

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erleada 60 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид (apalutamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бледожълтеникави до сивкаво-зелени, продълговати филмирани таблетки (с дължина 16,7 mm и ширина 8,7 mm), с вдлъбнато релефно означение “AR 60” от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Erleada е показан за:

- лечение на неметастазиран, резистентен на кастрация карцином на простатата (nmCRPC) при възрастни мъже с висок риск от развитие на метастатична болест (вж. точка 5.1).
- лечение на метастатичен, чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (mHSPC) при възрастни мъже, в комбинация с андроген-депривационна терапия (androgen deprivation therapy, ADT) (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с апалутамид трябва да бъде започнато и проследявано от лекар специалист с опит в лечението на рак на простатата.

#### Дозировка

Препоръчителната доза е 240 mg (четири таблетки от 60 mg) като перорална единична дневна доза.

Медикаментозната кастрация с аналог на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRHа) трябва да продължи по време на лечението при пациенти, които не са оперативно кастрирани.

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме възможно най-скоро в същия ден с връщане към обичайния график на следващия ден. Не трябва да се приемат допълнителни таблетки, за да се компенсира пропуснатата доза.

Ако пациентът получи токсичност степен  $\geq 3$  или непоносима нежелана реакция, приложението трябва по-скоро да се отложи, отколкото да се преустанови трайно, до подобрене на симптомите до степен  $\leq 1$  или до първоначалната степен, след което лечението трябва да се

поднови със същата или с намалена доза (180 mg или 120 mg), ако е необходимо. За най-честите нежелани реакции вижте точка 4.8.

#### Специални популации

##### Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

##### Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане, тъй като апалутамид не е проучван при тази популация пациенти (вж. точка 5.2). Ако се започне лечение, пациентите трябва да се проследяват за нежеланите реакции, изброени в точка 4.8, и дозата да се намали според точка 4.2 Дозировка и начин на приложение.

##### Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh клас А и В) на изходно ниво.

Erleada не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане, тъй като няма данни при тази популация пациенти, а апалутамид се елиминира предимно чрез черния дроб (вж. точка 5.2).

##### Педиатрична популация

Няма съответно приложение на апалутамид в педиатричната популация.

#### Начин на приложение

##### Перорално приложение

Таблетките трябва да се гълтат цели и може да се приемат със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Жени, които са бременни или могат да забременеят (вж. точка 4.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Гърч

Erleada не се препоръчва при пациенти с анамнеза за гърчове или други предразполагащи фактори, включително, но без ограничение до подлежащо мозъчно увреждане, скорошен инсулт (в рамките на една година), първични мозъчни тумори или мозъчни метастази. Ако се развие гърч по време на лечение с Erleada, лечението трябва трайно да се преустанови. Рискът от гърч може да бъде повишен при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които понижават гърчовия праг.

В две рандомизирани проучвания (SPARTAN и TITAN) гърч възниква при 0,6% от пациентите, получавали апалутамид, и при 0,2% от пациентите, лекувани с плацебо. В тези проучвания пациенти с анамнеза за гърч или фактори, предразполагащи към гърч, са изключвани.

Няма клиничен опит с повторно приложение на Erleada на пациенти, които са получили гърч.

### Падане и фрактури

Падане и фрактури възникват при пациенти, получаващи апалутамид (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат оценени за риск от фрактури и падане преди започване на Erleada и да продължат да бъдат проследявани и лекувани според установените ръководства за лечение, като се има предвид прилагането на средства, насочени към костите.

### Исхемична болест на сърцето и исхемични мозъчносъдови нарушения

При пациенти, лекувани с апалутамид, възникват исхемична болест на сърцето и исхемични мозъчносъдови нарушения, включително събития, водещи до смърт (вж. точка 4.8). Повечето пациенти са имали рискови фактори за сърдечни/мозъчносъдови нарушения. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на исхемична болест на сърцето и исхемични мозъчносъдови нарушения. Овладеяването на рисковите фактори, като хипертония, диабет или дислипидемия, трябва да се оптимизира според стандартните грижи.

### Едновременна употреба с други лекарствени продукти

Апалутамид е мощен ензимен индуктор и може да доведе до загуба на ефикасност на много, често използвани лекарствени продукти (вж. точка 4.5). Поради това, когато се започва лечение с апалутамид, трябва да се извърши преглед на едновременно прилаганите лекарствени продукти. Като цяло трябва да се избягва едновременна употреба на апалутамид с лекарствени продукти, които са чувствителни субстрати на много метаболизираци ензими или транспортери (вж. точка 4.5), ако техният терапевтичен ефект е от голямо значение за пациента и ако корекция на дозата не може да се извърши лесно въз основа на проследяване на ефикасността или плазмените концентрации.

Едновременно приложение на апалутамид с варфарин и кумаринови антикоагуланти трябва да се избягва. Ако Erleada се прилага едновременно с антикоагулант, метаболизиран чрез CYP2C9 (като варфарин или аценокумарол), трябва да се извършва допълнително проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) (вж. точка 4.5).

### Скорошно сърдечносъдово заболяване

Пациенти с клинично значимо сърдечносъдово заболяване през последните 6 месеца, включително тежка/нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт, симптоматична застойна сърдечна недостатъчност, артериални или венозни тромбоемболични събития (напр. белодробна емболия, мозъчносъдов инцидент, включително преходни исхемични атаки) или клинично значими камерни аритмии, са изключвани от клиничните проучвания. Поради това безопасността на апалутамид при тези пациенти не е установена. Ако се предписва Erleada, пациентите с клинично значимо сърдечносъдово заболяване трябва да се проследяват за рискови фактори, като напр. хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия или други кардиометаболитни нарушения (вж. точка 4.8). Ако е подходящо, след започване на Erleada, пациентите трябва да се лекуват според установените ръководства за лечение на тези заболявания.

### Андроген-депривационната терапия може да удължи QT интервала

При пациенти с анамнеза или рискови фактори за удължаване на QT интервала и при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала (вж. точка 4.5), лекарите трябва да оценят съотношението полза/риск, включително потенциала за torsade de pointes, преди започване на Erleada.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Елиминирането на апалутамид и образуването на неговия активен метаболит N-деметил апалутамид се медира от CYP2C8 и CYP3A4 в подобна степен в стационарно състояние. Не се очакват клинично значими промени в общата им експозиция в резултат на лекарствено взаимодействие с инхибитори или индуктори на CYP2C8 или CYP3A4. Апалутамид е индуктор на ензими и транспортери и може да доведе до повишено елиминиране на много, често използвани лекарствени продукти.

## Потенциал на други лекарствени продукти за повлияване на експозицията на апалутамид

### *Лекарствени продукти, които инхибират CYP2C8*

CYP2C8 играе роля при елиминирането на апалутамид и при образуването на неговия активен метаболит. В проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство  $C_{max}$  на апалутамид се понижава с 21%, а AUC се повишава с 68% след едновременно приложение на 240 mg единична доза апалутамид с гемфиброзил (силен инхибитор на CYP2C8). За активните съединения (сумата от апалутамид плюс активния метаболит, коригиран за мощност)  $C_{max}$  се понижава с 21%, а AUC се повишава с 45%. Не е необходимо начално коригиране на дозата, когато Erleada се прилага едновременно със силен инхибитор на CYP2C8 (напр. гемфиброзил, клопидогрел), трябва обаче да се обмисли намаляване на дозата на Erleada въз основа на поносимостта (вж. точка 4.2). Не се очаква леки или умерени инхибитори на CYP2C8 да повлияят експозицията на апалутамид.

### *Лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4*

CYP3A4 играе роля при елиминирането на апалутамид и при образуването на неговия активен метаболит. В проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство  $C_{max}$  на апалутамид се понижава с 22%, а AUC е подобна след едновременно приложение на 240 mg единична доза Erleada с итраконазол (силен инхибитор на CYP3A4). За активните съединения (сумата от апалутамид плюс активния метаболит, коригиран за мощност)  $C_{max}$  се понижава с 22%, докато AUC пак остава подобна. Не е необходимо начално коригиране на дозата, когато Erleada се прилага едновременно със силен инхибитор на CYP3A4 (напр. кетоназол, ритонавир, кларитромицин), трябва обаче да се обмисли намаляване на дозата на Erleada въз основа на поносимостта (вж. точка 4.2). Не се очаква леки или умерени инхибитори на CYP3A4 да повлияят експозицията на апалутамид.

### *Лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 или CYP2C8*

Ефектите на индукторите на CYP3A4 или CYP2C8 върху фармакокинетиката на апалутамид не са оценявани *in vivo*. Въз основа на резултатите от проучванията за взаимодействия от типа лекарство-лекарство със силен инхибитор на CYP3A4 или силен инхибитор на CYP2C8, с индуктори на CYP3A4 или CYP2C8, не се очакват клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на апалутамид и на активните части, поради това не е необходимо коригиране на дозата, когато Erleada се прилага едновременно с индуктори на CYP3A4 или CYP2C8.

## Потенциал на апалутамид за повлияване на експозициите на други лекарствени продукти

Апалутамид е мощен ензимен индуктор и повишава синтеза на много ензими и транспортери; поради това се очаква взаимодействие с много, често употребявани лекарствени продукти, които са субстрати на ензими или транспортери. Намалението на плазмените концентрации може да бъде значително и да доведе до загуба или намаляване на клиничния ефект. Съществува също риск от повишено образуване на активни метаболити.

### *Лекарство-метаболизиращи ензими*

Проучванията *in vitro* показват, че апалутамид и N-деметил апалутамид са умерени до силни индуктори на CYP3A4 и CYP2B6, умерени инхибитори на CYP2B6 и CYP2C8 и слаби инхибитори на CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Апалутамид и N-деметил апалутамид не повлияват CYP1A2 и CYP2D6 в терапевтично значими концентрации. Ефектът на апалутамид върху субстрати на CYP2B6 не е оценяван *in vivo* и нетният ефект засега е неизвестен. Когато субстрати на CYP2B6 (напр. ефавиренц) се прилагат с Erleada, трябва да се проследява за нежелана реакция и да се извършва оценка за загуба на ефикасност на субстрата, като може да се наложи коригиране на дозата на субстрата, за да се поддържат оптимални плазмени концентрации.

При хора апалутамид е силен индуктор на CYP3A4 и CYP2C19 и слаб индуктор на CYP2C9. В проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство с използване на коктейлен подход, едновременното приложение на апалутамид с единични перорални дози чувствителни

субстрати на CYP води до 92% намаление на AUC на мидазолам (субстрат на CYP3A4), 85% намаление на AUC на омепразол (субстрат на CYP2C19) и 46% намаление на AUC на S-варфарин (субстрат на CYP2C9). Апалутамид не предизвиква клинично значими промени в експозицията на субстрати на CYP2C8. Едновременната употреба на Erleada с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез CYP3A4 (напр. дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), CYP2C19 (напр. диазепам, омепразол) или CYP2C9 (напр. варфарин, фенитоин), може да доведе до по-ниска експозиция на тези лекарствени продукти. Препоръчва се заместване на тези лекарствени продукти, когато е възможно, или трябва да се извърши оценка на загубата на ефикасност при продължаване на приложението на лекарствения продукт. Ако се прилага с варфарин, INR трябва да се проследява по време на лечението с Erleada.

Индукцията на CYP3A4 от апалутамид предполага, че UDP-глюкуронил трансферазата (UGT) може също да се индуцира чрез активиране на ядрения прегнан X рецептор (PXR). Едновременното приложение на Erleada с лекарствени продукти, които са субстрати на UGT (напр. левотироксин, валпроева киселина) може да доведе до по-ниска експозиция на тези лекарствени продукти. Когато субстрати на UGT се прилагат едновременно с Erleada, трябва да се оценява загубата на ефикасност на субстрата, като може да се наложи коригиране на дозата на субстрата, за да се поддържат оптимални плазмени концентрации.

#### *Лекарствени транспортери*

Доказано е, че апалутамид е слаб индуктор на P-гликопротеина (P-gp), протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) и на транспортния полипептид на органични аниони 1B1 (OATP1B1) в клинични условия. Проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство с използване на коктейлен подход показва, че едновременното приложение на апалутамид с единични перорални дози чувствителни субстрати на транспортерите води до 30% понижаване на AUC на фексофенадин (субстрат на P-gp) и 41% понижаване на AUC на розувастатин (субстрат на BCRP/OATP1B1), но не повлиява  $C_{max}$ . Едновременната употреба на Erleada с лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp (напр. колхицин, дабигатран етекзилат, дигоксин), BCRP или OATP1B1 (напр. лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид), може да доведе до по-ниска експозиция на тези лекарствени продукти. Когато субстрати на P-gp, BCRP или OATP1B1 се прилагат едновременно с Erleada, трябва да се оценява загубата на ефикасност на субстрата, като може да се наложи коригиране на дозата на субстрата за поддържане на оптимални плазмени концентрации.

Въз основа на данни *in vitro*, инхибиране на транспортера на органични катиони 2 (OCT2), транспортера на органични аниони 3 (OAT3) и транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE) от апалутамид и неговия N-деметил метаболит не може да се изключи. Не е наблюдавано инхибиране *in vitro* на транспортера на органични аниони 1 (OAT1).

#### *Аналог на GnRH*

При пациенти с mHSPC, получаващи леупролид ацетат (аналог на GnRH), едновременното приложение с апалутамид няма видим ефект върху експозицията на леупролид в стационарно състояние.

#### Лекарствени продукти, които удължават QT интервала

Тъй като андроген-депривационната терапия може да удължи QT интервала, едновременната употреба на Erleada с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT интервала, или с лекарствени продукти, които могат да индуцират torsade de pointes, като антиаритмични лекарствени продукти клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотици (напр. халоперидол) и др., трябва да се преценява внимателно (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Контрацепция при мъже и жени

Не е известно дали апалутамид или неговите метаболити присъстват в спермата. Erleada може да бъде вреден за развиващия се фетус. При пациентите, които имат сексуални взаимоотношения с партньорка с репродуктивен потенциал, трябва да се използва презерватив заедно с друг високоефективен контрацептивен метод по време на лечението и в продължение на 3 месеца след последната доза Erleada.

### Бременност

Erleada е противопоказан при жени, които са бременни или могат да забременеят (вж. точка 4.3). Въз основа на едно проучване при животни по отношение на репродукцията и механизма му на действие, Erleada може да предизвика увреждане на фетуса и загуба на плода, когато се прилага по време на бременност. Липсват данни от употребата на Erleada при бременни жени.

### Кърмене

Не е известно дали апалутамид/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Erleada не трябва да се използва по време на кърмене.

### Фертилитет

Въз основа на проучвания върху животни Erleada може да намали фертилитета при мъже с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Erleada не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Има обаче съобщения за гърчове при пациенти, приемащи Erleada. Пациентите трябва да са информирани за този риск по отношение на шофиране или работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са умора (26%), кожен обрив (26% от всяка степен и 6% степен 3 или 4), хипертония (22%), горещи вълни (18%), артралгия (17%), диария (16%), падане (13%) и намалено тегло (13%). Другите важни нежелани реакции включват фрактури (11%) и хипотиреоидизъм (8%).

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу по категория по честота. Категориите по честота са дефинирани както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Нежелани реакции, установени в клинични проучвания**

Системо-органен клас	Нежелана реакция и честота <sup>a</sup>
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	чести: хипотиреоидизъм <sup>b</sup>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	много чести: намален апетит
	чести: хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия
<b>Нарушения на нервната система</b>	чести: дисгеузия, исхемични мозъчносъдови нарушения <sup>b</sup>
	нечести: гърч <sup>c</sup> (вж. точка 4.4)

<b>Сърдечни нарушения</b>	чести: исхемична болест на сърцето <sup>а</sup>
	с неизвестна честота: удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.5)
<b>Съдови нарушения</b>	много чести: горещи вълни, хипертония
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	много чести: диария
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	много чести: кожен обрив <sup>б</sup>
	чести: сърбеж, алопеция
	с неизвестна честота: токсична епидермална некролиза <sup>ж</sup>
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	много чести: фрактура <sup>з</sup> , артралгия
	чести: мускулен спазъм
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	много чести: умора
<b>Изследвания</b>	много чести: намалено тегло
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	много чести: падане

<sup>а</sup> Представените честоти на нежеланите реакции се основават на плацебо-контролирания период на клиничните проучвания

<sup>б</sup> Включва хипотиреоидизъм, повишен тиреоид-стимулиращ хормон в кръвта, понижен тироксин, аутоимунен тиреоидит, понижен свободен тироксин, понижен трийодтиронин

<sup>в</sup> Включва преходна исхемична атака, мозъчносъдов инцидент, мозъчносъдово нарушение, исхемичен инсулт, каротидна артериосклероза, стеноза на каротидна артерия, хемипареза, лакунарен инфаркт, лакунарен инсулт, тромботичен мозъчен инфаркт, съдова енцефалопатия, церебеларен инфаркт, церебрален инфаркт и мозъчна исхемия

<sup>г</sup> Включва прехапване на езика

<sup>д</sup> Включва стенокардия, нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт, остър миокарден инфаркт, запушване на коронарна артерия, стеноза на коронарна артерия, остър коронарен синдром, артериосклероза на коронарна артерия, отклонение при сърдечен стрес тест, повишен тропонин, миокардна исхемия

<sup>е</sup> Вижте „Кожен обрив“ в „Описание на избрани нежелани реакции“

<sup>ж</sup> Нежелана реакция от постмаркетинговия период

<sup>з</sup> Включва фрактура на ребро, фрактура на лумбални прешлени, спинална компресионна фрактура, спинална фрактура, фрактура на стъпалото, фрактура на бедрото, фрактура на хумеруса, фрактура на торакални прешлени, фрактура на горен крайник, фрактура на сакрума, фрактура на дланта, фрактура на пубиса, фрактура на ацетабулума, фрактура на глезена, компресионна фрактура, фрактура на ребрен хрущял, фрактура на лицеви кости, фрактура на долен крайник, остеопоротична фрактура, фрактура на китката, авулзионна фрактура, фрактура на фибулата, фрактура на опашната кост, фрактура на таза, фрактура на радиуса, стернална фрактура, стресова фрактура, травматична фрактура, фрактура на цервикални прешлени, фрактура на феморалната шийка, фрактура на тибията. Вижте по-долу.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Кожен обрив*

Кожният обрив, свързан с приложението на апалутамид, най-често се описва като макулозен или макуло-папулозен. Кожният обрив включва обрив, макуло-папулозен обрив, генерализиран обрив, уртикария, сърбящ обрив, макулозен обрив, конюнктивит, еритема мултиформе, папулозен обрив, кожна ексфолиация, генитален обрив, еритематозен обрив, стоматит, лекарствен обрив, разязвяване в устата, пустулозен обрив, мехури, папули, пемфигоид, ерозия на кожата, дерматит и везикулозен обрив. Нежелани реакции с кожен обрив се съобщават при 26% от пациентите, лекувани с апалутамид. Кожни обриви степен 3 (определени като покриващи > 30% от телесната повърхност [BSA]) се съобщават при лечение с апалутамид при 6% от пациентите.

Медианата на времето до поява на кожния обрив е 83 дни. При седемдесет и осем процента от пациентите медианата на времето до отзвучаване на обрива е 78 дни. Използваните лекарствени продукти включват локални кортикостероиди, перорални антихистамини, а 19% от пациентите получават системни кортикостероиди. Сред пациентите с кожен обрив приложението е прекъснато при 28%, а дозата е намалена при 14% (вж. точка 4.2). Кожният



обрив рецидивира при 59% от пациентите с прекъсване на приложението. Кожният обрив води до преустановяване на лечението с апалутамид при 7% от пациентите, получили кожен обрив.

#### *Падане и фрактури*

В Проучване ARN-509-003 фрактура се съобщава при 11,7% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 6,5% от пациентите, лекувани с плацебо. Половината от пациентите имат падане до 7 дни преди събитието с фрактурата в двете групи на лечение. Падане се съобщават при 15,6% от пациентите, лекувани с апалутамид, спрямо 9,0% от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4).

#### *Исхемична болест на сърцето и исхемични мозъчносъдови нарушения*

В рандомизирано проучване (SPARTAN) при пациенти с pmCRPC исхемична болест на сърцето възниква при 4% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 3% от пациентите, лекувани с плацебо. В рандомизирано проучване (TITAN) при пациенти с mHSPC исхемична болест на сърцето възниква при 4% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 2% от пациентите, лекувани с плацебо. В проучванията SPARTAN и TITAN 6 пациенти (0,5%), лекувани с апалутамид, и 2 пациенти (0,2%), лекувани с плацебо, са починали от исхемична болест на сърцето (вж. точка 4.4).

В проучването SPARTAN при медиана на експозицията 32,9 месеца за апалутамид и 11,5 месеца за плацебо исхемични мозъчносъдови нарушения възникват при 4% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 1% от пациентите, лекувани с плацебо (вж. по-горе). В проучването TITAN исхемични мозъчносъдови нарушения възникват при подобен процент пациенти в групите с апалутамид (1,5%) и плацебо (1,5%). В проучванията SPARTAN и TITAN 2 пациенти (0,2%), лекувани с апалутамид, и нито един от пациентите на плацебо, са починали от исхемично мозъчносъдово нарушение (вж. точка 4.4).

#### *Хипотиреоидизъм*

Хипотиреоидизъм се съобщава при 8,1% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 2% от пациентите, лекувани с плацебо, въз основа на оценка на тиреоид-стимулиращия хормон (TSH) на всеки 4 месеца. Не са наблюдавани нежелани събития степен 3 или 4. Хипотиреоидизъм настъпва при 30% от пациентите, вече получавали заместителна терапия с тиреоидни хормони, в рамото с апалутамид и при 3% от пациентите в рамото с плацебо. Сред пациентите, които не са получавали заместителна терапия с тиреоидни хормони, хипотиреоидизъм възниква при 7% от пациентите, лекувани с апалутамид, и при 2% от пациентите, лекувани с плацебо. Трябва да се започне заместителна терапия с тиреоидни хормони или да се коригира дозата, когато е клинично показано (вж. точка 4.5).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

Няма известен специфичен антидот при предозиране на апалутамид. В случай на предозиране приложението на Erleada трябва да бъде спряно и да започне прилагането на общо поддържащи мерки до намаляване или отзвучаване на клиничните прояви на токсичност. Нежелани реакции при предозиране все още не са наблюдавани, като се очаква тези реакции да бъдат подобни на нежеланите реакции, изброени в точка 4.8.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ендокринна терапия, антиандрогени, АТС код: L02BB05

#### Механизъм на действие

Апалутамид е перорално прилаган селективен инхибитор на андрогенните рецептори (АР), който се свързва директно с лиганд-свързващия домейн на АР. Апалутамид предотвратява ядрената транслокация на АР, инхибира свързването с ДНК, възпрепятства АР-медираната транскрипция и не действа като агонист на андрогенните рецептори. Лечението с апалутамид намалява пролиферацията на туморните клетки и повишава апоптозата, което води до мощно антитуморно действие. Главният метаболит N-деметил апалутамид притежава една трета от активността на апалутамид *in vitro*.

#### Сърдечна електрофизиология

Ефектът на апалутамид 240 mg веднъж дневно върху QTc интервала е оценен в едно открито, неконтролирано, многоцентрово проучване по отношение на QT интервала, с едно рамо, при 45 пациенти с CRPC. В стационарно състояние максималната средна промяна на QTcF спрямо изходното ниво е 12,4 ms (90% горна граница на 2-странен CI: 16,0 ms). Анализът на експозиция-QT интервал показва зависимо от концентрацията удължаване на QTcF интервала за апалутамид и неговия активен метаболит.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на апалутамид са установени в две рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания фаза 3, Проучване ARN-509-003 (nmCRPC) и 56021927PCR3002 (mHSPC).

#### TITAN: Метастатичен, чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (mHSPC)

TITAN е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многонационално, многоцентрово клинично изпитване, при което 1 052 пациенти с mHSPC са рандомизирани (1:1) да получават апалутамид перорално с доза 240 mg веднъж дневно (N = 525) или плацебо веднъж дневно (N=527). Всички пациенти трябва да имат поне една метастаза в костите при сканиране на костите с Technetium <sup>99m</sup>. Пациентите са изключени, ако мястото на метастазите е ограничено само до лимфните възли или са с висцерални метастази (напр. черен или бял дроб). Всички пациенти в клиничното изпитване TITAN получават едновременно аналог на GnRH или са имали предходна билатерална орхиектомия. Около 11% от пациентите са получавали предходно лечение с доцетаксел (максимално 6 цикъла, последна доза ≤2 месеца преди рандомизирането, като отговорът се поддържа преди рандомизирането). Критериите за изключване включват известни метастази в мозъка, предходно лечение с други антиандрогени от следващо поколение (напр. ензалутамид), инхибитори на CYP17 (напр. абиратерон ацетат), имунотерапия (напр. сипулевцел-Т), радиофармацевтици или други лечения за рак на простатата, или анамнеза за гърчове или заболявания, които може да предразполагат към гърчове. Пациентите са стратифицирани по Gleason скор при диагностицирането, предишна употреба на доцетаксел и регион от света. Пациентите както с голям, така и с малък обем mHSPC са подходящи за проучването. Болестта с голям обем се дефинира като висцерални метастази и поне 1 костна лезия, или поне 4 костни лезии с поне 1 костна лезия извън гръбначния стълб или таза. Болестта с малък обем се дефинира като наличие на костна лезия(и), които не отговарят на определението за голям обем.

Следните демографски данни на пациентите и изходни характеристики на заболяването са балансираны между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 68 години (диапазон 43-94), като 23% от пациентите са на възраст 75 или повече години. Разпределението по раси е 68% от бялата раса, 22% азиатци и 2% чернокожи. Шестдесет и три процента (63%) от пациентите имат заболяване с голям обем, а 37% с малък обем. Шестнадесет процента (16%) от пациентите

са имали предшестваща операция, лъчетерапия на простатата или и двете. Повечето от пациентите имат Gleason скор 7 или по-висок (92%). Шестдесет и осем процента (68%) от пациентите са получавали предшестващо лечение с антиандроген от първо поколение при неметастатично заболяване. Въпреки, че критериите за резистентност към кастрация не са определени в началото, 94% от пациентите демонстрират намаление на простатноспецифичния антиген (PSA) от започване на андроген-депривационна терапия (ADT) до първата доза апалутамид или плацебо. Всички пациенти с изключение на един в групата с плацебо имат скор на функционалния статус по Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG PS) 0 или 1 при включване в проучването. При пациентите, които са преустановили лечението в проучването (N=271 за плацебо и N=170 за Erleada), най-честата причина за преустановяване в двете рамена е прогресия на заболяването. По-голяма част (73%) от пациентите, лекувани с плацебо, получават последваща противоракова терапия в сравнение с пациентите, лекувани с Erleada (54%).

Основните показатели за ефикасност в проучването са обща преживяемост (OS) и преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS). Резултатите от ефикасността в TITAN са обобщени в таблица 2 и фигури 1 и 2.

**Таблица 2: Резюме на резултатите за ефикасност – популация Intent-to-treat с mHSPC (TITAN)**

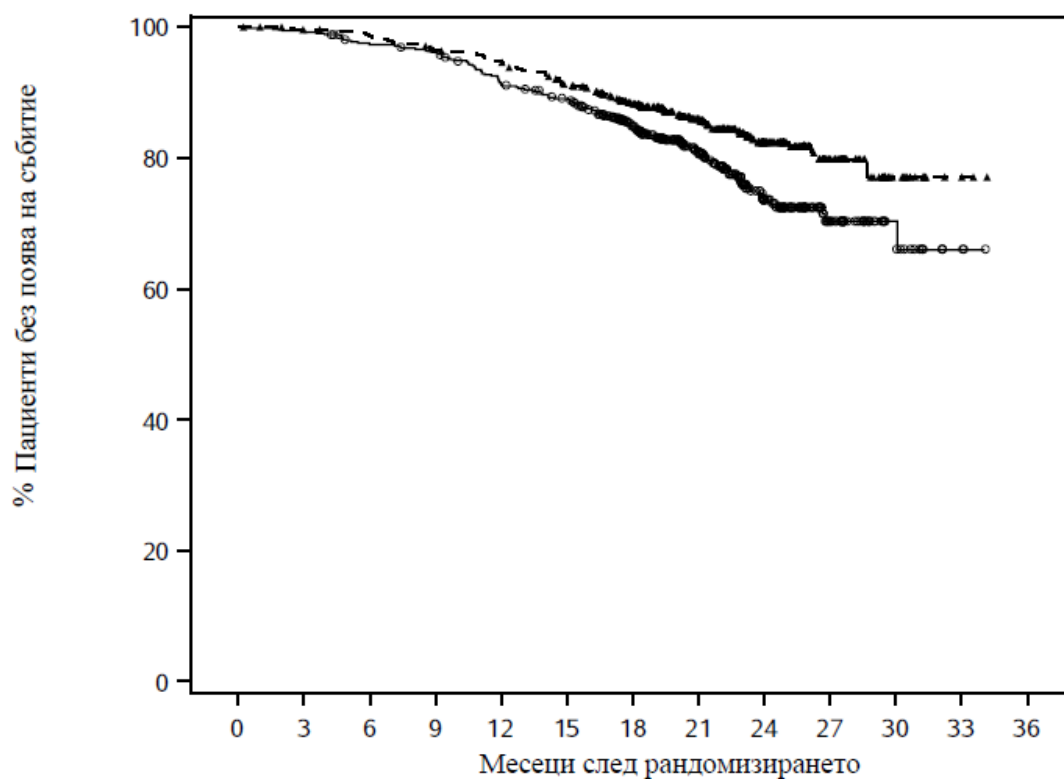
Крайна точка	Erleada N=525	Плацебо N=527
<b>Обща преживяемост</b>		
Смъртни случаи (%)	83 (16%)	117 (22%)
Медиана, месеци (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>a</sup>	0,671 (0,507; 0,890)	
p-стойност <sup>b</sup>	0,0053	
<b>Преживяемост без рентгенографска прогресия</b>		
Прогресия на заболяването или смърт (%)	134 (26%)	231 (44%)
Медиана, месеци (95% CI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>a</sup>	0,484 (0,391; 0,600)	
p-стойност <sup>b</sup>	<,0001	

<sup>a</sup> Коефициентът на риск е получен от стратифициран модел за пропорционалност на риска. Коефициент на риск <1 е в полза на активното лечение.

<sup>b</sup> p-стойността е получена от log-rank тест, стратифициран по Gleason скор при диагностицирането ( $\leq 7$  спр.  $>7$ ), Регион (СА/ЕС спр. Други държави) и предишна употреба на доцетаксел (Да спр. Не).  
NE=не може да се определи

Статистически значимо подобрение на OS и rPFS се установява при пациенти, рандомизирани за получаване на Erleada, в сравнение с пациенти, рандомизирани за получаване на плацебо. Съответно подобрение на rPFS е наблюдавано при подгрупите пациенти, включващи заболяване с голям или малък обем, предишна употреба на доцетаксел (да ли не), възраст (<65,  $\geq 65$  или  $\geq 75$  години), изходна стойност на PSA над медианата (да или не) и брой на костните лезии ( $\leq 10$  или  $>10$ ).

**Фигура 1: Криви на Карпан-Меier за обща преживяемост (OS); популация Intent-to-treat с mHSPC (TITAN)**

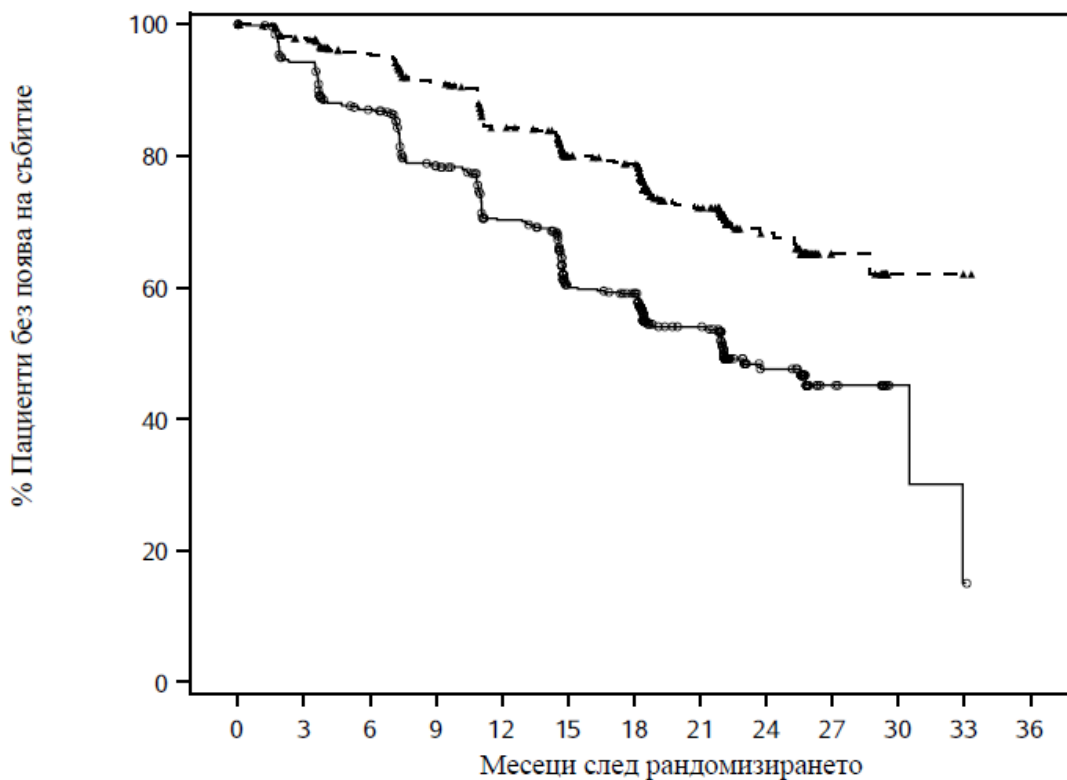


Рискови пациенти

Плацебо	527	524	509	502	473	456	387	263	142	59	16	3	0
Апалутамид	525	519	513	500	490	467	410	289	165	60	14	3	0

—○— Плацебо —▲— Апалутамид

**Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS); популация Intent-to-treat с mHSPC (TITAN)**



Рискови пациенти

Плацебо	527	488	437	381	325	240	229	140	57	14	3	1	0
Апалутамид	525	498	469	434	389	326	315	194	89	21	2	1	0

—○— Плацебо —▲— Апалутамид

Лечението с Erleada статистически значимо забавя започването на цитотоксична химиотерапия (HR = 0,391, CI = 0,274; 0,558; p < 0,0001), което води до 61% намаление на риска за пациентите в рамото на лечение в сравнение с рамото с плацебо.

***SPARTAN: Неметастатичен, резистентен на кастрация карцином на простатата (nmCRPC)***

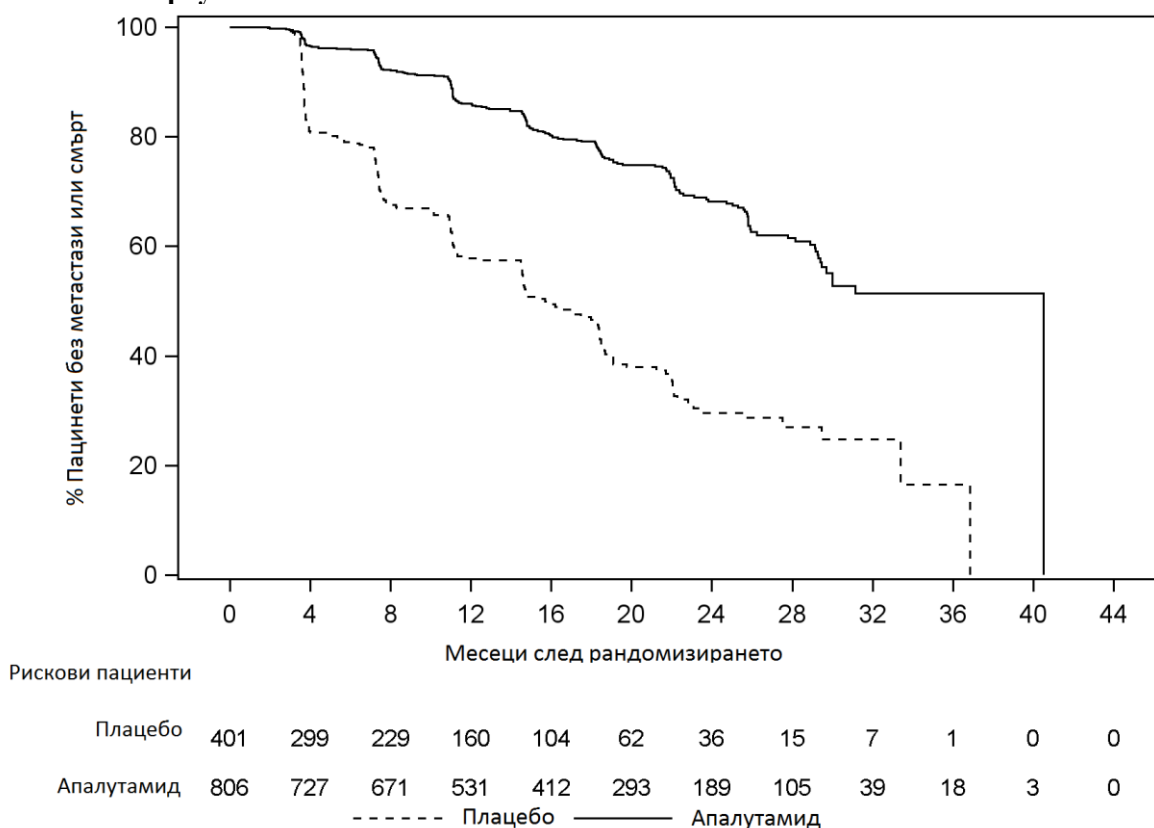
Общо 1 207 участници с NM CRPC са рандомизирани 2:1 да получават апалутамид перорално при доза 240 mg веднъж дневно в комбинация с андроген-депривационната терапия (ADT) (медикаментозна кастрация или предходна оперативна кастрация) или плацебо с ADT в многоцентрово, двойносляпо клинично проучване (Проучване ARN-509-003). Включените участници имат време на удвояване (PSADT) на простатноспецифичния антиген (PSA) ≤ 10 месеца, което се счита за висок риск от непосредствено развитие на метастатична болест и смърт, специфична за рак на простатата. Всички участници, които не са оперативно кастрирани, получават ADT непрекъснато по време на проучването. Резултатите от PSA са заслепени и не са използвани за преустановяване на лечението. Участниците, рандомизирани във всяко рамо, трябва да продължат лечението до прогресия на заболяването, определена от заслепен централен преглед на образните резултати (BICR), започване на ново лечение, неприемлива токсичност или оттегляне.

Следните демографски данни на пациентите и изходни характеристики на заболяването са балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 74 години (граница 48-97) и 26% от участниците са на възраст 80 или повече години. Разпределението по раси е 66% от бялата раса, 5,6% чернокожи, 12% азиатци и 0,2% други. Седемдесет и седем процента (77%) от участниците в двете рамена на лечение имат предшестваща операция или лъчетерапия на простатата. Повечето от участниците имат Gleason скор 7 или по-висок (81%). Петнадесет процента (15%) от участниците имат тазови лимфни възли < 2 cm при включване в

проучването. Седемдесет и три процента (73%) от участниците имат предшестващо лечение с антиандроген от първо поколение; 69% от участниците получават бикалутамид и 10% от участниците получават флутамид. Всички включени участници са с неметастирал тумор, доказано от заслепен централен преглед на образните резултати и имат скор за функционален статус по Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) 0 или 1 при включване в проучването.

Преживяемост без метастази (MFS) е първичната крайна точка, определена като времето от рандомизирането до времето на първите данни за далечни метастази в костите или меките тъкани, потвърдени от BICR, или смърт по всякаква причина, което настъпи първо. Лечението с Erleada значимо подобрява MFS. Erleada понижава относителния риск от далечни метастази или смърт със 70% в сравнение с плацебо (HR = 0,30; 95% CI: 0,24; 0,36; p < 0,0001). Медианата на MFS за Erleada е 41 месеца и 16 месеца за плацебо (вж. Фигура 3). Съответстващо подобрение на MFS при Erleada е наблюдавано при всички предварително определени подгрупи, включително възраст, раса, регион на света, нодален статус, предхождащ брой хормонални терапии, PSA на изходно ниво, време за удвояване на PSA, статус по ECOG на изходно ниво и използване на средства за предпазване на костите.

**Фигура 3: Криви по Kaplan-Meier за преживяемост без метастази (MFS) в Проучване ARN-509-003**



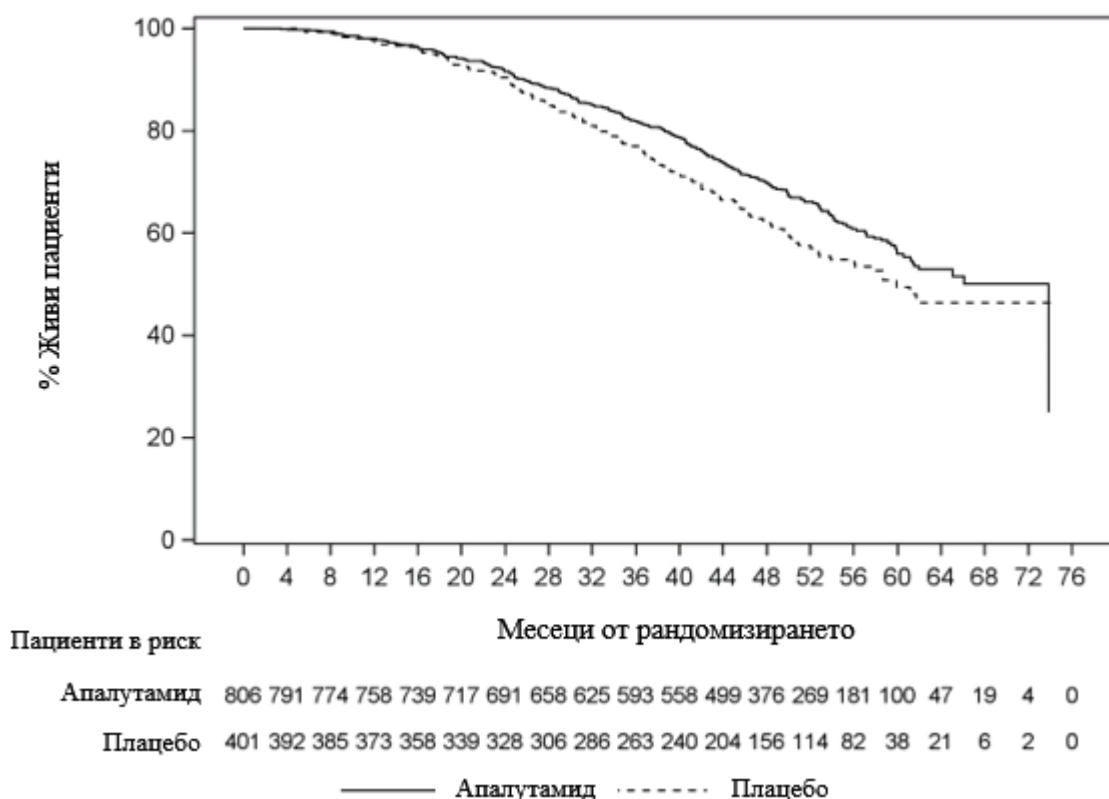
Като се вземат предвид всички данни, участниците, лекувани с Erleada и ADT, показват значимо подобрение в сравнение с пациентите, лекувани само с ADT, по отношение на следните вторични крайни точки: време до метастазирание (HR = 0,28; 95% CI: 0,23; 0,34; p < 0,0001), преживяемост без прогресия (PFS) (HR = 0,30; 95% CI: 0,25; 0,36; p < 0,0001), време до симптоматична прогресия (HR = 0,57; 95% CI: 0,44; 0,73; p < 0,0001), обща преживяемост (OS) (HR = 0,78; 95% CI: 0,64; 0,96; p = 0,0161) и време до началото на цитотоксична химиотерапия (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,81; p = 0,0002).

Времето до симптоматична прогресия е определено като времето от рандомизирането до появата на събитие, свързано с костите, болка/симптоми, налагащи започване на нова системна противоракова терапия, или локорегионална туморна прогресия, налагаща облъчване/операция.

Въпреки че общият брой на събитията е малък, разликата между двете рамена е достатъчно голяма, за достигането на статистическа значимост. Лечението с Erleada намалява риска от симптоматична прогресия с 43% в сравнение с плацебо (HR = 0,567; 95% CI: 0,443; 0,725;  $p < 0,0001$ ). Медианата на времето до симптоматична прогресия не е достигната в нито една от групите на лечение.

При медиана на времето на проследяване 52,0 месеца резултатите показват, че лечението с Erleada значимо намалява риска от смърт с 22% в сравнение с плацебо (HR = 0,784; 95% CI: 0,643; 0,956; 2-странно  $p = 0,0161$ ). Медианата на OS е 73,9 месеца в рамото с Erleada и 59,9 месеца в рамото с плацебо. Предварително определената алфа граница ( $p \leq 0,046$ ) е преминала и е достигната статистическа значимост. Това подобрение е демонстрирано, въпреки че 19% от пациентите в рамото с плацебо получават Erleada като последваща терапия.

**Фигура 4: Крива на Карпан-Меер на общата преживяемост (OS) в проучване ARN-509-003 при окончателния анализ**



Лечението с Erleada значимо намалява риска от започване на цитотоксична химиотерапия, с 37% в сравнение с плацебо (HR = 0,629; 95% CI: 0,489; 0,808;  $p = 0,0002$ ), което показва статистически значимо подобрение с Erleada спрямо плацебо. Медианата на времето до започване на цитотоксична химиотерапия не е достигната и в двете рамена на лечение.

PFS-2, определна като времето до смъртен изход или прогресия на заболяването според стойностите на PSA, рентгенографска или симптоматична прогресия по време на или след първата последваща терапия е по-продължителна при участниците, лекувани с Erleada, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо. Резултатите показват 44% намаление на риска от PFS-2 с Erleada спрямо плацебо (HR = 0,565; 95% CI: 0,471; 0,677;  $p < 0,0001$ ).

Не са наблюдавани вредни ефекти по отношение на общото качество на живот, свързано със здравето, при добавяне на Erleada към ADT и се отбелязва малка, но не клинично значима разлика на промяната от изходното ниво в полза на Erleada при анализа на общия скор и подskalите на функционалната оценка на терапията на рак на простатата (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FACT-P).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Egleada във всички подгрупи на педиатричната популация при авансирал рак на простатата. Вижте точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

След многократно приложение веднъж дневно, експозицията на апалутамид ( $C_{max}$  и площ под кривата концентрация-време [AUC]) се увеличава пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 30 до 480 mg. След приложение на 240 mg веднъж дневно, стационарно състояние на апалутамид се достига след 4 седмици и средният коефициент на кумулация е приблизително 5 пъти по-висок отколкото при единична доза. В стационарно състояние средните (CV%) стойности на  $C_{max}$  и AUC на апалутамид са съответно 6  $\mu\text{g/ml}$  (28%) и 100  $\mu\text{g.h/ml}$  (32%). Дневните флукуации на плазмената концентрация на апалутамид са ниски със средно съотношение пикова/най-ниска концентрация 1,63. След многократно приложение се наблюдава повишение на привидния клирънс (CL/F), което вероятно се дължи на индукцията на собствения метаболизъм от апалутамид.

В стационарно състояние средните (CV%) стойности на  $C_{max}$  и AUC за главния активен метаболит N-деметил апалутамид са съответно 5,9  $\mu\text{g/ml}$  (18%) и 124  $\mu\text{g.h/ml}$  (19%). N-деметил апалутамид се характеризира с плато в кривата концентрация-време в стационарно състояние, със средно съотношение пикова/най-ниска концентрация 1,27. Средното съотношение (CV%) на AUC на метаболит/изходно съединение за N-деметил апалутамид след многократно приложение е около 1,3 (21%). Въз основа на системната експозиция, относителната активност и фармакокинетичните свойства, N-деметил апалутамид вероятно допринасят за клиничната активност на апалутамид.

### Абсорбция

След перорално приложение медианата на времето до достигане на пикова плазмена концентрация ( $t_{max}$ ) е 2 часа (граница: 1 до 5 часа). Средната абсолютна перорална бионаличност е приблизително 100%, което показва, че апалутамид се абсорбира напълно след перорално приложение.

Приложението на апалутамид при здрави лица на гладно и с храна с високо съдържание на мазнини не води до клинично значими промени в  $C_{max}$  и AUC. Медианата на  $t_{max}$  се увеличава с около 2 часа при прием с храна (вж. точка 4.2).

Апалутамид не се йонизира при съответните физиологични рН условия, поради това не се очаква средства, понижаващи киселинността в стомаха (напр. инхибитори на протонната помпа,  $H_2$ -блокери, антиациди) да повлияят разтворимостта и бионаличността на апалутамид.

Апалутамид и неговият N-деметил метаболит са субстрати на P-gp *in vitro*. Тъй като апалутамид се абсорбира напълно след перорално приложение, P-gp не ограничава абсорбцията на апалутамид и поради това не се очаква инхибирането или индукцията на P-gp да повлияе бионаличността на апалутамид.

### Разпределение

Средният привиден обем на разпределение на апалутамид в стационарно състояние е около 276 l. Обемът на разпределение на апалутамид е по-голям от обема на общата вода в организма, което показва екстензивно екстраваскуларно разпределение.

Апалутамид и N-деметил апалутамид се свързват с плазмените протеини съответно в 96% и 95%, като се свързват предимно със серумния албумин независимо от концентрацията.



### Биотрансформация

След еднократно перорално приложение на 240 mg  $^{14}\text{C}$ -белязан апалутамид по-голямата част от  $^{14}\text{C}$ -радиоактивност в плазмата се пада на апалутамид, активния метаболит N-деметил апалутамид и неактивния метаболит с карбоксилна киселина и представлява съответно 45%, 44% и 3% от общата  $^{14}\text{C}$ -AUC.

Метаболизмът е основният път на елиминиране на апалутамид. Той се метаболизира предимно чрез CYP2C8 и CYP3A4 до N-деметил апалутамид. Апалутамид и N-деметил апалутамид се метаболизират по-нататък до неактивен метаболит с карбоксилна група, чрез карбоксилестераза. Участието на CYP2C8 и CYP3A4 в метаболизма на апалутамид се оценява на 58% и 13% след единична доза, но се очаква да се промени в стационарно състояние поради индукция на CYP3A4 от апалутамид след многократно приложение.

### Елиминиране

Апалутамид, главно под формата на метаболити, се елиминира предимно с урината. След еднократно перорално приложение на изотопно маркиран апалутамид 89% от радиоактивността се открива до 70 дни след приложението: 65% се установяват в урината (1,2% от дозата като непроменен апалутамид и 2,7% като N-деметил апалутамид) и 24% се откриват във фекалиите (1,5% от дозата като непроменен апалутамид и 2% като N-деметил апалутамид).

Привидният перорален клирънс (CL/F) на апалутамид е 1,3 l/h след еднократно приложение и се повишава до 2,0 l/h в стационарно състояние след приложение веднъж дневно. Средният ефективен полуживот на апалутамид при пациенти е около 3 дни в стационарно състояние.

Данните *in vitro* показват, че апалутамид и неговият N-деметил метаболит не са субстрати на VSCR, OATP1B1 или OATP1B3.

### Специални популации

Ефектите на бъбречно увреждане, чернодробно увреждане, възраст, раса и други неприсъщи фактори върху фармакокинетиката на апалутамид са обобщени по-долу.

#### Бъбречно увреждане

Не е провеждано специално проучване с апалутамид при бъбречно увреждане. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ с използване на данни от клинични проучвания при участници с резистентен на кастрация рак на простатата (CRPC) и здрави лица, не се наблюдава значима разлика в системната експозиция на апалутамид при участници със съществуващо леко до умерено бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR]) от 30 до 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; N=585) в сравнение с лица с нормална бъбречна функция на изходно ниво (eGFR  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; N=372). Потенциалният ефект на тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (eGFR  $\leq$  29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) не е установен поради недостатъчно данни.

#### Чернодробно увреждане

Специално проучване при чернодробно увреждане сравнява системната експозиция на апалутамид и N-деметил апалутамид при лица със съществуващо на изходно ниво леко чернодробно увреждане (N=8, Child-Pugh клас А, среден скор = 5,3) или умерено чернодробно увреждане (N=8, Child-Pugh клас В, среден скор = 7,6) *спрямо* здрави контроли с нормална чернодробна функция (N=8). След единична перорална доза от 240 mg апалутамид средното геометрично съотношение (GMR) за AUC и C<sub>max</sub> на апалутамид при лица с леко увреждане е съответно 95% и 102%, а GMR за AUC и C<sub>max</sub> на апалутамид при лица с умерено увреждане е съответно 113% и 104% в сравнение със здрави контроли. Липсват клинични и фармакокинетични данни за апалутамид при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С).

#### Етническа принадлежност и раса

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на апалутамид между бялата раса (от европейски или латиноамерикански

произход; N=761), чернокожи (от африкански произход или афроамериканци; N=71), азиатци (различни от японци; N=58) и японци (N=58).

### Възраст

Популационни фармакокинетични анализи показват, че възрастта (граница: 18 до 94 години) няма клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на апалутамид.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Стандартния набор *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност на апалутамид дават отрицателни резултати.

Апалутамид не е канцерогенен в 6-месечно проуване при мъжка трансгенна мишка (Tg.rasH2) при дози до 30 mg/kg на ден, което е 1,2 и 0,5 пъти клиничната експозиция (AUC) при препоръчителна клинична доза 240 mg/ден съответно за апалутамид и N-десметил апалутамид.

Има вероятност лечението с апалутамид да увреди мъжкия фертилитет въз основа на находките при токсикологичните проучвания при многократно приложение, които съответстват на фармакологичното действие на апалутамид. В токсикологичните проучвания при многократно приложение при мъжки плъхове и кучета са наблюдавани атрофия, аспермия/хипоспермия, дегенерация и/или хиперплазия или хипертрофия на репродуктивната система, при дози, съответстващи на експозиции, приблизително равни на експозицията при хора въз основа на AUC.

В проучване за фертилитета при мъжки плъхове е наблюдавано намаление на концентрацията и подвижността на сперматозоидите, честотата на копулация и фертилитета (след чифтосване с нетретиран женски) заедно с намалено тегло на вторичните полови жлези и епидидима след 4-седмично приложение при дози, съответстващи на експозиции, приблизително равни на експозицията при хора въз основа на AUC. Ефектите при мъжките плъхове са обратими след 8 седмици от последното приложение на апалутамид.

В едно предварително проучване за токсичност върху ембриофеталното развитие при плъхове, апалутамид причинява токсичност за развитието, когато се прилага в перорални дози 25, 50 или 100 mg/kg/дневно през целия период на органогенезата (гестационни дни 6-20). Тези дози водят съответно до системна експозиция приблизително 2, 4 и 6 пъти експозицията при хора при доза 240 mg/ден въз основа на AUC. Тези находки включват женски, които не са бременни при доза 100 mg/kg/дневно и ембриофетална смърт (фетална резорбция) при дози  $\geq 50$  mg/kg/дневно, намалено фетално аногенитално разстояние и деформирана хипофизна жлеза (по-закръглена форма) при  $\geq 25$  mg/kg/дневно. Установени са също промени в скелета (неосифицирани фаланги, прекомерно късо гръдно-лумбално ребро(а) и/или аномалии на хиоида) при дози  $\geq 25$  mg/kg/дневно, без да има ефект върху средното тегло на фетуса.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Силициев диоксид, колоиден безводен

Кроскармелоза натрий

Хипромелозен ацетат сукцинат

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза

Микрокристална целулоза (силицирана)

#### Филмово покритие

Черен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Макрогол  
Поли(винилов алкохол) (частично хидролизиран)  
Талк  
Титанов диоксид (E171)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от бял непрозрачен полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова (PP) защитена от деца запушалка. Всяка бутилка съдържа 120 филмирани таблетки и общо 6 g сушител силикагел.

Блистер от PVC-PCFTE фолио с алуминиево фолио, което се пробива чрез натискане, запечатан в опаковка тип „портфейл“.

- Всяка 28-дневна картонена опаковка съдържа 112 филмирани таблетки в 4 картонени опаковки тип „портфейл“ по 28 филмирани таблетки.
- Всяка 30-дневна картонена опаковка съдържа 120 филмирани таблетки в 5 картонени опаковки тип „портфейл“ по 24 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 януари 2019 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

06/2021

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 60 mg (БУТИЛКА)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Erleada 60 mg филмирани таблетки  
апалутамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

120 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Гълтайте таблетките цели.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Не гълтайте и не изхвърляйте сушителя.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1342/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 60 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 60 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Erleada 60 mg филмирани таблетки  
апалутамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 60 mg апалутамид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

120 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Гълтайте таблетките цели.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1342/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 60 mg (28 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Erleada 60 mg филмирани таблетки  
апалутамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

112 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Гълтайте таблетките цели.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1342/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 60 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 60 mg (30 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Erleada 60 mg филмирани таблетки  
апалутамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

120 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Гълтайте таблетките цели.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1342/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 60 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 60 mg (28 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Erleada 60 mg филмирани таблетки  
апалутамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 филмирани таблетки в опаковка тип „портфейл“

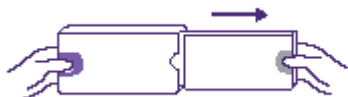
**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Гълтайте таблетките цели.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

(1) Натиснете и задръжте



(2) Изтеглете



**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1342/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 60 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 60 mg (30 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Erleada 60 mg филмирани таблетки  
апалутамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

24 филмирани таблетки на опаковка тип „портфейл“

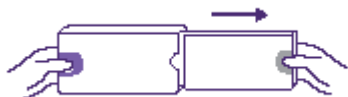
**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Гълтайте таблетките цели.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

(1) Натиснете и задръжте



(2) Изтеглете



**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърлете неизползваното количество по подходящ начин в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1342/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Erleada 60 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 60 mg (28 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Erleada 60 mg филмирани таблетки  
апалутаамид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

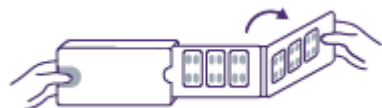
Партида:

**5. ДРУГО**

Сгънете, за да затворите



Разгънете, за да отворите



Понеделник  
Вторник  
Сряда  
Четвъртък  
Петък  
Събота  
Неделя

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ 60 mg (30 дни)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Erleada 60 mg филмирани таблетки  
апалутаамид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

Сгънете, за да затворите



Разгънете, за да отворите



Попълнете дните от седмицата.

Начална дата:

Ден



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР 60 mg (12 броя) (Блистер, затворен във вътрешна опаковка тип „портфейл“)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Erleada 60 mg филмирани таблетки  
апалутамид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР 60 mg (16 броя) (Блистер, затворен във вътрешна опаковка тип „портфейл“)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Erleada 60 mg филмирани таблетки  
апалутамид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Janssen-Cilag International NV

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Erleada 60 mg филмирани таблетки апалутамид (apalutamide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Erleada и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Erleada
3. Как да приемате Erleada
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Erleada
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Erleada и за какво се използва

Erleada е лекарство против рак, което съдържа активното вещество апалутамид.

То се използва за лечение на възрастни мъже с рак на простатата, който:

- е метастазирал в други части на тялото и все още се повлиява от медикаментозно или хирургично лечение, което понижава тестостерона (наречен също чувствителен към хормонална терапия рак на простатата).
- не е метастазирал в други части на тялото и вече не се повлиява от медикаментозно или хирургично лечение, което понижава тестостерона (наречен също рак на простатата, резистентен на кастрация).

Erleada действа като блокира активността на хормони, наречени андрогени (като тестостерон). Андрогените могат да предизвикат растеж на рака. Чрез блокиране на ефекта на андрогените апалутамид спира растежа и делението на клетките на рака на простатата.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Erleada

##### Не приемайте Erleada

- ако сте алергични към апалутамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте жена, която е бременна или може да забременее (вижте точката „Бременност и контрацепция” по-долу за повече информация).

Не приемайте това лекарство, ако някое от горните условия се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

## **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство:

- ако някога сте имали припадъци или гърчове
- ако приемате някакви лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (напр. варфарин, аценокумарол)
- ако имате някакви заболявания на сърцето или кръвоносните съдове, включително проблеми със сърдечния ритъм (аритмия)

При пациенти, приемащи Erleada, са наблюдавани падания. Вземете допълнителни мерки, за да намалите риска от падане. При пациенти, приемащи Erleada, са наблюдавани счупвания на кости.

По време на лечение с Erleada при някои пациенти е наблюдавано запушване на артериите в сърцето или в някоя част на мозъка, което може да доведе до смърт. Вашият медицински специалист ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на проблеми със сърцето или с мозъка по време на лечението Ви с Erleada. Обадете се на Вашия медицински специалист или веднага отидете в най-близкото спешно отделение, ако по време на лечението с Erleada получите болка в гърдите или дискомфорт в покой или при физическо усилие, недостиг на въздух или получите мускулна слабост/парализа на някоя част на тялото или затруднен говор.

Ако приемате някакви лекарства, говорете с Вашия лекар или фармацевт, за да разберете дали те са свързани с повишен риск от гърчове, кървене или сърдечно заболяване.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Erleada.

## **Деца и юноши**

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Ако дете или млад човек случайно приеме Erleada:

- веднага трябва да отиде в болница
- трябва да носи тази листовка със себе си, за да я покаже на лекаря в спешния кабинет.

## **Други лекарства и Erleada**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага, защото Erleada може да повлияе действието на други лекарства. Също така някои други лекарства могат да повлияят действието на Erleada.

Кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства, които се използват за:

- понижаване на високите нива на масти в кръвта (напр. гемфиброзил)
- лечение на бактериални инфекции (напр. моксифлоксацин, кларитромицин)
- лечение на гъбични инфекции (напр. итраконазол, кетоконазол)
- лечение на ХИВ инфекция (напр. ритонавир, ефавиренц, дарунавир)
- лечение на тревожност (напр. мидазолам, диазепам)
- лечение на епилепсия (напр. фенитоин, валпроева киселина)
- лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (състояние, при което има твърде много киселина в стомаха) (напр. омепразол)
- предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (напр. варфарин, клопидогрел, дабигатран етексилат)
- лечение на сенна хрема и алергии (напр. фексофенадин)
- понижаване на нивата на холестерола (напр. статини като розувастатин, симвастатин)
- лечение на сърдечни заболявания или понижават кръвното налягане (напр. дигоксин, фелодипин)

- лечение на проблеми със сърдечния ритъм (напр. хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- лечение на заболявания на щитовидната жлеза (напр. левотироксин)
- лечение на подагра (напр. колхицин)
- понижаване на кръвната захар (напр. репаглинид)
- лечение на рак (напр. лапатиниб, метотрексат)
- лечение на опиоидна зависимост или болка (напр. метадон)
- лечение на сериозни психични заболявания (напр. халоперидол)

Трябва да направите списък с имената на лекарствата, които приемате, и да го показвате на Вашия лекар или фармацевт, когато започвате ново лекарство. Кажете на Вашия лекар, че приемате Erleada, ако лекарят иска да започнете някакво ново лекарство. Може да се наложи промяна на дозата на Erleada или на някои други лекарства, които приемате.

### **Бременност и контрацепция - информация за мъже и жени**

#### **Информация за жени**

- Erleada не трябва да се приема от жени, които са бременни, могат да забременеят или кърмят. Erleada може да увреди плода.

#### **Информация за мъже – следвайте тази препоръка по време на лечение и в продължение на 3 месеца след спирането му**

- Ако имате сексуални отношения с бременна жена – използвайте презерватив, за да предпазите плода.
- Ако правите имате сексуални отношения с жена, която може да забременее - използвайте презерватив и друг високоефективен метод на контрацепция.

Използвайте контрацепция по време на лечение и в продължение на 3 месеца след спирането му. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно контрацепцията.

Erleada може да намали мъжкия фертилитет.

#### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство е малко вероятно да повлияе способността Ви за шофиране и работа с инструменти или с машини. Нежеланите реакции на Erleada включват гърчове. Ако сте изложени на по-висок риск от гърчове (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“), говорете с Вашия лекар.

#### **Erleada съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 240 mg (4 таблетки), т.е. практически не съдържа натрий.

### **3. Как да приемате Erleada**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Колко да приемате**

Препоръчителната доза е 240 mg (четири таблетки от 60 mg) веднъж дневно.

#### **Прием на Erleada**

- Приемайте това лекарство през устата.
- Може да приемате Erleada с храна или между храненията.
- Гълтайте таблетките цели.

Вашият лекар може да Ви предпише и други лекарства, докато приемате Erleada.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Erleada**

Ако сте приели повече от необходимата доза, спрете приема на Erleada и се свържете с Вашия лекар. Може да сте изложени на повишен риск от нежелани реакции.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Erleada**

Ако сте пропуснали да приемете Erleada, приемете обичайната си доза, веднага след като си спомните.

- Ако сте пропуснали да приемете Erleada през целия ден - приемете обичайната си доза на следващия ден.
- Ако сте пропуснали да приемете Erleada за повече от един ден - говорете веднага с Вашия лекар.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате забравената доза.

#### **Ако сте спрели приема на Erleada**

Не спирайте приема на Erleada, без първо да попитате Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Спрете да използвате Erleada и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:**

- червеникави плоски, подобни на мишена или кръгли петна по тялото, често с мехури в центъра, лющене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите. Тези сериозни кожни обриви могат да бъдат предшествани от треска и грипopodobни симптоми (токсична епидермална некролиза).

#### **Сериозни нежелани реакции**

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – Вашият лекар може да спре лечението:

- припадък или гърч – това е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души). Вашият лекар ще спре Erleada, ако имате гърч по време на лечението.
- падания или фрактури (счупени кости) – това е много често (може да засегне повече от 1 на 10 души). Вашият лекар може да Ви наблюдава внимателно, ако сте изложени на риск от фрактури.
- сърдечно заболяване, инсулт или мини инсулт – това е често (може да засегне до 1 на 10 души). Вашият медицински специалист ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на проблеми със сърцето или с мозъка по време на лечението Ви. Обадете се на Вашия медицински специалист или веднага отидете в най-близкото спешно отделение, ако по време на лечението си с Erleada получите болка в гърдите или дискомфорт в покой или при физическо усилие, недостиг на въздух, или получите мускулна слабост/парализа на някоя част на тялото или затруднен говор.

Кажете на Вашия лекар веднага, ако забележите някоя от сериозните нежелани реакции по-горе.

#### **Нежеланите реакции включват**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- чувство на силна умора

- ставна болка
- кожен обрив
- намален апетит
- високо кръвно налягане
- горещи вълни
- диария
- счупени кости
- падания
- загуба на тегло

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- мускулни спазми
- сърбеж
- косопад
- промяна на вкуса
- изследвания на кръвта, показващи високо ниво на холестерол в кръвта
- изследвания на кръвта, показващи високо ниво на вид масти, наречени „триглицериди“ в кръвта
- сърдечно заболяване
- инсулт или мини инсулт, причинен от намален приток на кръв към част от мозъка
- намалена функция на щитовидната жлеза, което може да Ви накара да се чувствате уморени и трудно да започвате деня сутрин, а кръвните изследвания може също да показват понижена активност на щитовидната жлеза.

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- гърчове

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- отклонения в ЕКГ (електрокардиограма)
- животозастрашаващ обрив с мехури и лющене по голяма част от тялото (токсична епидермална некролиза).

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Erleada**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката (фолиото на блистера, вътрешната опаковка тип „портфейл“, външната опаковка тип „портфейл“, бутилката и картонената опаковка) след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.



Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Erleada**

- Активното вещество е апалутамид. Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg апалутамид.
- Другите съставки на ядрото на таблетката са колоиден безводен силициев диоксид, кроскармелоза натрий, хипромелозен ацетат сукцинат, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза и силицирана микрокристална целулоза. Филмовото покритие съдържа черен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), макрогол, поливинилов алкохол (частично хидролизиран), талк и титанов диоксид (E171).

### **Как изглежда Erleada и какво съдържа опаковката**

Erleada филмирани таблетки са бледожълтеникави до сивкаво-зелени, продълговати филмирани таблетки (с дължина 16,7 mm и ширина 8,7 mm), с надпис "AR 60" от едната страна.

Таблетките може да се доставят или в бутилка, или в опаковка тип „портфейл“. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Бутилка**

Таблетките се доставят в пластмасова бутилка със защитена от деца запушалка. Всяка бутилка съдържа 120 таблетки и общо 6 g сушител. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка. Съхранявайте в оригиналната опаковка. Не гълтайте и не изхвърляйте сушителя.

### **28-дневна картонена опаковка**

Всяка 28-дневна картонена опаковка съдържа 112 филмирани таблетки в 4 картонени опаковки тип „портфейл“ по 28 филмирани таблетки.

### **30-дневна картонена опаковка**

Всяка 30-дневна картонена опаковка съдържа 120 филмирани таблетки в 5 картонени опаковки тип „портфейл“ по 24 филмирани таблетки.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +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: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**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  
Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Дата на последно преразглеждане на листовката 06/2021.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>