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for apalutamid mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder apalutamid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).