

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi (*apalutamidum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kergelt kollakas- kuni hallikasrohelist pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tabletid (pikkus 16,7 mm x laius 8,7 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „AR 60“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Erleada on näidustatud mittemetastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellel on suur risk metastaatilise haiguse tekkeks (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi apalutamiidiga peab alustama ja jälgima eesnäärme vähi medikamentoosse ravi kogemusega arstspetsialist.

#### Annustamine

Soovitav annus on 240 mg (neli 60 mg tabletti) ööpäevas ühekordse suukaudse annusena.

Patsientidel, kellel ei ole tehtud kirurgilist kastratsiooni, tuleb ravi ajal jätkata medikamentooset kastratsiooni gonadotropiini vabastava hormooni analoogiga (*gonadotropin releasing hormone analogue*, GnRH<sub>a</sub>).

Kui annus jääb võtmata, tuleb see võtta nii kiiresti kui võimalik sama päeva jooksul ning jätkata ravimi tavapärasest võtmist järgmisel päeval. Vahelejäädud annuse kompenseerimiseks ei tohi võtta lisatablette.

Kui patsiendil esineb  $\geq 3$ . astme toksilisus või talumatu kõrvaltoime, tuleb ravi püsiva lõpetamise asemel pigem annustamine ajutiselt katkestada, kuni sümptomid on paranenud  $\leq 1$ . astmeni või algtasemeni, ning seejärel tuleb jätkata ravi sama annusega või vähendatud annusega (180 mg või 120 mg), kui see on põhjendatud. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed: vt lõik 4.8.

## *Patsientide erirühmad*

### Eakad

Eakatel ei ole vaja annuseid kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Raske neerukahjustusega patsientide puhul on nõutav ettevaatus, sest apalutamiidi ei ole selles patsiendirühmas uuritud (vt lõik 5.2). Kui ravi alustatakse, tuleb patsiente jälgida lõigus 4.8 loetletud kõrvaltoimete suhtes ja vähendada annuseid, nagu on kirjeldatud lõigus 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“.

### Maksakahjustus

Ravieelse kerge või mõõduka (vastavalt Child-Pugh klass A või B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Erleada't ei ole soovitatav kasutada raske maksakahjustusega patsientidel, sest selle patsiendirühma kohta puuduvad andmed ning apalutamiid eritub peamiselt maksa kaudu (vt lõik 5.2).

### Lapsed

Puudub apalutamiidi asjakohane kasutus lastel mittemetastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi raviks.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Neid võib võtta koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõik 4.6).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Krambihood

Erleada't ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kellel on anamneesis krambihood või muud krambihoogude teket soodustavad tegurid, sh näiteks (loetelu ei ole lõplik) olemasolev peaaegu kahjustus, hiljutine insult (viimase aasta jooksul), primaarsed peaaegu kasvavad või peaaegu metastaasid. Kui ravi ajal Erleada'ga tekivad krambihood, tuleb ravi jäädavalt lõpetada. Patsientidel, kes samaaegselt võtavad krambiläve alandavaid ravimpreparaate, võib krambihoogude risk olla suurenenud.

Kliinilistes uuringutes esines krambihooge 0,2% Erleada'ga ravi saanud patsientidest. Neist uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis krambihood või krambihoogude teket soodustavad tegurid.

Puudub kliiniline kogemus Erleada'ga ravi taasalustamise kohta patsientidel, kellel tekkisid krambihood.

### Kukkumised ja luumurrud

Erleada'ga ravi saavatel patsientidel on esinenud kukkumisi ja luumurde (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hinnata kukkumiste ja luumurdude riski suhtes enne ravi alustamist Erleada'ga ning jätkata jälgimist luumurdude suhtes ja ravi vastavalt kehtivatele ravijuhenditele ning kaaluda osteoporoosivastaste ravimite kasutamist.

### Samaaegne kasutamine koos teiste ravimpreparaatidega

Apalutamiid on tugev ensüümide indutseerija, mis võib põhjustada paljude sageli kasutatavate ravimpreparaatide efektiivsuse vähenemist (vt lõik 4.5). Seetõttu tuleb üle vaadata samaaegselt kasutatavad ravimpreparaadid, kui alustatakse ravi apalutamiidiga. Üldiselt tuleb hoiduda apalutamiidi samaaegsest kasutamisest koos ravimpreparaatidega, mis on paljude ainevahetuses osalevate ensüümide ja transportvalkude tundlikud substraadid (vt lõik 4.5), kui nende ravitoime on patsiendile suure tähtsusega ning annuse muutmine efektiivsuse jälgimise või plasmakontsentratsioonide alusel ei ole lihtsasti teostatav.

Tuleb hoiduda ravimi samaaegsest manustamisest koos varfariiniga ja kumariini tüüpi antikoagulantidega. Kui Erleada't manustatakse samaaegselt antikoagulandiga, mille metabolism toimub CYP2C9 vahendusel (nagu varfariin või atsenokumarool), tuleb täiendavalt jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (*International Normalised Ratio*, INR) (vt lõik 4.5).

### Hiljutine kardiovaskulaarne haigus

Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli viimase 6 kuu jooksul olnud kliiniliselt oluline kardiovaskulaarne haigus, sh raske/ebastabiilne stenokardia, müokardiinfarkt, avaldunud sümptomitega südame paispuudulikkus, arteriaalse või venoosse trombemboolia sündmused (nt kopsuemboolia, tserebrovaskulaarne sündmus, sh transitoorse isheemia atakid) või kliiniliselt olulised ventrikulaarsed arütmiaid. Seetõttu ei ole apalutamiidi ohutus nende patsientide puhul tõestatud. Erleada määramisel tuleb kliiniliselt olulise kardiovaskulaarse haigusega patsiente jälgida selliste riskitegurite suhtes, nagu hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia või muud kardiometaaboolsed häired (vt lõik 4.8). Vajadusel tuleb pärast Erleada'ga ravi alustamist ravida patsientidel neid seisundeid vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

### Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli

Patsientide puhul, kellel on anamneesis QT-intervalli pikenemine või esinevad selle riskitegurid, ning patsientide puhul, kes saavad samaaegselt teisi ravimpreparaate, mis võivad pikendada QT-intervalli (vt lõik 4.5), peavad arstid hindama riski-kasu suhet, sh võimalust *torsade de pointes*'i tekkeks, enne kui alustavad ravi Erleada'ga.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Apalutamiidi eliminatsioon ja aktiivse metaboliidi N-desmetüülapalutamiidi moodustumine toimub tasakaaluseisundis nii CYP2C8 kui ka CYP3A4 vahendusel sarnases ulatuses. Ravimikoostoimed CYP2C8 või CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijatega ei põhjusta eeldatavalt kliiniliselt olulisi muutusi üldistes ekspositsioonides. Apalutamiid on ensüümide ja transporterite indutseerija ning võib põhjustada paljude sageli kasutatavate ravimite eliminatsiooni suurenemist.

### Teiste ravimpreparaatide võimalik mõju apalutamiidi ekspositsioonidele

#### *Ravimpreparaadid, mis inhibeerivad CYP2C8*

CYP2C8 osaleb apalutamiidi eliminatsioonis ja selle aktiivse metaboliidi moodustumisel. Ühes ravimikoostoime uuringus vähenes apalutamiidi  $C_{max}$  21% võrra; samal ajal suurenes AUC 68% võrra pärast seda, kui apalutamiidi ühekordne 240 mg annus manustati samaaegselt gemfibrosiiliga (tugev CYP2C8 inhibiitor). Aktiivsete osade (apalutamiid ja efektiivsusega korrigeeritud aktiivne metaboliit kokku)  $C_{max}$  vähenes 21% võrra, samal ajal kui AUC suurenes 45% võrra. Erleada samaaegselt manustamisel tugeva CYP2C8 inhibiitoriga (nt gemfibrosiil, klopidooreel) ei ole vajalik algne annuse kohandamine, kuid tuleb kaaluda Erleada annuse vähendamist ravimi talutavuse alusel (vt lõik 4.2). Nõrgad või mõõdukad CYP2C8 inhibiitorid ei mõjuta eeldatavasti apalutamiidi ekspositsiooni.

#### *Ravimpreparaadid, mis inhibeerivad CYP3A4*

CYP3A4 osaleb apalutamiidi eliminatsioonis ja aktiivse metaboliidi moodustumisel. Ühes ravimikoostoime uuringus vähenes apalutamiidi  $C_{max}$  22% võrra, samal ajal jäi AUC sarnaseks pärast seda, kui Erleada ühekordne 240 mg annus manustati samaaegselt koos itrakonooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor). Aktiivsete osade (apalutamiid ja efektiivsusega korrigeeritud aktiivne metaboliit

kokku)  $C_{max}$  vähenes 22% võrra, samal ajal kui AUC jäi taas sarnaseks. Erleada samaaegsel manustamisel koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (nt ketokonasool, ritonaviir, klaritromütsiin) ei ole vajalik algne annuse kohandamine, kuid tuleb kaaluda Erleada annuse vähendamist ravimi talutavuse alusel (vt lõik 4.2). Nõrgad või mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid ei mõjuta eeldatavasti apalutamiidi ekspositsiooni.

#### *Ravimpreparaadid, mis indutseerivad CYP3A4 või CYP2C8*

CYP3A4 või CYP2C8 indutseerijate mõju apalutamiidi farmakokineetikale ei ole hinnatud *in vivo*. Tugeva CYP3A4 inhibiitori või tugeva CYP2C8 inhibiitori ravimikoostoime uuringu tulemuste alusel ei ole CYP3A4 või CYP2C8 indutseerijate puhul oodata kliiniliselt olulist mõju apalutamiidi ja selle aktiivsete metaboliitide farmakokineetikale, seetõttu ei ole vajalik kohandada Erleada annust samaaegsel manustamisel CYP3A4 või CYP2C8 indutseerijatega.

#### Apalutamiidi võimalik mõju teiste ravimpreparaatide ekspositsioonidele

Apalutamiid on võimas ensüümide indutseerija, mis suurendab paljude ensüümide ja transporterite sünteesi. Seetõttu on oodata koostoimeid paljude sageli kasutatavate ravimpreparaatidega, mis on ensüümide või transporterite substraadid. Plasma kontsentratsioonide vähenemine võib olla oluline ja põhjustada kliinilise toime vähenemist või kadumist. Samuti esineb risk, et suureneb aktiivsete metaboliitide moodustumine.

#### *Ravimi metabolismis osalevad ensüümid*

*In vitro* uuringutes näidati, et apalutamiid ja N-desmetüülapalutamiid on mõõdukad kuni tugevad CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerijad, mõõdukad CYP2B6 ja CYP2C8 inhibiitorid ja nõrgad CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitorid. Apalutamiid ja N-desmetüülapalutamiid ei mõjuta CYP1A2 ja CYP2D6 terapeutiliselt asjakohaste kontsentratsioonide juures. Apalutamiidi mõju CYP2B6 substraatidele ei ole hinnatud *in vivo* ning puhasmõju on praegu teadmata. CYP2B6 substraatide (nt efavirens) manustamisel koos Erleada'ga tuleb jälgida patsienti kõrvaltoimete suhtes ja hinnata substraadi toime kaotust, ning optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks võib olla vajalik kohandada substraadi annust.

Inimestel on Erleada tugev CYP3A4 ja CYP2C19 indutseerija ja nõrk CYP2C9 indutseerija. Ühes kokteili meetodil läbi viidud ravimikoostoime uuringus põhjustas Erleada ja tundlike CYP substraatide ühekordsete suukaudsete annuste samaaegne manustamine midasolaami (CYP3A4 substraat) AUC 92% vähenemist, omeprasooli (CYP2C19 substraat) AUC 85% vähenemist ja S-varfariini (CYP2C9 substraat) AUC 46% vähenemist. Erleada ei põhjustanud CYP2C8 substraadi ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi. Erleada samaaegne kasutamine koos ravimpreparaatidega, mille metabolism toimub peamiselt CYP3A4 (nt darunaviir, felodipiin, midasolaam, simvastatiin), CYP2C19 (nt diasepaam, omeprasool) või CYP2C9 (nt varfariin, fenütoiin) vahendusel, võib põhjustada nende ravimpreparaatide väiksemaid ekspositsioone. Võimalusel on soovitatav asendada need ravimpreparaadid teistega või tuleb hinnata toime kadumist, kui nende ravimpreparaatide kasutamist jätkatakse. Manustamisel koos varfariiniga tuleb jälgida INR väärtusi Erleada-ravi jooksul.

CYP3A4 indutseerimine apalutamiidi poolt viitab sellele, et võimalik on ka UDP-glükuronosüültransferaasi (UGT) indutseerimine pregnaan X tuumaretseptori (*nuclear pregnane X receptor*, PXR) aktiveerimise kaudu. Erleada samaaegne manustamine koos ravimpreparaatidega, mis on UGT substraadid (nt levotüroksiin, valproehape) võib põhjustada nende ravimpreparaatide väiksemaid ekspositsioone. Kui UGT substraate manustatakse samaaegselt Erleada'ga, tuleb hinnata substraadi toime kadumist ja vajalik võib olla substraadi annuse kohandamine optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks.

#### *Ravimi transporterid*

On näidatud, et kliiniliselt on apalutamiid P-glükoproteiini (P-gp), rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) ja orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1) nõrk indutseerija. Ravimikoostoime uuringus, milles kasutati kokteili meetodit, näidati, et Erleada samaaegne manustamine koos transporterite tundlike substraatide ühekordsete suukaudsete annustega põhjustas feksofenadiini (P-gp substraat) AUC 30% vähenemist ja rosuvastatiini (BCRP/OATP1B1 substraat) AUC 41% vähenemist,

kuid ei mõjutanud  $C_{max}$ . Erleada samaaegne kasutamine koos ravimpreparaatidega, mis on P-gp (nt kolhitsiin, dabigatraaneteksilaat, digoksiin), BCRP või OATP1B1 (nt lapatiniib, metotreksaat, rosuvastatiin, repagliniid) substraadid, võib põhjustada nende ravimpreparaatide väiksemaid ekspositsioone. Kui P-gp, BCRP või OATP1B1 substraate manustatakse samaaegselt Erleada'ga, tuleb hinnata substraadi toime kadumist ja vajalik võib olla substraadi annuse kohandamine optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks.

*In vitro* andmete alusel ei saa välistada orgaanilise katioontransporter 2 (OCT2), orgaanilise anioontransporter 3 (OAT3) ja mitme ravimi ja toksiliste ühendite ekstrusiooni transporterite (*multidrug and toxin extrusion transporters*, MATEd) inhibeerimist apalutamiidi ja selle N-desmetüülmetaboliidi poolt. *In vitro* ei ole täheldatud orgaanilise anioontransporter 1 (OAT1) inhibeerimist.

#### QT-intervalli pikendavad ravimpreparaadid

Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli. Seetõttu tuleb hoolikalt kaaluda Erleada samaaegset kasutamist teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega või ravimpreparaatidega, mis on võimelised indutseerima *torsade de pointes*'i, nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) arütmiavastased ravimpreparaadid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid (nt haloperidool) jne (vt lõik 4.4).

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ei ole teada, kas apalutamiid või selle metaboliidid erituvad spermasse. Erleada võib olla kahjulik loote arengule. Patsientidel, kes on seksuaalvahekorras viljakas eas naispartneriga, tuleb kasutada kondoomi koos teise kõrge usaldusväärsusega rasestumisvastase meetodiga ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast Erleada viimase annuse manustamist.

#### Rasedus

Erleada on vastunäidustatud naistele, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõik 4.3). Toimemehhanismi alusel võib Erleada manustamine raseduse ajal põhjustada lootekahjustusi. Puuduvad andmed Erleada kasutamise kohta rasedatel naistel. Erleada'ga ei ole läbi viidud loomkatseid reproduktiivsuse uurimiseks.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas apalutamiid/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Erleada't ei tohi kasutada imetamise ajal.

#### Fertiilsus

Loomkatsete alusel võib Erleada vähendada reproduktsioonivõimeliste isasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Erleada ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuid Erleada't võtvatel patsientidel on teatatud krambihogudest. Patsiente tuleb teavitada sellest riskist seoses autojuhtimise ja masinate käsitlemisega.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on väsimus (30%), nahalööve (24% mis tahes raskusastmega ja 5% 3. või 4. raskusastmega), kehakaalu vähenemine (16%), liigesevalu (16%) ja kukkumised (16%). Teisteks olulisteks kõrvaltoimeteks on luumurrud (12%) ja hüpotüreos (8%).

## Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kliiniliste uuringute jooksul täheldatud kõrvaltoimed on allpool loetletud esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduste kategooriad on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1\,000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduste rühmas loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1. Kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoime ja esinemissagedus</b>
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	sage: hüpotüreos*
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	sage: hüperkolesteroleemia
	sage: hüpertriglütserideemia
<b>Närvisüsteemi häired</b>	aeg-ajalt: krambihood (vt lõik 4.4)
<b>Südame häired</b>	teadmata: QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	väga sage: nahalööve**
	sage: kihelus
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	väga sage: luumurd <sup>+</sup>
	väga sage: liigesevalu
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	väga sage: väsimus
<b>Uuringud</b>	väga sage: kehakaalu langus
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	väga sage: kukkumine

\* Siia kuuluvad hüpotüreos, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, türoksiini sisalduse vähenemine, autoimmuuntüroidiit, vaba türoksiini sisalduse vähenemine, trijoodtüroniini sisalduse vähenemine

\*\* Vt „Nahalööve“ alalõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

+ Siia kuuluvad roidemurd, lumbaallüli murd, lülisamba kompressioonmurd, lülisamba murd, jalalaba murd, reieluu proksimaalse osa murd, õlavarreluu murd, torakaallüli murd, ülajäseme murd, ristluu murd, käeluu murd, häämeliiduse murd, puusanapa murd, hüppeliigese murd, kompressioonmurd, roidekõhre murd, näo luumurd, alajäseme murd, osteoporoosiline murd, randmemurd, avulsioonmurd, pindluu murd, sakrumi murd, vaagnaluu murd, kodarluu murd, rinnaku murd, stressmurd, vigastusluumurd, kaelalüli murd, reieluu kaela murd, sääreluu murd. Vt allpool.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Nahalööve*

Erleada<sup>®</sup>ga seotud nahalööbeid on kõige sagedamini kirjeldatud makuloosse või makulopapuloosse nahalööbena. Nahalööve hõlmas mõisteid lööve, makulopapuloosne lööve, generaliseerunud lööve, urtikaaria, pruriitiline lööve, makuloosne lööve, konjunktiviit, multiformne erüteem, papuloosne lööve, naha ketendamine, lööve suguelunditel, erütematoosne lööve, stomatiit, ravimilööve, suu haavandumine, pustuloosne lööve, vill, paapul, pemfigoid, nahaerosioon ja vesikulaarne lööve. Nahalööbest teatati kõrvaltoimena 24% Erleada<sup>®</sup>ga ravi saanud patsientidest. 3. astme nahalöövetest (defineeritud kui lööve, mis katab  $> 30\%$  kehapindalast [*body surface area*, BSA]) teatati 5,2% Erleada<sup>®</sup>ga ravi saanud patsientidest.

Mediaanne päevade arv nahalööbe avaldumiseni oli 82 päeva, vahemikus 1 kuni 994 päeva. Kaheksakümne ühel protsendil patsientidest taandus lööve mediaanselt 60 päevaga. Kasutatud ravimpreparaatide hulka kuulusid paiksed kortikosteroidid, süsteemsed kortikosteroidid ja suukaudsed antihistamiinid. Nahalööbega patsientidest katkestas annustamise 28% ja annust vähendati 12%-l (vt lõik 4.2). Pärast ravi taasalustamist kordus nahalööve ligikaudu pooltel patsientidest. Nahalööbe tõttu lõpetas ravi Erleada<sup>®</sup>ga 9% patsientidest, kellel nahalööve tekkis.

### *Kukkumised ja luumurrud*

Uuringus ARN-509-003 teatati luumurdudest 11,7% Erleada<sup>®</sup>ga ravi saavatest patsientidest ja 6,5% platseeboravi saavatest patsientidest. Mõlemas ravirühmas olid pooled patsiendid kukkunud 7 päeva

jooksul enne luumurru sündmust. Kukkumistest teatati 15,6% Erleada'ga ravi saanud patsientidest, võrreldes 9,0%-ga platseeboravi saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

#### Hüpotüreosis

Hüpotüreosisist teatati 8,1% Erleada'ga ravi saanud patsientidest ja 2,0% platseeboravi saanud patsientidest, põhinedes kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) määramistel iga 4 kuu järel. 3. või 4. astme kõrvaltoimeid ei esinenud. Hüpotüreosis esines 28% Erleada'ga ravi saanud patsientidest, kes juba said kilpnäärmehormooni asendusravi, ja 5,9% platseeborühma patsientidest. Nende patsientide seas, kes ei saanud kilpnäärmehormooni asendusravi, esines hüpotüreosis 5,7% Erleada'ga ravi saanud patsientidest ja 0,8% platseeboravi saanud patsientidest. Kui see on kliiniliselt näidustatud, tuleb alustada kilpnäärmehormooni asendusravi või kohandada annust (vt lõik 4.5).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Apalutamiidi üleannustamise jaoks puudub teadaolevalt spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb lõpetada Erleada võtmine ning tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid, kuni kliiniline toksilisus on vähenenud või taandunud. Üleannustamisel ei ole kõrvaltoimeid veel täheldatud; eeldatavasti esinevad sarnased kõrvaltoimed, nagu on loetletud lõigus 4.8.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, antiandrogeenid, ATC-kood: L02BB05

#### Toimemehhanism

Apalutamiid on suukaudselt manustatav selektiivne androgeeni retseptorite (*Androgen Receptor*, AR) inhibiitor, mis seondub otse AR ligand-seonduvale domeenile. Apalutamiid hoiab ära AR tuuma translokatsiooni, pärsib liitumist DNA-ga, pidurdab AR poolt vahendatud transkriptsiooni ega oma androgeeni retseptori agonisti aktiivsust. Apalutamiid-ravi vähendab kasvajakaraku proliferatsiooni ja suurendab apoptoosi, mis viib tugeva kasvajakaravastase aktiivsuseeni. Peamine metaboliit N-desmetüülapalutamiid näitas ühte kolmandikku apalutamiidi *in vitro* aktiivsusest.

#### Südame elektrofüsioloogia

Üks kord ööpäevas manustatava 240 mg apalutamiidi mõju QTc-intervallile hinnati avatud kontrollrühmata mitmekeskuselises üheharulises QT-intervalli sihtuuringus 45 kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsiendil. Tasakaaluseisundis oli maksimaalne keskmine QTcF-intervalli muutus võrreldes ravieelsega 12,4 millisekundit (2-poolne 90% ülemine usalduspiir: 16,0 millisekundit). Ekspositsiooni/QT-intervalli analüüs näitas kontsentratsioonist sõltuvat QTcF-intervalli suurenemist apalutamiidi ja selle aktiivse metaboliidi puhul.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kokku 1207 mittemetastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga (*non-metastatic castration-resistant prostate cancer*, NM-CRPC) patsienti randomiseeriti suhtega 2:1 saama kas suukaudselt 240 mg apalutamiidi üks kord ööpäevas kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (*androgen deprivation therapy*, ADT) (meditsiiniline kastratsioon või eelnev kirurgiline kastratsioon) või platseebot koos ADT-ga ühes mitmekeskuselises topeltpimedas kliinilises uuringus (uuring ARN-509-003). Kaasatud patsientidel oli prostatapetsiifilise antigeeni (PSA) kahekordistumise aeg (*Prostate Specific Antigen Doubling Time*, PSADT)  $\leq 10$  kuud, mida loetakse metastaatilise haiguse ja eesnäärme vähi tõttu suremise kõrgriskiks. Kõik patsiendid, kes ei olnud kirurgiliselt kastreeritud, said kogu uuringu jooksul pidevalt ADT. PSA tulemused pimendati ja neist

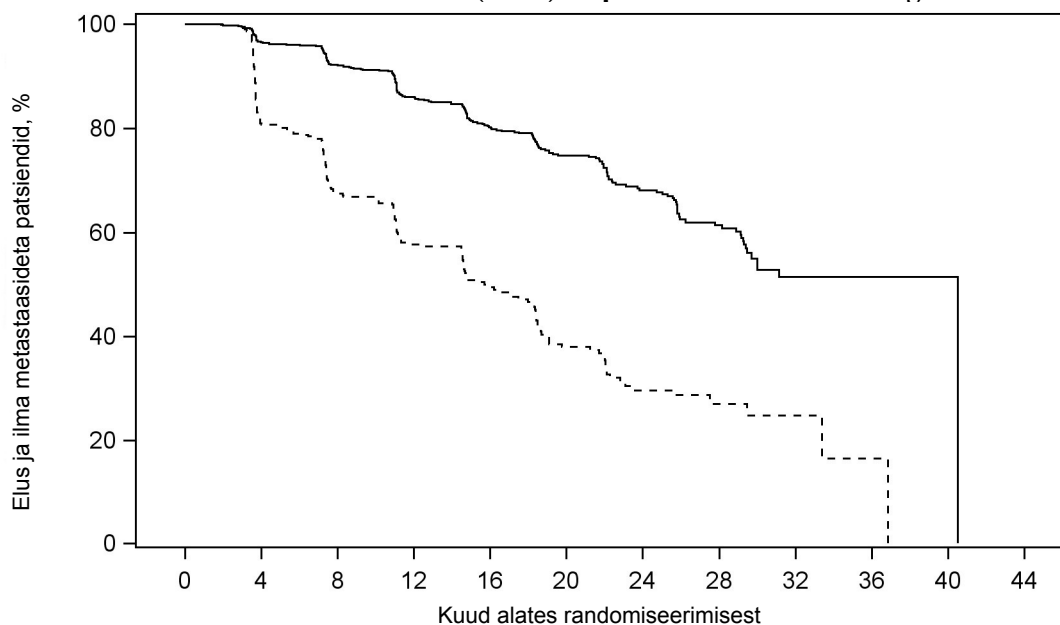


ei lähtunud ravi lõpetamisel. Mõlemasse rühma randomiseeritud patsiendid pidid jätkama ravi kuni haiguse progressioonini, mis defineeriti pimendatud tsentraalse radioloogilise ülevaatusena (*blinded central imaging review*, BICR) järgi, uue ravi alustamiseni, mittevastuvõetava toksilisuseni või ravilt lahkumiseni.

Raviharud tasakaalustati patsientide järgmiste demograafiliste ja haiguse ravieelsete omaduste järgi. Mediaanne vanus oli 74 aastat (vahemik 48...97) ja 26% patsientidest olid 80-aastased või vanemad. Rassiline jaotus oli järgmine: 66% europiidid, 5,6% mustanahalised, 12% aasia ja 0,2% muud päritolu. Mõlemas ravirühmas oli seitsmekümne seitsmel protsendil (77%) patsientidest eelnevalt tehtud eesnäärme kirurgilist või radioloogilist ravi. Enamusel patsientidest oli Gleasoni skoor 7 või rohkem (81%). Viieteistkümmel protsendil (15%) patsientidest oli uuringusse sisenemisel < 2 cm vaagnapiirkonna lümfisõlmi. Seitsekümmend kolm protsenti (73%) patsientidest sai eelnevalt ravi esimese põlvkonna antiandrogeeniga: 69% patsientidest sai bikalutamiidi ja 10% patsientidest sai flutamiidi. Kõigi kaasatud patsientide puhul oli metastaatilise haiguse puudumine kinnitatud pimendatud tsentraalse radioloogilise ülevaatusena abil ning nende Ida Onkoloogiaalase Koostöörühma sooritusvõime staatuse (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) skoor oli uuringusse sisenemisel 0 või 1.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli metastaasidevaba elulemus (*metastasis-free survival*, MFS), mis defineeriti kui aeg randomiseerimisest kuni esimese BICR poolt kinnitatud luu või pehme koe kaugmetastaasi või surmani mis tahes põhjusel, sõltuvalt sellest, mis saabus esimesena. Erleada-ravi parandas MFS märkimisväärselt. Erleada vähendas kaugmetastaaside või surma suhtelist riski 70% võrra võrreldes platseeboga (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; p < 0,0001). MFS mediaan oli Erleada puhul 41 kuud ja platseebo puhul 16 kuud (vt joonis 1). MFS ühtlast paranemist Erleada kasutamisel täheldati kõigis alarühmades, mis olid eelnevalt määratletud vanuse, rassi, geograafilise piirkonna, lümfisõlmede staatuse, eelnevate hormoonravide arvu, ravieelse PSA, PSA kahekordistumise aja, ravieelse ECOG staatuse ja osteoporoosivastaste ravimite kasutamise alusel.

**Joonis 1. Metastaasidevaba elulemuse (MFS) Kaplan-Meieri kõver uuringus ARN-509-003**



Riskiga patsiendid

Platseebo	401	299	229	160	104	62	36	15	7	1	0	0
Apalutamiid	806	727	671	531	412	293	189	105	39	18	3	0

----- Platseebo                      ————— Apalutamiid

Erleada ja ADT-ga ravitud patsientidel täheldati märkimisväärselt paranemist võrreldes nendega, kes said ravi ainult ADT-ga, järgmiste teisete tulemusnäitajate osas: aeg metastaasi avastamiseni (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; p < 0,0001), progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS)

(HR = 0,30; 95% CI: 0,25; 0,36;  $p < 0,0001$ ); aeg sümptomite progressioonini (HR = 0,45; 95% CI: 0,32; 0,63;  $p < 0,0001$ ); ja üldise elulemuse (*overall survival*, OS) suund (HR = 0,70; 95% CI: 0,47; 1,04;  $p = 0,0742$ ).

Aeg sümptomite progressioonini defineeriti kui aeg randomiseerimisest kuni luustikuga seotud sündmuseni, uue süsteemse vähivastase ravi alustamist vajanud valu/sümptomiteni või lokaalse-regionaalse kasvaja progressioonini, mis vajas kiiritust/kirurgilist ravi. Ehkki sündmuste koguarv oli väike, esinesid kahe raviharu vahel piisavalt suured erinevused, et olla statistiliselt olulised. Apalutamiidi rühmas arenes sümptomaatiline progressioon 64 patsiendil (7,9%), võrreldes 63 patsiendiga (16%) platseeborühmas; riskitiheduste suhtega 0,447 (95% CI: 0,315; 0,634), mis vastas eelnevalt määratletud olulisuse O'Brien Flemingi tüüpi efektiivsuspiirile:  $p < 0,00008$ . Mediaanne aeg sümptomaatilise progressioonini ei saanud kummaski ravirühmas.

Apalutamiidi harus suri 62 patsienti (7,7%), võrreldes 42 patsiendiga (10,5%) platseeboharus. Apalutamiidi harus mediaanse elulemuseni ei jõutud, võrreldes 39,03 kuuga platseeborühmas; 95% CI (39,03; NE). Eelnevalt määratletud vaheanalüüsil ei saavutatud üldise elulemuse puhul statistiliselt olulist erinevust.

Progressioonijärgne elulemus (*post-progression survival*, PFS-2), mis defineeriti haiguse progressioonina pärast esimest järgmist ravi või surmana, oli Erleada'ga ravi saanud patsientidel pikem kui platseeboravi saanud patsientidel (HR = 0,489; 95%CI: 0,361; 0,662;  $p < 0,0001$ ).

Ravieelsega võrreldes toimunud muutuse analüüsimisel Erleada ja ADT ravi saavatel patsientidel võrreldes platseebot koos ADT-ga saanud patsientidega ei täheldatud statistiliselt olulisi erinevusi eesnäärmevähi ravi funktsionaalse hinnangu (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P) koguskooris või mis tahes alaskaaladel.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Erleada'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kaugelearenenud eesnäärmevähi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Pärast korduvat manustamist üks kord ööpäevas suurenes apalutamiidi ekspositsioon ( $C_{max}$  ja kontsentratsioonikõvera alune pindala [AUC]) annusega proportsionaalselt kogu annusevahemikus 30...480 mg. 240 mg apalutamiidi manustamisel üks kord ööpäevas saabus tasakaaluseisund 4 nädala pärast ning keskmine akumulatsiooni määr oli ligikaudu 5-kordne võrreldes ühekordse annusega. Tasakaaluseisundis olid apalutamiidi keskmised (CV%)  $C_{max}$  ja AUC väärtused vastavalt 6  $\mu\text{g/ml}$  (28%) ja 100  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (32%). Apalutamiidi plasmakontsentratsioonide ööpäevased kõikumised olid väikesed, keskmise maksimaalse/minimaalse kontsentratsiooni suhtega 1,63. Korduval annustamisel täheldati näiva kliirensi (CL/F) suurenemist, mis tõenäoliselt tulenes apalutamiidi enda metabolismi indutseerimisest.

Tasakaaluseisundis olid peamise aktiivse metaboliidi N-desmetüülapalutamiidi keskmised (CV%)  $C_{max}$  ja AUC väärtused vastavalt 5,9  $\mu\text{g/ml}$  (18%) ja 124  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (19%). N-desmetüülapalutamiidile on iseloomulik lame aja-kontsentratsiooni kõvera profiil tasakaaluseisundis, mille keskmine maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe on 1,27. N-desmetüülapalutamiidi keskmine (CV%) AUC metaboliidi/eelravimi suhe pärast korduvate annuste manustamist oli ligikaudu 1,3 (21%). Süsteemse ekspositsiooni, suhtelise tugevuse ja farmakokineetiliste omaduste alusel toetab N-desmetüülapalutamiid tõenäoliselt apalutamiidi kliinilist aktiivsust.

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist oli keskmine aeg plasma maksimaalse kontsentratsiooni ( $t_{max}$ ) saamiseni 2 tundi (vahemik: 1 kuni 5 tundi). Keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on ligikaudu 100%, mis näitab, et apalutamiid imendub pärast suukaudset manustamist täielikult.

Apalutamiidi manustamine tervetele isikutele tühja kõhu seisundis ja koos rasvarikka einega ei põhjistanud  $C_{max}$  ja AUC kliiniliselt olulisi muutusi. Koos toiduga manustamisel pikenes mediaanne aeg  $t_{max}$  saabumiseni ligikaudu 2 tundi (vt lõik 4.2).

Apalutamiid ei ole ioniseeritav asjakohase füsioloogilise pH juures, mistõttu happesust vähendavad toimeained (nt prootonpumba inhibiitor,  $H_2$ -retseptori antagonist, antatsiid) ei mõjuta eeldatavasti apalutamiidi lahustuvust ja biosaadavust.

Apalutamiid ja selle N-desmetüülmetaboliit on P-gp substraadid *in vitro*. Kuna apalutamiid imendub täielikult pärast suukaudset manustamist, ei piira P-gp apalutamiidi imendumist ja seetõttu ei mõjuta P-gp inhibeerimine või indutseerimine eeldatavasti apalutamiidi biosaadavust.

#### Jaotumine

Apalutamiidi keskmine näiv jaotusruumala tasakaaluseisundis on ligikaudu 276 l. Apalutamiidi jaotusruumala on suurem kui kogu organismis oleva vee maht, mis viitab ulatuslikule ekstravaskulaarsele jaotumisele.

Plasmavalkudega seondub vastavalt 96% ja 95% apalutamiidist ja N-desmetüülapalutamiidist. Põhiliselt toimub seondumine seerumi albumiiniga, olenemata kontsentratsioonist.

#### Biotransformatsioon

Pärast  $^{14}C$ -märgistatud apalutamiidi ühekordse suukaudse 240 mg annuse manustamist moodustasid enamuse plasma radioaktiivsusest apalutamiid, aktiivne metaboliit N-desmetüülapalutamiid ja inaktiivne karboksüülhappemetaboliit, esindades vastavalt 45%, 44% ja 3% tonaalsest  $^{14}C$ -AUC-st.

Metabolism on apalutamiidi põhiline eliminatsioonitee. Metabolism toimub põhiliselt CYP2C8 ja CYP3A4 vahendusel ja selle käigus moodustub N-desmetüülapalutamiid. Apalutamiid ja N-desmetüülapalutamiid metaboliseeritakse edasi inaktiivse karboksüülhappemetaboliidi vormi karboksüülesteri vahendusel. CYP2C8 ja CYP3A4 osalus apalutamiidi metabolismis on hinnanguliselt 58% ja 13% pärast ühekordse annuse manustamist, kuid tasakaaluseisundis osaluse tase eeldatavasti muutub, mis tuleneb CYP3A4 indutseerimisest pärast apalutamiidi korduvat annustamist.

#### Eritumine

Apalutamiid eritub põhiliselt metaboliitidena ja peamiselt uriiniga. Pärast radioaktiivselt märgistatud apalutamiidi ühekordse suukaudse annuse manustamist tuvastati 89% radioaktiivsusest kuni 70 päeva jooksul pärast annuse manustamist: 65% leiti uriinis (1,2% annusest muutumatu apalutamiidina ja 2,7% N-desmetüülapalutamiidina) ja 24% leiti roojas (1,5% annusest muutumatu apalutamiidina ja 2% N-desmetüülapalutamiidina).

Apalutamiidi CL/F on 1,3 l/h pärast ühekordse annuse manustamist ja suureneb 2,0 l/h-ni tasakaaluseisundis pärast üks kord ööpäevas manustamist. Tasakaaluseisundis on patsientidel apalutamiidi keskmine efektiivne poolväärtusaeg ligikaudu 3 päeva.

*In vitro* andmed viitavad sellele, et apalutamiid ja selle N-desmetüülmetaboliit ei ole BCRP, OATP1B1 ega OATP1B3 substraadid.

#### Patsientide erirühmad

Allpool on ülevaade neerukahjustuse, maksakahjustuse, vanuse, rassi ja teiste väliste tegurite mõjust apalutamiidi farmakokineetikale.

#### Neerukahjustus

Neerukahjustusele pühendunud uuringuid ei ole apalutamiidiga läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsil kasutati kastratsiooniresistentse eesnäärme vähiga (CRPC) patsientidelt ja tervetelt isikutelt kogutud kliiniliste uuringute andmeid; selle alusel ei täheldatud olulisi erinevusi süsteemses ekspositsioonis olemasoleva kerge kuni mõõduka neerukahjustusega isikutel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr [eGFR] vahemikus 30...89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; N=585) võrreldes ravieelselt normaalse neerufunktsiooniga isikutega (eGFR  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; N=372). Raske neerukahjustuse

või lõppstaadiumis neeruhaiguse ( $eGFR \leq 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) võimalik mõju ei ole teada, sest puuduvad piisavad andmed.

#### Maksakahjustus

Maksakahjustusele pühendunud uuringus võrreldi apalutamiidi ja N-desmetüülalpalutamiidi süsteemseid ekspositsioone isikutel, kellel oli ravi alustamisel kerge maksakahjustus (N=8, Child-Pugh klass A, keskmine skoor = 5,3) või mõõdukas maksakahjustus (N=8, Child-Pugh klass B, keskmine skoor = 7,6), võrreldes tervete, normaalse maksafunktsiooniga isikute kontrollrühmaga (N=8). Pärast apalutamiidi ühekordse suukaudse 240 mg annuse manustamist olid apalutamiidi AUC ja  $C_{\max}$  geomeetriselised keskmised suhted (GMR) kerge maksakahjustusega patsientidel vastavalt 95% ja 102% ning apalutamiidi AUC ja  $C_{\max}$  GMR mõõduka maksakahjustusega patsientidel olid vastavalt 113% ja 104% võrreldes tervete kontrollisikutega. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientide kohta puuduvad kliinilised ja farmakokineetika andmed.

#### Etniline kuuluvus ja rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel puudusid kliiniliselt olulised erinevused apalutamiidi farmakokineetikas valgetel (euroopa või hispaania või ladina-ameerika päritolu; N=761), mustanahalistel (aafrika või afroameerika päritolu; N=71), aasia (mitte-jaapani päritolu; N=58) ja jaapani (N=58) päritolu isikutel.

#### Vanus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid, et vanus (vahemikus 18 kuni 94 aastat) ei oma kliiniliselt olulist mõju apalutamiidi farmakokineetikale.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Apalutamiidil puudus genotoksiline toime *in vitro* ja *in vivo* testide standardseerias. Pikaajalisi loomkatseid apalutamiidi kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole läbi viidud.

Ravi apalutamiidiga kahjustab tõenäoliselt meeste fertiilsust, nagu näitavad korduvtoksilisuse uuringute tulemused, mis on kooskõlas apalutamiidi farmakoloogilise aktiivsusega. Korduvtoksilisuse uuringutes isastel rottidel ja koertel täheldati reproduktiivse süsteemi atroofiat, aspermiat/hüpospermiat, degeneratsiooni ja/või hüperplaasiat või hüpertroofiat annuste juures, mis vastasid ligikaudu samaväärsetele ekspositsioonidele inimesel AUC alusel.

Fertiilsusuuringutes isastel rottidel täheldati pärast 4-nädalast annustamist spermatoosidide kontsentratsiooni ja liikuvuse vähenemist, paaritumis- ja fertiilsusmäärade vähenemist (paaritudes ravimata emastega) koos sekundaarsete sugunäärmete ja munandimanuste massi vähenemisega ekspositsioonide juures, mis vastasid ligikaudu samaväärsetele ekspositsioonidele inimesel AUC alusel. Mõju isastele rottidel oli pöörduv pärast 8 nädalat viimase apalutamiidi annuse manustamisest.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti tuum

Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Naatriumkroskarmelloos  
Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat  
Magneesiumstearaat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga

#### Tableti kate

Must raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)

Makrogool  
Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol  
Talk  
Titaandioksiid (E171)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.  
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valge läbipaistmatu suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on polüpropüleenist (PP) lapsekindel kork. Igas pudelis on 120 õhukese polümeerikattega tabletti ja kokku 6 g ränigeelist desikanti.

Läbisurutava alumiiniumfooliumist kattega PVC-PCTFE fooliumblister, mis on voldikpakendis.

- Üks 28-päevane pakend sisaldab 112 õhukese polümeerikattega tabletti 4 kartongist voldikpakendis, igas 28 õhukese polümeerikattega tabletti.
- Üks 30-päevane pakend sisaldab 120 õhukese polümeerikattega tabletti 5 kartongist voldikpakendis, igas 24 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Erleada efektiivsuse edaspidiseks hindamiseks peab müügiloa hoidja esitama kliinilise uuringu lõpliku aruande, sh üldise elulemuse tulemused, uuringust ARN-509-003 (SPARTAN), milles võrreldakse apalutamiidi ohutust ja efektiivsust võrreldes platseeboga kõrgriski mittefarmakoloogilise (M0) kastratsioonresistentse eesnäärmevähi patsientidel.	Juuni 2023



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP 60 mg (PUDEL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*apalutamidum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

120 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Neelake tabletid tervelt alla.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Desikanti ei tohi alla neelata ega ära visata.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1342/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 60 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT 60 mg**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*apalutamidum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

120 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Neelake tabletid tervelt alla.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1342/003

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP 60 mg (28 päeva)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*apalutamidum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

112 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Neelake tabletid tervelt alla.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1342/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 60 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP 60 mg (30 päeva)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*apalutamidum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

120 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Neelake tabletid tervelt alla.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1342/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 60 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜMBRIS 60 mg (28 päeva)**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*apalutamidum*

### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.

### **3. ABIAINED**

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti voldikpakendis

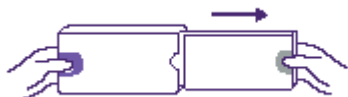
### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Neelake tabletid tervelt alla.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

(1) Vajutage ja hoidke all



(2) Tõmmake välja



### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1342/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 60 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**ÜMBRIS 60 mg (30 päeva)**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*apalutamidum*

### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.

### **3. ABIAINED**

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

24 õhukese polümeerikattega tabletti voldikpakendis

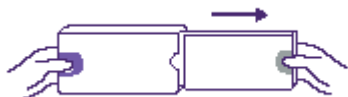
### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Neelake tabletid tervelt alla.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

(1) Vajutage ja hoidke all



(2) Tõmmake välja



### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata pakendi sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1342/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Erleada 60 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**SISETASKU 60 mg (28 päeva)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*apalutamidum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Janssen-Cilag International NV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

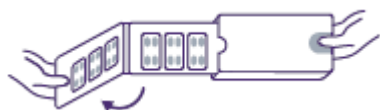
Lot

**5. MUU**

Sulgemiseks murdke kokku



Avamiseks voltige lahti



Esmaspäev  
Teisipäev  
Kolmapäev  
Neljapäev  
Reede  
Laupäev  
Pühapäev

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  
**SISETASKU 60 mg (30 päeva)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*apalutamidum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Janssen-Cilag International NV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

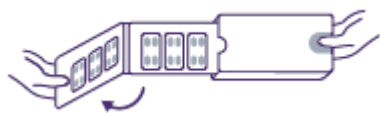
Lot

**5. MUU**

Sulgemiseks murdke kokku



Avamiseks voltige lahti



Märkige nädalapäevad

Alguskuupäev:

Päev



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  
**BLISTER 60 mg (12 pesa) (blister on sisetaskus)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*apalutamidum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Janssen-Cilag International NV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTER 60 mg (16 pesa) (blister on sisetaskus)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*apalutamidum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Janssen-Cilag International NV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Erleada 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid apalutamiid (*apalutamidum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Erleada ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Erleada võtmist
3. Kuidas Erleada't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Erleada't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Erleada ja milleks seda kasutatakse

Erleada on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainet apalutamiidi.

Seda kasutatakse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellel

- ei ole tekkinud metastaase teistesse kehaosadesse ja
- kes ei allu enam medikamentoossele või kirurgilisele testosteroonitaset alandavale ravile (seda nimetatakse ka kastratsioonresistentseks eesnäärmevähiks).

Erleada toimib, blokeerides androgeenideks nimetatavate hormoonide (nagu testosteroon) aktiivsust. Androgeenid võivad põhjustada vähi kasvamist. Blokeerides androgeenide toime, peatab apalutamiid eesnäärmevähi rakkude kasvamise ja jagunemise.

#### 2. Mida on vaja teada enne Erleada võtmist

##### Ärge võtke Erleada't:

- kui olete apalutamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete naine, kes on rase või kes võib rasestuda (rohkem teavet vt allpool lõik „Rasedus ja rasestumisvastased vahendid“).

Ärge võtke seda ravimit, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on kunagi olnud tõmbelusi või krampe
- kui te võtate mis tahes ravimit verehüüvete ennetamiseks (nt varfariin, atsenokumarool)
- kui teil on mis tahes südame- või veresoonekonna haigus, sh südame rütmihäired (arütmia)

Erleada't võtvatel patsientidel on esinenud kukkumisi. Olge eriti hoolikas, et vähendada kukkumise ohtu. Erleada't võtvatel patsientidel on esinenud luumurde.

Kui võtate mis tahes ravimeid, rääkige sellest oma arstile või apteekrile, et saada teada, kas nendega kaasneb suurenenud risk krambihooegade, verejooksu või südamehaiguse tekkeks.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Erleada võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Lapsed ja noorukid**

Seda ravimit ei kasutata alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Kui laps või noor inimene võtab kogemata Erleada't:

- pöörduge kohe haiglasse
- võtke see pakendi infoleht endaga kaasa, et näidata seda valvearstile.

### **Muud ravimid ja Erleada**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sest Erleada võib mõjutada viisi, kuidas mõned ravimid toimivad. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Erleada toimet.

Rääkige oma arstile, kui te võtate ravimeid, mis:

- langetavad veres kõrget rasvade taset (nt gemfibrosiil)
- ravivad bakteriaalseid infektsioone (nt moksifloksatsiin, klaritromütsiin)
- ravivad seeninfektsioone (nt itrakonasool, ketokonasool)
- ravivad HIV infektsiooni (nt ritonaviir, efavirens, darunaviir)
- ravivad ärevust (nt midasolaam, diasepaam)
- ravivad epilepsiat (nt fenütoin, valproehape)
- ravivad mao-söögitoru reflukshaigust (seisund, kui maos on liiga palju hapet) (nt omeprasool)
- ennetavad verehüüvete teket (nt varfariin, klopido greel, dabigatraaneteksilaat)
- ravivad heinanohu ja allergiaid (nt feksofenadiin)
- alandavad kolesteroolitaset (nt statiinid, nagu rosuvastatiin, simvastatiin)
- ravivad südamehaigusi või langetavad vererõhku (nt digoksiin, felodipiin)
- ravivad südame rütmihäireid (nt kinidiin, disopüramiid, amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid)
- ravivad kilpnäärmehaigust (nt levotüroksiin)
- ravivad podagrat (nt kolhitsiin)
- alandavad veresuhkru taset (nt repagliniid)
- ravivad vähki (nt lapatiniib, metotreksaat)
- ravivad opioidsõltuvust või valu (nt metadoon)
- ravivad tõsiseid vaimseid haigusi (nt haloperidool).

Te peate koostama enda poolt võetavate ravimite loetelu ja näitama seda nimekirja oma arstile või apteekrile, kui alustate uue ravimi kasutamist. Mainige oma arstile, et te võtate Erleada't, kui arst soovib teil alustada ravi mis tahes uue ravimiga. Võimalik, et tuleb muuta Erleada või teie teiste ravimite annuseid.

### **Rasedus ja rasestumisvastased vahendid – teave meestele ja naistele**

#### **Teave naistele**

- Erleada't ei tohi võtta naised, kes on rasedad, võivad rasestuda või toidavad last rinnaga. Erleada võib kahjustada teie sündimata last.

#### **Teave meestele – järgige seda soovitusi ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist**

- Kui olete vahekorras raseda naisega – kasutage kondoomi, et kaitsta sündimata last.

- Kui olete vahekorras naisega, kes võib rasestuda – kasutage kondoomi ja teist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.

Kasutage rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist. Kui teil on küsimusi rasestumisvastaste vahendite kohta, pidage nõu oma arstiga.

Erleada võib vähendada meeste viljakust.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Erleada kõrvaltoimena võivad tekkida krambihood. Kui teil on suurem krambilisk (vt lõik 2), pidage nõu oma arstiga.

#### **Erleada sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 240 mg annuses (4 tabletti), see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **3. Kuidas Erleada't võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Kui palju ravimit võtta**

Soovitav annus on 240 mg (neli tabletti) üks kord ööpäevas.

#### **Erleada võtmine**

- Võtke seda ravimit suu kaudu.
- Te võite võtta Erleada't koos toiduga või toidukordade vahel.
- Neelake tabletid tervelt alla.

Teie arst võib teile määrata ka teisi ravimeid samal ajal, kui te võtate Erleada't.

#### **Kui te võtate Erleada't rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate ravimit rohkem kui ette nähtud, lõpetage Erleada võtmine ja pöörduge oma arsti poole. Teil võib olla suurenenud risk kõrvaltoimete tekkeks.

#### **Kui te unustate Erleada't võtta**

Kui te unustate Erleada't võtta, võtke tavaline annus niipea kui see meelde tuleb.

- Kui unustate Erleada võtmata kogu päeva jooksul – võtke järgmisel päeval oma tavaline annus.
- Kui unustate Erleada võtmata rohkem kui ühe päeva jooksul – rääkige sellest kohe oma arstile.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate Erleada võtmise**

Ärge lõpetage Erleada võtmist, enne kui olete sellest esmalt oma arstiga rääkinud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### **Tõsised kõrvaltoimed**

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – teie arst võib ravi lõpetada.

- tõmbused või krambihood – seda esineb aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st). Teie arst lõpetab teie ravi Erleada'ga, kui teil tekivad ravi ajal krambihood.
- kukkumised või luumurrud – neid esineb väga sageli (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st). Teie arst võib jälgida teid hoolikamalt, kui teil on risk luumurdude tekkeks.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate midagi eespool loetletud kõrvaltoimetest.

#### **Teised kõrvaltoimed on järgmised:**

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- suur väsimustunne
- liigesevalu
- nahalööve
- luumurrud
- kukkumised
- kehakaalu langus.

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- sügelus
- vereanalüüsis nähtav kõrge kolesterooli tase veres
- vereanalüüsis nähtav kõrge teatud tüüpi vereraskvade (triglütseriidide) tase veres
- kilpnäärme alatalitus, mis võib suurendada väsimustunnet ja põhjustada teil raskusi hommikuti virgumisel; ka vereanalüüsid võivad näidata kilpnäärme alatalitlust.

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- kõrvalekalded südame elektrokardiogrammil (EKG).

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Erleada't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil (fooliumblitrid, sisetasku, ümbris, pudel ja karp) pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Erleada sisaldab**

- Toimeaine on apalutamiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg apalutamiidi.
- Teised koostisosad tableti tuumas on kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos ja mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga. Õhuke polümeerikate sisaldab musta raudoksiidi

(E172), kollast raudoksiidi (E172), makrogooli, osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkoholi, talki ja titaandioksiidi (E171).

### **Kuidas Erleada välja näeb ja pakendi sisu**

Erleada õhukese polümeerikattega tabletid on kergelt kollakas- kuni hallikasrohelistes pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tabletid (pikkus 16,7 mm x laius 8,7 mm), mille ühel küljel on märgistus „AR 60“.

Tabletid on saadaval kas pudelis või voldikpakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Pudel**

Tabletid tarnitakse plastpudelis, millel on lapsekindel kork. Igas pudelis on 120 tabletti ja kokku 6 g desikanti. Igas karbis on üks pudel. Hoida originaalpakendis. Desikanti ei tohi alla neelata ega ära visata.

### **28-päevane karp**

Üks 28-päevane karp sisaldab 112 õhukese polümeerikattega tabletti 4 kartongist voldikpakendis, igas 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

### **30-päevane karp**

Üks 30-päevane karp sisaldab 120 õhukese polümeerikattega tabletti 5 kartongist voldikpakendis, igas 24 õhukese polümeerikattega tabletti.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Konstitucijos pr. 21C  
LT-08130 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Walterovo náměstí 329/1  
CZ158 00 Praha 5 – Jinonice  
Tel.: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858



**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955 955

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy  
IRL – Co. Cork P43 FA46  
Tel: +353 1 800 709 122

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Graaf Engelbertlaan 75  
NL-4837 DS Breda  
Tel: +31 76 711 1111

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżdecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 9  
2740-262 Porto Salvo  
Portugal  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 00

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.