

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 60 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' apalutamide.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli kemxejn sofor sa ħodor jagħtu fil-griz, f'għamla oblonga, miksija b'rita (twal 17 mm x wiesa' 9 mm), imnaqqxa b'"AR 60" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Erleada huwa indikat:

- f'irġiel adulti għat-trattament ta' kanċer tal-prostata mhux metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni (nmCRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer) li jkunu f'riskju kbir li jiżviluppaw marda metastatika (ara sezzjoni 5.1).
- f'irġiel adulti għat-trattament ta' kanċer tal-prostata metastatiku sensitiv għall-ormoni (mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer) flimkien ma' terapija ta' deprivazzjoni tal-androgeni (ADT, androgen deprivation therapy) (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament b'apalutamide għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tobba speċjalisti b'esperjenza fit-trattament mediku tal-kanċer tal-prostata.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata hija 240 mg (erba' pilloli ta' 60 mg) bhala doża waħda kuljum mill-ħalq.

Kastrazzjoni medika bl-analogu tal-ormon li jerħi gonadotropin (GnRHa, gonadotropin releasing hormone analogue) għandha titkompli waqt it-trattament f'pazjenti li ma jkunux kastrati b'operazzjoni.

Jekk tinqabeż doża, hija għandha ttittiehed kemm jista' jkun malajr fl-istess ġurnata u jerga' lura għall-iskeda normali l-jum ta' wara. M'għandhomx jittiehdu pilloli żejda biex ipattu għad-doża maqbuża.

Jekk pazjent ikollu tossiċità $\geq$ Grad 3 jew reazzjoni avversa mhux tollerabbli, għandu jitwaqqaf l-għoti ta' doži minflok twaqqaf it-trattament għalkollox sakemm is-sintomi jitjiebu għal $\leq$ Grad 1 jew għall-grad originali, imbagħad għandu jitkompli bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa (180 mg jew 120 mg), jekk ikun iġġustifikat. Għall-aktar reazzjonijiet avversi komuni, (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliwi.

Hija mehtieġa l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi minhabba li apalutamide ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Jekk jinbeda t-trattament, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għar-reazzjonijiet avversi elenkati fis-sezzjoni 4.8 u naqqas id-doża skont is-sezzjoni 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata.

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied fil-linja bażi (Klassi A u Klassi B ta' Child-Pugh, rispettivament).

Erleada mhux irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied minhabba li ma hemmx *data* f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti u apalutamide jitneħħa primarjament mill-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma hemm l-ebda użu rilevanti ta' apalutamide fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ biex jiġi assigurat li d-doża intenzjonata kollha tkun ittiehdet. Il-pilloli m'għandhomx jitgħaffgu jew jinqasmu. Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajru.

It-teħid ta' Erleada ma' xarba mhux effervexxenti jew ikel artab

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli shaħ, Erleada tista' tixxerred f'ilma mhux effervexxenti u mbagħad titħawwad ma' wiehed mix-xorb mhux effervexxenti jew ikel artab li ġejjin: meraq tal-laring, te aħdar, purè tat-tuffieħ, jogurt li jista' jinxtorob jew ilma addizzjonali kif ġej:

1. Poġġi d-doża preskritta ta' Erleada kollha f'tazza. Tgħaffiġx jew taqsamx il-pilloli.
2. Żid madwar 20 mL (4 kuċċarini) ta' ilma mhux effervexxenti biex tiżgura li l-pilloli huma kompletament fl-ilma.
3. Stenna 2 minuti sakemm il-pilloli jkunu nkisru u jkunu mifruxa, imbagħad hawwad it-tahlita.
4. Żid f'30 mL (6 kuċċarini jew 2 imgharef) ta' wiehed mix-xorb mhux effervexxenti jew ikel artab li ġejjin: meraq tal-laring, te aħdar, purè tat-tuffieħ, jogurt li jista' jinxtorob jew ilma addizzjonali u hawwad it-tahlita.
5. Ibla' t-tahlita immedjatement.
6. Lahlah it-tazza b'ilma biżżejjed biex tiżgura li d-doża kollha tkun ittiehdet u ixrobha immedjatement.
7. Iżżomx il-prodott mediċinali/tahlita tal-ikel għal użu iktar tard.

Għoti b'tubu li jitma' nażogastriku

Erleada tista' tingħata wkoll minn go tubu li jitma' nażogastriku (tubu NG) 8 French jew ikbar kif ġej:

1. Poġġi d-doża preskritta kollha ta' Erleada fil-kompartiment tas-siringa (uża tal-inqas siringa ta' 50 mL) u iġbed 20 mL ta' ilma mhux effervexxenti fis-siringa
2. Stenna 10 minuti u mbagħad hawwad bis-saħħa biex ixxerred il-kontenut kompletament.

3. Aġti immedjatament minn ġo tubu li jitmā' NG.
4. Erġa' imla s-siringa b' ilma mhux effervexxenti u aġti. Irrepeti sakemm ma jkunx baqa' residwu tal-pillola fis-siringa jew tubu li jitmā'.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Aċċessjoni

Erleada mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti bi storja ta' aċċessjonijiet jew fatturi oħra li jippreddisponu għal dan, li jinkludu iżda mhumiex limitati, għal ħsara li tiġa' teżisti fil-moħħ, puplesija riċenti (fi żmien sena) tumuri primarji fil-moħħ jew metastasi fil-moħħ. Jekk tiżviluppa aċċessjoni waqt it-trattament b'Erleada, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Ir-riskju ta' aċċessjoni jista' jiżdied f'pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali oħra li jibaxxu l-punt ta' bidu ta' aċċessjoni.

F'żewġ studji arbitrarji (SPARTAN u TITAN), aċċessjoni seħħet f'0.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu apalutamide u f'0.2% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Dawn l-istudji eskcludew pazjenti bi storja ta' aċċessjoni jew fatturi li jippreddisponu għal aċċessjoni.

Ma hemm l-ebda esperjenza klinika fl-għoti mill-ġdid ta' Erleada lill-pazjenti li tagħthom aċċessjoni.

Waqgħat u ksur

Waqgħat u ksur seħħew f'pazjenti li kienu qed jirċievu apalutamide (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal riskju ta' ksur u waqgħat qabel tibda Erleada u għandhom ikomplu jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati skont il-linji gwida ta' trattament stabbiliti u għandu jitqies l-użu ta' sustanzi mmirati għall-għadam.

Mard iskemiku tal-qalb u disturbi ċerebrovaskulari iskemiċi

Mard iskemiku tal-qalb u disturbi ċerebrovaskulari iskemiċi, inkluż avvenimenti li jwasslu għall-mewt, seħħew f'pazjenti ttrattati b'apalutamide (ara sezzjoni 4.8). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom fatturi ta' riskju tal-qalb/mard ċerebrovaskulari iskemiku. Pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' mard iskemiku tal-qalb u disturbi ċerebrovaskulari iskemiċi. L-immaniġġjar tal-fatturi kardjovaskulari ta' riskju, bħal pressjoni għolja, dijabete, jew dislipidemija għandu jsir bl-aħjar mod possibbli skont l-istandard tal-kura.

L-użu fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali oħra

Apalutamide huwa induttur qawwi ta' enzimi u jista' jwassal għal telf ta' effikaċja ta' hafna prodotti mediċinali użati b'mod komuni (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk għandha ssir revizjoni ta' prodotti mediċinali użati flimkien miegħu meta jinbeda t-trattament b'apalutamide. L-użu ta' apalutamide flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sustrati sensittivi għal hafna enzimi li jimmetabolizzaw jew trasportaturi (ara sezzjoni 4.5) għandhom jiġu evitati b'mod ġenerali jekk l-effett terapewtiku tagħhom huwa ta' importanza kbira għall-pazjent, u jekk ma jistgħux isiru aġġustamenti b'mod faċli fid-doża abbażi ta' monitoraġġ tal-effikaċja jew tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma.

L-għoti flimkien ta' apalutamide ma' warfarin u antikoagulanti jixbhu lil coumarin għandu jiġi evitat. Jekk Erleada jingħata flimkien ma' antikoagulant metabolizzat minn CYP2C9 (bħal ma huwa warfarin jew acenocoumarol), għandu jsir monitoraġġ addizzjonali tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR, International Normalised Ratio) (ara sezzjoni 4.5).

Mard kardjovaskulari riċenti

Pazjenti b'mard kardjovaskulari sinifikanti b'mod kliniku fl-ahħar 6 xhur inklużi angina severa/mhux stabbli, infart mijokardijaku, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb bis-sintomi, avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji jew fil-vini (eż., emboliżmu fil-pulmuni, inċident ċerebrovaskulari inklużi attakki iskemiċi temporanji), jew aritmiji tal-ventrikulu sinifikanti b'mod kliniku ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Għalhekk, is-sigurtà ta' apalutamide f'dawn il-pazjenti ma gietx stabbilita. Jekk jiġi ordnat Erleada, il-pazjenti b'mard kardjovaskulari sinifikanti b'mod kliniku għandhom jiġu mmonitorjati għal fatturi ta' riskju bħal iperkolesterolemija, ipertrigliceridemija, jew disturbi kardjometaboliċi oħra (ara sezzjoni 4.8). Jekk ikun xieraq, il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati għal dawn il-kondizzjonijiet skont il-linji gwida stabbiliti ta' trattament, wara li tibda Erleada.

Terapija ta' deprivazzjoni tal-androġen tista' ttawwal l-intervall QT

F'pazjenti bi storja jew fatturi ta' riskju għal intervall tal-QT mtawwal u f'pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali konkomitanti li jistgħu jtaqlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5), it-tobba għandhom jevalwaw il-proporzjon ta' benefiċċju u riskju inkluża l-possibbiltà ta' Torsade de pointes qabel jibdew Erleada.

Reazzjonijiet Avversi Severi tal-Ġilda (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions)

Wara t-tqeghid fis-suq ġew osservati rapporti ta' SCARs li jinkludu reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) u sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika tal-epidermide (SJS/TEN, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis), li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew fatali, li kienu assoċjati ma' trattament b'Erleada (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati rigward sinjali u sintomi li jissuggerixxu DRESS jew SJS/TEN. Jekk dawn is-sintomi jiġu osservati, Erleada għandha tiġi rtirata immedjatament u l-pazjenti għandhom ifittxu konsultazzjoni medika immedjata.

Erleada m'għandiex terġa tinbeda f'pazjenti li esperjenzaw DRESS jew SJS/TEN waqt li kienu qed jieħdu Erleada f'kwalunkwe hin u trattament alternattiv għandu jiġi kkunsidrat.

Marda tal-Pulmun tal-Interstizju (ILD, Interstitial Lung Disease)

Każijiet ta' ILD ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'apalutamide, li jinkludu każijiet fatali. F'każ ta' sintomi pulmonari li jibdew f'daqqa u/jew li jmorru għall-aħħar mingħajr ebda spjegazzjoni, it-trattament b'apalutamide għandu jitwaqqaf temporanjament sakemm issir iktar investigazzjoni ta' dawn is-sintomi. Jekk jiġi dijanjostikat ILD, apalutamide għandu jitwaqqaf għalkollox u jinbeda trattament xieraq kif ikun hemm b'żonn (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 240 mg (4 pilloli), jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-eliminazzjoni ta' apalutamide u l-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu, N-desmethyl apalutamide, huma medjati minn CYP2C8 u CYP3A4 bi grad jixxiebah fl-istat fiss. Ma huma mistennija l-ebda bidliet ta' sinifikat kliniku fl-esponiment totali tagħhom minn interazzjoni tal-mediċina ma' inibituri jew indutturi ta' CYP2C8 jew CYP3A4. Apalutamide huwa induttur ta' enzimi u trasportaturi u jista' jwassal għal żieda fl-eliminazzjoni ta' ħafna prodotti mediċinali użati b'mod komuni.

Possibbiltà li prodotti mediċinali oħra jaffettwaw l-esponiment għal apalutamide

Prodotti mediċinali li jinibixxu CYP2C8

CYP2C8 għandu rwol fl-eliminazzjoni ta' apalutamide u fil-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu. Fi studju dwar interazzjon bejn mediċina u oħra, is- C_{max} ta' apalutamide naqas b'21% filwaqt li l-AUC żdied bi 68% wara l-ġħoti flimkien ta' doża waħda ta' apalutamide 240 mg ma' gemfibrozil (inibitur qawwi ta' CYP2C8). Għall-partijiet attivi (total ta' apalutamide flimkien mal-qawwa aġġustata tal-metabolit attiv), is- C_{max} naqas b'21% filwaqt li l-AUC żdied b'45%. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu meta Erleada jingħata flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP2C8 (eż., gemfibrozil, clopidogrel) madankollu, għandu jitqies tnaqqis fid-doża ta' Erleada abbażi ta' tollerabilità (ara sezzjoni 4.2). Inibituri ħfief jew moderati ta' CYP2C8 mhumex mistennija li jaffettwaw l-esponiment għal apalutamide.

Prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A4

CYP3A4 għandu rwol fl-eliminazzjoni ta' apalutamide u fil-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu. Fi studju dwar interazzjon bejn mediċina u oħra, is- C_{max} ta' apalutamide naqas bi 22% filwaqt li l-AUC kien jixxiebah wara l-ġħoti flimkien ta' Erleada bħala doża waħda ta' 240 mg ma' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A4). Għall-partijiet attivi (total ta' apalutamide flimkien mal-qawwa aġġustata tal-metabolit attiv), is- C_{max} naqas bi 22% filwaqt li l-AUC reġa' kien jixxiebah. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu meta Erleada jingħata flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole, ritonavir, clarithromycin) madankollu, għandu jitqies tnaqqis fid-doża ta' Erleada abbażi tat-tollerabilità (ara sezzjoni 4.2). Inibituri ħfief jew moderati ta' CYP3A4 mhumex mistennija li jaffettwaw l-esponiment għal apalutamide.

Prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A4 jew CYP2C8

L-effetti ta' indutturi ta' CYP3A4 jew CYP2C8 fuq il-farmakokinetika ta' apalutamide ma ġewx evalwati *in vivo*. Abbażi tar-riżultati tal-istudju ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra b'inibitur qawwi ta' CYP3A4 jew inibitur qawwi ta' CYP2C8, indutturi ta' CYP3A4 jew CYP2C8 mhumex mistennija li jkollhom effetti rilevanti b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' apalutamide u l-partijiet attivi għalhekk ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta Erleada jingħata flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 jew CYP2C8.

Il-possibbiltà li apalutamide jaffettwa esponimenti għal prodotti mediċinali oħra

Apalutamide huwa induttur qawwi tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' ħafna enzimi u trasportaturi; għalhekk, hija mistennija interazzjoni ma' ħafna prodotti mediċinali komuni li huma sustrati tal-enzimi jew tat-trasportaturi. It-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma jista' jkun sostanzjali, u jista' jwassal biex jintilef jew jitnaqqas l-effett kliniku. Hemm ukoll riskju ta' zieda fil-formazzjoni ta' metaboliti attivi.

Enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina

Studji *in vitro* urew li apalutamide u N-desmethyl apalutamide huma indutturi moderati sa qawwi ta' CYP3A4 u CYP2B6, huma inibituri moderati ta' CYP2B6 u CYP2C8, u inibituri dgħajfa ta' CYP2C9, CYP2C19, u CYP3A4. Apalutamide u N-desmethyl apalutamide ma jaffettwawx CYP1A2 u CYP2D6 f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod terapewtiku. L-effett ta' apalutamide fuq is-sustrati CYP2B6 ma ġiex evalwat *in vivo* u l-effett nett mhuwiex magħruf bħalissa. Meta sustrati ta' CYP2B6 (eż., efavirenz) jingħataw flimkien ma' Erleada, għandu jsir monitoraġġ għal reazzjoni avversa u evalwazzjoni għal telf ta' effikaċja tas-sustrat u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża tas-sustrat biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Fil-bniedem, apalutamide huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u CYP2C19, u induttur dgħajf ta' CYP2C9. Fi studju dwar interazzjoni bejn mediċina u oħra bl-użu tal-approċ 'cocktail', l-ġħoti flimkien ta' apalutamide ma' doži waħdiet ta' sustrati sensittivi għal CYP wassal għal tnaqqis ta' 92%

fl-AUC ta' midazolam (sustrat ta' CYP3A4), tnaqqis ta' 85% fl-AUC ta' omeprazole (sustrat ta' CYP2C19), u tnaqqis ta' 46% fl-AUC tal-warfarin S (sustrat ta' CYP2C9). Apalutamide ma kkawżax tibdil ta' sinifikat kliniku fl-esponiment għas-sustrat ta' CYP2C8. L-użu ta' Erleada flimkien ma' prodotti mediċinali li huma metabolizzati primarjament minn CYP3A4 (eż., darunavir, felodipine, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (eż., diazepam, omeprazole), jew CYP2C9 (eż., warfarin, phenytoin) jista' jwassal għal esponiment aktar baxx għal dawn il-prodotti mediċinali. Fejn ikun possibbli hija rrakkomandata sostituzzjoni ta' dawn il-prodotti mediċinali jew għandha ssir evalwazzjoni għat-telf ta' effikaċja jekk il-prodott mediċinali jitkompla. Jekk jingħata ma' warfarin, għandu jiġi mmonitorjat l-INR matul it-trattament b'Erleada.

Induzzjoni ta' CYP3A4 b'apalutamide tissuggerixxi li tista' ssir ukoll induzzjoni ta' UDP-glucuronosyl transferase (UGT) permezz ta' attivazzjoni tar-riċettur nukleari pregnane X (PXR, nuclear pregnane X receptor). L-għoti ta' Erleada flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sustrati ta' UGT (eż., levothyroxine, valproic acid) jista' jwassal għal esponiment inqas għal dawn il-prodotti mediċinali. Meta sustrati ta' UGT jingħataw flimkien ma' Erleada, għandha ssir evalwazzjoni għal telf ta' effikaċja tas-sustrat u jista' jkun meħtieġ agġustament fid-doża biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Trasportaturi tal-mediċini

Apalutamide intwera li huwa induttur dgħajef tal-glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein), tal-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein), u tal-polyptide 1B1 li jittrasporta anjoni organiċi (OATP1B1, organic anion transporting polyptide 1B1) b'mod kliniku. Studju ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra bl-użu tal-approċ 'cocktail', wera li l-għoti ta' apalutamide flimkien ma' doži wahdiet ta' sustrati ta' trasportaturi sensittivi wassal għal tnaqqis ta' 30% fl-AUC ta' fexofenadine (sustrat ta' P-gp) u tnaqqis ta' 41% fl-AUC ta' rosuvastatin (sustrat ta' BCRP/OATP1B1) iżda ma kellu l-ebda impatt fuq is- C_{max} . L-użu ta' Erleada flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sustrati ta' of P-gp (eż., colchicine, dabigatran etexilate, digoxin), BCRP jew OATP1B1 (eż., lapatinib, methotrexate, rosuvastatin, repaglinide) jista' jwassal għal esponiment aktar baxx għal dawn il-prodotti mediċinali. Meta sustrati ta' P-gp, BCRP jew OATP1B1 jingħataw flimkien ma' Erleada, għandha ssir evalwazzjoni għal telf ta' effikaċja tas-sustrat u jista' jkun meħtieġ agġustament fid-doża biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Abbażi ta' *data in vitro*, inibizzjoni tat-trasportatur 2 tal-katjoni organiċi (OCT2, organic cation transporter 2), tat-trasportatur 3 tal-anjoni organiċi (OAT3, organic anion transporter 3) u tat-tfiġh 'il barra ta' hafna mediċini u tossini (MATE, multidrug and toxin extrusions) b'apalutamide u l-metabolit tiegħu N-desmethyl ma jistgħux jiġu esklużi. Ma giet osservata l-ebda inibizzjoni tat-trasportatur 1 tal-anjoni organiċi (OAT1, organic anion transporter 1).

Analogu ta' GnRH

F'individwi b'mHSPC li kienu qed jirċievu leuprolide acetate (analogu ta' GnRH), l-għoti flimkien ma' apalutamide deher li ma' kellu l-ebda effett fuq l-esponiment ta' leuprolide fl-istat fiss.

Prodotti mediċinali li jtawlu l-intervall QT

Minhabba li t-trattament ta' deprivazzjoni tal-androġeen jista' jtawwal l-intervall QT, l-użu ta' Erleada flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QT jew ma' prodotti mediċinali li jistgħu jinduċu Torsade de pointes bħal prodotti mediċinali antiarritmiċi tal-klassi IA (eż., quinidine, disopyramide) jew tal-klassi III (eż., amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadone, moxifloxacin, antipsikotiċi, (eż. haloperidol), eċċ. għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Mhux magħruf jekk apalutamide jew il-metaboliti tiegħu humiex preżenti fis-semen. Erleada jista' jagħmel ħsara lill-fetu li jkun qed jiżviluppa. Għall-pazjenti li jkun qed ikollhom x'jaqsmu sesswalment ma' siehba mara li jkun jista' jkollha t-tfal, għandha tintuża kondom flimkien ma' metodu ieħor effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Erleada.

Tqala

Erleada huwa kontraindikatur fin-nisa li huma jew li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjoni 4.3). Abbażi ta' studju dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, Erleada jista' jikkawża ħsara lill-fetu u telf tat-tqala meta jingħata lil nisa tqal. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli mill-użu ta' Erleada f'nisa tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk apalutamide/il-metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ma jistax jiġi eskluż risku għat-tarbija li qed titredda'. Erleada m'għandux jintuża matul it-treddigh.

Fertilità

Abbażi ta' studji fl-annimali, Erleada jista' jnaqqas il-fertilità fl-irġiel li jkunu f'età fejn jista' jkollhom it-tfal (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Erleada m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, ġew irrappurtati aċċessjonijiet f'pazjenti li kienu qed jieħdu Erleada. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati b'dan ir-riskju fir-rigward ta' sewqan jew thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma għeja (26%), raxx fil-ġilda (26% ta' kwalunkwe grad u 6% ta' Grad 3 jew 4), pressjoni għolja (22%), fawra (18%), artralġja (17%), dijarea (16%), waqgħa (13%), u tnaqqis fil-piż (13%), Reazzjonijiet avversi importanti oħra jinkludu ksur (11%), tnaqqis fl-aptit (11%) u ipotirojdiżmu (8%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi osservati waqt studji kliniċi u/jew fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati taħt skont il-kategorija ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-akter serji mnizzla l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjoni avversa u frekwenza
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	komuni: newtropenja mhux maghruf: agranuloċitożi
Disturbi fis-sistema endokrinarja	komuni: ipotiroidiżmu ^a
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	komuni ħafna: tnaqqis fl-aptit komuni: iperkolesterolemija, ipertrigliceridemija
Disturbi fis-sistema nervuża	komuni: disgewżja, disturbi ċerebrovaskulari iskemiċi ^b mhux komuni: aċċessjoni ^c (ara sezzjoni 4.4), sindrome ta' saqajn bla mistrieħ
Disturbi fil-qalb	komuni: mard iskemiku tal-qalb ^d mhux maghruf: l-intervall QT mtawwal (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
Disturbi vaskulari	komuni ħafna: fawra, pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	mhux maghruf: marda tal-pulmun tal-interstizju ^e
Disturbi gastrointestinali	komuni ħafna: dijarea
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	komuni ħafna: raxx fil-ġilda ^f komuni: prurite, alopeċja mhux maghruf: reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ^e , sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika tal-epidermide (SJS/TEN, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) ^e , eruzzjoni likenojde
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	komuni ħafna: ksur ^g , artralġja komuni: spażmu fil-muskolu
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	komuni ħafna: għeja
Investigazzjonijiet	komuni ħafna: tnaqqis fil-piż
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	komuni ħafna: waqgħa

^a Jinkludi ipotiroidiżmu, żieda fl-ormon li jstimula t-tirojda fid-demm, tnaqqis fit-thyroxine, tirojdite awtoimmuni, tnaqqis fit-thyroxine hieles, tnaqqis fit-tri-iodothyronine

^b Jinkludi attakk iskemiku temporanju, inċident ċerebrovaskulari, disturb ċerebrovaskulari, puplesija iskemika, aterosklerożi fil-karotid, stenożi fl-arterja karotid, emiparesi, infart tal-lakuna, puplesija tal-lakuna, infart ċerebrali trombotiku, enċefalopatija vaskulari, infart ċerebellari, infart ċerebrali, u iskemija ċerebrali

^c Tinkludi gđim tal-ilsien

^d Jinkludi angina pectoris, angina mhux stabbli, infart mijokardijaku, infart mijokardijaku akut, okkluzjoni ta' arterja koronarja, stenożi ta' arterja koronarja, sindrom koronarju akut, aterosklerożi f'arterja koronarja, riżultat mhux normali ta' test ta' stress kardijaku, żieda fit-troponin, iskemija tal-mijokardju

^e Ara sezzjoni 4.4

^f Ara "Raxx fil-ġilda" taħt "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula"

^g Jinkludi ksur tal-kustilji, ksur ta' vertebri lumbari, ksur minn pressa fuq is-sinsla, ksur tas-sinsla, ksur fis-sieq, ksur fil-ġenbejn, ksur fl-omeru, ksur tal-vertebri toraċiċi, ksur fid-dirghajn, sakrum miksur, ksur tal-id, ksur fl-għadma pubika, ksur fl-aċetabulu, ksur fl-għaksa, ksur minhabba pressa, ksur fil-kartilgi kostali, ksur fl-għadam tal-wiċċ, ksur fir-riġel, ksur osteoporotiku, ksur fil-polz, ksur minn avulżjoni, ksur fil-fibula, koksiks miksur, ksur fil-pelviċi, ksur fir-radju, ksur fl-isternum, ksur minhabba pressjoni, ksur minn trawma, ksur tal-vertebri taċ-ċerviċi (għonq), ksur fl-għonq tal-femur, ksur fit-tibja. Ara taħt.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Raxx fil-ġilda

Raxx fil-ġilda assoċjat ma' apalutamide kien deskritt bl-aktar mod komuni bħala makulari jew makulopapulari. Ir-raxx fil-ġilda kien jinkludi raxx, raxx makulopapulari, raxx mifruż, urtikarja, raxx

bil-hakk, raxx makulari, konguntivite, eritema multiforme, raxx papulari, ġilda taqa' qxur qxur, raxx fil-ġenitali, raxx eritematuż, stomatite, reazzjoni fil-ġilda minhabba l-mediċina, ulċerazzjoni fil-halq, raxx bl-imsiemer, nuffata, ponta, pemfigojd, taghwir fil-ġilda, dermatite u raxx vesikulari. Reazzjonijiet avversi ta' raxx fil-ġilda ġew irrappurtati f'26% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide. Raxx ta' Grad 3 fil-ġilda (ddefinit b'hala wiehed li jiksi > 30% tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem [BSA, body surface area]) ġie rrappurtat bi trattament b'apalutamide f'6% tal-pazjenti.

Il-medjan tal-jiem għall-bidu tar-raxx fil-ġilda kien ta' 83 jum. Tmienja u sebgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom fejqan tar-raxx b'medjan ta' 78 jum għall-fejqan. Prodotti mediċinali li ntużaw kienu jinkludu kortikosteroidi topikali, antiistamini mill-halq u 19% tal-pazjenti rċievew kortikosteroidi sistemici. Fost il-pazjenti b'raxx fil-ġilda, interruzzjoni tad-doża saret fi 28% u tnaqqis fid-doża sar fi 14% (ara sezzjoni 4.2). Raxx fil-ġilda seħh mill-ġdid f'59% tal-pazjenti li kellhom waqfien temporanju tad-doża. Raxx fil-ġilda wassal għal twaqqif tat-trattament b'apalutamide f'7% tal-pazjenti li kellhom raxx fil-ġilda.

Waqgħat u ksur

Fl-Istudju ARN-509-003, ġie rrappurtat ksur fi 11.7% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide u 6.5% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Nofs il-pazjenti sofrew waqgħa fis-7 ijiem ta' qabel l-avveniment ta' ksur fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Waqgħat ġew irrappurtati fi 15.6% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide versus 9.0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo (ara sezzjoni 4.4).

Mard iskemiku tal-qalb u disturbi ċerebrovaskulari iskemici

Fi studju arbitrarju (SPARTAN) ta' pazjenti b'nmCRPC, mard iskemiku tal-qalb seħh f'4% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide u 3% tal-pazjenti trattati bi placebo. Fi studju arbitrarju (TITAN) f'pazjenti b'mHSPC, mard iskemiku tal-qalb seħh f'4% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide u 2% tal-pazjenti trattati bi placebo. Fl-istudji SPARTAN u TITAN, 6 pazjenti (0.5%) trattati b'apalutamide u 2 pazjenti (0.2%) trattati bi placebo mietu b'mard iskemiku tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju SPARTAN, b'esponiment medjan ta' 32.9 xhur għal apalutamide u 11.5 xhur għall-placebo, distubi iskemici ċerebrovaskulari seħhew f'4% tal-pazjenti trattati b'apalutamide u 1% tal-pazjenti trattati bi placebo (ara fuq). Fl-istudju TITAN, disturbi ċerebrovaskulari iskemici seħhew fi proporzjon simili fil-pazjenti fil-gruppi ta' apalutamide (1.5%) u tal-placebo (1.5%). Fl-istudji SPARTAN u TITAN, 2 pazjenti (0.2%) trattati b'apalutamide mietu u l-ebda pazjent trattat bil-placebo ma miet b'disturb ċerebrovaskulari iskemiku (ara sezzjoni 4.4).

Ipotirojdiżmu

Ipotirojdiżmu ġie rrappurtat fi 8% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide u 2% tal-pazjenti ttrattati bi placebo abbażi ta' stimi tal-ormon li jstimula t-tirojde (TSH, thyroid-stimulating hormone) kull 4 xhur. Ma kien hemm l-ebda avvenimenti ta' grad 3 jew grad 4. Ipotirojdiżmu seħh fi 30% tal-pazjenti li kienu diġà qed jirċievu terapija ta' sostituzzjoni għat-tirojde fil-fergħa ta' apalutamide u fi 3% tal-pazjenti fil-fergħa tal-placebo. F'pazjenti li ma kinux qed jirċievu terapija ta' sostituzzjoni tat-tirojde, ipotirojdiżmu seħh f'7% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide u fi 2% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Għandha tinbeda terapija ta' sostituzzjoni tat-tirojde jew id-doża tat-terapija għandha tiġi aġġustata, meta jkun indikat b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.5).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva b'apalutamide. F'każ ta' doża eċċessiva, Erleada għandu jitwaqqaf u għandhom jittiehdu miżuri ġenerali ta' sostenn sakemm it-tossiċità klinika tonqos jew tghaddi kompletament. Reazzjonijiet avversi f'każ ta' doża eċċessiva għadhom ma ġewx osservati s'issa, huwa mistenni li reazzjonijiet bħal dawn jkunu jixbhu r-reazzjonijiet avversi elenkati fis-sezzjoni 4.8.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija endokrinarja, antiandroġeni, Kodiċi ATC: L02BB05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Apalutamide jingħata mill-ħalq u huwa inibitur selettiv tar-Riċettur tal-Androġen (AR, Androgen Receptor) li jintrabat direttament mad-dominju li jorbot miegħu il-ligand ta' AR. Apalutamide jevita t-traslok ta' AR, jinibixxi l-irbit tad-DNA, jinibixxi transkrizzjoni medjata minn AR, u m'għandux attività agonista għar-riċettur tal-androġen. It-trattament b'apalutamide inaqqas il-proliferazzjoni u jżid l-apoptożi taċ-ċelluli tat-tumur li jwassal għal attività qawwija kontra t-tumur. Metabolit prinċipali, N-desmethyl apalutamide, wera terz tal-attività ta' apalutamide *in vitro*.

Tnaqqis tal-Antiġen Speċifiku tal-Prostata (PSA, Prostate Specific Antigen)

Apalutamide 240 mg kuljum flimkien ma' ADT f'pazjenti b'mHSPC (fl-istudju TITAN) naqqas PSA għal livelli li ma jistgħux jiġu osservati (<0.2 ng/mL) fi kwalunkwe żmien f'68% tal-pazjenti meta mqabbel ma' 32% tal-pazjenti li kienu qed jiehdu ADT waħdu. Iż-żmien medjan għal PSA li ma setax jiġi osservat għal pazjenti li kienu qed jirċievu apalutamide flimkien ma' ADT kien ta' 1.9 xhur. Apalutamide flimkien ma' ADT wassal għal tnaqqis fil-PSA ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi fi kwalunkwe żmien f'90% tal-pazjenti meta mqabbla ma' 55% tal-pazjenti li kienu qed jiehdu ADT waħdu.

Apalutamide 240 mg kuljum flimkien ma' ADT f'pazjenti b'nmCRPC (fl-istudju SPARTAN) naqqas PSA għal livelli li ma jistgħux jiġu osservati (<0.2 ng/mL) fi kwalunkwe żmien f'38% tal-pazjenti meta mqabbla ma' ebda pazjent (0%) li kienu qed jiehdu ADT waħdu. Iż-żmien medjan għal PSA li ma setax jiġi osservat għal pazjenti li kienu qed jirċievu apalutamide flimkien ma' ADT kien ta' 2.8 xhur. Apalutamide flimkien ma' ADT wassal għal tnaqqis fil-PSA ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi fi kwalunkwe żmien f'90% tal-pazjenti meta mqabbla ma' 2.2% tal-pazjenti li kienu qed jiehdu ADT waħdu.

Elettrofizjoloġija kardijaka

L-effett ta' apalutamide 240 mg darba kuljum fuq l-intervall QTc ġie stmat fi studju dedikat ta' QT, mhux ikkontrollat, b'hafna ċentri, b'fergħa waħda, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'45 pazjent b'CRPC. Fl-istat fiss, il-medja tal-bidla massima tal-QTcF mil-linja bażi kienet 12.4 ms (CI tan-naħa ta' fuq ta' 90% b'żewġ naħat: 16.0 ms). Analizi tal-esponiment ta' QT issuggeriet zieda fil-QTcF li tiddependi mill-koncentrazzjoni għal apalutamide u l-metabolit attiv tiegħu.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' apalutamide ġew stabbiliti f'żewġ studji arbitrarji ta' Fażi 3, ikkontrollati bi placebo, Studju ARN-509-003 (nmCRPC) u 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Kanċer tal-Prostata Metastatiku sensitiv għall-Ormoni (mHSPC, Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer)

TITAN kien studju kliniku, arbitrarju, ikkontrollat bi placebo, multinazzjonali, b'hafta ċentri fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li fih 1 052 pazjent b'mHSPC intagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jew jirċievu apalutamide mil-ħalq bid-doża ta' 240 mg darba kuljum (N = 525) jew placebo darba kuljum (N = 527). Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li jkollhom mill-inqas metastazi fl-għadam fuq Technetium^{99m} bone scan. Il-pazjenti ġew esklużi jekk is-sit tal-metastazi kien limitat biss għall-għoqiedi linfatiċi jew għall-vixxera (per eżempju, fwied jew pulmuni). Il-pazjenti kollha fl-istudju TITAN irċievew analogu ta' GnRH fl-istess waqt jew kellhom orkjektomija bilaterali preċedenti. Madwar 11% tal-pazjenti rċievew trattament preċedenti b'docetaxel (massimu ta' 6 ċikli, l-aħħar doża ≤ xahrejn qabel l-għażla arbitrarja u rispons miżmum qabel l-għażla arbitrarja). Il-kriterji ta' esklużjoni kienu jinkludu metastasi magħrufa fil-moħħ; trattament preċedenti b'antiandroġeni oħra tal-ġenerazzjoni li jmiss (eż, enzalutamide), inibituri ta' CYP17 (eż, abiraterone acetate), immunoterapija (eż, sipuleucel-T), sustanzi radjufarmaċewtiċi jew trattamenti oħra għall-kanċer tal-prostata, jew storja medika ta' aċċessjoni jew kondizzjoni li tista' tippredisoni għal aċċessjoni. Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-punteġġ ta' Gleason meta saritilhom id-dijanjożi, użu preċedenti ta' docetaxel, u r-reġjun tad-dinja. Pazjenti li kellhom kemm volum kbir kif ukoll volum żgħir ta' mHSPC kienu elġibbli għall-istudju. Marda b'volum għoli giet iddefinita bħala; jew metastazi viscerali u mill-inqas leżjoni waħda fl-għadam jew mill-inqas 4 leżjonijiet fl-għadam, b'mill-inqas leżjoni waħda fl-għadam barra mill-kolonna vertebrali jew tal-pelvi. Marda b'volum baxx kienet iddefinita bħala l-preżenza ta' leżjoni (jiet) tal-għadam li ma tissodisfax id-definizzjoni ta' volum għoli.

Id-demografiji u l-karattersitiċi tal-marda fil-linja bażi li ġejjin kienu bilanċjati bejn il-gruppi tat-trattament. Il-medjan tal-età kien 68 sena (firxa 43-94) u 23% tal-pazjenti kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Id-distribuzzjoni tar-rażez kienet 68% Kawaksi, 22% Asjatiċi, u 2% Suwed. Tlieta u sittin fil-mija tal-pazjenti (63%) kellhom mard ta' volum kbir u 37% kellhom mard ta' volum żgħir. Sittax fil-mija (16%) tal-pazjenti kellhom operazzjoni preċedenti, radjuterapija tal-prostata jew it-tnejn li huma. Maġġoranza ta' pazjenti kellhom punteġġ Gleason ta' 7 jew aktar (92%). Tmienja u sittin fil-mija (68%) tal-pazjenti rċievew trattament preċedenti b'antiandroġenu tal-ewwel ġenerazzjoni fl-ambjent mhux metastatiku. Għalkemm il-kriterji għar-reżistenza għall-kastrazzjoni ma kinux determinati fil-linja bażi, 94% tal-pazjenti wrew tnaqqis fl-antiġen speċifiku tal-prostata (PSA) mill-bidu ta' terapija ta' deprivazzjoni ta' androġeni (ADT) għall-ewwel doża ta' apalutamide jew placebo. Il-pazjenti kollha ħlief wieħed fil-grupp tal-placebo, kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni tal-Koperattiva tal-Grupp ta' Onkoloġija tal-Lvant (ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ta' 0 jew 1 meta ddaħħlu fl-istudju. Fost il-pazjenti li ma komplewx it-trattament tal-istudju (N = 271 għal placebo u N = 170 għal Erleada), l-aktar raġuni komuni għat-twaqqif fiż-żewġ gruppi kienet il-progressjoni tal-marda. Proporzjon akbar (73%) ta' pazjenti ttrattati bi placebo irċievew terapija sussegwenti kontra l-kanċer meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'Erleada (54%).

Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja prinċipali tal-istudju kien sopravivenza globali (OS, overall survival) u sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika (rPFS, radiographic progression-free survival). Ir-riżultati ta' effikaċja ta' TITAN huma miġbura fil-qosor f'Tabella 2 u Figuri 1 u 2.

Tabella 2: Sommarju tar-riżultati ta' effikaċja – Popolazzjoni mHSPC bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (TITAN)

Skop finali	Erleada N=525	Placebo N=527
Sopravivenza globali primarja^a		
Imwiet (%)	83 (16%)	117 (22%)
Medjan, xhur (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.671 (0.507, 0.890)	
Valur p ^c	0.0053	
Sopravivenza globali aġġornata^d		
Imwiet (%)	170 (32%)	235 (45%)
Medjan, xhur (95% CI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI) ^b	0.651 (0.534, 0.793)	

Valur p ^{c,e}	<0.0001	
Sopravivenza minghajr progressjoni radjugrafika		
Progressjoni tal-marda jew mewt (%)	134 (26%)	231 (44%)
Medjan, f'xhur (95% CI)	NE (NE, NE)	22.08 (18.46, 32.92)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.484 (0.391, 0.600)	
Valur p ^c	<0.0001	

^a Dan hu bażat fuq analiżi interim speċifikat minn qabel bi żmien ta' sussegwiment medjan ta' 22 xahar.

^b Proporzjon ta' periklu huwa minn mudell ta' perikli proporzjonali stratifikati. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi trattament attiv.

^c Valur p huwa mit-test log-rank stratifikat permezz tal-punteġġ Gleason meta ssir id-dijanżi (≤ 7 vs. > 7), tar-Regjun (NA/EU vs. Pajjiżi Ohra) u użu preċedenti ta' docetaxel (Iva vs. Le).

^d Żmien ta' sussegwiment medjan ta' 44 xahar.

^e Dan il-valur p huwa nominali, minflok ma jiġi użat għal testijiet statistiċi.

NE=(Not Estimable) Ma jistax jiġi stmat

Titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS u rPFS intwera f'pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju biex jirċievu Erleada meta mqabbla ma' pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju biex jirċievu placebo fl-analiżi primarja. Analizi ta' sopravivenza globali aġġornata saret fi żmien tal-istudju finali meta ġew osservati 405 imwiet b'sussegwirsi medjan ta' 44 xahar. Ir-riżultati minn din l-analiżi aġġornata kienu konsistenti ma' dawk mill-analiżi interim speċifikata minn qabel. It-titjib fis-sopravivenza globali ġie muri anke meta 39% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo qassmu biex jirċievu Erleada, bi trattament medjan ta' 15-il xahar mal-qlib fuq Erleada.

Titjib konsistenti f'rPFS kien osservat fis-sottogruppi ta' pazjenti inklużi dawk b'mard b'volum kbir jew volum żgħir, fl-istadju ta' metastasi mad-dijanżi (M0 jew M1), użu preċedenti ta' docetaxel (iva jew le), età (< 65 , ≥ 65 , jew b'età ≥ 75 sena), PSA aktar mill-medjan fil-linja bażi (iva jew le), u n-numru ta' leżjonijiet fl-għadam (≤ 10 jew > 10).

Titjib konsistenti fis-sopravivenza globali ġie osservat madwar sottogruppi ta' pazjenti li jinkludu mard b'volum għoli jew baxx, stadju ta' metastasi fid-dijanżi (M0 jew M1), u punteġġ ta' Gleason fid-dijanżi (≤ 7 vs. > 7).

Figura 1: Plot Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali aġġornata (OS, Overall Survival); popolazzjoni mHSPC bl-intenzjoni li tiġi trattata (TITAN)

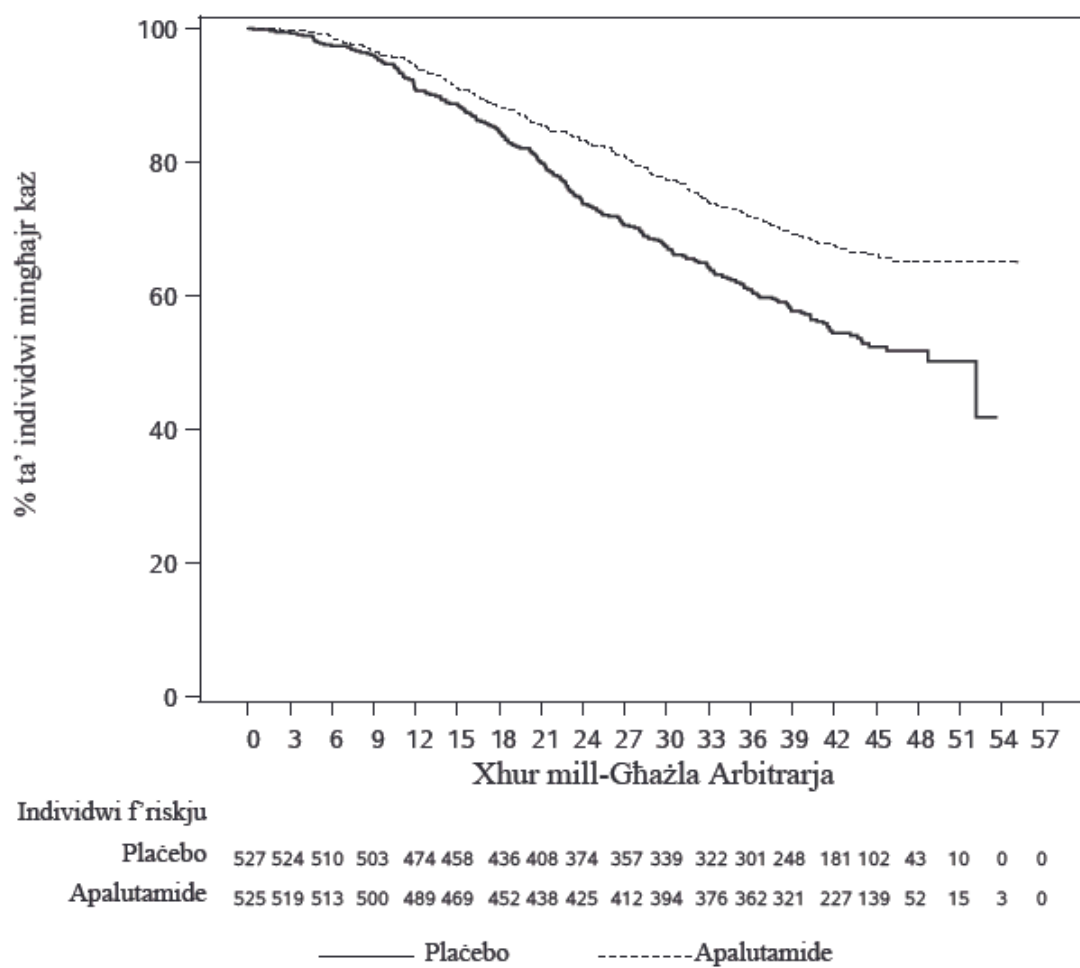
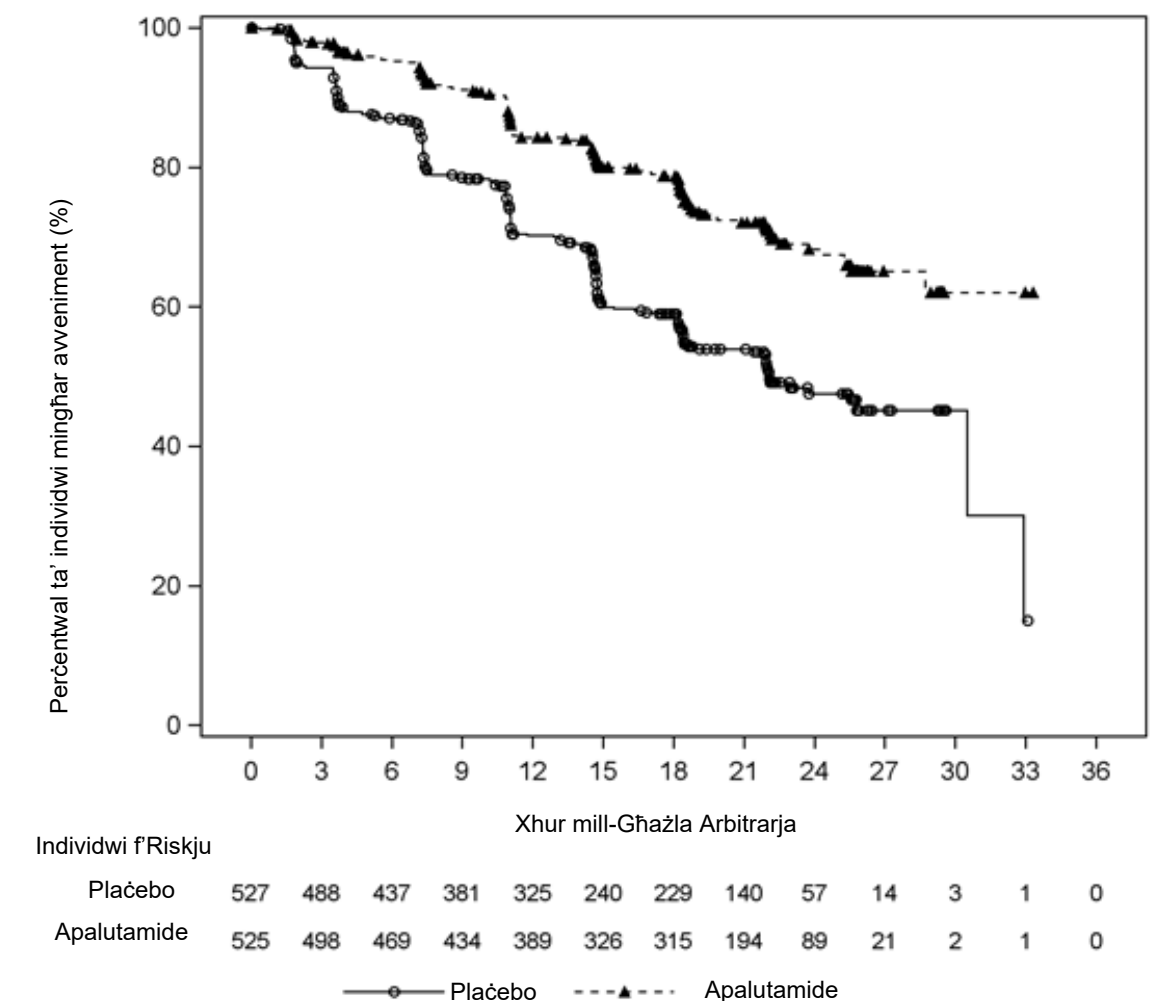


Figura 2: Plot Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni radjugrafika (rPFS, radiographic progression-free survival); popolazzjoni mHSPC bl-intenzjoni li tigi trattata (TITAN)



Trattament b'Erleada dewwem b'mod sinifikanti b'mod statistiku il-bidu tal-kimoterapija ċitotossika (HR = 0.391, CI = 0.274, 0.558; $p < 0.0001$), li wassal għal tnaqqis ta' 61% fir-riskju għal individwi fil-grupp ta' trattament meta mqabbel mal-grupp tal-placebo.

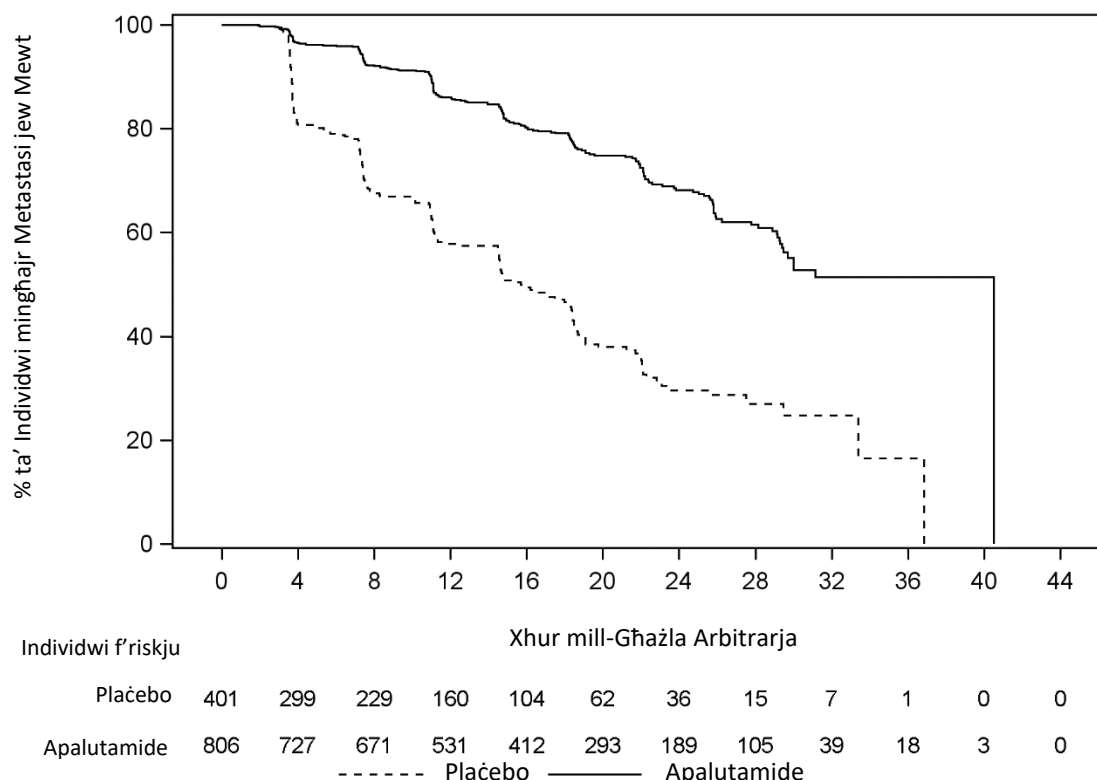
SPARTAN: Kanċer Metastatiku tal-Prostata Reżistenti għall-Kastrazzjoni (nmCRPC, Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer)

Total ta' 1 207 individwi b'NM-CRPC intagħzlu b'mod arbitrarju 2:1 biex jirċievu apalutamide mill-ħalq bid-doża ta' 240 mg darba kuljum flimkien ma' terapija ta' deprivazzjoni tal-androġen (ADT, androgen deprivation therapy) (kastrazzjoni medika jew kastrazzjoni kirurgika qabel) jew placebo flimkien ma' ADT fi studju kliniku b'ħafna ċentri, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża (Studju ARN-509-003). L-individwi li ġew irreġistrati kellhom iż-Żmien biex Jirdoppja l-Antiġen Speċifiku tal-Prostata (PSA, Prostate Specific Antigen) (PSADT, Prostate Specific Antigen Doubling Time) ≤ 10 xhur, li huma meqjusa li jkunu f'riskju kbir ta' mard metastatiku imminenti u mewt speċifikament minn kanċer tal-prostata. L-individwi kollha li ma kinux kastrati b'mod kirurgiku rċievew ADT kontinwament matul l-istudju. La l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu r-riżultati tal-PSA u dawn ma ntużawx biex jitwaqqaf it-trattament. L-individwi li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal waħda miż-żewġ ferġat kellhom ikomplu t-trattament sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' revizjoni ċentrali mġhammda tal-immagini (BICR, blinded central imaging review), bidu ta' trattament ġdid, tossicità mhux aċċettabbli jew waqfien tat-trattament.

Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi li ġejjin tal-pazjenti kienu bbalanċjati bejn il-fergħat tat-trattament. Il-medjan tal-età kien 74 sena (firxa 48-97) u 26% tal-individwi kellhom 80 sena jew aktar. Id-distribuzzjoni tar-razza kienet 66% Kawkasi, 5.6% Suwed, 12% Asjatiċi, u 0.2% Ohrajn. Sebgha u sebghin fil-mija (77%) tal-individwi fiż-żewġ fergħat tat-trattament kellhom operazzjoni jew radjuterapija tal-prostata qabel. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kellhom punteġġ Gleason ta' 7 jew aktar (81%). Hmistax fil-mija (15%) tal-individwi kellhom għoqiedi tal-limfa fil-pelviċi ta' < 2 ċm meta ddaħħlu fl-istudju. Tlieta u sebghin fil-mija (73%) tal-individwi rċievew trattament qabel b'antiandroġen tal-ewwel generazzjoni; 69% tal-individwi rċievew bicalutamide u 10% tal-individwi rċievew flutamide. L-individwi kollha rreġistrati fl-istudju ġew ikkonfermati li ma kinux metastatiċi permezz ta' revizjoni ċentrali mghammada tal-immaġini u kellhom punteġġ tal-iStat ta' Eżekuzzjoni tal-Koperattiva tal-Grupp ta' Onkoloġija tal-Lvant (ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ta' 0 jew 1 meta ddaħħlu fl-istudju.

Sopravivenza mingħajr metastasi (MFS, metastasis-free survival) kien l-iskop finali primarju, ddefinit bħala ż-żmien minn meta l-individwu nġažel b'mod arbitrarju saż-żmien tal-ewwel xhieda ta' metastasi fl-ghadam jew fit-tessuti rotob imbegħda kkonfermata minn BICR jew mewt minn kwalunkwe kawża, skont liema seħhet l-ewwel. Trattament b'Erleada tejjeb l-MFS b'mod sinifikanti. Erleada naqqas ir-riskju relattiv ta' metastasi mbegħda jew mewt b'70% meta mqabbla mal-plaċebo (HR = 0.30; 95% CI: 0.24, 0.36; $p < 0.0001$). Il-medjan tal-MFS għal Erleada kien 41 xahar u kien ta' 16-il xahar għall-plaċebo (ara Figura 3). Ġie osservat titjib konsistenti b'Erleada fl-MFS għas-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel, inklużi l-età, ir-razza, ir-reġjun fid-dinja, l-istat nodali, in-numru preċedenti ta' terapija bl-ormoni, il-PSA fil-linja bażi, iż-żmien biex jirdoppja l-PSA, l-istat ta' ECOG fil-linja bażi u l-użu ta' sustanzi li jevitaw ħsara lill-ghadam.

Figura 3: Kurva Kaplan-Meier ta' sopravivenza mingħajr metastastasi (MFS, metastasis-free survival) fl-Istudju ARN-509-003



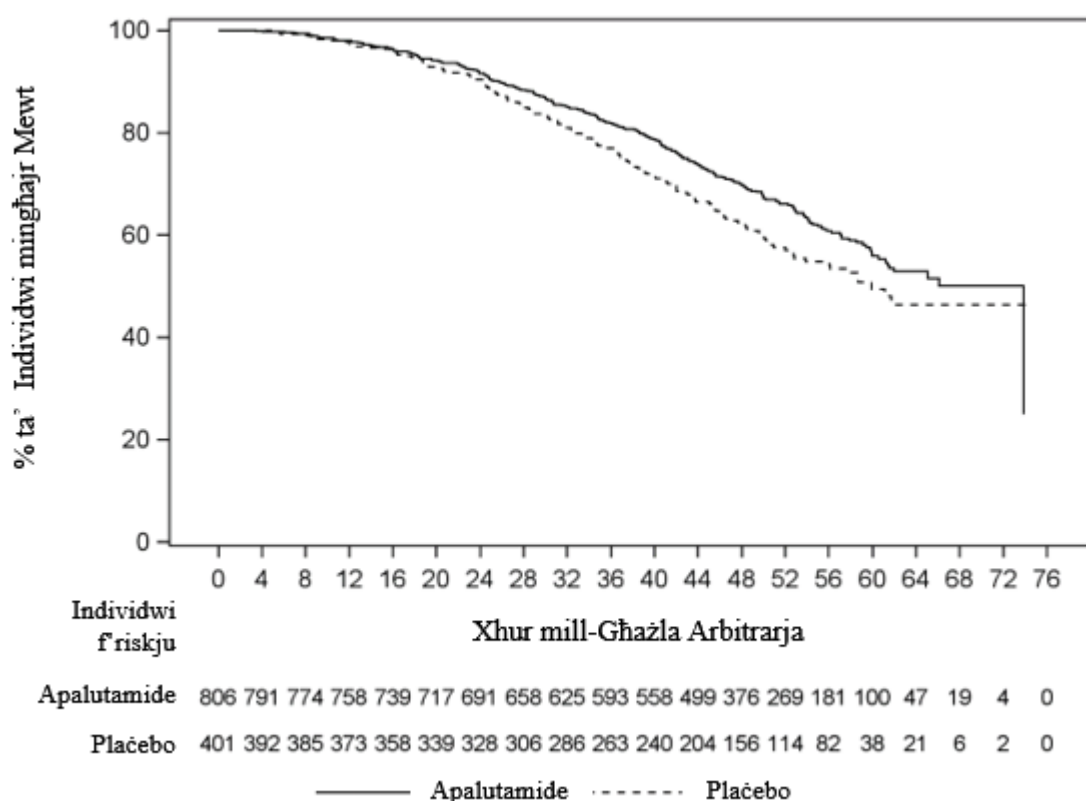
Meta wiehed iqis id-data kollha, l-individwi ttrattati b'Erleada u ADT urew titjib sinifikanti fuq dawk ttrattati b'ADT wahdu għall-iskopijiet sekondarji finali li ġejjin ta' żmien għall-metastasi (HR = 0.28; 95% CI: 0.23, 0.34; $p < 0.0001$), sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) (HR = 0.30; 95% CI: 0.25, 0.36; $p < 0.0001$); żmien għall-progressjoni bis-sintomi (HR = 0.57; 95% CI: 0.44, 0.73; $p < 0.0001$); sopravivenza totali (OS, overall survival) (HR = 0.78; 95% CI: 0.64, 0.96;

$p = 0.0161$) u ż-żmien għall-bidu ta' kimoterapija ċitotossika (HR = 0.63; 95% CI: 0.49, 0.81; $p = 0.0002$).

Żmien għal progressjoni bis-sintomi kien iddefinit bħala ż-żmien minn meta saret l-għażla arbitrarja sal-iżvilupp ta' avveniment marbut mal-iskelettu, uġiġħ/sintomi li jehtieġu li tinbeda terapija ġdida sistemika kontra l-kanċer, jew progressjoni lokali jew reġjonali tat-tumur li tkun tehtieġ radjazzjoni/operazzjoni. Filwaqt li t-total tan-numru ta' avvenimenti kien żgħir, id-differenza bejn iż-żewġ fergħat kienet kbira biżżejjed biex tilhaq sinifikat statistiku. It-trattament b'Erleada naqqas ir-riskju ta' progressjoni bis-sintomi bi 43% meta mqabbel mal-placebo (HR = 0.567; 95% CI: 0.443, 0.725; $p < 0.0001$). Il-medjan taż-żmien għal progressjoni bis-sintomi ma ntlahaq fl-ebda wiehed mill-gruppi ta' trattament.

B'medjan ta' segwitu ta' 52.0 xahar, ir-riżultati urew li trattament b'Erleada naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' mewt bi 22% meta mqabbel mal-placebo (HR = 0.784; 95% CI: 0.643, 0.956; 2-sided $p = 0.0161$). L-OS medjan kien ta' 73.9 xhur għall-grupp ta' Erleada u 59.9 xhur għall-grupp tal-placebo. Il-konfini alfa speċifikati minn qabel ($p \leq 0.046$) inqabżu u inkiseb sinifikat statistiku. Dan it-titjib intwera anke jekk 19% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo rċivew Erleada bħala terapija sussegwenti.

Figura 4: Kurva Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (OS, overall survival) fl-Istudju ARN-509-003 fl-analizi finali



Trattament b'Erleada naqqas b'mod sinifikanti r-riskju tal-bidu ta' kimoterapija ċitotossika b'37% meta mqabbel mal-placebo (HR = 0.629; 95% CI: 0.489, 0.808; $p = 0.0002$) li juri titjib sinifikanti b'mod statistiku għal Erleada versus placebo. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-kimoterapija ċitotossika ma ntlahaqx għall-ebda grupp ta' trattament.

PFS-2, iddefinita bħala ż-żmien għall-mewt jew progressjoni tal-marda permezz ta' PSA, progressjoni radjografika jew bis-sintomi waqt jew wara l-ewwel terapija sussegwenti kienet itwal għal individwi ttrattati b'Erleada meta mqabbla ma' dawk ttrattati bi placebo. Ir-riżultati wrew tnaqqis ta' 44% fir-riskju ta' PFS-2 b'Erleada versus placebo (HR = 0.565, 95% CI: 0.471, 0.677; $p < 0.0001$).

Ma kienu osservati l-ebda effetti detrimental fuq il-kwalità tal-ħajja globali marbuta mas-saħħa biż-żieda ta' Erleada ma' ADT u differenza żgħira iżda mhux ta' sinifikat kliniku fil-bidla mil-linja bażi favur Erleada osservata fl-analiżi tal-Istima tal-Funzjoni tat-terapija għall-Kanċer tal-Prostata (FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) għall-punteġġ totali u għal kwalunkwe wieħed mis-sottoskali.

Paediatric population

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Erleada f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer avanzat tal-prostata. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara għoti ripetut ta' dożi darba kuljum, l-epsoniment għal apalutamide (is- C_{max} u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni [AUC, area under the concentration curve]) żdied b'mod fi proporzjon mad-doża fil-firxa kollha tad-dożi bejn 30 u 480 mg. Wara l-għoti ta' 240 mg darba kuljum, l-istat fiss ta' apalutamide nkiseb wara 4 ġimgħat u l-medja tal-proporzjon ta' akkumulazzjoni kienet madwar 5 drabi aktar meta mqabbla ma' doża waħda. Fl-istat fiss, il-medja (CV%) tas- C_{max} u l-valuri tal-AUC għal apalutamide kieu 6 µg/mL (28%) u 100 µg.sieġha/mL (32%), rispettivament. Varjazzjonijiet ta' kuljum fil-konċentrazzjonijiet ta' apalutamide fil-plażma kienu baxxi, bil-medja tal-proporzjon bejn l-aktar konċentrazzjoni għolja u dik l-aktar baxxa ta' 1.63. Żieda fit-tneħħija apparenti (CL/F, apparent clearance) ġiet osservata b'għoti ta' dożi ripetuti, x'aktarx minħabba induzzjoni tal-metaboliżmu ta' apalutamide stess.

Fl-istat fiss, il-valuri tal-medja (CV%) tas- C_{max} u tal-AUC għall-metabolit prinċipali attiv, N-desmethyl apalutamide, kienu 5.9 µg/mL (18%) u 124 µg.sieġha/mL (19%), rispettivament. N-desmethyl apalutamide huwa kkaratterizzat minn profil ċatt għall-konċentrazzjoni mal-ħin fl-istat fiss bil-medja tal-proporzjon bejn l-aktar konċentrazzjoni għolja u dik l-aktar baxxa ta' 1.27. Il-medja (CV%) tal-AUC tal-proporzjon tal-metabolit/tas-sustanza oriġinali għal N-desmethyl apalutamide wara għoti ta' dożi ripetuti kienet madwar 1.3 (21%). Abbażi ta' esponiment sistemiku, qawwa relattiva, u propjetajiet farmakokinetiċi, N-desmethyl apalutamide x'aktarx li kkontribwixxa għall-attività klinika ta' apalutamide.

Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq, il-ħin medjan biex tinkiseb l-oġġla konċentrazzjoni fil-plażma (t_{max}) kien ta' sagħtejn (firxa: sieġha sa 5 sigħat). Il-medja tal-bijodisponibilità assoluta mill-ħalq hija madwar 100%, li tindika li apalutamide jiġi assorbit kompletament wara għoti mill-ħalq.

L-għoti ta' apalutamide lil individwi f'saħħithom fi stat ta' sawm u ma' ikla b'ammont kbir ta' xaħam ma wassal għall-ebda bidliet rilevanti b'mod kliniku fis- C_{max} u l-AUC. Il-medjan tal-ħin biex jintlaħaq it- t_{max} iddewwem b'madwar sagħtejn mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Apalutamide ma jiġix jonizzat f'kundizzjonijiet fiżjoloġiċi rilevanti ta' pH, għalhekk sustanzi li jnaqqsu l-aċtu (eż., inibitur tal-pompa tal-proton, antagonist tar-riċettur ta' H_2 , antaċidu) mhumieq mistennja li jaffettwaw is-solubilità u l-bijodisponibilità ta' apalutamide.

In vitro, apalutamide u l-metabolit tiegħu N-desmethyl huma sustrati għal P-gp. Minħabba li apalutamide huwa assorbit kompletament wara għoti mill-ħalq, P-gp ma jillimitax l-assorbiment ta' apalutamide u għalhekk, l-inibizzjoni jew l-induzzjoni ta' P-gp mhijiex mistennja li taffettwa l-bijodisponibilità ta' apalutamide.

Distribuzzjoni

Il-medja tal-volum apparenti ta' distibuzzjoni ta' apalutamide fl-istat fiss hija ta' madwar 276 L. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' apalutamide huwa akbar mill-volum tal-ilma totali tal-ġisem, li jindika distribuzzjoni ekstravaskulari estensiva.

Apalutamide u N-desmethyl apalutamide huma 96% u 95% marbuta mal-proteina tal-plażma, rispettivament, u jintrabtu l-aktar mal-albumina fis-serum mingħajr dipendenza fuq il-koncentrazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

Wara għoti ta' doża waħda ta' apalutamide 240 mg tikkettat b'¹⁴C mill-ħalq, apalutamide, il-metabolit attiv, N-desmethyl apalutamide, u metabolit mhux attiv carboxylic acid spjegaw il-parti l-kbira tar-radjuattività ¹⁴C fil-plażma, li tirrapreżenta 45%, 44%, u 3%, rispettivament, tat-total tal-AUC ta' ¹⁴C.

Il-metabolizmu huwa r-rotta prinċipali ta' eliminazzjoni ta' apalutamide. Huwa jiġi metabolizzat primarjament minn CYP2C8 u CYP3A4 biex jiffurma N-desmethyl apalutamide. Apalutamide u N-desmethyl apalutamide jiġu metabolizzati aktar biex jiffurmaw il-metabolit mhux attiv carboxylic acid permezz ta' carboxylesterase. Il-kontribuzzjoni ta' CYP2C8 u CYP3A4 fil-metabolizmu ta' apalutamide hija stmata li hija 58% u 13% wara doża waħda iżda fl-istat fiss il-livell ta' kontribuzzjoni huwa mistenni li jinbidel minhabba induzzjoni ta' CYP3A4 permezz ta' apalutamide wara doži ripetuti.

Eliminazzjoni

Apalutamide, l-aktar f'forma ta' metaboliti, jitneħħa primarjament mill-awrina. Wara għoti ta' darba mill-ħalq ta' apalutamide radjutikkettat, 89% tar-radjuattività giet irkuprata sa 70 jum wara d-doża: 65% giet irkuprata fl-awrina (1.2% tal-doża bħala apalutamide mhux mibdul u 2.7% bħala N-desmethyl apalutamide) u 24% giet rkuprat mill-ippurgar (1.5% tad-doża bħala apalutamide mhux mibdul u 2% bħala N-desmethyl apalutamide).

It-tneħħija li dehret wara għoti ta' apalutamide mill-ħalq (CL/F) hija 1.3 L/siegħa wara għoti ta' doża waħda u jiżdied għal 2.0 L/siegħa fl-istat fiss wara għoti ta' doża waħda kuljum. Il-medja tal-*half-life* effettiva għal apalutamide fil-pazjenti hija ta' madwar 3 ijiem fl-istat fiss.

Data in vitro tindika li apalutamide u l-metabolit tiegħu N-desmethyl mhumieks sustrati għal BCRP, OATP1B1 jew OATP1B3.

Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti ta' indeboliment tal-kliwi, indeboliment tal-fwied, l-età, ir-razza, u fatturi estrinġiċi oħra fuq il-farmakokinetika ta' apalutamide huma miġbura fil-qosor taħt.

Indeboliment tal-kliwi

Għadu ma sarx studju ta' apalutamide ddedikat għal indeboliment tal-kliwi. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni bl-użu ta' *data* minn studji kliniċi f'individwi b'kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (CRPC, castration-resistant prostate cancer) u individwi f'saħħithom, ma kienet osservata l-ebda differenza sinifikanti fl-esponiment sistemiku għal apalutamide f'individwi li kellhom indeboliment tal-kliwi minn ħafif sa moderat minn qabel (stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli [eGFR, estimated glomerular filtration rate] bejn 30 u 89 mL/min/1.73 m²; N=585) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliwi normali fil-linja bażi (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²; N=372). L-effett potenzjali ta' indeboliment sever tal-kliwi jew mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (eGFR ≤ 29 mL/min/1.73 m²) ma ġewx iddeterminati minhabba *data* mhux suffiċjenti.

Indeboliment tal-fwied

Studju ddedikat għal indeboliment tal-fwied qabbel l-esponiment sistemiku ta' apalutamide u N-desmethyl apalutamide f'individwi li fil-linja bażi kellhom indeboliment ħafif tal-fwied (N=8, Klassi A ta' Child-Pugh, punteġġ medju = 5.3) jew indeboliment moderat tal-fwied (N=8, Klassi B ta' Child-Pugh, punteġġ medju = 7.6) versus kontrolli f'saħħithom b'funzjoni normali tal-fwied (N=8). Wara doża waħda ta' 240 mg ta' apalutamide mill-ħalq, il-proporzjon ġeometriku medju (GMR, geometric mean ratio) għall-AUC u $s-C_{max}$ ta' apalutamide f'individwi b'indeboliment ħafif kien 95% u 102%, rispettivament, u l-GMR għall-AUC u $s-C_{max}$ ta' apalutamide f'individwi b'indeboliment moderat kien 113% u 104%, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom b'ħala kontroll. *Data* klinika u farmakokinetika għal apalutamide mhijiex disponibbli għall-pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh).

Etniċità u razza

Abbażi ta' analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, ma kien hemm l-ebda differenzi rilevati b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' apalutamide bejn Bojod (Kawkasi jew Ispaniċi jew Latino; N=761), Suwed (ta' dixxendenza Afrikana jew Amerikani Afrikani; N=71), Asjatiċi (mhux Ġappunizi; N=58) u Ġappunizi (N=58).

Età

Analizi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni urew li l-età (firxa: 18 sa 94 sena) m'għandhiex influwenza ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' apalutamide.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Apalutamide kien negattiv għal tossiċità fil-ġeni f'sensiela ta' testijiet *in vitro* u *in vivo* standard. Apalutamide ma kkawżax kancer fi studju ta' 6 xhur fil-ġurdien transġeniku (Tg.rasH2) raġel b'dożi sa 30 mg/kg kuljum, li huwa 1.2 u 0.5 drabi l-esponiment kliniku (AUC) għal apalutamide u N-desmethyl apalutamide rispettivament, bid-doża klinika rakkomandata ta' 240 mg/jum.

Fi studju li dam sentejn dwar il-karċinoġeniċità fil-firien Sprague-Dawley irġiel, apalutamide kien mogħti permess ta' tmigh bilfors mill-ħalq b'dożi ta' 5, 15 u 50 mg/kg/jum (0.2, 0.7, u 2.5 drabi tal-AUC f'pazjenti (l-esponiment fil-bniedem b'doża rakkomandata ta' 240 mg), rispettivament). Ġew innutati sejbiet neoplastiċi li jinkludu inċidenza miżjuda ta' adenoma testikulari taċ-ċellula Leydig u karċinoma b'dożi ikbar minn jew daqs 5 mg/kg/jum, adenokarċinoma mammarja u fibroadenoma b'15 mg/kg/jum jew 50 mg/kg/jum, u adenoma taċ-ċellula follikulari tat-tirojde b'50 mg/kg/jum. Dawn is-sejbiet kienu kkunsidrati speċifiċi għall-firien u għalhekk ta' relevanza limitata għall-bnedmin.

Il-fertilità fl-irġiel x'aktarx li tkun indebolita bit-trattament b'apalutamide abbażi ta' sejbiet minn studji dwar tossiċità minn dożi ripetuti li kienu konsistenti mal-attività farmakoloġika ta' apalutamide. Fi studji dwar tossiċità minn dożi ripetuti fil-firien u fil-klieb irġiel, ġew osservati, atrofiya, nuqqas shih ta' sperma/ipospermja, digenerazzjoni u/jew iperplasja jew ipertrofiya fis-sistema riproduttiva b'dożi li jaqblu ma' esponimenti bejn wiehied u iehor daqs l-esponimenti fil-bniedem fl-AUC.

Fi studju dwar fertilità fil-firien irġiel, ġie osservat tnaqqis fil-konċentrazzjoni u l-motilità tal-isperma, il-kopulazzjoni u r-rati ta' fertilità (meta akkoppjati ma' nisa mhux trattati) flimkien ma' tnaqqis fl-piż tal-glandoli sekondarji tas-sess u tal-epididymis wara 4 ġimgħat ta' għoti ta' dożi li jaqblu ma' esponimenti bejn wiehied u iehor daqs l-esponimenti fil-bniedem abbażi tal-AUC. Effetti fuq firien irġiel kienu reversibbli wara 8 ġimgħat mill-aħħar għoti ta' apalutamide.

Fi studju preliminari ta' żvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien, apalutamide ikkawża tossiċità fl-iżvilupp meta ngħata b'dożi ta' 25, 50 jew 100 mg/kg/jum mill-ħalq matul il-perjodu ta' organoġenesi (jiem 6-20 tat-tqala). Dawn id-dożi wasslu għal esponimenti sistemiċi ta' madwar 2, 4 u 6 drabi aktar, rispettivament, abbażi tal-AUC, mill-esponiment fil-bnedmin bid-doża ta' 240 mg/jum. Is-sejbiet

kien u jinkludu nisa li ma kinux tqal bid-doża ta' 100 mg/kg/jum u giet ikkawżata mewt tal-embriju u tal-fetu (assorbimenti mill-ġdid) bid-doża ta' ≥ 50 mg/kg/jum, tnaqqis fid-distanza anogenitali tal-fetu u glandola pitwitarja sfurmata (f' għamla aktar tonda) bid-doża ta' ≥ 25 mg/kg/jum. Ġew ukoll innutati varjazzjonijiet skeletriċi (falangi mhux ossifikati, kustilja(i) torakolumbari qasira(qosra) u iżjed min-numru tas-soltu u/jew anormalitajiet tal-hyoid) bid-doża ≥ 25 mg/kg/jum, mingħajr ma wasslu għal effett fuq il-piż medju tal-fetu.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Colloidal anhydrous silica
Croscarmellose sodium
Hypromellose acetate succinate
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Microcrystalline cellulose (silikifikat)

Kisja b'rita

Iron oxide iswed (E172)
Iron oxide isfar (E172)
Macrogol
Polyvinyl alcohol (parzjalment idrolizzat)
Talc
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun abjad opak tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, high-density polyethylene) b'għatu tal-polypropylene (PP) li ma jistax jinfetaħ mit-tfal. Kull flixxun fih 120 pillola miksija b'rita u total ta' 6 g ta' desikkant ta' ġell tas-silika.

Folja tal-fojl tal-PVC-PCTFE b'fojl tal-aluminju biex minnu timbotta l-pillola issigillat ġewwa pakkett portafoll reżistenti għat-tfal.

- Kull kartuna ta' 28 jum fiha 12-il pillola miksija b'rita f'4 pakketti portafolli tal-kartun ta' 28 pillola miksija b'rita kull wieħed.
- Kull kartuna ta' 30 jum fiha 120 pillola miksija b'rita f'5 pakketti portafolli tal-kartun ta' 24 pillola miksija b'rita kull wieħed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Jannar 2019
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Settembru 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 240 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 240 mg ta' apalutamide.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli griži jagħtu fil-blu għal griži, f'għamla ovali, miksija b'rita (twal 21 mm x wiesa' 10 mm), imnaqqsa b'"E240" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Erleada huwa indikat:

- f'irġiel adulti għat-trattament ta' kanċer tal-prostata mhux metastatiku reżistenti għall-kastrazzjoni (nmCRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer) li jkunu f'riskju kbir li jiżviluppaw marda metastatika (ara sezzjoni 5.1).
- f'irġiel adulti għat-trattament ta' kanċer tal-prostata metastatiku sensitiv għall-ormoni (mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer) flimkien ma' terapija ta' deprivazzjoni tal-androgeni (ADT, androgen deprivation therapy) (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'apalutamide għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tobba speċjalisti b'esperjenza fit-trattament mediku tal-kanċer tal-prostata.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata hija 240 mg (pillola waħda ta' 240 mg) bħala doża waħda kuljum mill-ħalq.

Kastrazzjoni medika bl-analogu tal-ormon li jerhi gonadotropin (GnRHa, gonadotropin releasing hormone analogue) għandha titkompla waqt it-trattament f'pazjenti li ma jkunux kastrati b'operazzjoni.

Jekk tinqabeż doża, hija għandha ttittiehed kemm jista' jkun malajr fl-istess ġurnata u jerga' lura għall-iskeda normali l-jum ta' wara. M'għandhomx jittiehdu pilloli żejda biex ipattu għad-doża maqbuża.

Jekk pazjent ikollu tossiċità $\geq$ Grad 3 jew reazzjoni avversa mhux tollerabbli, għandu jitwaqqaf l-għoti ta' doži minflok twaqqaf it-trattament għalkollox sakemm is-sintomi jitjiebu għal $\leq$ Grad 1 jew għall-grad originali, imbagħad għandu jitkompla bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa (180 mg jew 120 mg), jekk ikun iġġustifikat. Għall-aktar reazzjonijiet avversi komuni, (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliwi.

Hija mehtieġa l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi minhabba li apalutamide ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Jekk jinbeda t-trattament, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għar-reazzjonijiet avversi elenkati fis-sezzjoni 4.8 u naqqas id-doża skont is-sezzjoni 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata.

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied fil-linja bażi (Klassi A u Klassi B ta' Child-Pugh, rispettivament).

Erleada mhux irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied minhabba li ma hemmx *data* f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti u apalutamide jitneħħa primarjament mill-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma hemm l-ebda użu rilevanti ta' apalutamide fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-pillola għandha tinbela' shiha biex jiġi assigurat li d-doża intenzjonata kollha tkun ittiehdet.

Il-pillola m'għandhiex titgħaffeg jew tinqasam. Il-pillola tista' tittiehed mal-ikel jew minghajru.

It-tehid ta' Erleada ma' xarba mhux effervexxenti jew ikel artab

Għal pazjenti li ma jisthux jibilgħu il-pillola shiha, Erleada tista' tixxerred f'ilma mhux effervexxenti u mbagħad titħawwad ma' wiehed mix-xorb mhux effervexxenti jew ikel artab li ġejjin: meraq tal-laring, te aħdar, purè tat-tuffieħ, jogurt li jista' jinxtorob jew ilma addizzjonali kif ġej:

1. Poġġi il-pillola shiha ta' Erleada 240 mg f'tazza. Tgħaffiġx jew taqsamx il-pillola.
2. Żid madwar 10 mL (2 kuċċarini) ta' ilma mhux effervexxenti biex tiżgura li l-pillola qiegħda kompletament fl-ilma.
3. Stenna 2 minuti sakemm il-pillola tinkiser u tinfirex, imbagħad hawwad it-taħlita.
4. Żid f'30 mL (6 kuċċarini jew 2 imgharef) ta' wiehed mix-xorb mhux effervexxenti jew ikel artab li ġejjin: meraq tal-laring, te aħdar, purè tat-tuffieħ, jogurt li jista' jinxtorob jew ilma addizzjonali u hawwad it-taħlita.
5. Ibla' t-taħlita immedjatement.
6. Lahlah it-tazza b'ilma biżżejjed biex tiżgura li d-doża kollha tkun ittiehdet u ixrobha immedjatement.
7. Iżżomx il-prodott mediċinali/taħlita tal-ikel għal użu iktar tard.

Għoti b'tubu li jitma' nażogastriku

Erleada 240 mg pillola tista' tingħata wkoll minn go tubu li jitma' nażogastriku (tubu NG) 8 French jew ikbar kif ġej:

1. Poġġi il-pillola shiha ta' Erleada ta' 240 mg fil-kompartiment tas-siringa (uża tal-inqas siringa ta' 20 mL) u iġbed 10 mL ta' ilma mhux effervexxenti fis-siringa.

2. Stenna 10 minuti u mbagħad ħawwad bis-saħħa biex ixxerred il-kontenut kompletament.
3. Aġti immedjatament minn ġo tubu li jitlem' NG.
4. Erga' imla s-siringa b'ilma mhux effervexxenti u aġti. Irrepeti sakemm ma jkunx baqa' residwu tal-pillola fis-siringa jew tubu li jitlem'.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Aċċessjoni

Erleada mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti bi storja ta' aċċessjonijiet jew fatturi oħra li jippreddisponu għal dan, li jinkludu iżda mhumiex limitati, għal ħsara li tiġa' teżisti fil-moħħ, puplesija riċenti (fi żmien sena) tumuri primarji fil-moħħ jew metastasi fil-moħħ. Jekk tiżviluppa aċċessjoni waqt it-trattament b'Erleada, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Ir-riskju ta' aċċessjoni jista' jiżdied f'pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali oħra li jibaxxu l-punt ta' bidu ta' aċċessjoni.

F'żewġ studji arbitrarji (SPARTAN u TITAN), aċċessjoni seħħet f'0.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu apalutamide u f'0.2% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Dawn l-istudji eskcludew pazjenti bi storja ta' aċċessjoni jew fatturi li jippreddisponu għal aċċessjoni.

Ma hemm l-ebda esperjenza klinika fl-ġotti mill-ġdid ta' Erleada lill-pazjenti li tagħthom aċċessjoni.

Waqgħat u ksur

Waqgħat u ksur seħħew f'pazjenti li kienu qed jirċievu apalutamide (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal riskju ta' ksur u waqgħat qabel tibda Erleada u għandhom ikomplu jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati skont il-linji gwida ta' trattament stabbiliti u għandu jitqies l-użu ta' sustanzi mmirati għall-ġadam.

Mard iskemiku tal-qalb u disturbi ċerebrovaskulari iskemiċi

Mard iskemiku tal-qalb u disturbi ċerebrovaskulari iskemiċi, inkluż avvenimenti li jwasslu għall-mewt, seħħew f'pazjenti ttrattati b'apalutamide (ara sezzjoni 4.8). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom fatturi ta' riskju tal-qalb/mard ċerebrovaskulari iskemiku. Pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' mard iskemiku tal-qalb u disturbi ċerebrovaskulari iskemiċi. L-immaniġġjar tal-fatturi kardjovaskulari ta' riskju, bħal pressjoni għolja, dijabete, jew dislipidemija għandu jsir bl-aħjar mod possibbli skont l-istandard tal-kura.

L-użu fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali oħra

Apalutamide huwa induttur qawwi ta' enzimi u jista' jwassal għal telf ta' effikaċja ta' ħafna prodotti mediċinali użati b'mod komuni (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk għandha ssir reviżjoni ta' prodotti mediċinali użati flimkien miegħu meta jinbeda t-trattament b'apalutamide. L-użu ta' apalutamide flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sustrati sensittivi għal ħafna enzimi li jimmetabolizzaw jew trasportaturi (ara sezzjoni 4.5) għandhom jiġu evitati b'mod ġenerali jekk l-effett terapewtiku tagħhom huwa ta' importanza kbira għall-pazjent, u jekk ma jistgħux isiru aġġustamenti b'mod faċli fid-doża abbażi ta' monitoraġġ tal-effikaċja jew tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma.

L-ġotti flimkien ta' apalutamide ma' warfarin u antikoagulanti jixbhu lil coumarin għandu jiġi evitat. Jekk Erleada jingħata flimkien ma' antikoagulant metabolizzat minn CYP2C9 (bħal ma huwa warfarin

jew acenocoumarol), għandu jsir monitoraġġ addizzjonali tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR, International Normalised Ratio) (ara sezzjoni 4.5).

Mard kardjovaskulari riċenti

Pazjenti b'mard kardjovaskulari sinifikanti b'mod kliniku fl-aħħar 6 xhur inklużi angina severa/mhux stabbli, infart mijokardijaku, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb bis-sintomi, avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji jew fil-vini (eż., emboliżmu fil-pulmuni, inċident ċerebrovaskulari inklużi attakki iskemiċi temporanji), jew aritmiji tal-ventrikulu sinifikanti b'mod kliniku ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Għalhekk, is-sigurtà ta' apalutamide f'dawn il-pazjenti ma gietx stabbilita. Jekk jiġi ordnat Erleada, il-pazjenti b'mard kardjovaskulari sinifikanti b'mod kliniku għandhom jiġu mmonitorjati għal fatturi ta' riskju bħal iperkolesterolemija, ipertrigliceridemija, jew disturbi kardjometaboliċi oħra (ara sezzjoni 4.8). Jekk ikun xieraq, il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati għal dawn il-kondizzjonijiet skont il-linji gwida stabbiliti ta' trattament, wara li tibda Erleada.

Terapija ta' deprivazzjoni tal-androġen tista' ttawwal l-intervall QT

F'pazjenti bi storja jew fatturi ta' riskju għal intervall tal-QT mtawwal u f'pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali konkomitanti li jistgħu jtaqlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5), it-tobba għandhom jevalwaw il-proporzjon ta' benefiċċju u riskju inkluża l-possibbiltà ta' Torsade de pointes qabel jibdew Erleada.

Reazzjonijiet Avversi Severi tal-Ġilda (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions)

Wara t-tqeghid fis-suq ġew osservati rapporti ta' SCARs li jinkludu reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) u sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika tal-epidermide (SJS/TEN, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis), li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew fatali, li kienu assoċjati ma' trattament b'Erleada (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati rigward sinjali u sintomi li jissuġġerixxu DRESS jew SJS/TEN. Jekk dawn is-sintomi jiġu osservati, Erleada għandha tiġi rtirata immedjatement u l-pazjenti għandhom ifittxu konsultazzjoni medika immedjata.

Erleada m'għandiex terġa tinbeda f'pazjenti li esperjenzaw DRESS jew SJS/TEN waqt li kienu qed jieħdu Erleada f'kwalunkwe ħin u trattament alternattiv għandu jiġi kkunsidrat.

Marda tal-Pulmun tal-Interstizju (ILD, Interstitial Lung Disease)

Każijiet ta' ILD ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'apalutamide, li jinkludu każijiet fatali. F'każ ta' sintomi pulmonari li jibdew f'daqqa u/jew li jmorru għall-agħar mingħajr ebda spjegazzjoni, it-trattament b'apalutamide għandu jitwaqqaf temporanjament sakemm issir iktar investigazzjoni ta' dawn is-sintomi. Jekk jiġi dijanjostikat ILD, apalutamide għandu jitwaqqaf għalkollox u jinbeda trattament xieraq kif ikun hemm b'żonn (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 240 mg (pillola 1), jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

L-eliminazzjoni ta' apalutamide u l-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu, N-desmethyl apalutamide, huma medjati minn CYP2C8 u CYP3A4 bi grad jixxiebah fl-istat fiss. Ma huma mistennija l-ebda bidliet ta' sinifikat kliniku fl-esponiment totali tagħhom minn interazzjoni tal-mediċina ma' inibituri jew indutturi ta' CYP2C8 jew CYP3A4. Apalutamide huwa induttur ta' enzimi u trasportaturi u jista' jwassal għal żieda fl-eliminazzjoni ta' ħafna prodotti mediċinali użati b'mod komuni.

Possibbiltà li prodotti mediċinali ohra jaffettwaw l-esponiment għal apalutamide

Prodotti mediċinali li jinibixxu CYP2C8

CYP2C8 għandu rwol fl-eliminazzjoni ta' apalutamide u fil-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu. Fi studju dwar interazzjon bejn mediċina u ohra, is- C_{max} ta' apalutamide naqas b'21% filwaqt li l-AUC żdied bi 68% wara l-ghoti flimkien ta' doża waħda ta' apalutamide 240 mg ma' gemfibrozil (inibitur qawwi ta' CYP2C8). Għall-partijiet attivi (total ta' apalutamide flimkien mal-qawwa agġustata tal-metabolit attiv), is- C_{max} naqas b'21% filwaqt li l-AUC żdied b'45%. Ma huwa meħtieġ l-ebda agġustament fid-doża tal-bidu meta Erleada jingħata flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP2C8 (eż., gemfibrozil, clopidogrel) madankollu, għandu jitqies tnaqqis fid-doża ta' Erleada abbażi ta' tollerabilità (ara sezzjoni 4.2). Inibituri ħfief jew moderati ta' CYP2C8 mhumiex mistennija li jaffettwaw l-esponiment għal apalutamide.

Prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A4

CYP3A4 għandu rwol fl-eliminazzjoni ta' apalutamide u fil-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu. Fi studju dwar interazzjon bejn mediċina u ohra, is- C_{max} ta' apalutamide naqas bi 22% filwaqt li l-AUC kien jixxiebah wara l-ghoti flimkien ta' Erleada bħala doża waħda ta' 240 mg ma' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A4). Għall-partijiet attivi (total ta' apalutamide flimkien mal-qawwa agġustata tal-metabolit attiv), is- C_{max} naqas bi 22% filwaqt li l-AUC reġa' kien jixxiebah. Ma huwa meħtieġ l-ebda agġustament fid-doża tal-bidu meta Erleada jingħata flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole, ritonavir, clarithromycin) madankollu, għandu jitqies tnaqqis fid-doża ta' Erleada abbażi tat-tollerabilità (ara sezzjoni 4.2). Inibituri ħfief jew moderati ta' CYP3A4 mhumiex mistennija li jaffettwaw l-esponiment għal apalutamide.

Prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A4 jew CYP2C8

L-effetti ta' indutturi ta' CYP3A4 jew CYP2C8 fuq il-farmakokinetika ta' apalutamide ma ġewx evalwati *in vivo*. Abbażi tar-riżultati tal-istudju ta' interazzjoni bejn mediċina u ohra b'inibitur qawwi ta' CYP3A4 jew inibitur qawwi ta' CYP2C8, indutturi ta' CYP3A4 jew CYP2C8 mhumiex mistennija li jkollhom effetti rilevanti b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' apalutamide u l-partijiet attivi għalhekk ma huwa meħtieġ l-ebda agġustament fid-doża meta Erleada jingħata flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 jew CYP2C8.

Il-possibbiltà li apalutamide jaffettwa esponimenti għal prodotti mediċinali ohra

Apalutamide huwa induttur qawwi tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' ħafna enzimi u trasportaturi; għalhekk, hija mistennija interazzjoni ma' ħafna prodotti mediċinali komuni li huma sustrati tal-enzimi jew tat-trasportaturi. It-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma jista' jkun sostanzjali, u jista' jwassal biex jintilef jew jitnaqqas l-effett kliniku. Hemm ukoll riskju ta' żieda fil-formazzjoni ta' metaboliti attivi.

Enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina

Studji *in vitro* urew li apalutamide u N-desmethyl apalutamide huma indutturi moderati sa qawwi ta' CYP3A4 u CYP2B6, huma inibituri moderati ta' CYP2B6 u CYP2C8, u inibituri dgħajfa ta' CYP2C9, CYP2C19, u CYP3A4. Apalutamide u N-desmethyl apalutamide ma jaffettwawx CYP1A2 u CYP2D6 f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod terapewtiku. L-effett ta' apalutamide fuq is-sustrati CYP2B6 ma

ġiex evalwat *in vivo* u l-effett nett mhuwiex magħruf bħalissa. Meta sustrati ta' CYP2B6 (eż., efavirenz) jingħataw flimkien ma' Erleada, għandu jsir monitoraġġ għal reazzjoni avversa u evalwazzjoni għal telf ta' effikaċja tas-sustrat u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża tas-sustrat biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Fil-bniedem, apalutamide huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u CYP2C19, u induttur dgħajfef ta' CYP2C9. Fi studju dwar interazzjoni bejn mediċina u oħra bl-użu tal-approċ 'cocktail', l-għoti flimkien ta' apalutamide ma' doži waħdiet ta' sustrati sensittivi għal CYP wassal għal tnaqqis ta' 92% fl-AUC ta' midazolam (sustrat ta' CYP3A4), tnaqqis ta' 85% fl-AUC ta' omeprazole (sustrat ta' CYP2C19), u tnaqqis ta' 46% fl-AUC tal-warfarin S (sustrat ta' CYP2C9). Apalutamide ma kkawżax tibdil ta' sinifikat kliniku fl-esponiment għas-sustrat ta' CYP2C8. L-użu ta' Erleada flimkien ma' prodotti mediċinali li huma metabolizzati primarjament minn CYP3A4 (eż., darunavir, felodipine, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (eż., diazepam, omeprazole), jew CYP2C9 (eż., warfarin, phenytoin) jista' jwassal għal esponiment aktar baxx għal dawn il-prodotti mediċinali. Fejn ikun possibbli hija rrakkomandata sostituzzjoni ta' dawn il-prodotti mediċinali jew għandha ssir evalwazzjoni għat-telf ta' effikaċja jekk il-prodott mediċinali jtkompla. Jekk jingħata ma' warfarin, għandu jiġi mmonitorjat l-INR matul it-trattament b'Erleada.

Induzzjoni ta' CYP3A4 b'apalutamide tissuggerixxi li tista' ssir ukoll induzzjoni ta' UDP-glucuronosyl transferase (UGT) permezz ta' attivazzjoni tar-riċettur nukleari pregnane X (PXR, nuclear pregnane X receptor). L-għoti ta' Erleada flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sustrati ta' UGT (eż., levothyroxine, valproic acid) jista' jwassal għal esponiment inqas għal dawn il-prodotti mediċinali. Meta sustrati ta' UGT jingħataw flimkien ma' Erleada, għandha ssir evalwazzjoni għal telf ta' effikaċja tas-sustrat u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Trasportaturi tal-mediċini

Apalutamide intwera li huwa induttur dgħajfef tal-glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein), tal-proteina ta' rezistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein), u tal-polypeptide 1B1 li jittrasporta anjoni organiċi (OATP1B1, organic anion transporting polypeptide 1B1) b'mod kliniku. Studju ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra bl-użu tal-approċ 'cocktail', wera li l-għoti ta' apalutamide flimkien ma' doži waħdiet ta' sustrati ta' trasportaturi sensittivi wassal għal tnaqqis ta' 30% fl-AUC ta' fexofenadine (sustrat ta' P-gp) u tnaqqis ta' 41% fl-AUC ta' rosuvastatin (sustrat ta' BCRP/OATP1B1) iżda ma kellu l-ebda impatt fuq $is-C_{max}$. L-użu ta' Erleada flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sustrati ta' of P-gp (eż., colchicine, dabigatran etexilate, digoxin), BCRP jew OATP1B1 (eż., lapatinib, methotrexate, rosuvastatin, repaglinide) jista' jwassal għal esponiment aktar baxx għal dawn il-prodotti mediċinali. Meta sustrati ta' P-gp, BCRP jew OATP1B1 jingħataw flimkien ma' Erleada, għandha ssir evalwazzjoni għal telf ta' effikaċja tas-sustrat u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Abbażi ta' *data in vitro*, inibizzjoni tat-trasportatur 2 tal-katjoni organiċi (OCT2, organic cation transporter 2), tat-trasportatur 3 tal-anjoni organiċi (OAT3, organic anion transporter 3) u tat-tfiġh 'il barra ta' ħafna mediċini u tossini (MATE, multidrug and toxin extrusions) b'apalutamide u l-metabolit tiegħu N-desmethyl ma jistgħux jiġu esklużi. Ma giet osservata l-ebda inibizzjoni tat-trasportatur 1 tal-anjoni organiċi (OAT1, organic anion transporter 1).

Analogu ta' GnRH

F'individwi b'mHSPC li kienu qed jirċievu leuprolide acetate (analogu ta' GnRH), l-għoti flimkien ma' apalutamide deher li ma' kellu l-ebda effett fuq l-esponiment ta' leuprolide fl-istat fiss.

Prodotti mediċinali li jtaqlu l-intervall QT

Minhabba li t-trattament ta' deprivazzjoni tal-androġeen jista' jtaqlu l-intervall QT, l-użu ta' Erleada flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall QT jew ma' prodotti mediċinali li jistgħu jinduċu Torsade de pointes bħal prodotti mediċinali antiarritmiċi tal-klassi IA (eż., quinidine,

disopyramide) jew tal-klassi III (eż., amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadone, moxifloxacin, antipsikotiċi, (eż. haloperidol), eċċ. għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Mhux magħruf jekk apalutamide jew il-metaboliti tiegħu humiex preżenti fis-semen. Erleada jista' jagħmel ħsara lill-fetu li jkun qed jiżviluppa. Għall-pazjenti li jkun qed ikollhom x'jaqsmu sesswalment ma' siehba mara li jkun jista' jkollha t-tfal, għandha tintuża kondom flimkien ma' metodu ieħor effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Erleada.

Tqala

Erleada huwa kontraindikata fin-nisa li huma jew li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjoni 4.3). Abbażi ta' studju dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, Erleada jista' jikkawża ħsara lill-fetu u telf tat-tqala meta jingħata lil nisa tqal. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli mill-użu ta' Erleada f'nisa tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk apalutamide/il-metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ma jistax jiġi eskluż risku għat-tarbija li qed titredda'. Erleada m'għandux jintuża matul it-treddigh.

Fertilità

Abbażi ta' studji fl-annimali, Erleada jista' jnaqqas il-fertilità fl-irġiel li jkunu f'età fejn jista' jkollhom it-tfal (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Erleada m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, ġew irrappurtati aċċessjonijiet f'pazjenti li kienu qed jieħdu Erleada. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati b'dan ir-riskju fir-rigward ta' sewqan jew thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma għeja (26%), raxx fil-ġilda (26% ta' kwalunkwe grad u 6% ta' Grad 3 jew 4), pressjoni għolja (22%), fawra (18%), artralġja (17%), dijarea (16%), waqgħa (13%), u tnaqqis fil-piż (13%), Reazzjonijiet avversi importanti oħra jinkludu ksur (11%), tnaqqis fl-aptit (11%) u ipotirojdiżmu (8%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi osservati waqt studji kliniċi u/jew fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati taht skont il-kategorija ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-akter serji mnizżla l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjoni avversa u frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	komuni: newtropenja mhux magħruf: agranuloċitożi
Disturbi fis-sistema endokrinarja	komuni: ipotirojdiżmu ^a
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	komuni ħafna: tnaqqis fl-aptit komuni: iperkolesterolemija, ipertrigliceridemija
Disturbi fis-sistema nervuża	komuni: disgewżja, disturbi ċerebrovaskulari iskemiċi ^b mhux komuni: aċċessjoni ^c (ara sezzjoni 4.4), sindrome ta' saqajn bla mistrieħ
Disturbi fil-qalb	komuni: mard iskemiku tal-qalb ^d mhux magħruf: l-intervall QT mtawwal (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
Disturbi vaskulari	komuni ħafna: fawra, pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	mhux magħruf: marda tal-pulmun tal-interstizju ^e
Disturbi gastrointestinali	komuni ħafna: dijarea
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	komuni ħafna: raxx fil-ġilda ^f komuni: prurite, alopeċja mhux magħruf: reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ^e , sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika tal-epidermide (SJS/TEN, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) ^e , eruzzjoni likenojde
Disturbi muskuloskeletalriċi u tat-tessuti konnettivi	komuni ħafna: ksur ^g , artralġja komuni: spażmu fil-muskolu
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	komuni ħafna: gheja
Investigazzjonijiet	komuni ħafna: tnaqqis fil-piż
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	komuni ħafna: waqgħa

^a Jinkludi ipotirojdiżmu, żieda fl-ormon li jstimula t-tirojda fid-demem, tnaqqis fit-thyroxine, tirojdate awtoimmuni, tnaqqis fit-thyroxine ħieles, tnaqqis fit-tri-iodothyronine

^b Jinkludi attakk iskemiku temporanju, inċident ċerebrovaskulari, disturb ċerebrovaskulari, puplesija iskemika, aterosklerozi fil-karotid, stenozi fl-arterja karotid, emiparesi, infart tal-lakuna, puplesija tal-lakuna, infart ċerebrali trombotiku, enċefalopatija vaskulari, infart ċerebellari, infart ċerebrali, u iskemija ċerebrali

^c Tinkludi gdim tal-ilsien

^d Jinkludi angina pectoris, angina mhux stabbli, infart mijokardijaku, infart mijokardijaku akut, okklużjoni ta' arterja koronarja, stenozi ta' arterja koronarja, sindrom koronarju akut, aterosklerozi f'arterja koronarja, riżultat mhux normali ta' test ta' stress kardijaku, żieda fit-troponin, iskemija tal-mijokardju

^e Ara sezzjoni 4.4

^f Ara "Raxx fil-ġilda" taħt "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula"

^g Jinkludi ksur tal-kustilji, ksur ta' vertebri lumbari, ksur minn pressa fuq is-sinsla, ksur tas-sinsla, ksur fis-sieq, ksur fil-ġenbejn, ksur fl-omeru, ksur tal-vertebri toraċiċi, ksur fid-dirghajn, sakrum miksur, ksur tal-id, ksur fl-għadma pubika, ksur fl-aċetabulu, ksur fl-għaksa, ksur minhabba pressa, ksur fil-kartilg kostali, ksur fl-għadam tal-wiċċ, ksur fir-riġel, ksur osteoporotiku, ksur fil-polz, ksur minn avulżjoni, ksur fil-fibula, koksiks miksur, ksur fil-pelviċi, ksur fir-radju, ksur fl-isternum, ksur minhabba pressjoni, ksur minn trawma, ksur tal-vertebri taċ-ċerviċi (għonq), ksur fl-għonq tal-femur, ksur fit-tibja. Ara taħt.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Raxx fil-ġilda

Raxx fil-ġilda assoċjat ma' apalutamide kien deskritt bl-aktar mod komuni bħala makulari jew makulopapulari. Ir-raxx fil-ġilda kien jinkludi raxx, raxx makulopapulari, raxx mifruż, urtikarja, raxx bil-ħakk, raxx makulari, konguntivite, eritema multiforme, raxx papulari, ġilda taqa' qxur qxur, raxx fil-ġenitali, raxx eritematuż, stomatite, reazzjoni fil-ġilda minħabba l-mediċina, ulċerazzjoni fil-ħalq, raxx bl-imsejmer, nuffata, ponta, pemfigojd, tagħwir fil-ġilda, dermatite u raxx vesikulari. Reazzjonijiet avversi ta' raxx fil-ġilda ġew irrappurtati f'26% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide. Raxx ta' Grad 3 fil-ġilda (ddefinit bħala wieħed li jiksi > 30% tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem [BSA, body surface area]) ġie rrapportat bi trattament b'apalutamide f'6% tal-pazjenti.

Il-medjan tal-jiem għall-bidu tar-raxx fil-ġilda kien ta' 83 jum. Tmienja u sebgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom fejqan tar-raxx b'medjan ta' 78 jum għall-fejqan. Prodotti mediċinali li ntużaw kienu jinkludu kortikosteroidi topikali, antiistamini mill-ħalq u 19% tal-pazjenti rċievew kortikosteroidi sistemici. Fost il-pazjenti b'raxx fil-ġilda, interruzzjoni tad-doża saret fi 28% u tnaqqis fid-doża sar fi 14% (ara sezzjoni 4.2). Raxx fil-ġilda seħħ mill-ġdid f'59% tal-pazjenti li kellhom waqfien temporanju tad-doża. Raxx fil-ġilda wassal għal twaqqif tat-trattament b'apalutamide f'7% tal-pazjenti li kellhom raxx fil-ġilda.

Waqgħat u ksur

FI-Istudju ARN-509-003, ġie rrapportat ksur fi 11.7% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide u 6.5% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Nofs il-pazjenti sofrew waqgħa fis-7 ijiem ta' qabel l-avveniment ta' ksur fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Waqgħat ġew irrappurtati fi 15.6% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide versus 9.0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo (ara sezzjoni 4.4).

Mard iskemiku tal-qalb u disturbi ċerebrovaskulari iskemiċi

Fi studju arbitrarju (SPARTAN) ta' pazjenti b'nmCRPC, mard iskemiku tal-qalb seħħ f'4% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide u 3% tal-pazjenti trattati bi placebo. Fi studju arbitrarju (TITAN) f'pazjenti b'mHSPC, mard iskemiku tal-qalb seħħ f'4% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide u 2% tal-pazjenti trattati bi placebo. FI-istudji SPARTAN u TITAN, 6 pazjenti (0.5%) trattati b'apalutamide u 2 pazjenti (0.2%) trattati bi placebo mietu b'mard iskemiku tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).

FI-istudju SPARTAN, b'esponiment medjan ta' 32.9 xhur għal apalutamide u 11.5 xhur għall-placebo, distubi iskemiċi ċerebrovaskulari seħħew f'4% tal-pazjenti trattati b'apalutamide u 1% tal-pazjenti trattati bi placebo (ara fuq). FI-istudju TITAN, disturbi ċerebrovaskulari iskemiċi seħħew fi proporzjon simili fil-pazjenti fil-gruppi ta' apalutamide (1.5%) u tal-placebo (1.5%). FI-istudji SPARTAN u TITAN, 2 pazjenti (0.2%) trattati b'apalutamide mietu u l-ebda pazjent trattat bil-placebo ma miet b'disturb ċerebrovaskulari iskemiku (ara sezzjoni 4.4).

Ipotirojdiżmu

Ipotirojdiżmu ġie rrapportat fi 8% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide u 2% tal-pazjenti ttrattati bi placebo abbażi ta' stimuli tal-ormon li jstimula t-tirojde (TSH, thyroid-stimulating hormone) kull 4 xhur. Ma kien hemm l-ebda avvenimenti ta' grad 3 jew grad 4. Ipotirojdiżmu seħħ fi 30% tal-pazjenti li kienu diġà qed jirċievu terapija ta' sostituzzjoni għat-tirojde fil-fergħa ta' apalutamide u fi 3% tal-pazjenti fil-fergħa tal-placebo. F'pazjenti li ma kinux qed jirċievu terapija ta' sostituzzjoni tat-tirojde, ipotirojdiżmu seħħ f'7% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide u fi 2% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Għandha tinbeda terapija ta' sostituzzjoni tat-tirojde jew id-doża tat-terapija għandha tiġi aġġustata, meta jkun indikat b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.5).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva b'apalutamide. F'każ ta' doża eċċessiva, Erleada għandu jitwaqqaf u għandhom jittiehdu miżuri ġenerali ta' sostenn sakemm it-tossiċità klinika tonqos jew tgħaddi kompletament. Reazzjonijiet avversi f'każ ta' doża eċċessiva għadhom ma ġewx osservati s'issa, huwa mistenni li reazzjonijiet bħal dawn jkunu jixbhu r-reazzjonijiet avversi elenkati fis-sezzjoni 4.8.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija endokrinarja, antiandroġeni, Kodiċi ATC: L02BB05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Apalutamide jingħata mill-ħalq u huwa inibitur selettiv tar-Riċettur tal-Androġen (AR, Androgen Receptor) li jintrabat direttament mad-dominju li jorbot miegħu il-ligand ta' AR. Apalutamide jevita t-traslok ta' AR, jinibixxi l-irbit tad-DNA, jinibixxi transkrizzjoni medjata minn AR, u m'għandux attività agonista għar-riċettur tal-androġen. It-trattament b'apalutamide inaqqas il-proliferazzjoni u jżid l-apoptożi taċ-ċelluli tat-tumur li jwassal għal attività qawwija kontra t-tumur. Metabolit prinċipali, N-desmethyl apalutamide, wera terz tal-attività ta' apalutamide *in vitro*.

Tnaqqis tal-Antiġen Speċifiku tal-Prostata (PSA, Prostate Specific Antigen)

Apalutamide 240 mg kuljum flimkien ma' ADT f'pazjenti b'mHSPC (fl-istudju TITAN) naqqas PSA għal livelli li ma jistgħux jiġu osservati (<0.2 ng/mL) fi kwalunkwe żmien f'68% tal-pazjenti meta mqabbel ma' 32% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu ADT waħdu. Iż-żmien medjan għal PSA li ma setax jiġi osservat għal pazjenti li kienu qed jirċievu apalutamide flimkien ma' ADT kien ta' 1.9 xhur. Apalutamide flimkien ma' ADT wassal għal tnaqqis fil-PSA ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi fi kwalunkwe żmien f'90% tal-pazjenti meta mqabbla ma' 55% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu ADT waħdu.

Apalutamide 240 mg kuljum flimkien ma' ADT f'pazjenti b'nmCRPC (fl-istudju SPARTAN) naqqas PSA għal livelli li ma jistgħux jiġu osservati (<0.2 ng/mL) fi kwalunkwe żmien f'38% tal-pazjenti meta mqabbla ma' ebda pazjent (0%) li kienu qed jieħdu ADT waħdu. Iż-żmien medjan għal PSA li ma setax jiġi osservat għal pazjenti li kienu qed jirċievu apalutamide flimkien ma' ADT kien ta' 2.8 xhur. Apalutamide flimkien ma' ADT wassal għal tnaqqis fil-PSA ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi fi kwalunkwe żmien f'90% tal-pazjenti meta mqabbla ma' 2.2% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu ADT waħdu.

Elettrofizijoloġija kardijaka

L-effett ta' apalutamide 240 mg darba kuljum fuq l-intervall QTc ġie stmat fi studju dedikat ta' QT, mhux ikkontrollat, b'ħafna ċentri, b'fergħa waħda, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'45 pazjent b'CRPC. Fl-istat fiss, il-medja tal-bidla massima tal-QTcF mil-linja bażi kienet 12.4 ms (CI tan-naħa ta' fuq ta' 90% b'żewġ naħat: 16.0 ms). Analizi tal-esponiment ta' QT issuggeriet zieda fil-QTcF li tiddependi mill-konċentrazzjoni għal apalutamide u l-metabolit attiv tiegħu.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' apalutamide ġew stabbiliti f'żewġ studji arbitrarji ta' Fazi 3, ikkontrollati bi placebo, Studju ARN-509-003 (nmCRPC) u 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN: Kanċer tal-Prostata Metastatiku sensitiv għall-Ormoni (mHSPC, Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer)

TITAN kien studju kliniku, arbitrarju, ikkontrollat bi placebo, multinazzjonali, b'ħafna ċentri fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li fiha 1 052 pazjent b'mHSPC intaġġlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jiw jirċievu apalutamide mil-halq bid-doża ta' 240 mg darba kuljum (N = 525) jew placebo darba kuljum (N = 527). Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li jkollhom mill-inqas metastazi fl-għadam fuq Technetium^{99m} bone scan. Il-pazjenti ġew esklużi jekk is-sit tal-metastazi kien limitat biss għall-ghoqiedi linfatiċi jew għall-vixxera (per eżempju, fwied jew pulmon). Il-pazjenti kollha fl-istudju TITAN irċievew analogu ta' GnRH fl-istess waqt jew kellihom orkjektomija bilaterali preċedenti. Madwar 11% tal-pazjenti rċievew trattament preċedenti b'docetaxel (massimu ta' 6 ċikli, l-aħħar doża ≤ xahrejn qabel l-għażla arbitrarja u rispons miżmum qabel l-għażla arbitrarja). Il-kriterji ta' esklużjoni kienu jinkludu metastasi magħrufa fil-moħħ; trattament preċedenti b'antiandroġeni oħra tal-ġenerazzjoni li jmiss (eż, enzalutamide), inibituri ta' CYP17 (eż, abiraterone acetate), immunoterapija (eż, sipuleucel-T), sustanzi radjufarmaċewtiċi jew trattamenti oħra għall-kanċer tal-prostata, jew storja medika ta' aċċessjoni jew kondizzjoni li tista' tippredisoni għal aċċessjoni. Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-punteġġ ta' Gleason meta saritilhom id-dijanjozi, użu preċedenti ta' docetaxel, u r-reġjun tad-dinja. Pazjenti li kellihom kemm volum kbir kif ukoll volum żgħir ta' mHSPC kienu elgibbli għall-istudju. Marda b'volum għoli ġiet iddefinita bħala; jew metastazi viscerali u mill-inqas leżjoni waħda fl-għadam jew mill-inqas 4 leżjonijiet fl-għadam, b'mill-inqas leżjoni waħda fl-għadam barra mill-kolonna vertebrali jew tal-pelvi. Marda b'volum baxx kienet iddefinita bħala l-preżenza ta' leżjoni (jiet) tal-għadam li ma tissodisfax id-definizzjoni ta' volum għoli.

Id-demografiji u l-karattersitiċi tal-marda fil-linja bażi li ġejjin kienu bilanċjati bejn il-gruppi tat-trattament. Il-medjan tal-età kien 68 sena (firxa 43-94) u 23% tal-pazjenti kellihom età ta' 75 sena jew aktar. Id-distribuzzjoni tar-rażez kienet 68% Kawaksi, 22% Asjatiċi, u 2% Suwed. Tlieta u sittin fil-mija tal-pazjenti (63%) kellihom mard ta' volum kbir u 37% kellihom mard ta' volum żgħir. Sittax fil-mija (16%) tal-pazjenti kellihom operazzjoni preċedenti, radjuterapija tal-prostata jew it-tnejn li huma. Magġoranza ta' pazjenti kellihom punteġġ Gleason ta' 7 jew aktar (92%). Tmienja u sittin fil-mija (68%) tal-pazjenti rċievew trattament preċedenti b'antiandroġenu tal-ewwel ġenerazzjoni fl-ambjent mhux metastatiku. Għalkemm il-kriterji għar-reżistenza għall-kastrazzjoni ma kinux determinati fil-linja bażi, 94% tal-pazjenti wrew tnaqqis fl-antiġen speċifiku tal-prostata (PSA) mill-bidu ta' terapija ta' deprivazzjoni ta' androġeni (ADT) għall-ewwel doża ta' apalutamide jew placebo. Il-pazjenti kollha ħlief wieħed fil-grupp tal-placebo, kellihom Stat ta' Eżekuzzjoni tal-Koperattiva tal-Grupp ta' Onkoloġija tal-Lvant (ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ta' 0 jew 1 meta ddaħħlu fl-istudju. Fost il-pazjenti li ma komplewx it-trattament tal-istudju (N = 271 għal placebo u N = 170 għal Erleada), l-aktar raġuni komuni għat-twaqqif fiż-żewġ gruppi kienet il-progressjoni tal-marda. Proporzjon akbar (73%) ta' pazjenti ttrattati bi placebo irċievew terapija sussegwenti kontra l-kanċer meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'Erleada (54%).

Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja prinċipali tal-istudju kien sopravivenza globali (OS, overall survival) u sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika (rPFS, radiographic progression-free survival). Ir-riżultati ta' effikaċja ta' TITAN huma miġbura fil-qosor f'Tabella 2 u Figuri 1 u 2.

Tabella 2: Sommarju tar-riżultati ta' effikaċja – Popolazzjoni mHSPC bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (TITAN)

Skop finali	Erleada N=525	Placebo N=527
Sopravivenza globali primarja^a		
Imwiet (%)	83 (16%)	117 (22%)
Medjan, xhur (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.671 (0.507, 0.890)	

Valur p ^c	0.0053	
Sopravivenza globali agġornata^d		
Imwiet (%)	170 (32%)	235 (45%)
Medjan, xhur (95% CI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI) ^b	0.651 (0.534, 0.793)	
Valur p ^{c,e}	<0.0001	
Sopravivenza minghajr progressjoni radjugrafika		
Progressjoni tal-marda jew mewt (%)	134 (26%)	231 (44%)
Medjan, f'xhur (95% CI)	NE (NE, NE)	22.08 (18.46, 32.92)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.484 (0.391, 0.600)	
Valur p ^c	<0.0001	

^a Dan hu bażat fuq analiżi interim speċifikat minn qabel bi żmien ta' sussegwiment medjan ta' 22 xahar.

^b Proporzjon ta' periklu huwa minn mudell ta' periklu proporzjonali stratifikati. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi trattament attiv.

^c Valur p huwa mit-test log-rank stratifikat permezz tal-punteġġ Gleason meta ssir id-dijanjosi (≤ 7 vs. > 7), tar-Regjun (NA/EU vs. Pajjiżi Ohra) u użu preċedenti ta' docetaxel (Iva vs. Le).

^d Żmien ta' sussegwiment medjan ta' 44 xahar.

^e Dan il-valur p huwa nominali, minflok ma jiġi użat għal testijiet statistiċi.

NE=(Not Estimable) Ma jistax jiġi stmat

Titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS u rPFS intwera f'pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju biex jirċievu Erleada meta mqabbla ma' pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju biex jirċievu placebo fl-analiżi primarja. Analizi ta' sopravivenza globali agġornata saret fi żmien tal-istudju finali meta ġew osservati 405 imwiet b'sussegwirsi medjan ta' 44 xahar. Ir-riżultati minn din l-analiżi agġornata kienu konsistenti ma' daww mill-analiżi interim speċifikata minn qabel. It-titjib fis-sopravivenza globali ġie muri anke meta 39% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo qassmu biex jirċievu Erleada, bi trattament medjan ta' 15-il xahar mal-qlib fuq Erleada.

Titjib konsistenti f'rPFS kien osservat fis-sottogruppi ta' pazjenti inklużi daww b'mard b'volum kbir jew volum żgħir, fl-istadju ta' metastasi mad-dijanjosi (M0 jew M1), użu preċedenti ta' docetaxel (iva jew le), età (< 65 , ≥ 65 , jew b'età ≥ 75 sena), PSA aktar mill-medjan fil-linja bażi (iva jew le), u n-numru ta' leżjonijiet fl-għadam (≤ 10 jew > 10).

Titjib konsistenti fis-sopravivenza globali ġie osservat madwar sottogruppi ta' pazjenti li jinkludu mard b'volum għoli jew baxx, stadju ta' metastasi fid-dijanjosi (M0 jew M1), u punteġġ ta' Gleason fid-dijanjosi (≤ 7 vs. > 7).

Figura 1: Plot Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali agġornata (OS, Overall Survival); popolazzjoni mHSPC bl-intenzjoni li tiġi trattata (TITAN)

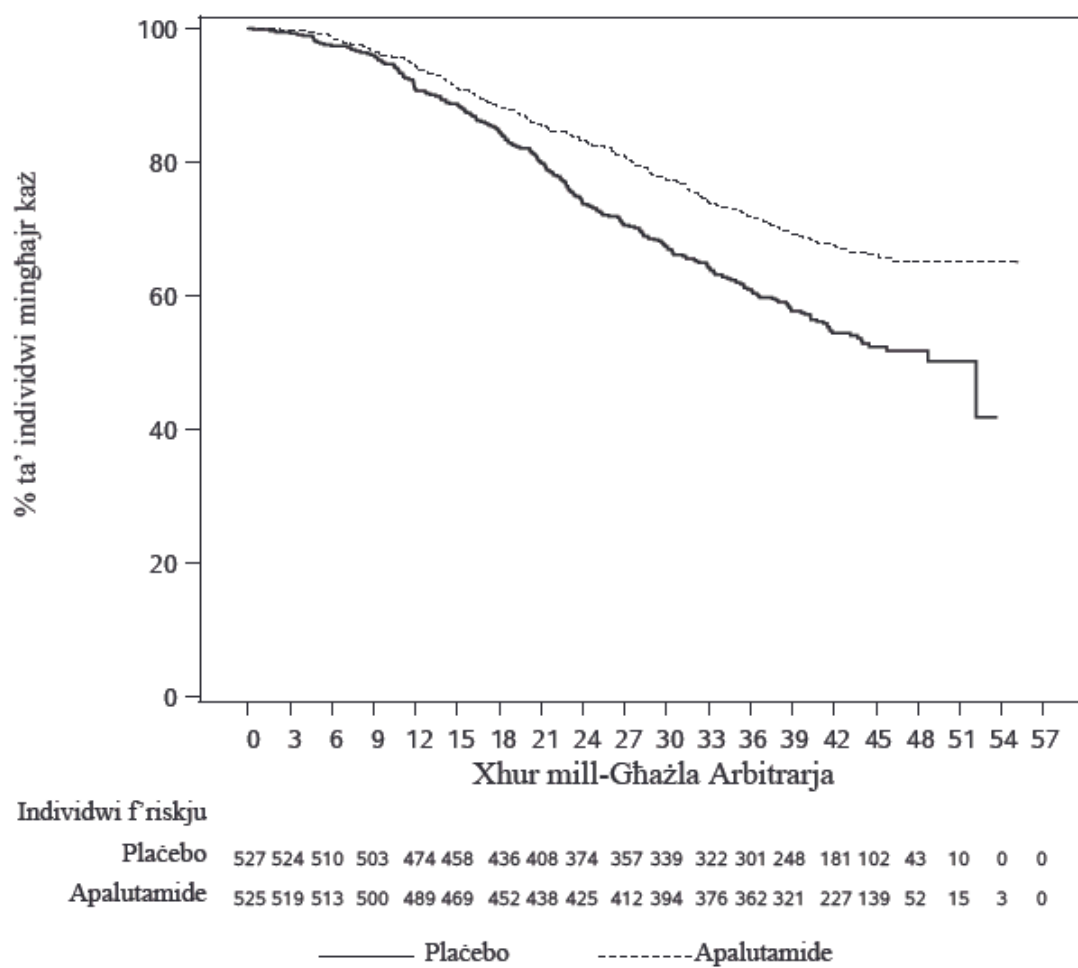
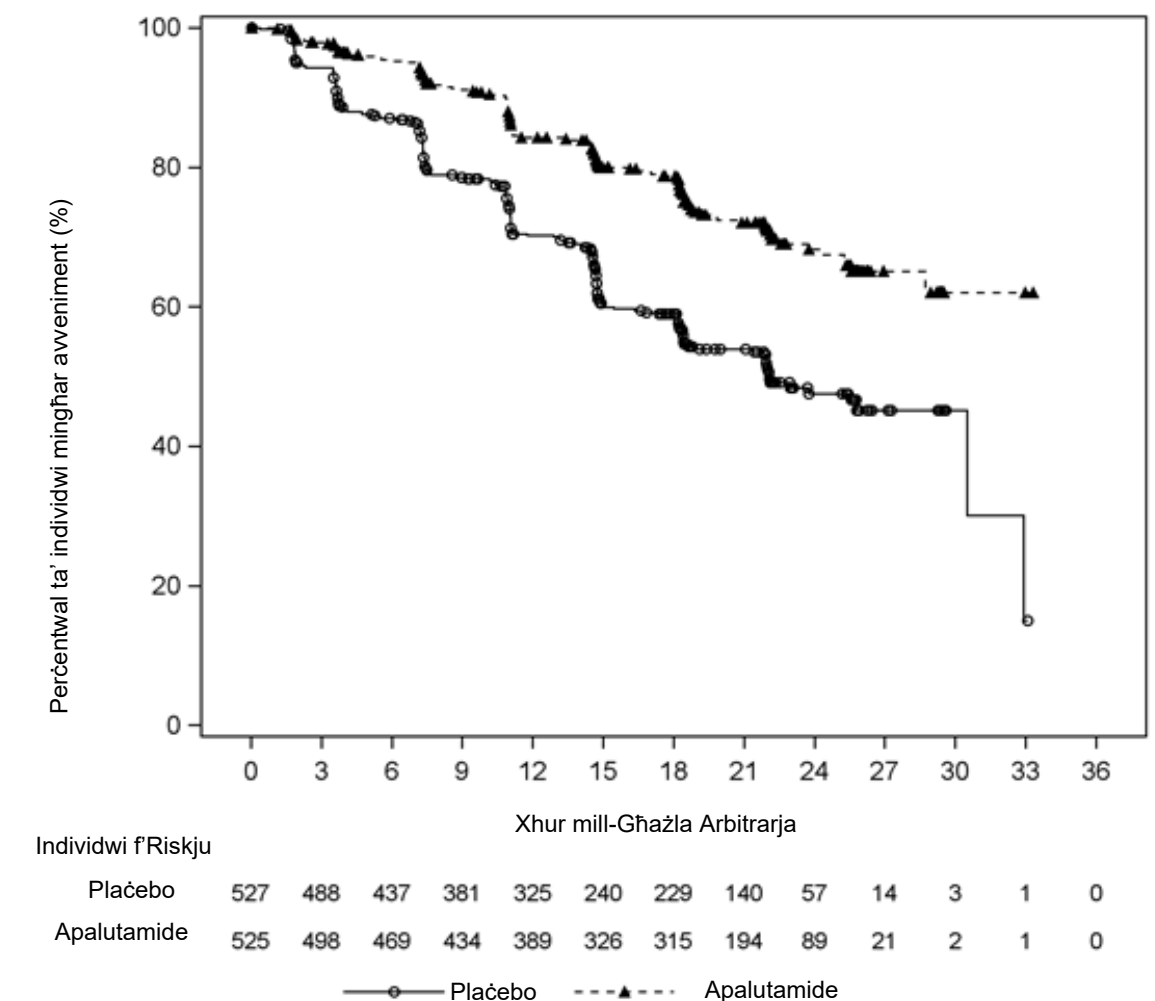


Figura 2: Plot Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni radjugrafika (rPFS, radiographic progression-free survival); popolazzjoni mHSPC bl-intenzjoni li tigi trattata (TITAN)



Trattament b'Erleada dewwem b'mod sinifikanti b'mod statistiku il-bidu tal-kimoterapija ċitotossika (HR = 0.391, CI = 0.274, 0.558; $p < 0.0001$), li wassal għal tnaqqis ta' 61% fir-riskju għal individwi fil-grupp ta' trattament meta mqabbel mal-grupp tal-placebo.

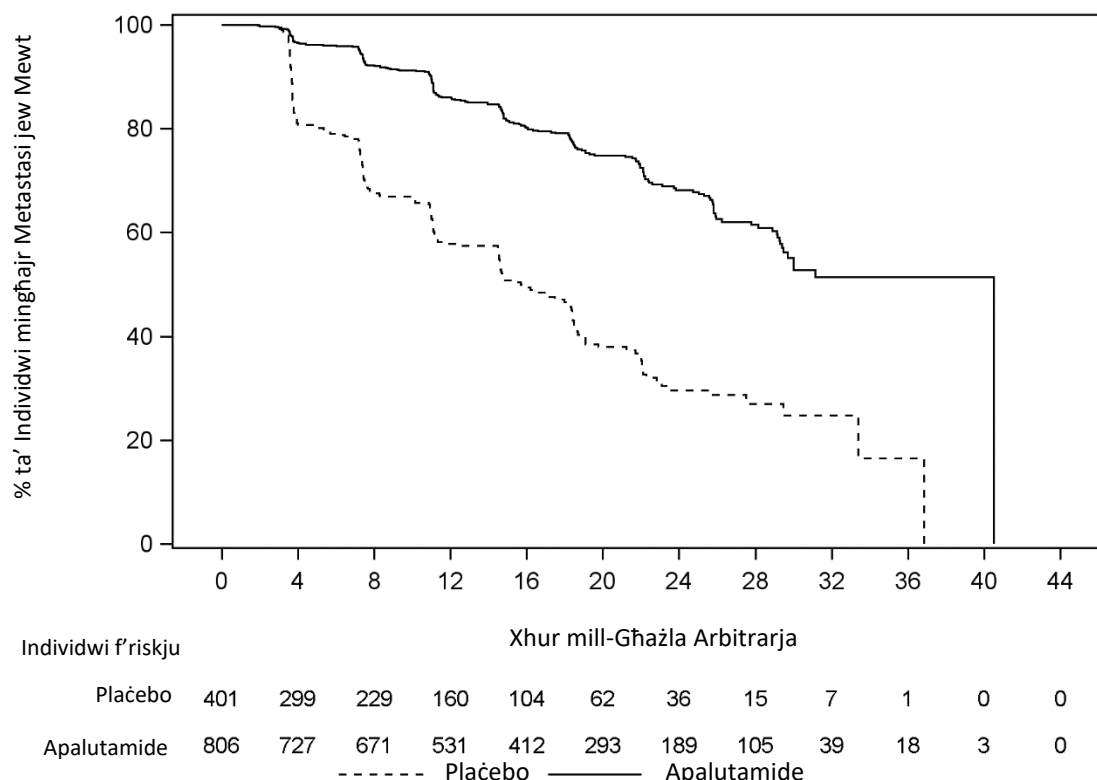
SPARTAN: Kanċer Metastatiku tal-Prostata Reżistenti għall-Kastrazzjoni (nmCRPC, Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer)

Total ta' 1 207 individwi b'NM-CRPC intagħżlu b'mod arbitrarju 2:1 biex jirċievu apalutamide mill-ħalq bid-doża ta' 240 mg darba kuljum flimkien ma' terapija ta' deprivazzjoni tal-androġen (ADT, androgen deprivation therapy) (kastrazzjoni medika jew kastrazzjoni kirurgika qabel) jew placebo flimkien ma' ADT fi studju kliniku b'ħafna ċentri, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża (Studju ARN-509-003). L-individwi li ġew irreġistrati kellhom iż-Żmien biex Jirdoppja l-Antiġen Speċifiku tal-Prostata (PSA, Prostate Specific Antigen) (PSADT, Prostate Specific Antigen Doubling Time) ≤ 10 xhur, li huma meqjusa li jkunu f'riskju kbir ta' mard metastatiku imminenti u mewt speċifikament minn kanċer tal-prostata. L-individwi kollha li ma kinux kastrati b'mod kirurgiku rċievew ADT kontinwament matul l-istudju. La l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu r-riżultati tal-PSA u dawn ma ntużawx biex jitwaqqaf it-trattament. L-individwi li ntagħżlu b'mod arbitrarju għal waħda miż-żewġ ferghat kellhom ikomplu t-trattament sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' revizjoni ċentrali mġhammda tal-immagini (BICR, blinded central imaging review), bidu ta' trattament ġdid, tossiċità mhux aċċettabbli jew waqfien tat-trattament.

Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi li ġejjin tal-pazjenti kienu bbalanċjati bejn il-fergħat tat-trattament. Il-medjan tal-età kien 74 sena (firxa 48-97) u 26% tal-individwi kellhom 80 sena jew aktar. Id-distribuzzjoni tar-razza kienet 66% Kawkasi, 5.6% Suwed, 12% Asjatiċi, u 0.2% Ohrajn. Sebgha u sebghin fil-mija (77%) tal-individwi fiż-żewġ fergħat tat-trattament kellhom operazzjoni jew radjuterapija tal-prostata qabel. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kellhom punteġġ Gleason ta' 7 jew aktar (81%). Hmistax fil-mija (15%) tal-individwi kellhom għoqiedi tal-limfa fil-pelviċi ta' < 2 ċm meta ddaħħlu fl-istudju. Tlieta u sebghin fil-mija (73%) tal-individwi rċievew trattament qabel b'antiandroġen tal-ewwel generazzjoni; 69% tal-individwi rċievew bicalutamide u 10% tal-individwi rċievew flutamide. L-individwi kollha rreġistrati fl-istudju ġew ikkonfermati li ma kinux metastatiċi permezz ta' revizjoni ċentrali mghammma tal-immaġini u kellhom punteġġ tal-iStat ta' Eżekuzzjoni tal-Koperattiva tal-Grupp ta' Onkoloġija tal-Lvant (ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ta' 0 jew 1 meta ddaħħlu fl-istudju.

Sopravivenza mingħajr metastasi (MFS, metastasis-free survival) kien l-iskop finali primarju, ddefinit bħala ż-żmien minn meta l-individwu nġažel b'mod arbitrarju saż-żmien tal-ewwel xhieda ta' metastasi fl-ghadam jew fit-tessuti rotob imbegħda kkonfermata minn BICR jew mewt minn kwalunkwe kawża, skont liema seħhet l-ewwel. Trattament b'Erleada tejjeb l-MFS b'mod sinifikanti. Erleada naqqas ir-riskju relattiv ta' metastasi mbegħda jew mewt b'70% meta mqabbla mal-plaċebo (HR = 0.30; 95% CI: 0.24, 0.36; $p < 0.0001$). Il-medjan tal-MFS għal Erleada kien 41 xahar u kien ta' 16-il xahar għall-plaċebo (ara Figura 3). Ġie osservat titjib konsistenti b'Erleada fl-MFS għas-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel, inklużi l-età, ir-razza, ir-reġjun fid-dinja, l-istat nodali, in-numru preċedenti ta' terapija bl-ormoni, il-PSA fil-linja bażi, iż-żmien biex jirdoppja l-PSA, l-istat ta' ECOG fil-linja bażi u l-użu ta' sustanzi li jevitaw ħsara lill-ghadam.

Figura 3: Kurva Kaplan-Meier ta' sopravivenza mingħajr metastastasi (MFS, metastasis-free survival) fl-Istudju ARN-509-003



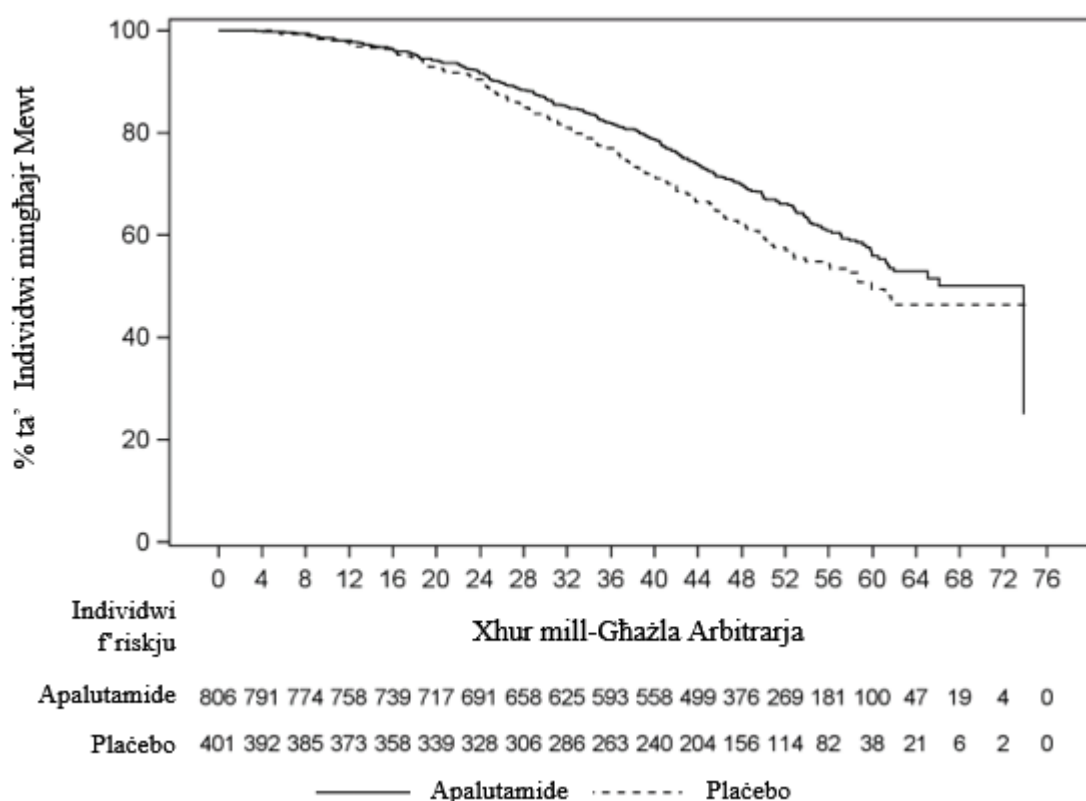
Meta wiehed iqis id-data kollha, l-individwi ttrattati b'Erleada u ADT urew titjib sinifikanti fuq daww ttrattati b'ADT wahdu għall-iskopijiet sekondarji finali li ġejjin ta' żmien għall-metastasi (HR = 0.28; 95% CI: 0.23, 0.34; $p < 0.0001$), sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) (HR = 0.30; 95% CI: 0.25, 0.36; $p < 0.0001$); żmien għall-progressjoni bis-sintomi (HR = 0.57; 95% CI: 0.44, 0.73; $p < 0.0001$); sopravivenza totali (OS, overall survival) (HR = 0.78; 95% CI: 0.64, 0.96;

$p = 0.0161$) u ż-żmien għall-bidu ta' kimoterapija ċitotossika (HR = 0.63; 95% CI: 0.49, 0.81; $p = 0.0002$).

Żmien għal progressjoni bis-sintomi kien iddefinit bħala ż-żmien minn meta saret l-għażla arbitrarja sal-iżvilupp ta' avveniment marbut mal-iskelettu, uġiġħ/sintomi li jehtieġu li tinbeda terapija ġdida sistemika kontra l-kanċer, jew progressjoni lokali jew reġjonali tat-tumur li tkun tehtieġ radjazzjoni/operazzjoni. Filwaqt li t-total tan-numru ta' avvenimenti kien żgħir, id-differenza bejn iż-żewġ fergħat kienet kbira biżżejjed biex tilhaq sinifikat statistiku. It-trattament b'Erleada naqqas ir-riskju ta' progressjoni bis-sintomi bi 43% meta mqabbel mal-placebo (HR = 0.567; 95% CI: 0.443, 0.725; $p < 0.0001$). Il-medjan taż-żmien għal progressjoni bis-sintomi ma ntlahaq fl-ebda wiehed mill-gruppi ta' trattament.

B'medjan ta' segwitu ta' 52.0 xahar, ir-riżultati urew li trattament b'Erleada naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' mewt bi 22% meta mqabbel mal-placebo (HR = 0.784; 95% CI: 0.643, 0.956; 2-sided $p = 0.0161$). L-OS medjan kien ta' 73.9 xhur għall-grupp ta' Erleada u 59.9 xhur għall-grupp tal-placebo. Il-konfini alfa speċifikati minn qabel ($p \leq 0.046$) inqabżu u inkiseb sinifikat statistiku. Dan it-titjib intwera anke jekk 19% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo rċivew Erleada bħala terapija sussegwenti.

Figura 4: Kurva Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (OS, overall survival) fl-Istudju ARN-509-003 fl-analizi finali



Trattament b'Erleada naqqas b'mod sinifikanti r-riskju tal-bidu ta' kimoterapija ċitotossika b'37% meta mqabbel mal-placebo (HR = 0.629; 95% CI: 0.489, 0.808; $p = 0.0002$) li juri titjib sinifikanti b'mod statistiku għal Erleada versus placebo. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-kimoterapija ċitotossika ma ntlahaqx għall-ebda grupp ta' trattament.

PFS-2, iddefinita bħala ż-żmien għall-mewt jew progressjoni tal-marda permezz ta' PSA, progressjoni radjografika jew bis-sintomi waqt jew wara l-ewwel terapija sussegwenti kienet itwal għal individwi ttrattati b'Erleada meta mqabbla ma' dawk ttrattati bi placebo. Ir-riżultati wrew tnaqqis ta' 44% fir-riskju ta' PFS-2 b'Erleada versus placebo (HR = 0.565, 95% CI: 0.471, 0.677; $p < 0.0001$).

Ma kienu osservati l-ebda effetti detrimental fuq il-kwalità tal-ħajja globali marbuta mas-saħħa biż-żieda ta' Erleada ma' ADT u differenza żgħira iżda mhux ta' sinifikat kliniku fil-bidla mil-linja bażi favur Erleada osservata fl-analiżi tal-Istima tal-Funzjoni tat-terapija għall-Kanċer tal-Prostata (FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) għall-punteġġ totali u għal kwalunkwe wieħed mis-sottoskali.

Paediatric population

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Erleada f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer avanzat tal-prostata. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara għoti ripetut ta' dożi darba kuljum, l-epsoniment għal apalutamide (is- C_{max} u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni [AUC, area under the concentration curve]) żdied b'mod fi proporzjon mad-doża fil-firxa kollha tad-dożi bejn 30 u 480 mg. Wara l-għoti ta' 240 mg darba kuljum, l-istat fiss ta' apalutamide nkiseb wara 4 ġimgħat u l-medja tal-proporzjon ta' akkumulazzjoni kienet madwar 5 drabi aktar meta mqabbla ma' doża waħda. Fl-istat fiss, il-medja (CV%) tas- C_{max} u l-valuri tal-AUC għal apalutamide kieu 6 µg/mL (28%) u 100 µg.siegħa/mL (32%), rispettivament. Varjazzjonijiet ta' kuljum fil-konċentrazzjonijiet ta' apalutamide fil-plażma kienu baxxi, bil-medja tal-proporzjon bejn l-aktar konċentrazzjoni għolja u dik l-aktar baxxa ta' 1.63. Żieda fit-tneħħija apparenti (CL/F, apparent clearance) ġiet osservata b'għoti ta' dożi ripetuti, x'aktarx minħabba induzzjoni tal-metaboliżmu ta' apalutamide stess.

Fl-istat fiss, il-valuri tal-medja (CV%) tas- C_{max} u tal-AUC għall-metabolit prinċipali attiv, N-desmethyl apalutamide, kienu 5.9 µg/mL (18%) u 124 µg.siegħa/mL (19%), rispettivament. N-desmethyl apalutamide huwa kkaratterizzat minn profil ċatt għall-konċentrazzjoni mal-ħin fl-istat fiss bil-medja tal-proporzjon bejn l-aktar konċentrazzjoni għolja u dik l-aktar baxxa ta' 1.27. Il-medja (CV%) tal-AUC tal-proporzjon tal-metabolit/tas-sustanza oriġinali għal N-desmethyl apalutamide wara għoti ta' dożi ripetuti kienet madwar 1.3 (21%). Abbażi ta' esponiment sistemiku, qawwa relattiva, u propjetajiet farmakokinetiċi, N-desmethyl apalutamide x'aktarx li kkontribwixxa għall-attività klinika ta' apalutamide.

Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq, il-ħin medjan biex tinkiseb l-oġġla konċentrazzjoni fil-plażma (t_{max}) kien ta' sagħtejn (firxa: siegħa sa 5 sigħat). Il-medja tal-bijodisponibilità assoluta mill-ħalq hija madwar 100%, li tindika li apalutamide jiġi assorbit kompletament wara għoti mill-ħalq.

L-għoti ta' apalutamide lil individwi f'saħħithom fi stat ta' sawm u ma' ikla b'ammont kbir ta' xaħam ma wassal għall-ebda bidliet rilevanti b'mod kliniku fis- C_{max} u l-AUC. Il-medjan tal-ħin biex jintlaħaq it- t_{max} iddewwem b'madwar sagħtejn mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Apalutamide ma jiġix jonizzat f'kundizzjonijiet fiżjoloġiċi rilevanti ta' pH, għalhekk sustanzi li jnaqqsu l-aċtu (eż., inibitur tal-pompa tal-proton, antagonist tar-riċettur ta' H_2 , antaċidu) mhumieq mistennja li jaffettwaw is-solubilità u l-bijodisponibilità ta' apalutamide.

In vitro, apalutamide u l-metabolit tiegħu N-desmethyl huma sustrati għal P-gp. Minħabba li apalutamide huwa assorbit kompletament wara għoti mill-ħalq, P-gp ma jillimitax l-assorbiment ta' apalutamide u għalhekk, l-inibizzjoni jew l-induzzjoni ta' P-gp mhijiex mistennja li taffettwa l-bijodisponibilità ta' apalutamide.

Distribuzzjoni

Il-medja tal-volum apparenti ta' distibuzzjoni ta' apalutamide fl-istat fiss hija ta' madwar 276 L. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' apalutamide huwa akbar mill-volum tal-ilma totali tal-ġisem, li jindika distribuzzjoni ekstravaskulari estensiva.

Apalutamide u N-desmethyl apalutamide huma 96% u 95% marbuta mal-proteina tal-plażma, rispettivament, u jintrabtu l-aktar mal-albumina fis-serum mingħajr dipendenza fuq il-koncentrazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

Wara għoti ta' doża waħda ta' apalutamide 240 mg tikkettat b'¹⁴C mill-ħalq, apalutamide, il-metabolit attiv, N-desmethyl apalutamide, u metabolit mhux attiv carboxylic acid spjegaw il-parti l-kbira tar-radjuattività ¹⁴C fil-plażma, li tirrapreżenta 45%, 44%, u 3%, rispettivament, tat-total tal-AUC ta' ¹⁴C.

Il-metabolizmu huwa r-rotta prinċipali ta' eliminazzjoni ta' apalutamide. Huwa jiġi metabolizzat primarjament minn CYP2C8 u CYP3A4 biex jiffurma N-desmethyl apalutamide. Apalutamide u N-desmethyl apalutamide jiġu metabolizzati aktar biex jiffurmaw il-metabolit mhux attiv carboxylic acid permezz ta' carboxylesterase. Il-kontribuzzjoni ta' CYP2C8 u CYP3A4 fil-metabolizmu ta' apalutamide hija stmata li hija 58% u 13% wara doża waħda iżda fl-istat fiss il-livell ta' kontribuzzjoni huwa mistenni li jinbidel minhabba induzzjoni ta' CYP3A4 permezz ta' apalutamide wara doži ripetuti.

Eliminazzjoni

Apalutamide, l-aktar f'forma ta' metaboliti, jitneħħa primarjament mill-awrina. Wara għoti ta' darba mill-ħalq ta' apalutamide radjutikkettat, 89% tar-radjuattività giet irkuprata sa 70 jum wara d-doża: 65% giet irkuprata fl-awrina (1.2% tal-doża bħala apalutamide mhux mibdul u 2.7% bħala N-desmethyl apalutamide) u 24% giet rkuprat mill-ippurgar (1.5% tad-doża bħala apalutamide mhux mibdul u 2% bħala N-desmethyl apalutamide).

It-tneħħija li dehret wara għoti ta' apalutamide mill-ħalq (CL/F) hija 1.3 L/siegħa wara għoti ta' doża waħda u jiżdied għal 2.0 L/siegħa fl-istat fiss wara għoti ta' doża waħda kuljum. Il-medja tal-*half-life* effettiva għal apalutamide fil-pazjenti hija ta' madwar 3 ijiem fl-istat fiss.

Data in vitro tindika li apalutamide u l-metabolit tiegħu N-desmethyl mhumieks sustrati għal BCRP, OATP1B1 jew OATP1B3.

Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti ta' indeboliment tal-kliewi, indeboliment tal-fwied, l-età, ir-razza, u fatturi estrinġiċi oħra fuq il-farmakokinetika ta' apalutamide huma miġbura fil-qosor taħt.

Indeboliment tal-kliewi

Għadu ma sarx studju ta' apalutamide ddedikat għal indeboliment tal-kliewi. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni bl-użu ta' *data* minn studji kliniċi f'individwi b'kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (CRPC, castration-resistant prostate cancer) u individwi f'saħħithom, ma kienet osservata l-ebda differenza sinifikanti fl-esponiment sistemiku għal apalutamide f'individwi li kellhom indeboliment tal-kliewi minn ħafif sa moderat minn qabel (stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli [eGFR, estimated glomerular filtration rate] bejn 30 u 89 mL/min/1.73 m²; N=585) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali fil-linja bażi (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²; N=372). L-effett potenzjali ta' indeboliment sever tal-kliewi jew mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (eGFR ≤ 29 mL/min/1.73 m²) ma ġewx iddeterminati minhabba *data* mhux suffiċjenti.

Indeboliment tal-fwied

Studju ddedikat għal indeboliment tal-fwied qabbel l-esponiment sistemiku ta' apalutamide u N-desmethyl apalutamide f'individwi li fil-linja bażi kellhom indeboliment ħafif tal-fwied (N=8, Klassi A ta' Child-Pugh, punteġġ medju = 5.3) jew indeboliment moderat tal-fwied (N=8, Klassi B ta' Child-Pugh, punteġġ medju = 7.6) versus kontrolli f'saħħithom b'funzjoni normali tal-fwied (N=8). Wara doża waħda ta' 240 mg ta' apalutamide mill-ħalq, il-proporzjon ġeometriku medju (GMR, geometric mean ratio) għall-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ ta' apalutamide f'individwi b'indeboliment ħafif kien 95% u 102%, rispettivament, u l-GMR għall-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ ta' apalutamide f'individwi b'indeboliment moderat kien 113% u 104%, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom b'ħala kontroll. *Data* klinika u farmakokinetika għal apalutamide mhijiex disponibbli għall-pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh).

Etniċità u razza

Abbażi ta' analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, ma kien hemm l-ebda differenzi rilevati b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' apalutamide bejn Bojod (Kawkasi jew Ispaniċi jew Latino; N=761), Suwed (ta' dixxendenza Afrikana jew Amerikani Afrikani; N=71), Asjatiċi (mhux Ġappunizi; N=58) u Ġappunizi (N=58).

Età

Analizi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni urew li l-età (firxa: 18 sa 94 sena) m'għandhiex influwenza ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' apalutamide.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Apalutamide kien negattiv għal tossiċità fil-ġeni f'sensiela ta' testijiet *in vitro* u *in vivo* standard. Apalutamide ma kkawżax kancer fi studju ta' 6 xhur fil-gurdien transġeniku (Tg.rasH2) raġel b'dożi sa 30 mg/kg kuljum, li huwa 1.2 u 0.5 drabi l-esponiment kliniku (AUC) għal apalutamide u N-desmethyl apalutamide rispettivament, bid-doża klinika rakkomandata ta' 240 mg/jum.

Fi studju li dam sentejn dwar il-karċinoġeniċità fil-firien Sprague-Dawley irġiel, apalutamide kien mogħti permess ta' tmigh bilfors mill-ħalq b'dożi ta' 5, 15 u 50 mg/kg/jum (0.2, 0.7, u 2.5 drabi tal-AUC f'pazjenti (l-esponiment fil-bniedem b'doża rakkomandata ta' 240 mg), rispettivament). Ġew innutati sejbiet neoplastiċi li jinkludu inċidenza miżjuda ta' adenoma testikulari taċ-ċellula Leydig u karċinoma b'dożi ikbar minn jew daqs 5 mg/kg/jum, adenokarċinoma mammarja u fibroadenoma b'15 mg/kg/jum jew 50 mg/kg/jum, u adenoma taċ-ċellula follikulari tat-tirojde b'50 mg/kg/jum. Dawn is-sejbiet kienu kkunsidrati speċifiċi għall-firien u għalhekk ta' relevanza limitata għall-bnedmin.

Il-fertilità fl-irġiel x'aktarx li tkun indebolita bit-trattament b'apalutamide abbażi ta' sejbiet minn studji dwar tossiċità minn dożi ripetuti li kienu konsistenti mal-attività farmakoloġika ta' apalutamide. Fi studji dwar tossiċità minn dożi ripetuti fil-firien u fil-klieb irġiel, ġew osservati, atrofiya, nuqqas shih ta' sperma/ipospermja, digenerazzjoni u/jew iperplasja jew ipertrofiya fis-sistema riproduttiva b'dożi li jaqblu ma' esponimenti bejn wiehied u iehor daqs l-esponimenti fil-bniedem fl-AUC.

Fi studju dwar fertilità fil-firien irġiel, ġie osservat tnaqqis fil-konċentrazzjoni u l-motilità tal-isperma, il-kopulazzjoni u r-rati ta' fertilità (meta akkoppjati ma' nisa mhux trattati) flimkien ma' tnaqqis fl-piż tal-glandoli sekondarji tas-sess u tal-epididymis wara 4 ġimgħat ta' għoti ta' dożi li jaqblu ma' esponimenti bejn wiehied u iehor daqs l-esponimenti fil-bniedem abbażi tal-AUC. Effetti fuq firien irġiel kienu reversibbli wara 8 ġimgħat mill-aħħar għoti ta' apalutamide.

Fi studju preliminari ta' żvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien, apalutamide ikkawża tossiċità fl-iżvilupp meta ngħata b'dożi ta' 25, 50 jew 100 mg/kg/jum mill-ħalq matul il-perjodu ta' organoġenesis (jiem 6-20 tat-tqala). Dawn id-dożi wasslu għal esponimenti sistemici ta' madwar 2, 4 u 6 drabi aktar, rispettivament, abbażi tal-AUC, mill-esponiment fil-bnedmin bid-doża ta' 240 mg/jum. Is-sejbiet

kien u jinkludu nisa li ma kinux tqal bid-doża ta' 100 mg/kg/jum u għet ikkawżata mewt tal-embriju u tal-fetu (assorbimenti mill-ġdid) bid-doża ta' ≥ 50 mg/kg/jum, tnaqqis fid-distanza anogenitali tal-fetu u glandola pitwitarja sfurmata (f' għamla aktar tonda) bid-doża ta' ≥ 25 mg/kg/jum. Ġew ukoll innutati varjazzjonijiet skelettriċi (falangi mhux ossifikati, kustilja(i) torakolumbari qasira(qosra) u iżjed min-numru tas-soltu u/jew anormalitajiet tal-hyoid) bid-doża ≥ 25 mg/kg/jum, mingħajr ma wasslu għal effett fuq il-piż medju tal-fetu.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Colloidal anhydrous silica
Croscarmellose sodium
Hypromellose acetate succinate
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose (silikifikat)

Kisja b'rita

Glycerol monocaprylocaprate
Iron oxide iswed (E172)
Poly (vinyl alcohol)
Talc
Titanium dioxide (E171)
Macrogl poly (vinyl alcohol) grafted copolymer

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun abjad tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, high-density polyethylene) b'għatu tal-polypropylene (PP) li ma jistax jinfetaħ mit-tfal. Kull flixxun fih 30 pillola miksija b'rita u total ta' 2 g ta' desikkant ta' ġell tas-silika.

Folja b'rita tal-PVC-PCTFE trasparenti b'fojl tal-aluminju biex minnu timbotta l-pillola issiġillat ġewwa pakkett portafoll rezistenti għat-tfal.

- Kull kartuna ta' 28 jum fiha 28 pillola miksija b'rita f'2 pakketti portafolli tal-kartun ta' 14-il pillola miksija b'rita kull wieħed.
- Kull kartuna ta' 30 jum fiha 30 pillola miksija b'rita f'3 pakketti portafolli tal-kartun ta' 10 pilloli miksija b'rita kull wieħed.
- Kull kartuna ta' 84 jum (3 x 28 jum) fiha 84 pillola miksija b'rita f'6 pakketti portafolli tal-kartun ta' 14-il pillola miksija b'rita kull wieħed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Jannar 2019
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Settembru 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100, L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA 60 mg (FLIXKUN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 60 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg apalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pilloli shaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Tiblax u tarmix id-desikkant.
Użu mill-ħalq.



6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi l-kontenut mhux użat kif xieraq skont il-htigijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1342/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Erleada 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN

NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN 60 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 60 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 60 mg apalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

120 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pilloli shaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu mill-ħalq.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1342/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA 60 mg (28 jum)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 60 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg apalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

112-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pilloli shaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu mill-ħalq.



6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi l-kontenut mhux użat kif xieraq skont il-htigijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1342/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Erleada 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA 60 mg (30 jum)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 60 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg apalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pilloli shaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu mill-ħalq.



6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi l-kontenut mhux użat kif xieraq skont il-htigijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1342/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Erleada 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PORTAFOLL TA' BARRA 60 mg (28 jum)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 60 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita contains 60 mg apalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita f'kull pakkett portafoll

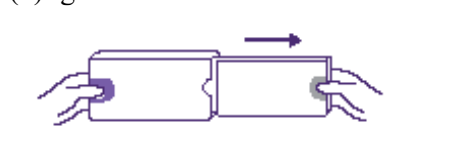
5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pilloli shaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu mill-ħalq.

(1) Aghfas u zomm



(2) Iġbed 'il barra



6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kontenut mhux użat b'mod xieraq skont il-htigijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1342/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Erleada 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PORTAFOLL TA' BARRA 60 mg (30 jum)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 60 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita contains 60 mg apalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

24 pillola miksija b'rita f'kull pakkett portafoll

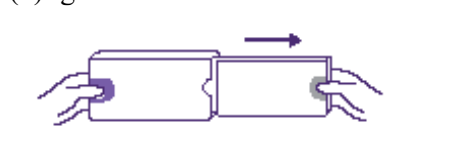
5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pilloli shaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu mill-ħalq.

(1) Aghfas u zomm



(2) Iġbed 'il barra



6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kontenut mhux użat b'mod xieraq skont il-htigijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1342/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Erleada 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

PORTAFOLL TA' ĠEWWA 60 mg (28 jum)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 60 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Itwi biex taghlaq



Iftah



It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Ħamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

PORTAFOLL TA' ĠEWWA 60 mg (30 jum)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 60 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Itwi biex taghlaq



Iftah



Imla l-granet tal-gimgha tieghek

Data meta bdejt:

Jum

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA 60 mg (ghadd ta' 12) (Folja ssigillata fil-protafoll ta' ġewwa)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 60 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA 60 mg (ghadd ta' 16) (Folja ssiġillata fil-portafoll ta' ġewwa)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Erleada 60 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA 240 mg (FLIXKUN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 240 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 240 mg apalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Pillola waħda kuljum
Ibla' l-pillola shiħa.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Tiblax u tarmix id-desikkant.
Użu mill-ħalq.



6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi l-kontenut mhux użat kif xieraq skont il-ħtiġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1342/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Erleada 240 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN 240 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 240 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 240 mg apalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Pillola waħda kuljum
Ibla' l-pillola shiħa.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu mill-ħalq.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1342/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA 240 mg (28 jum jew 84 jum (3 x 28 jum))

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 240 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 240 mg apalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita (3 x 28 jum)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Pillola waħda kuljum
Ibla' l-pillola shiħa.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu mill-ħalq.



6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi l-kontenut mhux użat kif xieraq skont il-ħtiġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Erleada 240 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA 240 mg (30 jum)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 240 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 240 mg apalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Pillola waħda kuljum
Ibla' l-pillola shiħa.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu mill-ħalq.



6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi l-kontenut mhux użat kif xieraq skont il-ħtiġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1342/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Erleada 240 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PORTAFOLL TA' BARRA 240 mg (28 jum jew 84 jum (3 x 28 jum))

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 240 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita contains 240 mg apalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

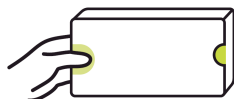
4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita f'kull pakkett portafoll

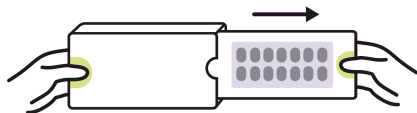
5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Pillola waħda kuljum
Ibla' l-pillola shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu mill-halq.

(1) Aghfas u zomm



(2) Iġbed 'il barra



6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kontenut mhux użat b'mod xieraq skont il-ħtiġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Erleada 240 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PORTAFOLL TA' BARRA 240 mg (30 jum)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 240 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita contains 240 mg apalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

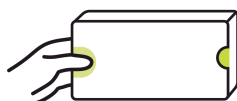
4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita f'kull pakkett portafoll

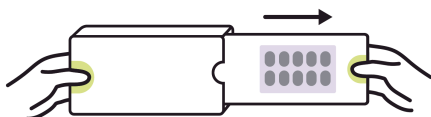
5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Pillola waħda kuljum
Ibla' l-pillola shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu mill-halq.

(1) Aghfas u zomm



(2) Iġbed 'il barra



6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kontenut mhux użat b'mod xieraq skont il-htigijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1342/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Erleada 240 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

PORTAFOLL TA' ĠEWWA 240 mg (28 jum jew 84 jum (3 x 28 jum))

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 240 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV

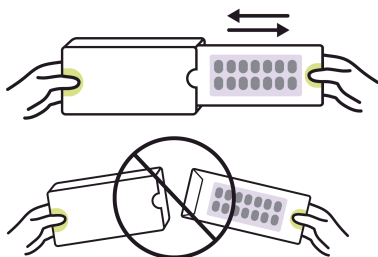
3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN



Data meta bdejt: ____/____/____
Pillola waħda kuljum

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

PORTAFOLL TA' ĠEWWA 240 mg (30 jum)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 240 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV

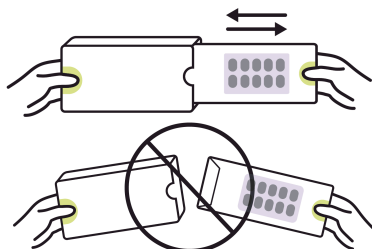
3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN



Data meta bdejt: ____/____/____
Pillola waħda kuljum

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA 240 mg (ghadd ta' 14) (Folja ssiġillata fil-protafoll ta' ġewwa)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 240 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA 240 mg (ghadd ta' 10) (Folja ssiġillata fil-portafoll ta' ġewwa)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erleada 240 mg pilloli miksija b'rita
apalutamide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Erleada 60 mg pilloli miksijin b'rita apalutamide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Erleada u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Erleada
3. Kif għandek tiehu Erleada
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Erleada
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Erleada u għalxiex jintuża

X'inhum Erleada

Erleada huwa medicina għall-kanċer li fih is-sustanza attiva msejha apalutamide.

Għalxiex jintuża Erleada

Huwa użat biex jitratta rġiel adulti b'kanċer tal-prostata li:

- jkun metastasizza f'partijiet oħra tal-ġisem u għadu jirrispondi għal trattament mediku jew kirurġiku li jbaxxi t-testosterone (imsejjah ukoll kanċer tal-prostata sensitiv għall-ormoni)
- ma jkunx metastasizza f'partijiet oħra tal-ġisem u ma jkunx għadu jirrispondi għal trattament mediku jew kirurġiku li jbaxxi t-testosterone (imsejjah ukoll kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni).

Kif jaħdem Erleada

Erleada jaħdem billi jimblokka l-attività ta' ormoni msejha androgeni (bħal ma huwa t-testosterone). L-androgeni jistgħu jikkagunaw it-tkabbir tal-kanċer. Billi jimblokka l-effett tal-androgeni, apalutamide jwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata milli jikbru u jiddividu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Erleada

Tihux Erleada

- jekk inti allergiku għal jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti mara li inti tqila jew tista' toħroġ tqila (ara s-sezzjoni Informazzjoni dwar tqala u kontraċezzjoni taħt għal aktar tagħrif).

Tihux din il-medicina jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina jekk:

- inti qatt kellek aċċessjonijiet.
- inti qed tiehu xi medicini biex jevitaw tagħqid tad-demem (bħal warfarin, acenocoumarol).

- inti għandek xi kondizzjonijiet tal-qalb jew tal-kanali tad-demem, inkluzi problemi bir-ritmu tal-qalb (arritmija).
- inti qatt kellek raxx mifruq, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra (reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici jew DRESS) jew raxx sever tal-ġilda jew taqxir tal-ġilda, infafet u/jew selhiet fil-ħalq (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika tal-epidermide jew SJS/TEN) wara li tkun ħadt Erleada jew medicini oħra relatati.

Jekk kwalunkwe wieħed minn ta' hawn fuq japplika għalik (jew ikollok xi dubju), kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Waqgħat u ksur fl-għadam

Ġew osservati waqgħat f'pazjenti li kienu qed jiehdu Erleada. Oqgħod attent/a aktar mis-soltu biex tnaqqas ir-riskju ta' waqgħa. Ġie osservat ksur fl-għadam f'pazjenti li kienu qed jiehdu din il-medicina.

Mard tal-qalb, puplesija jew puplesija ħafifa

Imblokk tal-arterji fil-qalb jew f'parti tal-moħħ li jista' jwassal għall-mewt seħħ f'xi pazjenti matul it-trattament b'Erleada.

Il-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa se timmonitorjak għal sinjali u sintomi ta' problemi fil-qalb jew fil-moħħ matul it-trattament tiegħek b'din il-medicina.

Ċempel lill-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa jew mur fl-eqreb post ta' emergenza minnufih jekk ikollok:

- uġiġħ fis-sider jew skumdità waqt il-mistrieħ jew mal-attività, jew
- qtugħ ta' nifs, jew
- dgħufija fil-muskoli/paraliżi fi kwalunkwe parti tal-ġisem, jew
- diffikultà biex titkellem.

Jekk inti qed tiehu xi medicini, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek biex tara jekk dawn humiex assoċjati ma' żieda fir-riskju ta' aċċessjoni, ħruġ ta' demm jew kundizzjoni tal-qalb.

Reazzjonijiet Avversi Severi tal-Ġilda (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions)

Reazzjonijiet Avversi Severi tal-Ġilda (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions), li jinkludu reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) jew Sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika tal-epidermide (SJS/TEN, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) ġew irrapportati mal-użu ta' Erleada. DRESS jista' jidher bħala raxx mifruq, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra. SJS/TEN jistgħu fil-bidu jidhru bħala ponot ħomor bħala tal-mira jew rqajja' tondi ta' spiss b'infafet fin-nofs fuq it-tronk. Barra minn hekk, jistgħu jseħħu ulċeri fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-immieher, fil-ġenitali u fl-għajnejn (għajnejn ħomor u minfuhin). Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda ta' spiss ikunu preċeduti b'deni u/jew sintomi bħal tal-influenza. Ir-raxxijiet jistgħu jgħallaw għal taqxir mifruq tal-ġilda u kumplikazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja jew ikunu fatali.

Jekk tiżviluppa raxx serju jew ieħor minn dawn is-sintomi tal-ġilda, ieqaf tiehu din il-medicina u kkuntattja t-tabib tiegħek jew fittex attenzjoni medika immedjata.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk għandek xi dubju), kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina. Ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji serji' fil-quċcata ta' sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.

Marda tal-Pulmun tal-Interstizju

Każijiet ta' marda tal-pulmun tal-interstizju (infjammazzjoni mhux infettiva ġewwa l-pulmun li tista' twassal għal ħsara permanenti) ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jiehdu Erleada, inkluzi każijiet fatali. Is-sintomi ta' marda tal-pulmun tal-interstizju huma sogħla u qtugħ ta' nifs xi kultant bid-deni li mhumix ikkawżati minn attività fiżika. Fittex attenzjoni medika immedjata jekk tesperjenza sintomi li jistgħu jkunu sinjali ta' marda tal-pulmun tal-interstizju.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhix qeghda biex tintuza fi tfal u adolexxenti ta' taht it-18-il sena.

Jekk tfal jew persuni zgħar aċċidentalment jiehdu din il-medicina:

- mur l-isptar minnufih
- hu dan il-fuljett ta' tagħrif mieghek biex turih lit-tabib tal-emergenza.

Mediċini oħra u Erleada

Għid lit-tabib jew lill-ispjazzar tieghek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan minhabba li Erleada jista' jaffettwa l-mod li bih jahdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jahdem Erleada.

B'mod partikulari, għid lit-tabib tieghek jekk inti qed tiehu mediċini li:

- jbaxxu livelli għoljin ta' xaham fid-demm (bħal gemfibrozil)
- jitrattaw infezzjonijiet bil-batterji (bħal moxifloxacin, clarithromycin)
- jitrattaw infezzjonijiet bil-fungi (bħal itraconazole, ketoconazole)
- jitrattaw infezzjoni bl-HIV (bħal ritonavir, efavirenz, darunavir)
- jitrattaw l-ansjetà (bħal midazolam, diazepam)
- jitrattaw l-epilessija (bħal phenytoin, valproic acid)
- jitrattaw mard ta' rifluss gastroesofagali (kondizzjonijiet fejn ikun hemm wisq aċidu fl-istonku) (bħal omeprazole)
- jevitaw tagħqid tad-demm (bħal warfarin, clopidogrel, dabigatran etexilate)
- jitrattaw hayfever u allergiji (bħal fexofenadine)
- ibaxxu l-livelli tal-kolesterol (bħal 'statins' bħal rosuvastatin, simvastatin)
- jitrattaw kondizzjonijiet tal-qalb jew ibaxxu l-pressjoni (bħal digoxin, felodipine)
- jitrattaw problemi bir-ritmu tal-qalb (bħal quinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- jitrattaw kondizzjonijiet tat-tirojde (bħal levothyroxine)
- jitrattaw il-gotta (bħal colchicine)
- jbaxxu l-livelli tal-glukożju fid-demm (bħal repaglinide)
- jitrattaw il-kanċer (bħal lapatinib, methotrexate)
- jitrattaw id-dipendenza fuq l-opjojdi jew l-uġigh (bħal methadone)
- jitrattaw mard mentali serju (bħal haloperidol)

Inti tehtieg tniżżel f'lista l-ismijiet tal-mediċini li inti tiehu u turi l-lista lit-tabib jew lill-ispjazzar tieghek meta tibda' tiehu medicina ġdida. Lit-tabib għidli li inti qed tiehu Erleada jekk it-tabib ikun irid jibdielek medicina ġdida. Jista' jkun li d-doża ta' Erleada jew ta' xi medicina oħra li inti tkun qed tiehu jista' jkollha bżonn tinbidel.

Informazzjoni dwar tqala u kontraċezzjoni għan-nisa u l-irġiel

Informazzjoni għan-nisa

- Erleada m'għandux jittiehed min-nisa li huma tqal, jistgħu jhorgu tqal jew li qed iredgħu. Din il-medicina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija mhux imwielta tieghek.

Informazzjoni għall-irġiel – segwi dawn il-pariri matul it-trattament u għal 3 xhur wara li tieqaf

- Jekk inti jkun qed ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara tqila – uża kondom biex tipprotegi lit-tarbija mhux imwielta.
- Jekk inti jkun qed ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara li tista' tohrog tqila – uża kondom u metodu ieħor effettiv hafna ta' kontraċezzjoni.

Uża kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 3 xhur wara li tieqaf. Kellem lit-tabib tieghek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar il-kontraċezzjoni.

Din il-medicina tista' tnaqqas il-fertilità tar-raġel.

Sewqan u thaddim ta' magni

X'aktarx li Erleada ma taffettwax il-hila tieghek biex inti tkun tista' ssuq u tuża għodod jew magni.

L-effetti sekondarji ta' din il-medicina jinkludu aċċessjonijiet. Jekk inti qiegħed f'riskju akbar ta' aċċessjonijiet (ara Sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet'), kellem lit-tabib tieghek.

Erleada fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 240 mg (4 pilloli), jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Erleada

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tieghek jista' jippreskrivi wkoll medicini oħra waqt li tkun qed tiehu Erleada.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rrakkomandata ta' din il-medicina hija ta' 240 mg (erba' pilloli ta' 60 mg) darba kuljum.

Kif tiehu Erleada

- Hu din il-medicina mill-halq.
- Tista' tiehu din il-medicina mal-ikel jew bejn l-iklet.
- Ibla' kull pillola shiha biex tiżgura li d-doża kollha tieghek ittiedet. Tgħaffiġx jew taqsamx il-pilloli.

Jekk ma tistax tibra' l-pilloli shah

- Jekk ma tistax tibra' l-medicina shiha, inti tista':
 - **Hawwad ma' wiehed mix-xorb mhux effervexxenti jew ikel artab li ġejjin: meraq tal laring, te aħdar, purè tat-tuffieħ, jogurt li jista' jinxtorob, jew ilma addizzjonali kif ġej:**
 - Poġġi d-doża preskritta ta' Erleada kollha f'tazza. Tgħaffiġx jew taqsamx il-pilloli.
 - Żid madwar 20 mL (4 kuċċarini) ta' ilma mhux effervexxenti biex tiżgura li l-pilloli huma kompletament fl-ilma.
 - Stenna 2 minuti sakemm il-pilloli jkunu nkisru u jkunu mifruxa, imbagħad hawwad it-tahlita.
 - Żid f'30 mL (6 kuċċarini jew 2 imġharef) ta' wiehed mix-xorb mhux effervexxenti jew ikel artab li ġejjin: meraq tal-laring, te aħdar, purè tat-tuffieħ, jogurt li jista' jinxtorob, jew ilma addizzjonali u hawwad it-tahlita.
 - Ibla' t-tahlita immedjament.
 - Laħlaħ it-tazza b'ilma biżżejjed biex tiżgura li d-doża kollha tkun ittiedet u ixrobha immedjament.
 - Iżżomx il-medicina/tahlita tal-ikel għal użu iktar tard.
 - **Tubu li jitma':** Din il-medicina tista' tingħata wkoll minn ċerti tubi li jitimghu. Staqsi lill-persuna li tippovdilek il-kura tas-saħħa għal istruzzjonijiet speċifiċi dwar kif għandek tiehu l-pilloli minn tubu li jitma' b'mod xieraq.

Jekk tiehu Erleada aktar milli suppost

Jekk inti tiehu aktar milli suppost, ieqaf hu din il-medicina u kkuntattja lit-tabib tieghek. Jista' jkollok riskju akbar ta' effetti sekondarji.

Jekk inti tinsa tiehu Erleada

- Jekk inti tinsa tiehu din il-medicina, hu d-doża tieghek tas-soltu malli tiftakar fl-istess jum.
- Jekk inti tinsa tiehu din il-medicina għal jum shih – hu d-doża tieghek tas-soltu l-jum ta' wara.

- Jekk inti tinsa tiehu din il-medicina għal aktar minn jum wiehed – kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tiehu Erleada

Tiqafx tiehu din il-medicina mingħajr ma' l-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Ieqaf hu Erleada u fittex attenzjoni medika minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin:

- raxx mifruq, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra (reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi jew DRESS)
- dbabar tondi jew jidhru bħala tal-mira, homor u mhux imqabbza fuq it-tronk, spiss bi bzieżaq fin-nofs, taqxir tal-ġilda, ulċeri fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-immnieher, fil-ġenitali u fl-għajnejn. Qabel dan ir-raxx serju jista' jkun hemm deni jew sintomi tal-influenza (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi tossika tal-epidermide).

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin – it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- waqgħat jew ksur (fl-għadam). Il-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa tista' timmonitorjak aktar mill-qrib jekk inti tkun f'riskju akbar ta' ksur.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- mard tal-qalb, puplesija, jew puplesija hafifa. Il-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa se timmonitorjak għal sinjali u sintomi ta' problemi tal-qalb jew tal-moħħ matul it-trattament tiegħek. Ċempel lill-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa tiegħek jew mur fl-eqreb post ta' emergenza minnufih jekk inti jkollok uġiħ fis-sider jew skumdità waqt il-mistrieħ jew mal-attività, jew qtugħ ta' nifs, jew jekk ikollok dgħufija fil-muskoli/paraliżi fil-kwalunkwe parti tal-ġisem, jew diffikultà biex titkellem matul it-trattament tiegħek b'Erleada.

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100.

- aċċessjoni. Il-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa se twaqqaflek Erleada jekk tagħtik aċċessjoni matul it-trattament.
- sindrome ta' saqajn bla mistrieħ (impulsi qawwija biex iċċaqlaq is-saqajn biex twaqqaf sensazzjonijiet ta' wġiħ jew sensazzjonijiet strambi, li ta' spiss isehħu bil-lejl).

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli

- sogħla u qtugħ ta' nifs, possibbilment akkumpanjati b'deni, li mhux ikkawżat minn attività fiżika (infjammazzjoni ġewwa l-pulmun, magħrufa bħala marda tal-pulmun tal-interstizju).

Għid lill-persuna li tipprovdil l-kura tas-saħħa tiegħek minnufih jekk inti tinnota xi wiehed mill-effetti serji t'hawn fuq.

Effetti sekundarji jinkludu:

Għid lill-persuna li tipprovdi l-kura tas-saħħa tiegħek jekk inti tinnota xi wiehed mill-effetti sekundarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- thossok għajjen/a hafna
- uġigh fil-ġogi
- raxx fil-ġilda
- nuqqas t'aptit
- pressjoni għolja
- fawra
- dijarea
- ksur fl-għadam
- waqgħat
- telf ta' piż.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- spażmi fil-muskoli
- ħakk
- jaqa' x-xagħar
- bidla fis-sens tat-togħma
- test tad-demmm li juri livell għoli ta' kolesterol fid-demmm
- test tad-demmm li juri livell għoli ta' tip ta' xaham fid-demmm imsejjah "trigliceridi"
- mard tal-qalb
- puplesija jew puplesija hafifa kkawżata minn nuqqas ta' demmm li jmur lejn parti mill-moħħ
- tirojde mhux attiva biżżejjed li tista' ġġiegħlek thossok aktar għajjen u jkollok diffikultà biex tirranka filgħodu, u testijiet tad-demmm jistgħu juru wkoll tirojde mhux attiva biżżejjed
- livell baxx ta' tip ta' ċellula bajda tad-demmm li tista' tagħmlek aktar probabbli li jaqbdur l-infezzjonijiet (newtropenja).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- aċċessjonijiet.

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- traċċa mhux normali tal-qalb fuq l-ECG (elettrokardjogramma)
- raxx mifruż, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra (reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici jew DRESS)
- rqajja' ċirkolari ħomor mhux elavati, jew bħal tal-mira fuq it-tronk, ta' spiss b'infafet ċentrali, taqxir tal-ġilda, ulċeri tal-ħalq, il-ġriżmejn, l-immieher, il-ġenitali u l-għajnejn, li jistgħu jkunu preċeduti minn deni u sintomi bħal tal-influenza. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi tossika tal-epidermide)
- eruzzjoni tal-ġilda jew tal-membrani mukużi (eruzzjoni likenojde)
- livell baxx hafna ta' tip ta' ċellula bajda tad-demmm li tista' tagħmlek aktar probabbli li jaqbdur l-infezzjonijiet (agranuloċitozi).

Għid lill-persuna li tipprovdi l-kura tas-saħħa tiegħek jekk inti tinnota xi wiehed mill-effetti sekundarji ta hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli mhux elenkat f'dan il-fuljett. Inti tista' tirrapporta wkoll effetti sekundarji permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen Erleada

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kontenitur (folji tal-fojl, portafoll ta' ġewwa, portafoll ta' barra, flixkun u kartuna) wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Erleada

- Is-sustanza attiva hija apalutamide. Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' apalutamide.
- Is-sustanzi l-oħra tal-qalba tal-pillola huma colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, hypromellose acetate succinate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, u microcrystalline cellulose silikifikat. Il-kisja b'rita fiha iron oxide iswed (E172), iron oxide isfar (E172), macrogol, polyvinyl alcohol (parzjalment idrolizzat), talc, u titanium dioxide (E171) (ara Sezzjoni 2, Erleada fih sodium).

Kif jidher Erleada u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli Erleada miksija b'rita huma pilloli miksija b'rita, minn kemxejn sofor sa ħodor jagħtu fil-griz, f'għamla oblonga (tul ta' 17 mm x wiġġha ta' 9 mm), b'“AR 60” miktuba fuq naħa waħda.

Il-pilloli jistgħu jiġu fornuti jew fi flixkun jew inkella f'pakkett portafoll. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Flixkun

Il-pilloli huma fornuti fi flixkun tal-plastik b'għatu li ma jistax jinfetaħ mit-tfal. Kull flixkun fih 120 pillola u total ta' 6 g ta' desikkant. Kull kartuna fiha flixkun wiehed. Aħżen fil-pakkett originali. Tiblax u tarmix id-desikkant.

Kartuna ta' 28 jum

Kull kartuna ta' 28 jum fiha 112-il pillola miksija b'rita f'4 pakketti portafoll tal-kartun ta' 28 pillola miksija b'rita 'l waħda.

Kartuna ta' 30 jum

Kull kartuna ta' 30 jum fiha 120 pillola miksija b'rita f'5 pakketti portafoll tal-kartun ta' 24 pillola miksija b'rita 'l waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Il-Manifattur

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100, L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Biex tikseb l-aktar fuljett ta' tagħrif aġġornat, skannja l-kodiċi QR hawnhekk jew fuq il-kartuna. L-istess informazzjoni hija disponibbli wkoll fil-URL li ġej: <https://epi.jnj>.



Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Erleada 240 mg pilloli miksijin b'rita apalutamide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Erleada u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Erleada
3. Kif għandek tiehu Erleada
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Erleada
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Erleada u għalxiex jintuża

X'inhu Erleada

Erleada huwa medicina għall-kanċer li fih is-sustanza attiva msejha apalutamide.

Għalxiex jintuża Erleada

Huwa użat biex jitratta rġiel adulti b'kanċer tal-prostata li:

- jkun metastasizza f'partijiet oħra tal-ġisem u għadu jirrispondi għal trattament mediku jew kirurġiku li jbaxxi t-testosterone (imsejjah ukoll kanċer tal-prostata sensitiv għall-ormoni)
- ma jkunx metastasizza f'partijiet oħra tal-ġisem u ma jkunx għadu jirrispondi għal trattament mediku jew kirurġiku li jbaxxi t-testosterone (imsejjah ukoll kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni).

Kif jahdem Erleada

Erleada jahdem billi jimblokka l-attività ta' ormoni msejha androġeni (bħal ma huwa t-testosterone). L-androġeni jistgħu jikkagunaw it-tkabbir tal-kanċer. Billi jimblokka l-effett tal-androġeni, apalutamide jwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata milli jikbru u jiddividu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Erleada

Tihux Erleada

- jekk inti allergiku għal jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti mara li inti tqila jew tista' toħroġ tqila (ara s-sezzjoni Informazzjoni dwar tqala u kontraċezzjoni taħt għal aktar tagħrif).

Tihux din il-medicina jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina jekk:

- inti qatt kellek aċċessjonijiet.
- inti qed tiehu xi medicini biex jevitaw tagħqid tad-demem (bħal warfarin, acenocoumarol).

- inti għandek xi kondizzjonijiet tal-qalb jew tal-kanali tad-demm, inklużi problemi bir-ritmu tal-qalb (arritmija).
- inti qatt kellek raxx mifruż, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra (reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici jew DRESS) jew raxx sever tal-ġilda jew taqxir tal-ġilda, infafet u/jew selhiet fil-ħalq (sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika tal-epidermide jew SJS/TEN) wara li tkun ħadt Erleada jew medicini oħra relatati.

Jekk kwalunkwe wieħed minn ta' hawn fuq japplika għalik (jew ikollok xi dubju), kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Waqgħat u ksur fl-għadam

Ġew osservati waqgħat f'pazjenti li kienu qed jiehdu Erleada. Oqgħod attent/a aktar mis-soltu biex tnaqqas ir-riskju ta' waqgħa. Ġie osservat ksur fl-għadam f'pazjenti li kienu qed jiehdu din il-medicina.

Mard tal-qalb, puplesija jew puplesija ħafifa

Imblokk tal-arterji fil-qalb jew f'parti tal-moħħ li jista' jwassal għall-mewt seħħ f'xi pazjenti matul it-trattament b'Erleada.

Il-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa se timmonitorjak għal sinjali u sintomi ta' problemi fil-qalb jew fil-moħħ matul it-trattament tiegħek b'din il-medicina.

Ċempel lill-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa jew mur fl-eqreb post ta' emergenza minnufih jekk ikollok:

- uġiġħ fis-sider jew skumdità waqt il-mistrieħ jew mal-attività, jew
- qtugħ ta' nifs, jew
- dgħufija fil-muskoli/paraliżi fi kwalunkwe parti tal-ġisem, jew
- diffikultà biex titkellem.

Jekk inti qed tiehu xi medicini, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek biex tara jekk dawn humiex assoċjati ma' żieda fir-riskju ta' aċċessjoni, ħruġ ta' demm jew kundizzjoni tal-qalb.

Reazzjonijiet Avversi Severi tal-Ġilda (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions)

Reazzjonijiet Avversi Severi tal-Ġilda (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions), li jinkludu reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) jew Sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika tal-epidermide (SJS/TEN, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) ġew irrapportati mal-użu ta' Erleada. DRESS jista' jidher bħala raxx mifruż, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra. SJS/TEN jistgħu fil-bidu jidhru bħala ponot ħomor bħala tal-mira jew rqajja' tondi ta' spiss b'infafet fin-nofs fuq it-tronk. Barra minn hekk, jistgħu jseħħu ulċeri fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-immieher, fil-ġenitali u fl-għajnejn (għajnejn ħomor u minfuhin). Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda ta' spiss ikunu preċeduti b'deni u/jew sintomi bħal tal-influenza. Ir-raxxijiet jistgħu jgħallaw għal taqxir mifruż tal-ġilda u kumplikazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja jew ikunu fatali.

Jekk tiżviluppa raxx serju jew ieħor minn dawn is-sintomi tal-ġilda, ieqaf tiehu din il-medicina u kkuntattja t-tabib tiegħek jew fittex attenzjoni medika immedjata.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk għandek xi dubju), kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina. Ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji serji' fil-quċcata ta' sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.

Marda tal-Pulmun tal-Interstizju

Każijiet ta' marda tal-pulmun tal-interstizju (infjammazzjoni mhux infettiva ġewwa l-pulmun li tista' twassal għal ħsara permanenti) ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jiehdu Erleada, inkluż każijiet fatali. Is-sintomi ta' marda tal-pulmun tal-interstizju huma sogħla u qtugħ ta' nifs xi kultant bid-deni li mhumix ikkawżati minn attività fiżika. Fittex attenzjoni medika immedjata jekk tesperjenza sintomi li jistgħu jkunu sinjali ta' marda tal-pulmun tal-interstizju.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhix qeghda biex tintuza fi tfal u adolexxenti ta' taht it-18-il sena.

Jekk tfal jew persuni zgħar aċċidentalment jiehdu din il-medicina:

- mur l-isptar minnufih
- hu dan il-fuljett ta' tagħrif miegħek biex turih lit-tabib tal-emergenza.

Mediċini oħra u Erleada

Għid lit-tabib jew lill-ispjazzar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan minhabba li Erleada jista' jaffettwa l-mod li bih jahdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jahdem Erleada.

B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu mediċini li:

- jbaxxu livelli għoljin ta' xaħam fid-demm (bħal gemfibrozil)
- jitrattaw infezzjonijiet bil-batterji (bħal moxifloxacin, clarithromycin)
- jitrattaw infezzjonijiet bil-fungi (bħal itraconazole, ketoconazole)
- jitrattaw infezzjoni bl-HIV (bħal ritonavir, efavirenz, darunavir)
- jitrattaw l-ansjetà (bħal midazolam, diazepam)
- jitrattaw l-epilessija (bħal phenytoin, valproic acid)
- jitrattaw mard ta' rifluss gastroesofagali (kondizzjonijiet fejn ikun hemm wisq aċidu fl-istonku) (bħal omeprazole)
- jevitaw tagħqid tad-demm (bħal warfarin, clopidogrel, dabigatran etexilate)
- jitrattaw hayfever u allergiji (bħal fexofenadine)
- ibaxxu l-livelli tal-kolesterol (bħal 'statins' bħal rosuvastatin, simvastatin)
- jitrattaw kondizzjonijiet tal-qalb jew ibaxxu l-pressjoni (bħal digoxin, felodipine)
- jitrattaw problemi bir-ritmu tal-qalb (bħal quinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- jitrattaw kondizzjonijiet tat-tirojde (bħal levothyroxine)
- jitrattaw il-gotta (bħal colchicine)
- jbaxxu l-livelli tal-glukożju fid-demm (bħal repaglinide)
- jitrattaw il-kanċer (bħal lapatinib, methotrexate)
- jitrattaw id-dipendenza fuq l-opjojdi jew l-uġiġħ (bħal methadone)
- jitrattaw mard mentali serju (bħal haloperidol)

Inti tehtiegħ tnizzel f'lista l-ismijiet tal-mediċini li inti tiehu u turi l-lista lit-tabib jew lill-ispjazzar tiegħek meta tibda' tiehu medicina ġdida. Lit-tabib għidlu li inti qed tiehu Erleada jekk it-tabib ikun irid jibdielek medicina ġdida. Jista' jkun li d-doża ta' Erleada jew ta' xi medicina oħra li inti tkun qed tiehu jista' jkollha bżonn tinbidel.

Informazzjoni dwar tqala u kontraċezzjoni għan-nisa u l-irġiel

Informazzjoni għan-nisa

- Erleada m'għandux jittiehed min-nisa li huma tqal, jistgħu johorġu tqal jew li qed iredgħu. Din il-medicina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek.

Informazzjoni għall-irġiel – segwi dawn il-pariri matul it-trattament u għal 3 xhur wara li tieqaf

- Jekk inti jkun qed ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara tqila – uża kondom biex tipprotegi lit-tarbija mhux imwielta.
- Jekk inti jkun qed ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara li tista' toħroġ tqila – uża kondom u metodu ieħor effettiv hafna ta' kontraċezzjoni.

Uża kontraċezzjoni matul it-trattament u għal 3 xhur wara li tieqaf. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar il-kontraċezzjoni.

Din il-medicina tista' tnaqqas il-fertilità tar-raġel.

Sewqan u thaddim ta' magni

X'aktarx li Erleada ma taffettwax il-hila tieghek biex inti tkun tista' ssuq u tuża għodod jew magni.

L-effetti sekondarji ta' din il-medicina jinkludu aċċessjonijiet. Jekk inti qiegħed f'riskju akbar ta' aċċessjonijiet (ara Sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet'), kellem lit-tabib tieghek.

Erleada fiħ sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 240 mg (pillola 1), jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Erleada

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tieghek jista' jippreskrivi wkoll medicini oħra waqt li tkun qed tiehu Erleada.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rrakkomandata ta' din il-medicina hija ta' 240 mg (pillola waħda) darba kuljum.

Kif tiehu Erleada

- Hu din il-medicina mill-halq.
- Tista' tiehu din il-medicina mal-ikel jew bejn l-iklet.
- Ibla' l-pillola shiħa biex tiżgura li d-doża kollha tieghek ittiehdet. Tgħaffiġx jew taqsamx il-pillola.

Jekk ma tistax tibra' l-pillola shiħa

- Jekk ma tistax tibra' l-medicina shiħa, inti tista':
 - **Hawwad ma' wiehed mix-xorb mhux effervexxenti jew ikel artab li ġejjin: meraq tal-laring, te aħdar, purè tat-tuffieħ, jogurt li jista' jinxtorob, jew ilma addizzjonali kif ġej:**
 - Poġġi l-pillola shiħa f'tazza. Tgħaffiġx jew taqsamx il-pillola.
 - Żid madwar 10 mL (2 kuċċarini) ta' ilma mhux effervexxenti biex tiżgura li l-pillola qiegħda kompletament fl-ilma.
 - Stenna 2 minuti sakemm il-pillola tinkiser u tinfirex, imbagħad hawwad it-taħlita.
 - Żid f'30 mL (6 kuċċarini jew 2 imgharef) ta' wiehed mix-xorb mhux effervexxenti jew ikel artab li ġejjin: meraq tal-laring, te aħdar, purè tat-tuffieħ, jogurt li jista' jinxtorob, jew ilma addizzjonali u hawwad it-taħlita.
 - Ibla' t-taħlita immedjatament.
 - Laħlaħ it-tazza b'ilma biżżejjed biex tiżgura li d-doża kollha tkun ittiehdet u ixrobha immedjatament.
 - Iżżomx il-medicina/taħlita tal-ikel għal użu iktar tard.
 - **Tubu li jitma':** Din il-medicina tista' tingħata wkoll minn ċerti tubi li jitimghu. Staqsi lill-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa għal istruzzjonijiet speċifiċi dwar kif għandek tiehu l-pillola minn tubu li jitma' b'mod xieraq.

Jekk tiehu Erleada aktar milli suppost

Jekk inti tiehu aktar milli suppost, ieqaf hu din il-medicina u kkuntattja lit-tabib tieghek. Jista' jkollok riskju akbar ta' effetti sekondarji.

Jekk inti tinsa tiehu Erleada

- Jekk inti tinsa tiehu din il-medicina, hu d-doża tieghek tas-soltu malli tiftakar fl-istess jum.
- Jekk inti tinsa tiehu din il-medicina għal jum shiħ – hu d-doża tieghek tas-soltu l-jum ta' wara.
- Jekk inti tinsa tiehu din il-medicina għal aktar minn jum wiehed – kellem lit-tabib tieghek minnufih.

- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tiehu Erleada

Tieqafx tiehu din il-medicina minghajr ma' l-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Ieqaf hu Erleada u fittex attenzjoni medika minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin:

- raxx mifrux, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra (reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi jew DRESS)
- dbabar tondi jew jidhru bħala tal-mira, homor u mhux imqabbza fuq it-tronk, spiss bi bżieġaq fin-nofs, taqbir tal-ġilda, ulċeri fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-immieher, fil-ġenitali u fl-ghajnejn. Qabel dan ir-raxx serju jista' jkun hemm deni jew sintomi tal-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolizi tossika tal-epidermide).

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin – it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- waqgħat jew ksur (fl-ghadam). Il-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa tista' timmonitorjak aktar mill-qrib jekk inti tkun f'riskju akbar ta' ksur.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- mard tal-qalb, puplesija, jew puplesija ħafifa. Il-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa se timmonitorjak għal sinjali u sintomi ta' problemi tal-qalb jew tal-moħħ matul it-trattament tiegħek. Ċempel lill-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa tiegħek jew mur fl-eqreb post ta' emergenza minnufih jekk inti jkollok uġiħ fis-sider jew skumdità waqt il-mistrieħ jew mal-attività, jew qtugħ ta' nifs, jew jekk ikollok dgħufija fil-muskoli/paraliżi fil-kwalunkwe parti tal-ġisem, jew diffikultà biex titkellem matul it-trattament tiegħek b'Erleada.

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100.

- aċċessjoni. Il-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa se twaqqaflek Erleada jekk tagħtik aċċessjoni matul it-trattament.
- sindrome ta' saqajn bla mistrieħ (impulsi qawwija biex iċċaqraq is-saqajn biex twaqqaf sensazzjonijiet ta' wġiħ jew sensazzjonijiet strambi, li ta' spiss isehhu bil-lejl).

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli

- sogħla u qtugħ ta' nifs, possibbilment akkumpanjati b'deni, li mhux ikkawżat minn attività fiżika (infjammazzjoni ġewwa l-pulmun, magħrufa bħala marda tal-pulmun tal-interstizju).

Għid lill-persuna li tipprovdil il-kura tas-saħħa tiegħek minnufih jekk inti tinnota xi wiehed mill-effetti serji t'hawn fuq.

Effetti sekundarji jinkludu

Għid lill-persuna li tipprovdi l-kura tas-saħħa tiegħek jekk inti tinnota xi wiehed mill-effetti sekundarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- thossok għajjen/a hafna
- uġigh fil-ġogi
- raxx fil-ġilda
- nuqqas t'aptit
- pressjoni għolja
- fawra
- dijarea
- ksur fl-għadam
- waqgħat
- telf ta' piż.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- spażmi fil-muskoli
- ħakk
- jaqa' x-xagħar
- bidla fis-sens tat-togħma
- test tad-demmi li juri livell għoli ta' kolesterol fid-demmi
- test tad-demmi li juri livell għoli ta' tip ta' xaham fid-demmi imsejjah "trigliceridi"
- mard tal-qalb
- puplesija jew puplesija hafifa kkawżata minn nuqqas ta' demmi li jmur lejn parti mill-moħħ
- tirojde mhux attiva biżżejjed li tista' ġġiegħlek thossok aktar għajjen u jkollok diffikultà biex tirranka filgħodu, u testijiet tad-demmi jistgħu juru wkoll tirojde mhux attiva biżżejjed
- livell baxx ta' tip ta' ċellula bajda tad-demmi li tista' tagħmlek aktar probabbli li jaqbdur l-infezzjonijiet (newtropenja).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- aċċessjonijiet.

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- traċċa mhux normali tal-qalb fuq l-ECG (elettrokardjogramma)
- raxx mifruż, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra (reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici jew DRESS)
- rqajja' ċirkolari ħomor mhux elavati, jew bħal tal-mira fuq it-tronk, ta' spiss b'infafet ċentrali, taqxir tal-ġilda, ulċeri tal-ħalq, il-ġriżmejn, l-immieher, il-ġenitali u l-għajnejn, li jistgħu jkunu preċeduti minn deni u sintomi bħal tal-influenza. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi tossika tal-epidermide)
- eruzzjoni tal-ġilda jew tal-membrani mukużi (eruzzjoni likenojde)
- livell baxx hafna ta' tip ta' ċellula bajda tad-demmi li tista' tagħmlek aktar probabbli li jaqbdur l-infezzjonijiet (agranuloċitozi).

Għid lill-persuna li tipprovdi l-kura tas-saħħa tiegħek jekk inti tinnota xi wiehed mill-effetti sekundarji ta hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji possibbli mhux elenkat f'dan il-fuljett. Inti tista' tirrapporta wkoll effetti sekundarji permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen Erleada

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kontenitur (folji tal-fojl, portafoll ta' ġewwa, portafoll ta' barra, flixkun u kartuna) wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Erleada

- Is-sustanza attiva hija apalutamide. Kull pillola miksija b'rita fiha 240 mg ta' apalutamide.
- Is-sustanzi l-oħra tal-qalba tal-pillola huma colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, hypromellose acetate succinate, magnesium stearate, u microcrystalline cellulose silikifikat. Il-kisja b'rita fiha glycerol monocaprylocaprate, iron oxide iswed (E172), poly (vinyl alcohol), talc, titanium dioxide (E171), u macrogol poly (vinyl alcohol) grafted copolymer (ara Sezzjoni 2, Erleada fih sodium).

Kif jidher Erleada u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli Erleada miksija b'rita huma pilloli miksija b'rita, minn griżi jagħtu fil-blu għal griżi, f'għamla ovali (tul ta' 21 mm x wisgħa ta' 10 mm), b'"E240" miktuba fuq naħa waħda.

Il-pilloli jistgħu jiġu fornuti jew fi flixkun jew inkella f'pakkett portafoll. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Flixkun

Il-pilloli huma fornuti fi flixkun tal-plastik b'għatu li ma jistax jinfetaħ mit-tfal. Kull flixkun fih 30 pillola u total ta' 2 g ta' desikkant. Kull kartuna fiha flixkun wiehed. Aħżen fil-pakkett oriġinali. Tiblax u tarmix id-desikkant.

Kartuna ta' 28 jum

Kull kartuna ta' 28 jum fiha 28 pillola miksija b'rita f'2 pakketti portafoll tal-kartun ta' 14-il pillola miksija b'rita 'l waħda.

Kartuna ta' 30 jum

Kull kartuna ta' 30 jum fiha 30 pillola miksija b'rita f'3 pakketti portafoll tal-kartun ta' 10 pilloli miksija b'rita 'l waħda.

Kartuna ta' 84 jum (3 x 28 jum)

Kull kartuna ta' 84 jum (3 x 28 jum) fiha 84 pillola miksija b'rita f'6 pakketti portafoll tal-kartun ta' 14-il pillola miksija b'rita 'l waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Il-Manifattur

Janssen Cilag SpA

Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100, L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Biex tikseb l-aktar fuljett ta' tagħrif aġġornat, skannja l-kodiċi QR hawnhekk jew fuq il-kartuna. L-istess informazzjoni hija disponibbli wkoll fil-URL li ġej: <https://epi.jnj>.



ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal apalutamide, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar apalutamide u newtropenja kif ukoll agranuloċitożi minn każijiet spontanji bi rtirar pożittiv u/jew riesponiment u żmien kompatibbli għall-bidu, *data* minn provi kliniċi u fil-letteratura, u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni potenzjali, relazzjoni kawżali bejn apalutamide u newtropenja kif ukoll apalutamide u agranuloċitożi hija tal-inqas possibbiltà raġonevoli u l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom apalutamide għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal apalutamide s-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom apalutamide huwa favorevoli sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.