

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Erleada 60 mg pilloli miksijsa b'rita

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

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

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

## **3. GHAMLA FARMAČEWTIKA**

Pillola miksijsa b'rita (pillola).

Pilloli kemxejn sofor sa ħodor jagħtu fil-griż, f'għamla oblonga, miksijsa b'rita (twal 17 mm x wiesa' 9 mm), imnaqqxa b'“AR 60” fuq naħha waħda.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Erleada huwa indikat:

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

### **4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata**

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

#### Pożologija

Id-doża rrakkodata hija 240 mg (erba' pilloli ta' 60 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 ttittieħed kemm jiġi jkun malajr fl-istess ġurnata u jerġa' lura għall-iskeda normali l-jum ta' wara. M'għandhomx jittieħdu pilloli żejda biex ipattu għad-doża maqbuża.

Jekk pazjent ikollu tossiċitā  $\geq$  Grad 3 jew reazzjoni avversa mhux tollerabbli, għandu jitwaqqaf l-ghoti ta' doži minnflokk twaqqaqf 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 specjali*

### Anzjani

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

### Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi.

Hija meħtiega l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi minħabba 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 elenkti 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 meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied fil-linja baži (Klassi A u Klassi B ta' Child-Pugh, rispettivament).

Erleada mhux irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied minħabba li ma hemmx *data* f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti u apalutamide jitneħha 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 sħaħ biex jiġi assigurat li d-doża intenzjonata kollha tkun ittieħdet. Il-pilloli m'għandhomx jitgħaffgu jew jinqasmu. Il-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajru.

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

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli sħaħ, Erleada tista' tixixerred f'ilma mhux effervexxenti u mbagħad tithawwad ma' wieħed 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 ħawwad it-taħlita.
4. Żid f'30 mL (6 kuċċarini jew 2 imgħaref) ta' wieħed 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 ħawwad it-taħlita.
5. Ibla' t-taħlita immedjatamente.
6. Laħlaħ it-tazza b'ilma biżżejjed biex tiżgura li d-doża kollha tkun ittieħdet u ixrobha immedjatamente.
7. Iżżomx il-prodott medicinali/taħlita tal-ikel għal użu iktar tard.

### *Għoti b'tubu li jitma' nażogastriku*

Erleada tista' tingħata wkoll minn ġo 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 ħawwad bis-sahħha biex ixixerred il-kontenut kompletament.

3. Agħti immedjatament minn ġo tubu li jitma' NG.
4. Erga' imla s-siringa b'ilma mhux effervexxenti u agħti. Irrepeti sakemm ma jkunx baqa' residwu tal-pillola fis-siringa jew tubu li jitma'.

#### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

Nisa li jistgħu johorġu tqal (ara sezzjoni 4.6).

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu**

##### Aċċessjoni

Erleada mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti bi storja ta' aċċessjonijiet jew fatturi oħra li jippredisponu għal dan, li jinkludu iżda mhumiex limitati, għal hsara li tiġi 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' jiżidied f'pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti medicinali oħra li jbaxxu 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 plaċebo. Dawn l-istudji eskludew pazjenti bi storja ta' aċċessjoni jew fatturi li jippredisponu għal aċċessjoni.

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

##### Waqqħat u ksur

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

##### Mard iskemiku tal-qalb u disturbi cerebrovaskulari iskemiċi

Mard iskemiku tal-qalb u disturbi cerebrovaskulari 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 cerebrovaskulari iskemiku. Pazjenti għandhom jiġi mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' mard iskemiku tal-qalb u disturbi cerebrovaskulari iskemiċi. L-immaniġġjar tal-fatturi kardjovaskulari ta' riskju, bħal pressjoni għolja, dijabete, jew dislipidemija għandu jsir bl-ahjar mod possibbli skont l-istandard tal-kura.

##### L-użu fl-istess waqt ma' prodotti medicinali oħra

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

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

## Mard kardiovaskulari riċenti

Pazjenti b'mard kardiovaskulari sinifikanti b'mod kliniku fl-aż-żar 6 xhur inkluži anġina severa/mħux stabbli, infart mijokardijaku, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb bis-sintomi, avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji jew fil-vini (eż., emboliżmu fil-pulmuni, incident cerebrovaskulari inkluži attakki iskemici temporanji), jew arritmiji tal-ventrikulu sinifikanti b'mod kliniku gew eskuži mill-istudji kliniči. Għalhekk, is-sigurtà ta' apalutamide f'dawn il-pazjenti ma ġietx stabbilita. Jekk jiġi ornat Erleada, il-pazjenti b'mard kardiovaskulari sinifikanti b'mod kliniku għandhom jiġu mmonitorjati għal fatturi ta' riskju bħal iperkolesterolemija, ipertrigliceridemija, jew disturbi kardjometabolici 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 jircievu prodotti mediciinali konkomitanti li jistgħu jtawlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5), it-tobba għandhom jevalwaw il-proporżjon ta' beneficiju u riskju inkluža l-possibbiltà ta' Torsade de pointes qabel jibdew Erleada.

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

Wara t-tqegħid fis-suq gew osservati rapporti ta' SCARs li jinkludu reazzjoni għall-mediciċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) u sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolizi 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 immedjatamente 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 alternativ għandu jiġi kkunsidrat.

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

Kažijiet ta' ILD gew osservati f'pazjenti ttrattati b'apalutamide, li jinkludu kažijiet fatali. F'każ ta' sintomi pulmonari li jibdew f'daqqa u/jew li jmorru għall-aghjar mingħajr ebda spjegazzjoni, it-trattament b'apalutamide għandu jitwaqqaf temporanġament sakemm issir iktar investigazzjoni ta' dawn is-sintomi. Jekk jiġi dijanostikat ILD, apalutamide għandu jitwaqqaf għalkollox u jinbeda trattament xieraq kif ikun hemm bżonn (ara sezzjoni 4.8).

## Eċċipjenti

Dan il-prodott mediciinali 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 mediciinali 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-esponenti totali tagħhom minn interazzjoni tal-mediciċina ma' inibituri jew indutturi ta' CYP2C8 jew CYP3A4. Apalutamide huwa induttur ta' enzimi u trasportaturi u jista' jwassal għal żieda fl-eliminazzjoni ta' hafna prodotti mediciinali użati b'mod komuni.

## Possibbiltà li prodotti medicinali oħra jaffettwaw l-esponiment għal apalutamide

### *Prodotti medicinali li jinibixxu CYP2C8*

CYP2C8 għandu rwol fl-eliminazzjoni ta' apalutamide u fil-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu. Fi studju dwar interazzjon bejn medicina u oħra, is-C<sub>max</sub> ta' apalutamide naqas b'21% filwaqt li l-AUC żidied bi 68% wara l-ghoti flimkien ta' doža waħda ta' apalutamide 240 mg ma' gemfibrozil (inhibitur qawwi ta' CYP2C8). Ghall-partijiet attivi (total ta' apalutamide flimkien mal-qawwa aġġustata tal-metabolit attiv), is-C<sub>max</sub> naqas b'21% filwaqt li l-AUC żidied b'45%. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doža tal-bidu meta Erleada jingħata flimkien ma' inhibitur qawwi ta' CYP2C8 (eż., gemfibrozil, clopidogrel) madankollu, għandu jitqies tnaqqis fid-doža ta' Erleada abbażi ta' tollerabilità (ara sezzjoni 4.2). Inhibituri ħrif jew moderati ta' CYP2C8 mhumiex mistennija li jaffettwaw l-esponiment għal apalutamide.

### *Prodotti medicinali li jinibixxu CYP3A4*

CYP3A4 għandu rwol fl-eliminazzjoni ta' apalutamide u fil-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu. Fi studju dwar interazzjon bejn medicina u oħra, is-C<sub>max</sub> ta' apalutamide naqas bi 22% filwaqt li l-AUC kien jixxiebah wara l-ghoti flimkien ta' Erleada bħala doža waħda ta' 240 mg ma' itraconazole (inhibitur qawwwi ta' CYP3A4). Ghall-partijiet attivi (total ta' apalutamide flimkien mal-qawwa aġġustata tal-metabolit attiv), is-C<sub>max</sub> naqas bi 22% filwaqt li l-AUC reġa' kien jixxiebah. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doža tal-bidu meta Erleada jingħata flimkien ma' inhibitur qawwi ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole, ritonavir, clarithromycin) madankollu, għandu jitqies tnaqqis fid-doža ta' Erleada abbażi tat-tollerabilità (ara sezzjoni 4.2). Inhibituri ħrif jew moderati ta' CYP3A4 mhumiex mistennija li jaffettwaw l-epsoniment għal apalutamide.

### *Prodotti medicinali 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 medicina u oħra b'inhibitur qawwi ta' CYP3A4 jew inhibituri 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 aġġustament fid-doža meta Erleada jingħata flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 jew CYP2C8.

### Il-possibbiltà li apalutamide jaffettwa esponenti għal prodotti medicinali oħra

Apalutamide huwa induttur qawwi tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' hafna enzimi u trasportaturi; għalhekk, hija mistennija interazzjoni ma' hafna prodotti medicinali komuni li huma sustrati tal-enzimi jew tat-trasportaturi. It-naqqis 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-medicina*

Studji *in vitro* urew li apalutamide u N-desmethyl apalutamide huma indutturi moderati sa qawwija ta' CYP3A4 u CYP2B6, huma inhibituri moderati ta' CYP2B6 u CYP2C8, u inhibituri dghajfa 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 muwiex magħruf bhalissa. 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-doža tas-sustrat biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Fil-bniedem, apalutamide huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u CYP2C19, u induttur dghajjef ta' CYP2C9. Fi studju dwar interazzjoni bejn medicina u oħra bl-użu tal-approċ ‘cocktail’, l-ghoti 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 tibil ta' sinifikat kliniku fl-esponiment għas-sustrat ta' CYP2C8. L-užu ta' Erleada flimkien ma' prodotti mediciċinali 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 mediciċinali. Fejn ikun possibbli hija rrakkomandata sostituzzjoni ta' dawn il-prodotti mediciċinali jew għandha ssir evalwazzjoni għat-telf ta' effikaċja jekk il-prodott mediciċinali jitkompla. Jekk jingħata ma' warfarin, għandu jiġi mmonitorjat l-INR matul it-trattament b'Erleada.

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

#### *Trasportaturi tal-mediciċini*

Apalutamide intwera li huwa induttur dgħajnejf 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 organici (OATP1B1, organic anion transporting polypeptide 1B1) b'mod kliniku. Studju ta' interazzjoni bejn mediciċina u oħra bl-užu tal-approċ ‘cocktail’, wera li l-ghoti 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<sub>max</sub>. L-užu ta' Erleada flimkien ma' prodotti mediciċinali 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 mediciċinali. Meta sustrati ta' P-gp, BCRP jew OATP1B1 jingħataw flimkien ma' Erleada, għandha ssir evalwazzjoni għal telf ta' effikaċja tas-sustrat u jista' jkun meħtieg aġġustament fid-doża biex jinżammu l-ahjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Abbaži ta' *data in vitro*, inibizzjoni tat-trasportatur 2 tal-katjoni organici (OCT2, organic cation transporter 2), tat-trasportatur 3 tal-anjoni organici (OAT3, organic anion transporter 3) u tat-tfiegħ 'il barra ta' ħafna mediciċini u tossini (MATE, multidrug and toxin extrusions) b'apalutamide u l-metabolit tiegħi N-desmethyl ma jistgħux jiġi eskużi. Ma ġiet osservata l-ebda inibizzjoni tat-trasportatur 1 tal-anjoni organici (OAT1, organic anion transporter 1).

#### *Analogu ta' GnRH*

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

#### Prodotti mediciċinali li jtawlu l-intervall QT

Minħabba li t-trattament ta' deprivazzjoni tal-androgeen jista' jtawwal l-intervall QT, l-užu ta' Erleada flimkien ma' prodotti mediciċinali magħrufa li jtaw lu l-intervall QT jew ma' prodotti mediciċinali li jistgħu jindu Torsade de pointes bħal prodotti mediciċinali antiarritmiċi tal-klassi IA (eż., quinidine, disopyramide) jew tal-klassi III (eż., amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadone, moxifloxacin, antipsikotici, (eż. haloperidol), ecc. għandhom jiġi evalwati b'attenżjoni (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 prezenti fis-semen. Erleada jista' jagħmel ħsara lill-fetu li jkun qed jiżviluppa. Għall-pazjenti li jkun qed ikollhom x'jaqsmu sesswalment ma' sieħba 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 doža ta' Erleada.

### Tqala

Erleada huwa kontraindikat fin-nisa li huma jew li jistgħu johorġu tqal (ara sezzjoni 4.3). Abbaži 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'nisu tqal.

### Treddiġ

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

### Fertilità

Abbaži 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-ħila biex issuq u thaddem magni**

Erleada m'għandu l-ebda effett jew ffit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, gew irrappurtati aċċessjonijiet f'pazjenti li kienu qed jieħdu Erleada. Il-pazjenti għandhom jiġu avżaati b'dan ir-riskju fir-rigward ta' sewqa 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%), artralgja (17%), dijarea (16%), waqgħha (13%), u tnaqqis fil-piż (13%), Reazzjonijiet avversi importanti oħra jinkludu ksur (11%) u ipotirojdiżmu (8%).

### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi osservati waqt studji kliniči u/jew fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma elenkti 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 tittieħed 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 mniżżla l-ewwel.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi**

<b>Klassi tas-Sistemi u tal-Organji</b>	<b>Reazzjoni avversa u frekwenza</b>
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>	komuni: ipotirojdiżmu <sup>a</sup>
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	komuni ħafna: tnaqqis fl-apptit

	komuni: iperkolesterolemija, ipertrigliceridemija
<b>Disturbi fis-sistema nervuža</b>	komuni: disgewžja, disturbi ċerebrovaskulari iskemiči <sup>b</sup> mhux komuni: aċċessjoni <sup>c</sup> (ara sezzjoni 4.4), sindrome ta' saqajn bla mistrieħ
<b>Disturbi fil-qalb</b>	komuni: mard iskemiku tal-qalb <sup>d</sup> mhux magħruf: l-intervall QT mtawwal (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
<b>Disturbi vaskulari</b>	komuni ħafna: fawra, pressjoni għolja
<b>Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali</b>	mhux magħrufa: marda tal-pulmun tal-interstizju <sup>f</sup>
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	komuni ħafna: dijarea
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	komuni ħafna: raxx fil-ġilda <sup>e</sup> komuni: prurite, alopecia mhux magħrufa: reazzjoni ghall-mediciċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) <sup>f</sup> , sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika tal-epidermide (SJS/TEN, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) <sup>f</sup>
<b>Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	komuni ħafna: ksur <sup>g</sup> , artralgja komuni: spażmu fil-muskolu
<b>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	komuni ħafna: għeja
<b>Investigazzjonijiet</b>	komuni ħafna: tnaqqis fil-piż
<b>Koriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	komuni ħafna: waqgħa

<sup>a</sup> Jinkludi ipotirojdiżmu, żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde fid-demm, tnaqqis fit-thyroxine, tirojdite awtoimmuni, tnaqqis fit-thyroxine hieles, tnaqqis fit-tri-iodothyronine

<sup>b</sup> Jinkludu attakk iskemiku temporanju, incident ċerebrovaskulari, disturb ċerebrovaskulari, puplesja iskemika, aterosklerozi fil-karotid, stenozi fl-arterja karotid, emiparesi, infart tal-lakuna, puplesja tal-lakuna, infart cerebrali trombotiku, enċefalopatija vaskulari, infart cerebellari, infart cerebrali, u iskemija cerebrali

<sup>c</sup> Tinkludi gdim tal-ilsien

<sup>d</sup> Jinkludi anġina pectoris, anġina 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 kardijku, żieda fit-troponin, iskemija tal-mijokardju

<sup>e</sup> Ara “Raxx fil-ġilda” taħt “Deskrizzjoni ta’ reazzjoni avversi magħżula”

<sup>f</sup> Ara sezzjoni 4.4

<sup>g</sup> 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 toraċċi, ksur fid-dirghajn, sakrum miksur, ksur tal-id, ksur fl-ghadma pubika, ksur fl-acetabulu, ksur fl-ghaksa, ksur minhabba pressa, ksur fil-kartilīg kostali, ksur fl-ghadam tal-wiċċi, ksur fir-rigel, ksur osteoporotiku, ksur fil-polz, ksur minn avulżjoni, ksur fil-fibula, koxsiks miksura, ksur fil-pelviċi, ksur fir-radju, ksur fl-isternum, ksur minhabba pressjoni, ksur minn trawma, ksur tal-vertebri taċ-ċerviċi (ghonq), ksur fl-ghonq tal-femur, ksur fit-tibja. Ara taħt.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjoni 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 miffrux, 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-mediciċina, ulċerazzjoni fil-halq, raxx bl-imsiemer, nuffata, ponta, pemfigojd, tagħwir fil-ġilda, dermatite u raxx vesikulari.

Reazzjoni avversi ta' raxx fil-ġilda gew irrappurtati f'26% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide. Raxx ta' Grad 3 fil-ġilda (ddefinit bħala wieħed li jikxi > 30% tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem [BSA, body surface area]) ġie rrappurat bi trattament b'apalutamide f'6% tal-pazjenti.

Il-medjan tal-jiem għall-bidu tar-raxx fil-ġilda kien ta' 83 jam. Tmienja u sebgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom fejqan tar-raxx b'medjan ta' 78 jam għall-fejqan. Prodotti medicinali li ntużaw kienu jinkludu kortikosterojdi topikali, antiistamini mill-ħalq u 19% tal-pazjenti rċivew kortikosterodji sistemiċi. 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.

### *Waqqħat 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 plaċebo. Nofs il-pazjenti sofrej waqgħha fis-7 ijiem ta' qabel l-avveniment ta' ksur fiż-żewġ grupp ta' trattament. Waqqħat ġew irrapportati fi 15.6% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide versus 9.0% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo (ara sezzjoni 4.4).

### *Mard iskemiku tal-qalb u disturbi cerebrovaskulari iskemici*

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 plaċebo. 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 plaċebo. Fl-istudji SPARTAN u TITAN, 6 pazjenti (0.5%) trattati b'apalutamide u 2 pazjenti (0.2%) trattati bi plaċebo mietu b'mard iskemiku tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).

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

### *Ipotirojdiżmu*

Ipotirojdiżmu ġie rrappurtat fi 8% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide u 2% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo abbaži ta' stimi tal-ormon li jistimula 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 digħi qed jirċievu terapija ta' sostituzzjoni għat-tirojde fil-fergħa ta' apalutamide u fi 3% tal-pazjenti fil-fergħa tal-plaċebo. 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 trattati bi plaċebo. 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 jiġi rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendix V.

## **4.9 Doża eċċessiva**

Ma hemm l-ebda antidot spċificu għal doża eċċessiva b'apalutamide. F'każ ta' doża eċċessiva, Erleada għandu jitwaqqaf u għandhom jittieħdu 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 elenkti fis-sezzjoni 4.8.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

### 5.1 Proprietajiet farmakodinamiči

Kategorija farmakoterapewтика: Terapija endokrinarja, antiandrogeni, 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 attivitā agonista għar-riċettur tal-androġen. It-trattament b'apalutamide inaqqa il-proliferazzjoni u jžid l-apptożi taċ-ċelluli tat-tumur li jwassal għal attivitā qawwija kontra t-tumur. Metabolit princiċiali, N-desmethyl apalutamide, wera terz tal-attivitā ta' apalutamide *in vitro*.

#### Elettrofizjologija kardijaka

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

#### Effikaċċja klinika u sigurtà

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

#### *TITAN: Kanċer tal-Prostata Metastatiku sensittiv ghall-Ormoni (mHSPC, Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer)*

TITAN kien studju kliniku, arbitrarju, ikkontrollat bi plaċebo, multinazzjonali, b'ħafna čentri fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li fih 1 052 pajxent b'mHSPC intaghżlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jew jirċievu apalutamide mil-ħalq bid-doża ta' 240 mg darba kuljum (N = 525) jew plaċebo darba kuljum (N = 527). Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li jkollhom mill-inqas metastażi fl-ġħadam fuq Technetium<sup>99m</sup> bone scan. Il-pazjenti ġew esklużi jekk is-sit tal-metastażi kien limitat biss għall-ġħoqed linfatiċi jew għall-vixxera (per eżempju, fwied jew pulmun). Il-pazjenti kollha fl-istudju TITAN irċivew analogu ta' GnRH fl-istess waqt jew kellhom orkjektomija bilaterali preċedenti. Madwar 11% tal-pazjenti rċivew trattament preċedenti b'docetaxel (massimu ta' 6 cikli, l-ahħar doża ≤ xahrejn qabel l-ġhażla arbitrarja u rispons miż-żommu qabel l-ġhażla arbitrarja). Il-kriterji ta' esklużjoni kien jinkludu metastasi magħrufa fil-mohħħ; trattament preċedenti b'antiandroġeni oħra tal-ġenerazzjoni li jmiss (eż, enzalutamide), inibituri ta' CYP17 (eż, abiraterone acetate), immunoterapija (eż, sipuleucel-T), sustanzi radjufarmacewtiċi 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-punteggieq ta' Gleason meta saritilhom id-dijanjosi, użu preċedenti ta' docetaxel, u r-reġjun tad-dinja. Pazjenti li kellhom kemm volum kbir kif ukoll volum żgħir ta' mHSPC kienu el-ġibbli għall-istudju. Marda b'volum għoli ġiet iddefinita bħala; jew metastażi viscerali u mill-inqas leżjoni waħda fl-ġħadam jew mill-inqas 4 leżjonijiet fl-ġħadam, b'mill-inqas leżjoni waħda fl-ġħadam barra mill-kolonna vertebrali jew tal-pelvi. Marda b'volum baxx kienet iddefinita bħala l-preżenza ta' leżjoni (jet) tal-ġħadam li ma tissodis fax id-definizzjoni ta' volum għoli.

Id-demografiji u l-karattersiċi tal-marda fil-linjal bażi li ġejjin kienu bilanċjati bejn il-gruppi tat-trattament. Il-medjan tal-etià kien 68 sena (firxa 43-94) u 23% tal-pazjenti kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Id-distribuzzjoni tar-razex 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.

Maġgioranza ta' pazjenti kellhom puntegħ Gleason ta' 7 jew aktar (92%). Tmienja u sittin fil-mija (68%) tal-pazjenti rċivew trattament précédenti b'antiandroġenu tal-ewwel ġenerazzjoni fl-ambjent mhux metastatiku. Ĝalkemm il-kriterji għar-reżista nza' għall-kastrazzjoni ma kinux determinati fil-linja baži, 94% tal-pazjenti wrew tnaqqis fl-antigen specifiku tal-prostata (PSA) mill-bidu ta' terapija ta' deprivazzjoni ta' androġeni (ADT) ghall-ewwel doža ta' apalutamide jew plaċebo. Il-pazjenti kollha ġilief wieħed fil-grupp tal-plaċebo, kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni tal-Koperattiva tal-Grupp ta' Onkologija tal-Lvant (ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ta' 0 jew 1 meta ddaħħlu fl-istudju. Fost il-pazjenti li ma komplexw it-trattament tal-istudju ( $N = 271$  għal plaċebo 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 plaċebo irċivew terapija sussegamenti kontra l-kanċer meta mqabbla ma' pazjenti trattati b'Erleada (54%).

Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja prinċipali tal-istudju kien sopravivenza globali (OS, overall survival) u sopravivenza mingħajr progressjoni radjugrafika (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	Plaċebo N=527
<b>Sopravivenza globali primaria<sup>a</sup></b>		
Imwiet (%)	83 (16%)	117 (22%)
Medjan, xħur (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>b</sup>	0.671 (0.507, 0.890)	
Valur p <sup>c</sup>	0.0053	
<b>Sopravivenza globali aġġornata<sup>d</sup></b>		
Imwiet (%)	170 (32%)	235 (45%)
Medjan, xħur (95% CI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI) <sup>b</sup>	0.651 (0.534, 0.793)	
Valur p <sup>c,e</sup>	<0.0001	
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni radjugrafika</b>		
Progressjoni tal-marda jew mewt (%)	134 (26%)	231 (44%)
Medjan, f'xħur (95% CI)	NE (NE, NE)	22.08 (18.46, 32.92)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>b</sup>	0.484 (0.391, 0.600)	
Valur p <sup>c</sup>	<0.0001	

<sup>a</sup> Dan hu bażat fuq analiżi interim speċifikat minn qabel bi żmien ta' sussegwiment medjan ta' 22 xahar.

<sup>b</sup> Proprzjon ta' periklu huwa minn mudell ta' perikli proporzjonali stratifikati. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi trattament attiv.

<sup>c</sup> Valur p huwa mit-test log-rank stratifikat permezz tal-puntegħ Gleason meta ssir id-dijanjosi ( $\leq 7$  vs.  $> 7$ ), tar-Regjun (NA/EU vs. Pajjiżi Oħra) u użu précédenti ta' docetaxel (Iva vs. Le).

<sup>d</sup> Żmien ta' sussegwiment medjan ta' 44 xahar.

<sup>e</sup> Dan il-valur p huwa nominali, minnflokk ma jiġi użat għal testijiet statistiki.

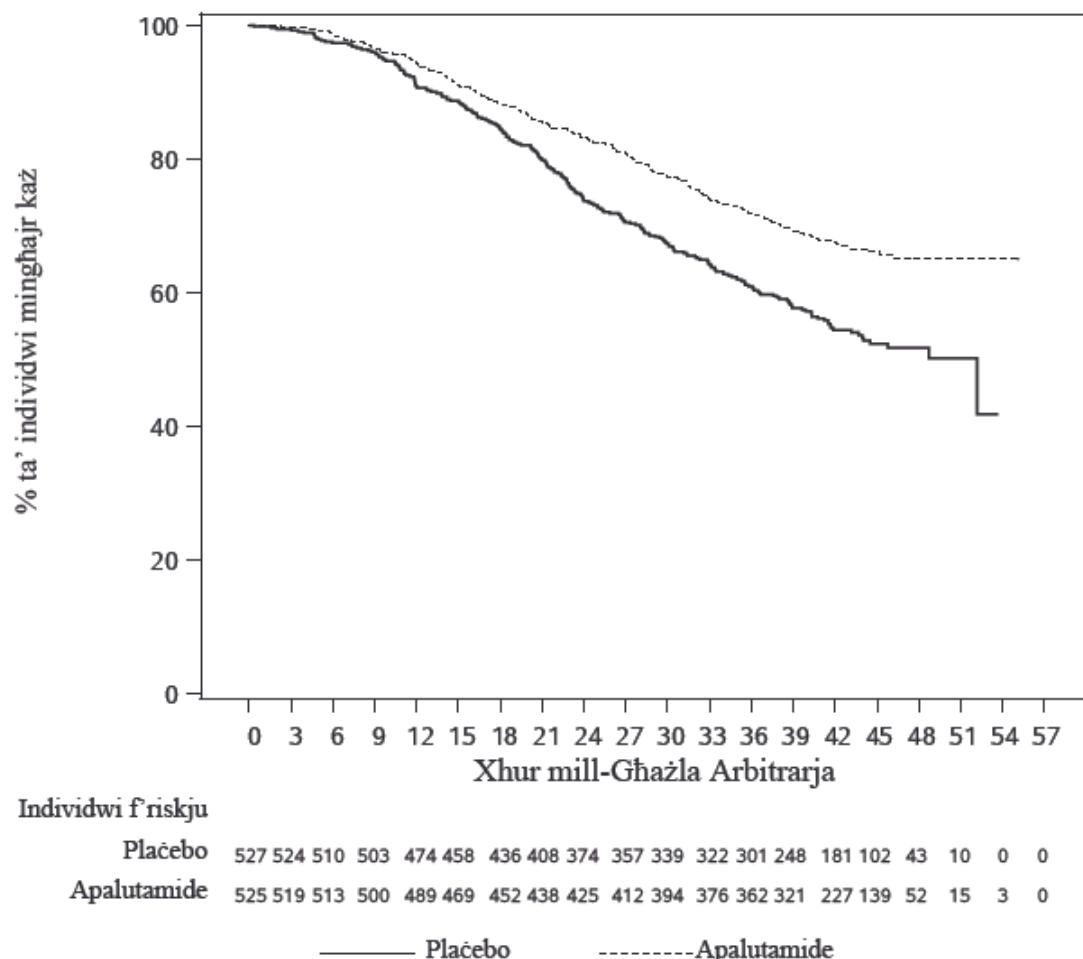
NE=(Not Estimable) Ma jistax jiġi stmat

Titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS u rPFS intwera f'pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju biex jircieu Erleada meta mqabbla ma' pazjenti li ntagħżlu b'mod arbitrarju biex jircieu plaċebo fl-analiżi primaria. Analiżi 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-plaċebo qassmu biex jircieu Erleada, bi trattament medjan ta' 15-il xahar mal-qlib fuq Erleada.

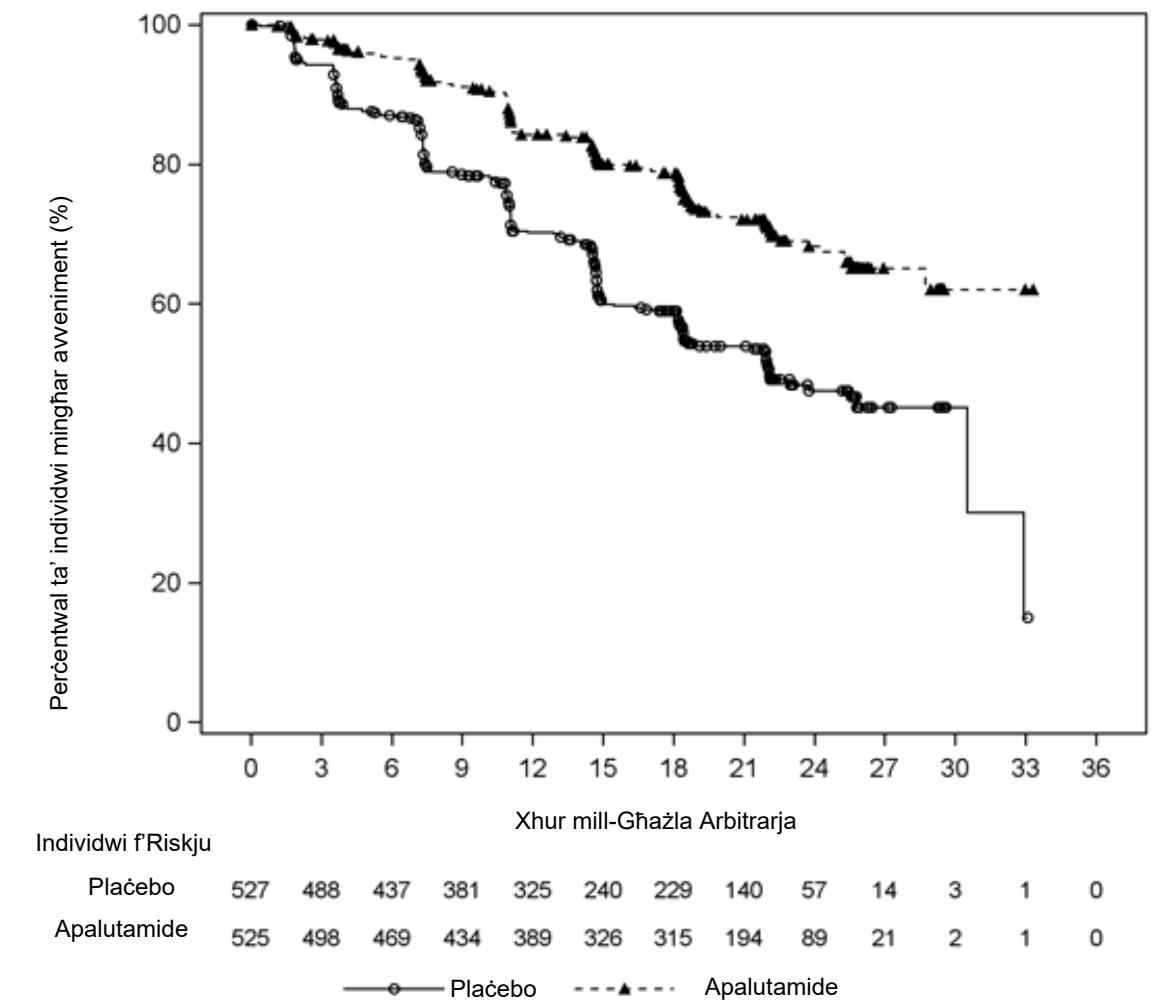
Titjib konsistenti f'rPFS kien osservat fis-sottogruppi ta' pazjenti inklużi dawk b'mard b'volum kbir jew volum żgħir, fl-istadju ta' metastasi mad-dijanjosi (M0 jew M1), użu précédenti ta' docetaxel (iva jew le), età ( $< 65$ ,  $\geq 65$ , jew b'età  $\geq 75$  sena), PSA aktar mill-medjan fil-linja baži (iva jew le), u n-numru ta' leżjonijiet fl-ġħadam ( $\leq 10$  jew  $> 10$ ).

Titjib konsistenti fis-sopravivenza globali ġie osservat madwar sottogruppi ta' pazjenti li jinkludu mard b'volum gholi jew baxx, stadju ta' metastasi fid-dijanjos (M0 jew M1), u punteggħ ta' Gleason fid-dijanjos ( $\leq 7$  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 mingħajr 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 čitotossika (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-plaċebo.

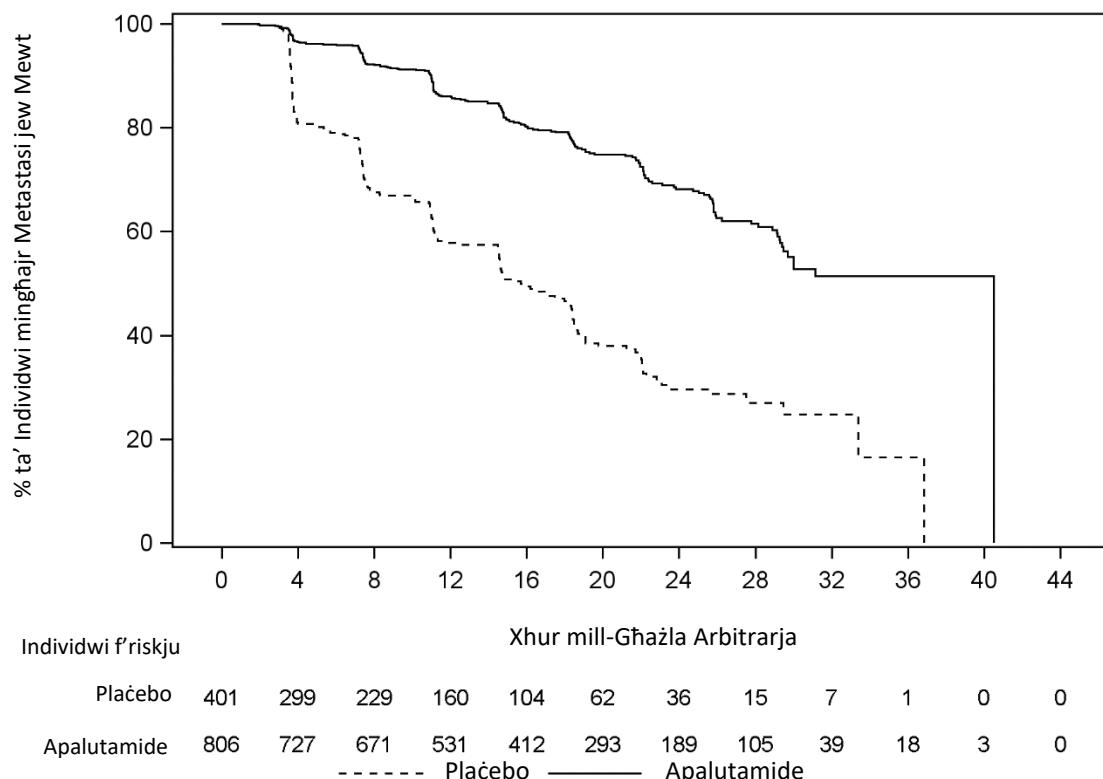
#### *SPARTAN: Kanċer Metastatiku tal-Prostata Reżistenti ghall-Kastrazzjoni (nmCRPC, Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer)*

Total ta' 1 207 individwi b'NM-CRPC intagħżlu b'mod arbitrarju 2:1 biex jew jircievu 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 plaċebo 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 irregistrati kellhom iż-Żmien biex Jirdoppja l-Antigen Specifiku tal-Prostata (PSA, Prostate Specific Antigen) (PSADT, Prostate Specific Antigen Doubling Time)  $\leq 10$  xhur, li huma meqjusa li jkunu f'riskju kbir ta' mard metastatiku imminenti u mewt spċċifikament minn kanċer tal-prostata. L-individwi kollha li ma kinux kastrati b'mod kirurgiku rċivev 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 ntaghżlu b'mod arbitrarju għal waħda miż-żewġ ferġħat kellhom ikomplu t-trattament sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' reviżjoni ċentrali mghammda tal-immaġini (BICR, blinded central imaging review), bidu ta' trattament ġdid, tossiċità mhux aċċettabbli jew waqfien tat-trattament.

Id-demografika u l-karatterisitici tal-marda fil-linja baži li ġejjin tal-pazjenti kienu bbilanċjati bejn il-ferghat tat-trattament. Il-medjan tal-età kien 74 sena (firxa 48-97) u 26% tal-individwi kellhom 80 sena jew aktar. Id-distribuzzjoni tar-rizza kienet 66% Kawkasi, 5.6% Suwed, 12% Asjatiċi, u 0.2% Oħrajn. Sebħa u sebħin fil-mija (77%) tal-individwi fiż-żewġ ferghat tat-trattament kellhom operazzjoni jew radjuterapija tal-prostata qabel. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kellhom puntegg Gleason ta' 7 jew aktar (81%). Hmistax fil-mija (15%) tal-individwi kellhom għoqiedi tal-limfa fil-pelviċi ta' < 2 cm meta ddahħlu fl-istudju. Tlieta u sebħin fil-mija (73%) tal-individwi rċivew trattament qabel b'antiandroġen tal-ewwel ġenerazzjoni; 69% tal-individwi rċivew bicalutamide u 10% tal-individwi rċivew flutamide. L-individwi kollha rregistrati fl-istudju gew ikkonfermati li ma kinux metastatiċi permezz ta' reviżjoni centrali mghammda tal-immaġini u kellhom puntegg tal-iStat ta' Eżekuzzjoni tal-Koperattiva tal-Grupp ta' Onkologija tal-Lvant (ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ta' 0 jew 1 meta ddahħlu fl-istudju.

Sopravivenza mingħajr metastasi (MFS, metastasis-free survival) kien l-iskop finali primarju, ddefinit bhala ż-żmien minn meta l-individwu nghażel b'mod arbitrarju saż-żmien tal-ewwel xhieda ta' metastasi fl-ghadu jew fit-tessuti rotob imbegħda kkonfermata minn BICR jew mewt minn kwalunkwe kawża, skont liema seħħet l-ewwel. Trattament b'Erleada tejjeb l-MFS b'mod sinifikanti. Erleada naqqas ir-riskju relativ 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). Gie osservat titħejib konsistenti b'Erleada fl-MFS għas-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel, inklużi l-età, ir-razza, ir-regjun fid-dinja, l-istat nodali, in-numru precedingi ta' terapiji bl-ormoni, il-PSA fil-linja baži, iż-żmien biex jirdoppja l-PSA, l-istat ta' ECOG fil-linja baži u l-użu ta' sustanzi li jevitaw ħsara lill-ghadu.

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



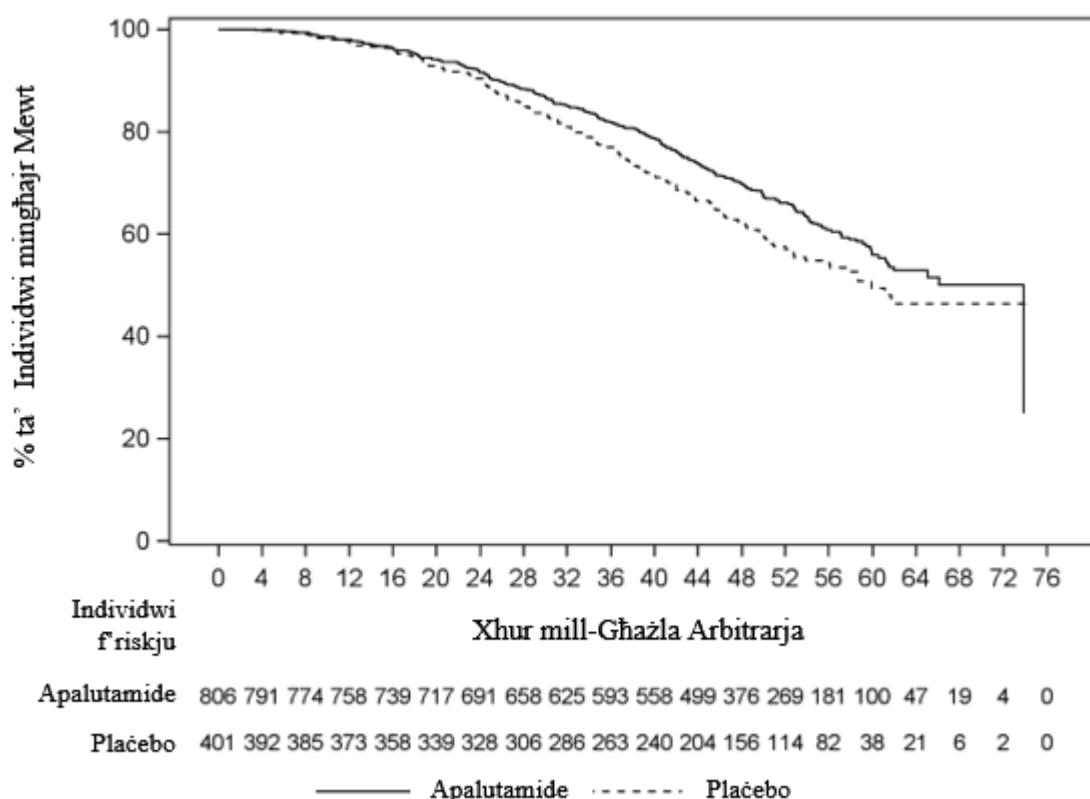
Meta wieħed iqis id-data kollha, l-individwi ttrattati b'Erleada u ADT urew titħejib sinifikanti fuq dawk ttrattati b'ADT waħdu għall-iskopijiet sekondarji finali li ġejjin ta' żmien għall-metastasi (HR = 0.28; 95% CI: 0.23, 0.34; p < 0.0001), sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free 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 ž-žmien għall-bidu ta' kimoterapija čitotossika ( $HR = 0.63$ ; 95% CI: 0.49, 0.81;  $p = 0.0002$ ).

Żmien għal progressjoni bis-sintomi kien iddefinit bħala ž-žmien minn meta saret l-għażla arbitrarja sal-iżvilupp ta' avveniment marbut mal-iskeletru, u ġiġi/sintomi li jeħtiegu li tinbeda terapija ġidha sistemika kontra l-kancér, jew progressjoni lokali jew regionali tat-tumur li tkun teħtieg radjazzjoni/operazzjoni. Filwaqt li t-total tan-numru ta' avvenimenti kien żgħir, id-differenza bejn iż-żewġ ferghat kienet kbira biżżejjed biex tilhaq sinifikat statistiku. It-trattament b'Erleada naqqas ir-riskju ta' progressjoni bis-sintmomi bi 43% meta mqabbel mal-plaċebo ( $HR = 0.567$ ; 95% CI: 0.443, 0.725;  $p < 0.0001$ ). Il-medjan taž-žmien għal progressjoni bis-sintomi ma ntlaħaq fl-ebda wieħed 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-plaċebo ( $HR = 0.784$ ; 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-Plaċebo. 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-Plaċebo rċivew Erleada bhala terapija sussegamenti.

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

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

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

### Paediatric population

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

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

Fl-istat fiss, il-valuri tal-medja (CV%) tas-C<sub>max</sub> u tal-AUC għall-metabolit princiċiali attiv, N-desmethyl apalutamide, kienu 5.9 µg/mL (18%) u 124 µg.siegha/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 originali għal N-desmethyl apalutamide wara għoti ta' doži ripetuti kienet madwar 1.3 (21%). Abbażi ta' esponiment sistemiku, qawwa relativa, u propjetajiet farmakokinetici, N-desmethyl apalutamide x'aktarx li kkontribwixxa għall-attività klinika ta' apalutamide.

### Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq, il-ħin medjan biex tinkiseb l-ogħla konċentrazzjoni fil-plažma (t<sub>max</sub>) kien ta' sagħtejn (firxa: siegha sa 5 sħigħaq). Il-medja tal-bijodisponibiltà assoluta mill-ħalq hija madwar 100%, li tindika li apalutamide jiġi assorbit kompletament wara għoti mill-ħalq.

L-ghoti ta' apalutamide lil individwi f'saħħithom fi stat ta' sawm u ma' ikla b'ammont kbir ta' xaham ma wassal għall-ebda bidliet rilevanti b'mod kliniku fis-C<sub>max</sub> u l-AUC. Il-medjan tal-ħin biex jintlaħaq it-t<sub>max</sub> iddewwem b'madwar sagħtejn mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Apalutamide ma jiġix jonizzat f'kundizzjonijiet fiżjologiči rilevanti ta' pH, għalhekk sustanzi li jnaqqsu l-acċu (eż., inibitur tal-pompa tal-proton, antagonist tar-riċettur ta' H<sub>2</sub>, antaċċidu) mhumiex mistennja li jaffettwaw is-solubilità u l-bijodisponibbiltà 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-bijodisponibbiltà 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-plažma, rispettivament, u jinrabtu l-aktar mal-albumina fis-serum mingħajr dipendenza fuq il-konċentrazzjoni.

## Bijotrasformazzjoni

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

Il-metaboliżmu huwa r-rotta principali ta' eliminazzjoni ta' apalutamide. Huwa jiġi metabolizzat primarjament minn CYP2C8 u CYP3A4 biex jifforma 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-metaboliżmu ta' apalutamide hija stmata li hija 58% u 13% wara doža waħda iżda fl-istat fiss il-livell ta' kontribuzzjoni huwa mistenni li jinbidel minħabba induzzjoni ta' CYP3A4 permezz ta' apalutamide wara doži ripetuti.

## Eliminazzjoni

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

It-tnejħija li dehret wara għoti ta' apalutamide mill-ħalq (CL/F) hija 1.3 L/siegha wara għoti ta' doža waħda u jiżdied għal 2.0 L/siegha fl-istat fiss wara għoti ta' doža 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 mhumiex sustrati għal BCRP, OATP1B1 jew OATP1B3.

## Popolazzjonijiet specjali

L-effetti ta' indeboliment tal-kliewi, indeboliment tal-fwied, l-età, ir-razza, u fatturi estrinsici 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. Abbaži ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni bl-użu ta' *data* minn studji kliniči 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-esponenti 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 m<sup>2</sup>; N=585) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali fil-linja bażi (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; N=372). L-effett potenzjali ta' indeboliment sever tal-kliewi jew mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (eGFR ≤ 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) ma gewx iddeterminati minħabba *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 baži kellhom indeboliment ħafif tal-fwied (N=8, Klassi A ta' Child-Pugh, puntegg medju = 5.3) jew indeboliment moderat tal-fwied (N=8, Klassi B ta' Child-Pugh, puntegg medju = 7.6) versus kontrolli f'sahħithom b'funzjoni normali tal-fwied (N=8). Wara doża wahda ta' 240 mg ta' apalutamide mill-ħalq, il-proporzjon ġeometriku medju (GMR, geometric mean ratio) għall-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' apalutamide f'individwi b'indeboliment ħafif kien 95% u 102%, rispettivament, u l-GMR għall-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' apalutamide f'individwi b'indeboliment moderat kien 113% u 104%, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi f'sahħithom bhala kontroll. *Data* klinika u farmakokinetika għal apalutamide mhijiex disponibbli għall-pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh).

## *Etniċità u razza*

Abbaži 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' dixxedenza Afrikana jew Amerikani Afrikani; N=71), Asjatiċi (mhux Ĝappuniżi; N=58) u Ĝappuniżi (N=58).

## *Età*

Analizi ta' famakokinetika 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 tosxicità fil-ġeni f'sensiela ta' testijiet *in vitro* u *in vivo* standard. Apalutamide ma kkawżax kanċer fi studju ta' 6 xħur fil-ġurdien transġeniku (Tg.rashH2) raġel b'doži 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-doža klinika rakkomandata ta' 240 mg/jum.

Fi studju li dam sentejn dwar il-karċinoġenicità fil-firien Sprague-Dawley irġiel, apalutamide kien mogħti permess ta' tmīgh bilfors mill-ħalq b'doži 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'doža rakkomandata ta' 240 mg), rispettivament. Ġew innutati sejbiet neoplastici li jinkludu incidenza miżjudha ta' adenoma testikulari tac-ċellula Leydig u karċinoma b'doži ikbar minn jew daqs 5 mg/kg/jum, adenokarċinoma mammarpa u fibroadenoma b'15 mg/kg/jum jew 50 mg/kg/jum, u adenoma tac-ċellula follikulari tat-tirojde b'50 mg/kg/jum. Dawn is-sejbiet kienu kkunsidrati specifiċi għall-firien u għalhekk ta' relevanza limitata għall-bniedmin.

Il-fertilità fl-irġiel x'aktarxi li tkun indebolita bit-trattament b'apalutamide abbaži ta' sejbiet minn studji dwar tosxicità minn doži ripetuti li kienu konsistenti mal-attività farmakoloġika ta' apalutamide. Fi studji dwar tosxicità minn doži ripetuti fil-firien u fil-klieb irġiel, ġew osservati, atrofija, nuqqas shiħ ta' sperma/ipospermja, digenerazzjoni u/jew iperplasja jew ipertrofija fis-sistema riproduttiva b'doži li jaqblu ma' esponenti bejn wieħed u iehor daqs l-esponenti 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 ġimħat ta' għoti ta' doži li jaqblu ma' esponenti bejn wieħed u iehor daqs l-esponenti fil-bniedem abbaži tal-AUC. Effetti fuq firien irġiel kienu riversibbli wara 8 ġimħat mill-ahħar għoti ta' apalutamide.

Fi studju preliminari ta' żvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien, apalutamide ikkawża tosxicità fl-iżvilupp meta nghata b'doži ta' 25, 50 jew 100 mg/kg/jum mill-ħalq matul il-perjodu ta' organogenesi (jiem 6-20 tat-tqala). Dawn id-doži wasslu għal esponenti sistemicci ta' madwar 2, 4 u 6 drabi aktar, rispettivament, abbaži tal-AUC, mill-esponiment fil-bniedmin bid-doža ta' 240 mg/jum. Is-sejbiet

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

## 6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Qalba tal-pillola

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

#### Kisja b'rita

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

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbi.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżeen 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-kontenit u ta' dak li hemm go fi

Flixkun abjad opak tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, high-density polyethylene) b'għatu tal-polypropylene (PP) li ma jistax jinfetah mit-tfal. Kull flixkun fiha 120 pillola mikṣija 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 112-il pillola mikṣija b'rita f'4 pakketti portafolli tal-kartun ta' 28 pillola mikṣija b'rita kull wieħed.
- Kull kartuna ta' 30 jum fiha 120 pillola mikṣija b'rita f'5 pakketti portafolli tal-kartun ta' 24 pillola mikṣija b'rita kull wieħed.

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

## **6.6 Prekawzjonijiet specjali għar-rimi u għal immaniġgar ieħor**

Kull fdal tal-prodott mediciñali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-užu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligijiet 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/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

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

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Erleada 240 mg pilloli miksijsa b'rita

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

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

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

## **3. GHAMLA FARMAČEWTIKA**

Pillola miksijsa b'rita (pillola).

Pilloli griži jagħtu fil-blu għal griži, f'għamla ovali, miksijsa b'rita (twal 21 mm x wiesa' 10 mm), imnaqqxa b"“E240” fuq naħha waħda.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Erleada huwa indikat:

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

### **4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata**

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

#### Pożologija

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

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

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

Jekk pazjent ikollu tossiċitā  $\geq$  Grad 3 jew reazzjoni avversa mhux tollerabbli, għandu jitwaqqaf l-għoti ta' doži minnflokk twaqqaqf 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 specjali*

### Anzjani

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

### Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi.

Hija meħtiega l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi minħabba 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 elenkti 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 meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied fil-linja baži (Klassi A u Klassi B ta' Child-Pugh, rispettivament).

Erleada mhux irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied minħabba li ma hemmx *data* f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti u apalutamide jitneħha 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' shiħa biex jiġi assigurat li d-doża intenzjonata kollha tkun ittieħdet. Il-pillola m'għandhiex titgħaffeg jew tinqasam. Il-pillola tista' tittieħed mal-ikel jew mingħajru.

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

Għal pazjenti li ma jistħux jibilgħu il-pillola shiħa, Erleada tista' tixxerred f'ilma mhux effervexxenti u mbagħad titħawwad ma' wieħed 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. Poggi il-pillola shiħa 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 ħawwad it-taħlita.
4. Żid f'30 mL (6 kuċċarini jew 2 imgharef) ta' wieħed 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 ħawwad it-taħlita.
5. Ibla' t-taħlita immedjatamente.
6. Laħlaħ it-tazza b'ilma biżżejjed biex tiżgura li d-doża kollha tkun ittieħdet u ixrobha immedjatamente.
7. Iżżomx il-prodott medicinali/taħlita tal-ikel għal użu iktar tard.

### *Għoti b'tubu li jitma' nażogastriku*

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

1. Poggi il-pillola shiħa 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-saħħha biex ixxerred il-kontenut kompletament.
3. Agħti immedjatament minn ġo tubu li jitma' NG.
4. Erġa' imla s-siringa b'ilma mhux effervexxenti u agħti. Irrepeti sakemm ma jkunx baqa' residwu tal-pillola fis-siringa jew tubu li jitma'.

#### **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 ghall-użu**

##### Aċċessjoni

Erleada muwiex irrakkomandat f'pazjenti bi storja ta' aċċessjonijiet jew fatturi oħra li jippredisponu għal dan, li jinkludu iżda mħumiex limitati, għal ħsara li tiġi teżisti fil-mohħ, puplesija riċenti (fi żmien sena) tumuri primarji fil-mohħ jew metastasi fil-mohħ. 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 medicinali oħra li jbaxxu 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 plaċebo. Dawn l-istudji eskludew pazjenti bi storja ta' aċċessjoni jew fatturi li jippredisponu għal aċċessjoni.

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

##### Waqqħat u ksur

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

##### Mard iskemiku tal-qalb u disturbi cerebrovaskulari iskemiċi

Mard iskemiku tal-qalb u disturbi cerebrovaskulari 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 cerebrovaskulari iskemiku. Pazjenti għandhom jiġi mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' mard iskemiku tal-qalb u disturbi cerebrovaskulari iskemiċi. L-immaniġġjar tal-fatturi kardjovaskulari ta' riskju, bħal pressjoni għolja, dijabe, jew dislipidemija għandu jsir bl-ahjar mod possibbli skont l-istandard tal-kura.

##### L-użu fl-istess waqt ma' prodotti medicinali oħra

Apalutamide huwa induttur qawwi ta' enzimi u jista' jwassal għal telf ta' effikaċċja ta' hafna prodotti medicinali użati b'mod komuni (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk għandha ssir reviżjoni ta' prodotti medicinali użati flimkien miegħu meta jinbeda t-trattament b'apalutamide. L-użu ta' apalutamide flimkien ma' prodotti medicinali li huma sustrati sensittivi għal ħafna enzimi li jippreżi metabolizzaw jew trasportaturi (ara sezzjoni 4.5) għandhom jiġi 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 abbaži ta' monitoraġġ tal-effikaċċja jew tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma.

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

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

### Mard kardiovaskulari riċenti

Pazjenti b'mard kardiovaskulari sinifikanti b'mod kliniku fl-ahhar 6 xhur inkluži anġina severa/mħux stabbli, infart mijokardijaku, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb bis-sintomi, avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji jew fil-vini (eż., emboliżmu fil-pulmuni, incident cerebrovaskulari inkluži attakki iskemiċi temporanji), jew arritmiji tal-ventrikulu sinifikanti b'mod kliniku gew eskużi millistudji kliniči. Għalhekk, is-sigurtà ta' apalutamide f'dawn il-pazjenti ma ġietx stabbilita. Jekk jiġi ordnat Erleada, il-pazjenti b'mard kardiovaskulari sinifikanti b'mod kliniku għandhom jiġu mmonitorjati għal fatturi ta' riskju bħal iperko-lesterolemija, ipertrigliceridemija, jew disturbi kardjometabolici 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 jircievu prodotti medċinali konkomitanti li jistgħu jtawlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5), it-tobba għandhom jevalwaw il-proporzjon ta' beneficiju u riskju inkluža l-possibbiltà ta' Torsade de pointes qabel jibdew Erleada.

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

Wara t-tqegħid fis-suq gew osservati rapporti ta' SCARs li jinkludu reazzjoni ghall-medċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) u sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolizi 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 immedjatament u l-pazjenti għandhom ififtxu 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 alternativ għandu jiġi kkunsidrat.

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

Kažijiet ta' ILD gew osservati f'pazjenti trtrattati b'apalutamide, li jinkludu kažijiet 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 dijanostikat ILD, apalutamide għandu jitwaqqaf għalkollox u jinbeda trattament xieraq kif ikun hemm bżonn (ara sezzjoni 4.8).

### Eċċipjenti

Dan il-prodott medċinali 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 medicinali 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-esponentment 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' hafna prodotti medicinali użati b'mod komuni.

### Possibbiltà li prodotti medicinali oħra jaffettaww l-esponent għal apalutamide

#### *Prodotti medicinali 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<sub>max</sub> ta' apalutamide naqas b'21% filwaqt li l-AUC ždied bi 68% wara l-ghoti flimkien ta' doža waħda ta' apalutamide 240 mg ma' gemfibrozil (inibituri qawwi ta' CYP2C8). Ghall-partijiet attivi (total ta' apalutamide flimkien mal-qawwa aġġustata tal-metabolit attiv), is-C<sub>max</sub> naqas b'21% filwaqt li l-AUC ždied b'45%. Ma huwa meħtieg l-ebda aġġustament fid-doža tal-bidu meta Erleada jingħata flimkien ma' inibituri qawwi ta' CYP2C8 (eż., gemfibrozil, clopidogrel) madankollu, għandu jitqies tnaqqis fid-doža ta' Erleada abbaži ta' tollerabilità (ara sezzjoni 4.2). Inibituri ħfief jew moderati ta' CYP2C8 mhumiex mistennija li jaffettaww l-esponent għal apalutamide.

#### *Prodotti medicinali 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<sub>max</sub> ta' apalutamide naqas bi 22% filwaqt li l-AUC kien jixxiebah wara l-ghoti flimkien ta' Erleada bhala doža waħda ta' 240 mg ma' itraconazole (inibituri qawwwi ta' CYP3A4). Ghall-partijiet attivi (total ta' apalutamide flimkien mal-qawwa aġġustata tal-metabolit attiv), is-C<sub>max</sub> naqas bi 22% filwaqt li l-AUC rega' kien jixxiebah. Ma huwa meħtieg l-ebda aġġustament fid-doža tal-bidu meta Erleada jingħata flimkien ma' inibituri qawwi ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole, ritonavir, clarithromycin) madankollu, għandu jitqies tnaqqis fid-doža ta' Erleada abbaži tat-tollerabilità (ara sezzjoni 4.2). Inibituri ħfief jew moderati ta' CYP3A4 mhumiex mistennija li jaffettaww l-esponent għal apalutamide.

#### *Prodotti medicinali li jinduċu CYP3A4 jew CYP2C8*

L-effetti ta' indutturi ta' CYP3A4 jew CYP2C8 fuq il-farmakokinetika ta' apalutamide ma ġewx evalwati *in vivo*. Abbaži tar-riżultati tal-istudju ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra b'inibituri qawwi ta' CYP3A4 jew inibituri 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 meħtieg l-ebda aġġustament fid-doža meta Erleada jingħata flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 jew CYP2C8.

### Il-possibbiltà li apalutamide jaffettwa esponenti għal prodotti medicinali oħra

Apalutamide huwa induttur qawwi tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' hafna enzimi u trasportaturi; għalhekk, hija mistennija interazzjoni ma' hafna prodotti medicinali komuni li huma sustrati tal-enzimi jew tat-trasportaturi. It-naqqis 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 qawwija ta' CYP3A4 u CYP2B6, huma inibituri moderati ta' CYP2B6 u CYP2C8, u inibituri dghajfa ta' CYP2C9, CYP2C19, u CYP3A4. Apalutamide u N-desmethyl apalutamide ma jaffettawwx CYP1A2 u CYP2D6 f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod terapewtiku. L-effett ta' apalutamide fuq is-sustrati CYP2B6 ma

giex 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 meħtieg aġġustament fid-doża tas-sustrat biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijet fil-plażma.

Fil-bniedem, apalutamide huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u CYP2C19, u induttur dgħajnejf ta' CYP2C9. Fi studju dwar interazzjoni bejn medicina u oħra bl-užu tal-approċ ‘cocktail’, l-ghoti flimkien ta' apalutamide ma' doži waħdiet ta' sustrati sensitivi 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 tibdin ta' sinifikat kliniku fl-esponent għas-sustrat ta' CYP2C8. L-užu ta' Erleada flimkien ma' prodotti medicinali li huma metabolizzati primarjament minn CYP3A4 (eż., darunavir, felodipine, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (eż., diazepam, omeprazole), jew CYP2C9 (eż., warfarin, phenytoin) jista' jwassal għal esponent aktar baxx għal dawn il-prodotti medicinali. Fejn ikun possibbli hija rrakkommandata sostituzzjoni ta' dawn il-prodotti medicinali jew għandha ssir evalwazzjoni għat-telf ta' effikaċja jekk il-prodott medicinali jitkompla. Jekk jingħata ma' warfarin, għandu jiġi mmonitorjat l-INR matul it-trattament b'Erleada.

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

### *Trasportaturi tal-medicini*

Apalutamide intwera li huwa induttur dgħajnejf 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 organici (OATP1B1, organic anion transporting polypeptide 1B1) b'mod kliniku. Studju ta' interazzjoni bejn medicina u oħra bl-užu tal-approċ ‘cocktail’, wera li l-ghoti ta' apalutamide flimkien ma' doži waħdiet ta' sustrati ta' trasportaturi sensitivi 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<sub>max</sub>. L-užu ta' Erleada flimkien ma' prodotti medicinali li huma sustrati ta' of P-gp (eż., colchicine, dabigatran etexilate, digoxin), BCRP jew OATP1B1 (eż., lapatinib, methotrexate, rosuvastatin, repaglinide) jista' jwassal għal esponent aktar baxx għal dawn il-prodotti medicinali. Meta sustrati ta' P-gp, BCRP jew OATP1B1 jingħataw flimkien ma' Erleada, għandha ssir evalwazzjoni għal telf ta' effikaċja tas-sustrat u jista' jkun meħtieg aġġustament fid-doża biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Abbaži ta' *data in vitro*, inibizzjoni tat-trasportatur 2 tal-katjoni organici (OCT2, organic cation transporter 2), tat-trasportatur 3 tal-anjoni organici (OAT3, organic anion transporter 3) u tat-tfigħ il-barra ta' hafna medicini u tossini (MATE, multidrug and toxin extrusions) b'apalutamide u l-metabolit tiegħi N-desmethyl ma jistgħux jiġi eskużi. Ma ġiet osservata l-ebda inibizzjoni tat-trasportatur 1 tal-anjoni organici (OAT1, organic anion transporter 1).

### *Analogu ta' GnRH*

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

### Prodotti medicinali li jtawlu l-intervall QT

Minħabba li t-trattament ta' deprivazzjoni tal-androġen jista' jtawwal l-intervall QT, l-užu ta' Erleada flimkien ma' prodotti medicinali magħrufa li jtawlu l-intervall QT jew ma' prodotti medicinali li jistgħu jindu Torsade de pointes bħal prodotti medicinali antiarritmiċi tal-klassi IA (eż., quinidine,

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

### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ**

### Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

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

### Tqala

Erleada huwa kontraindikat fin-nisa li huma jew li jistgħu joħorgu tqal (ara sezzjoni 4.3). Abbaži 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.

### Treddiġħ

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-treddiġħ.

### Fertilità

Abbaži 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-ħila biex issuq u thaddem magni**

Erleada m'għandu l-ebda effett jew ffit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, ġew irrapprtati 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 għejja (26%), raxx fil-ġilda (26% ta' kwalunkwe grad u 6% ta' Grad 3 jew 4), pressjoni għolja (22%), fawra (18%), artralgħja (17%), dijarea (16%), waqgħa (13%), u tnaqqis fil-piż (13%), Reazzjonijiet avversi importanti oħra jinkludu ksur (11%) u ipotirojdiżmu (8%).

### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi osservati waqt studji kliniči u/jew fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma elenkti 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 tittieħed 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 mniżżla l-ewwel.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi**

Klassi tas-Sistemi u tal-Organji	Reazzjoni avversa u frekwenza
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>	komuni: ipotirojdiżmu <sup>a</sup>
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	komuni ħafna: tnaqqis fl-aptit komuni: iperkolesterolemija, ipertrigliceridemija
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	komuni: disgewżja, disturbi cerebrovaskulari iskemiċi <sup>b</sup> mhux komuni: aċċessjoni <sup>c</sup> (ara sezzjoni 4.4), sindrome ta' saqajn bla mistieħ
<b>Disturbi fil-qalb</b>	komuni: mard iskemiku tal-qalb <sup>d</sup> mhux magħruf: l-intervall QT mtawwal (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
<b>Disturbi vaskulari</b>	komuni ħafna: fawra, pressjoni għolja
<b>Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali</b>	mhux magħrufa: marda tal-pulmun tal-interstizju <sup>f</sup>
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	komuni ħafna: dijarea
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	komuni ħafna: raxx fil-ġilda <sup>e</sup> komuni: prurite, alopeċja mhux magħrufa: reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) <sup>f</sup> , sindrome ta' Stevens-Johnson/nekroliżi tossika tal-epidermide (SJS/TEN, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) <sup>f</sup>
<b>Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	komuni ħafna: ksur <sup>g</sup> , artralgja komuni: spażmu fil-muskolu
<b>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	komuni ħafna: għejja
<b>Investigazzjonijiet</b>	komuni ħafna: tnaqqis fil-piż
<b>Koriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	komuni ħafna: waqgħa

<sup>a</sup> Jinkludi ipotirojdiżmu, żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde fid-demm, tnaqqis fit-thyroxine, tirojdite awtoimmuni, tnaqqis fit-thyroxine hieles, tnaqqis fit-tri-iodothyronine

<sup>b</sup> Jinkludu attakk iskemiku temporanju, inċident cerebrovaskulari, disturb cerebrovaskulari, puplesja iskemika, aterosklerozi fil-karotid, stenozi fl-arterja karotid, emiparesi, infart tal-lakuna, puplesja tal-lakuna, infart cerebrali trombotiku, enċefalopatija vaskulari, infart cerebellari, infart cerebrali, u iskemija cerebrali

<sup>c</sup> Tinkludi gdim tal-ilsien

<sup>d</sup> Jinkludi anġina pectoris, anġina 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

<sup>e</sup> Ara "Raxx fil-ġilda" taħt "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula"

<sup>f</sup> Ara sezzjoni 4.4

<sup>g</sup> 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 toraċċi, ksur fid-dirghajn, sakrum miksur, ksur tal-id, ksur fl-ghadma pubika, ksur fl-aċċetabulu, ksur fl-ghaksa, ksur minhabba pressa, ksur fil-kartiliġ kostali, ksur fl-ghadam tal-wiċċ, ksur fir-rigel, ksur osteoporotiku, ksur fil-polz, ksur minn avulżjoni, ksur fil-fibula, koksiks miksur, ksur fil-pelviċi, ksur fir-radius, ksur fl-isternum, ksur minhabba pressjoni, ksur minn trawma, ksur tal-vertebri taċ-ċerviċi (ghonq), ksur fl-ghonq tal-femur, ksur fit-tibja. Ara taħt.

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### *Raxx fil-ġilda*

Raxx fil-ġilda assoċjat ma' apalutamide kien deskrītt bl-aktar mod komuni bħala makulari jew makulopapulari. Ir-raxx fil-ġilda kien jinkludi raxx, raxx makulopapulari, raxx mifrux, urtikarja, raxx bil-ħakk, raxx makulari, konguntivite, eritema multiforme, raxx papulari, ġilda taqa' qxur qxur, raxx fil-ġenitali, raxx eritematuż, stomatite, reazzjonijiet fil-ġilda minħabba l-mediċina, ulċerazzjonijiet fil-ħalq, raxx bl-imsieme, nuffata, ponta, pemfigojd, tagħwir fil-ġilda, dermatite u raxx vesikulari. Reazzjonijiet avversi ta' raxx fil-ġilda ġew irrapportati 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]) gie 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 sebghin fil-mija tal-pazjenti kellhom fejqan tar-raxx b'medjan ta' 78 jum għall-fejqan. Prodotti medicinali li ntużaw kienu jinkludu kortikosterojdi topikali, antiistamini mill-ħalq u 19% tal-pazjenti rċiev kortikosterodji sistemiċi. 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.

### *Waqqħat u ksur*

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

### *Mard iskemiku tal-qalb u disturbi cerebrovaskulari 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 plaċebo. 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 plaċebo. Fl-istudji SPARTAN u TITAN, 6 pazjenti (0.5%) trattati b'apalutamide u 2 pazjenti (0.2%) trattati bi plaċebo mietu b'mard iskemiku tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).

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

### *Ipotirojdiżmu*

Ipotirojdiżmu gie rrappurtat fi 8% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide u 2% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo abbaži ta' stimi tal-ormon li jistimula 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 digħi qed jirċievu terapija ta' sostituzzjoni għat-tirojde fil-fergħa ta' apalutamide u fi 3% tal-pazjenti fil-fergħa tal-plaċebo. F'pazjenti li ma kinu qed jirċievu terapija ta' sostituzzjoni tat-tirojde, ipotirojdiżmu seħħ f'7% tal-pazjenti ttrattati b'apalutamide u fi 2% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo. Għandha tinbeda terapija ta' sostituzzjoni tat-tirojde jew id-doża tat-terapija għandha tigħi 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 medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanc bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendici V.

### **4.9 Doža eċċessiva**

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

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI**

### **5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija endokrinarja, antiandrogeni, 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 attivitā agonista għar-riċettur tal-androġen. It-trattament b'apalutamide inaqqsas il-proliferazzjoni u jżid l-apptożi taċ-ċelluli tat-tumur li jwassal għal attivitā qawwiha kontra t-tumur. Metabolit prinċipali, N-desmethyl apalutamide, wera terz tal-attivitā ta' apalutamide *in vitro*.

#### Elettrofizjoloġija 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 jaġu liema sustanza qed tintuża f'45 pajjent b'CRPC. Fl-istat fiss, il-medja tal-bidla massima tal-QTcF mil-linja bażi kienet 12.4 ms (CI tan-naħha ta' fuq ta' 90% b'żewġ naħħat: 16.0 ms). Analizi tal-esperiment ta' QT issuġġeriet żieda fil-QTcF li tiddependi mill-konċentrazzjoni għal apalutamide u l-metabolit attiv tiegħu.

#### Effiċċiatura klinika u sigurtà

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

*TITAN: Kancer tal-Prostata Metastatiku sensittiv ghall-Ormoni (mHSPC, Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer)*

TITAN kien studju kliniku, arbitrarju, ikkontrollat bi plaċebo, multinazzjonali, b'ħafna ċentri fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jaġu liema sustanza qed tintuża li fiha 1 052 pajjent b'mHSPC intagħżlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jew jirċievu apalutamide mil-ħalq bid-doža ta' 240 mg darba kuljum (N = 525) jew plaċebo darba kuljum (N = 527). Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li jkollhom mill-inqas metastazi fl-għadam fuq Technetium<sup>99m</sup> bone scan. Il-pazjenti ġew esklużi jekk issit tal-metastażi kien limitat biss għall-ghoqed linfatiki jew għall-vixxera (per eżempju, fwied jew pulmun). Il-pazjenti kollha fl-istudju TITAN irċivew analogu ta' GnRH fl-istess waqt jew kellhom orkjektomija bilaterali precedenti. Madwar 11% tal-pazjenti rċivew trattament precedenti b'docetaxel (massimu ta' 6 ċikli, l-ahħar doža ≤ xahrejn qabel l-għażla arbitrarja u rispons miżsum qabel l-għażla

arbitrarja). Il-kriterji ta' eskujużjoni 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 radjufarmaceaċewtiċi 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-punteggie ta' Gleason meta sarilhom id-dijanjosi, użu preċedenti ta' docetaxel, u r-reğjun tad-dinja. Pazjenti li kellhom kemm volum kbir kif ukoll volum żgħir ta' mHSPC kienu el-ġibbli għall-istudju. Marda b'volum għoli għiet iddefinita bhala; jew metastażi viscerali u mill-inqas leżjoni waħda fl-ghadam jew mill-inqas 4 leżjonijiet fl-ghadam, b'mill-inqas leżjoni waħda fl-ghadam barra mill-kolonna vertebrali jew tal-pelvi. Marda b'volum baxx kienet iddefinita bhala l-preżenza ta' leżjoni (jiet) tal-ghadam li ma tissodisfax id-definizzjoni ta' volum għoli.

Id-demografiji u l-karattersiċi tal-marda fil-linja baži li ġejjin kien 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-razex 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. Maġgoranza ta' pazjenti kellhom punteggie 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. Ghalkemm il-kriterji għar-reżistenza għall-kastrazzjoni ma kinu determinati fil-linja baži, 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 hlief wieħed fil-grupp tal-plaċebo, kellhom Stat ta' Eżekuzzjoni tal-Koperattiva tal-Grupp ta' Onkologija 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 plaċebo 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 trattati b'Erleada (54%).

Il-kejл tar-riżultat ta' effikaċja prinċipali tal-istudju kien sopravivenza globali (OS, overall survival) u sopravivenza mingħajr progressjoni radjugrafika (rPFS, radiographic progression-free survival). Ir-riżultati ta' effikaċja ta' TITAN huma miġbura fil-qosor f'Tabbera 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	Plaċebo N=527
<b>Sopravivenza globali primaria<sup>a</sup></b>		
Imwiet (%)	83 (16%)	117 (22%)
Medjan, xħur (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>b</sup>	0.671 (0.507, 0.890)	
Valur p <sup>c</sup>	0.0053	
<b>Sopravivenza globali aġġornata<sup>d</sup></b>		
Imwiet (%)	170 (32%)	235 (45%)
Medjan, xħur (95% CI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI) <sup>b</sup>	0.651 (0.534, 0.793)	
Valur p <sup>c,e</sup>	<0.0001	
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni radjugrafika</b>		
Progressjoni tal-marda jew mewt (%)	134 (26%)	231 (44%)
Medjan, f'xħur (95% CI)	NE (NE, NE)	22.08 (18.46, 32.92)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>b</sup>	0.484 (0.391, 0.600)	
Valur p <sup>c</sup>	<0.0001	

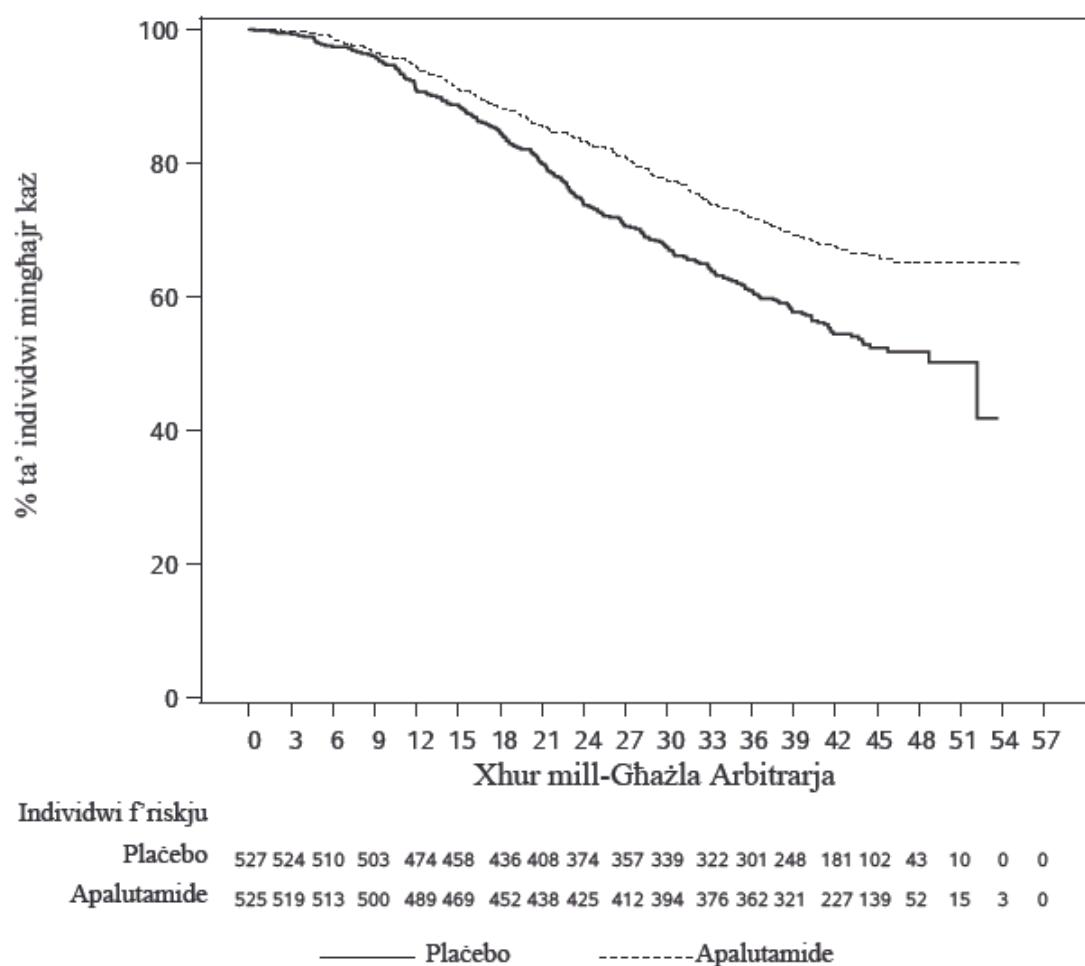
- 
- <sup>a</sup> Dan hu bażat fuq analiżi interim spéċifikat minn qabel bi żmien ta' sussegwiment medjan ta' 22 xahar.
  - <sup>b</sup> Proporzjon ta' periklu huwa minn mudell ta' perikli proporzjonal stratifikati. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi trattament attiv.
  - <sup>c</sup> Valur p huwa mit-test log-rank stratifikat permezz tal-punteggie Gleason meta ssir id-dijanjos ( $\leq 7$  vs.  $> 7$ ), tar-Reġjun (NA/EU vs. Pajjiżi Ohra) u użu preċedenti ta' docetaxel (Iva vs. Le).
  - <sup>d</sup> Żmien ta' sussegwiment medjan ta' 44 xahar.
  - <sup>e</sup> Dan il-valur p huwa nominali, minflok ma jiġi użat għal testijiet statističi.
- 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 plačebo 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 spéċifikata minn qabel. It-titjib fis-sopravivenza globali ġie muri anke meta 39% tal-pazjenti fil-grupp tal-plačebo qassmu biex jirċievu Erleada, bi trattament medjan ta' 15-il xahar mal-qlib fuq Erleada.

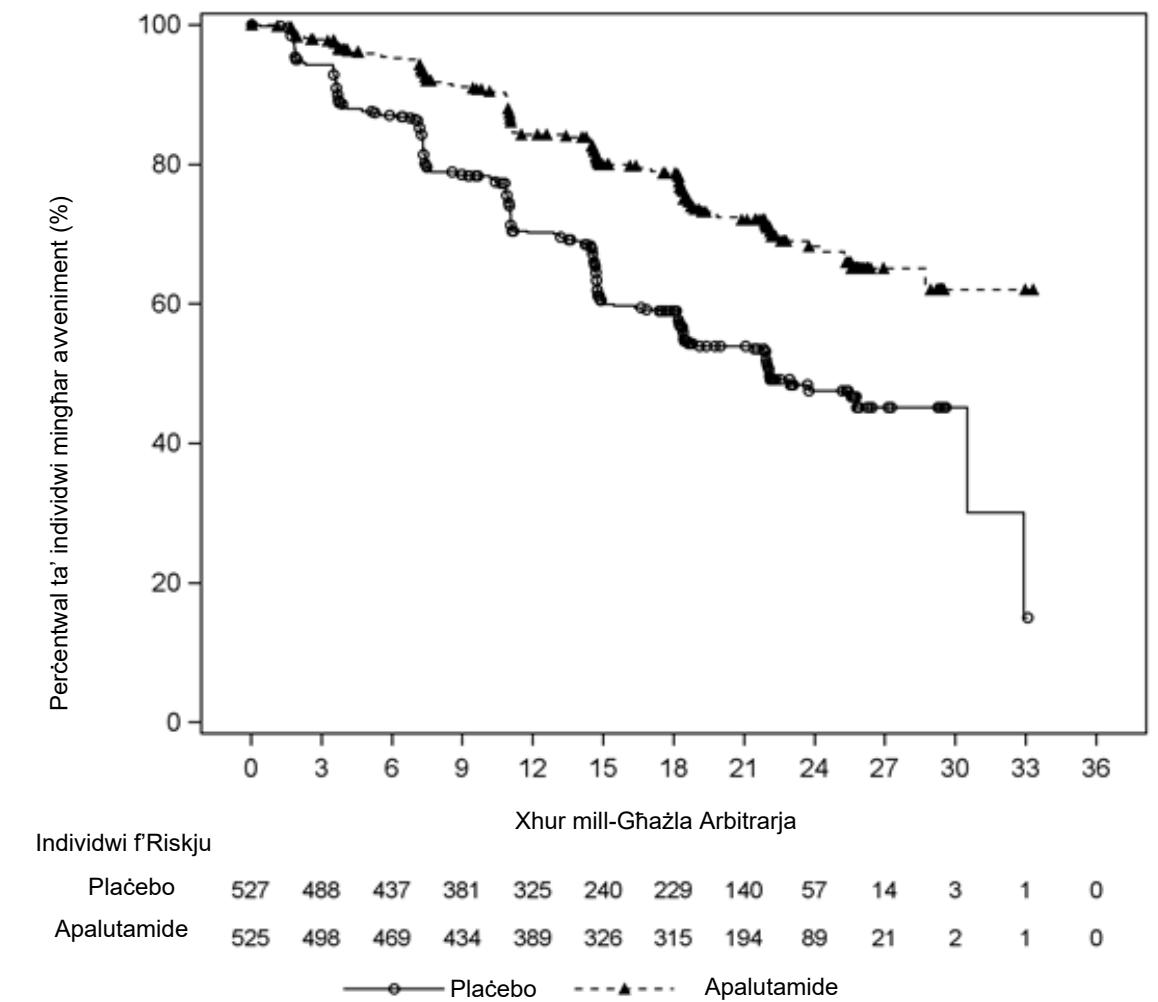
Titjib konsistenti f'rPFS kien osservat fis-sottogruppi ta' pazjenti inkluži dawk b'mard b'volum kbir jew volum żgħir, fl-istadju ta' metastasi mad-dijanjosi (M0 jew M1), użu preċedenti ta' docetaxel (iva jew le), età ( $< 65$ ,  $\geq 65$ , jew b'età  $\geq 75$  sena), PSA aktar mill-medjan fil-linjalba bażi (iva jew le), u n-numru ta' leżjonijiet fl-ġħadam ( $\leq 10$  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 punteggie ta' Gleason fid-dijanjos ( $\leq 7$  vs.  $> 7$ ).

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



**Figura 2:** Plot Kaplan-Meier ta' sopravivenza mingħajr 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 čitotossika (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-plaċebo.

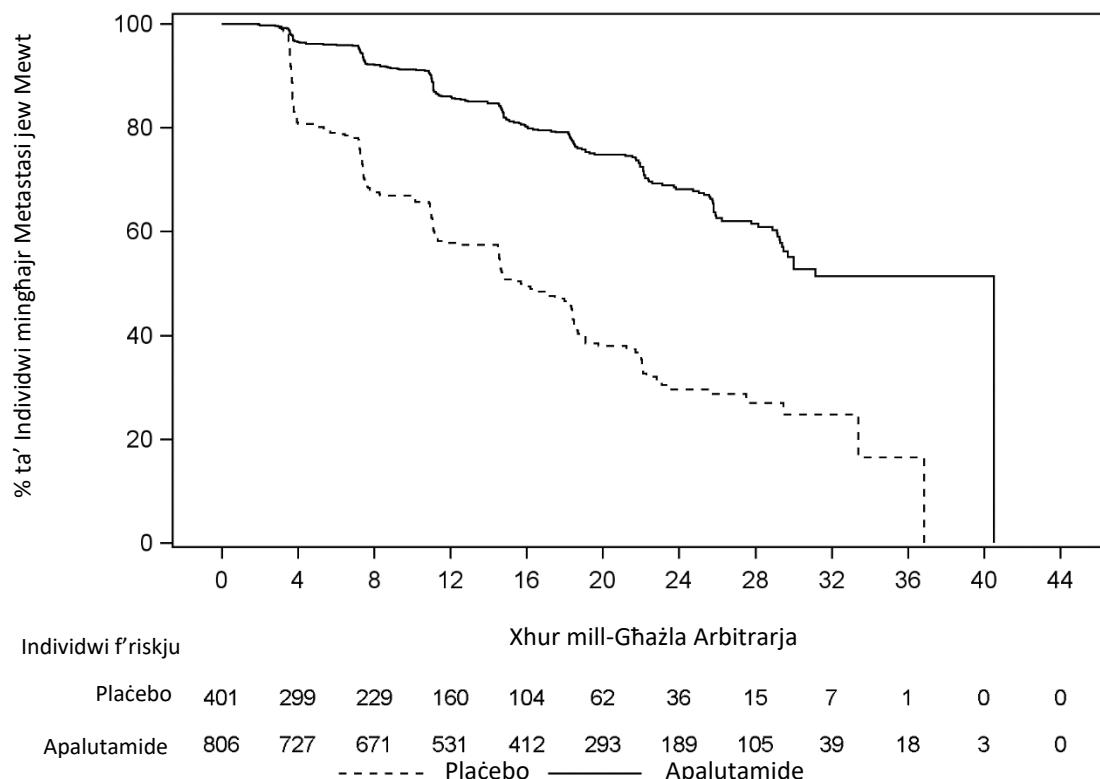
#### *SPARTAN: Kanċer Metastatiku tal-Prostata Reżistenti ghall-Kastrazzjoni (nmCRPC, Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer)*

Total ta' 1 207 individwi b'NM-CRPC intagħżlu b'mod arbitrarju 2:1 biex jew jircievu 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 plaċebo 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 irregistrati kellhom iż-Żmien biex Jirdoppja l-Antigen Specifiku tal-Prostata (PSA, Prostate Specific Antigen) (PSADT, Prostate Specific Antigen Doubling Time)  $\leq 10$  xhur, li huma meqjusa li jkunu f'riskju kbir ta' mard metastatiku imminenti u mewt spċċifikament minn kanċer tal-prostata. L-individwi kollha li ma kinux kastrati b'mod kirurgiku rċivev 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 ntaghżlu b'mod arbitrarju għal waħda miż-żewġ ferġħat kellhom ikomplu t-trattament sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ddefinita permezz ta' reviżjoni ċentrali mghammda tal-immaġini (BICR, blinded central imaging review), bidu ta' trattament ġdid, tossiċità mhux aċċettabbli jew waqfien tat-trattament.

Id-demografika u l-karatterisitici tal-marda fil-linja baži li ġejjin tal-pazjenti kienu bbilanċjati bejn il-ferghat tat-trattament. Il-medjan tal-età kien 74 sena (firxa 48-97) u 26% tal-individwi kellhom 80 sena jew aktar. Id-distribuzzjoni tar-rizza kienet 66% Kawkasi, 5.6% Suwed, 12% Asjatiči, u 0.2% Oħrajn. Sebħha u sebħin fil-mija (77%) tal-individwi fiż-żewġ ferghat tat-trattament kellhom operazzjoni jew radjuterapija tal-prostata qabel. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kellhom puntegg Gleason ta' 7 jew aktar (81%). Hmistax fil-mija (15%) tal-individwi kellhom għoqiedi tal-limfa fil-pelviċi ta' < 2 cm meta ddahħlu fl-istudju. Tlieta u sebħin fil-mija (73%) tal-individwi rċivew trattament qabel b'antiandrogen tal-ewwel ġenerazzjoni; 69% tal-individwi rċivew bicalutamide u 10% tal-individwi rċivew flutamide. L-individwi kollha rregistrati fl-istudju gew ikkonfermati li ma kinux metastatiċi permezz ta' reviżjoni centrali mghammda tal-immaġini u kellhom puntegg tal-iStat ta' Eżekuzzjoni tal-Koperattiva tal-Grupp ta' Onkologija tal-Lvant (ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ta' 0 jew 1 meta ddahħlu fl-istudju.

Sopravivenza mingħajr metastasi (MFS, metastasis-free survival) kien l-iskop finali primarju, ddefinit bhala ż-żmien minn meta l-individwu nghażel b'mod arbitrarju saż-żmien tal-ewwel xhieda ta' metastasi fl-ghadu jew fit-tessuti rotob imbegħda kkonfermata minn BICR jew mewt minn kwalunkwe kawża, skont liema seħħet l-ewwel. Trattament b'Erleada tejjeb l-MFS b'mod sinifikanti. Erleada naqqas ir-riskju relativ 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). Gie osservat titħejib konsistenti b'Erleada fl-MFS għas-sottogruppi kollha specifikati minn qabel, inkluzi l-età, ir-razza, ir-regjun fid-dinja, l-istat nodali, in-numru precedingi ta' terapiji bl-ormoni, il-PSA fil-linja baži, iż-żmien biex jirdoppja l-PSA, l-istat ta' ECOG fil-linja baži u l-użu ta' sustanzi li jevitaw ħsara lill-ghadu.

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



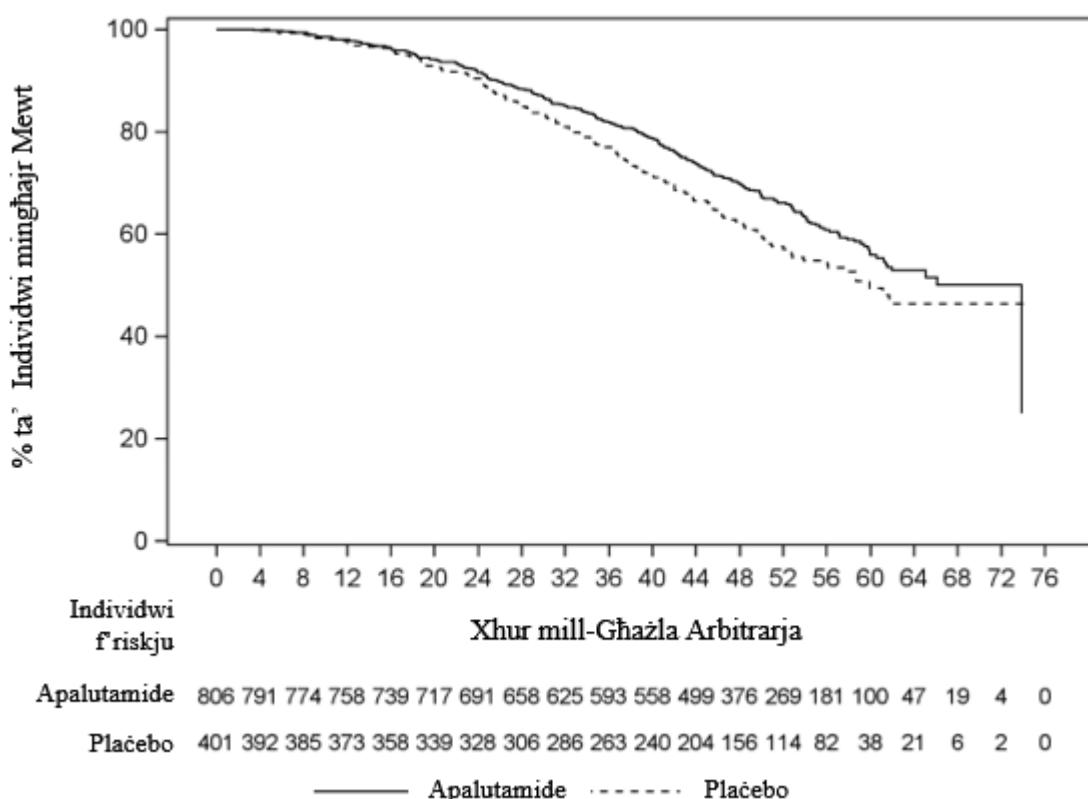
Meta wieħed iqis id-data kollha, l-individwi ttrattati b'Erleada u ADT urew titħejib sinifikanti fuq dawk ttrattati b'ADT waħdu għall-iskopijiet sekondarji finali li ġejjin ta' żmien għall-metastasi (HR = 0.28; 95% CI: 0.23, 0.34; p < 0.0001), sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free 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 ž-žmien għall-bidu ta' kimoterapija čitotossika ( $HR = 0.63$ ; 95% CI: 0.49, 0.81;  $p = 0.0002$ ).

Żmien għal progressjoni bis-sintomi kien iddefinit bħala ž-žmien minn meta saret l-għażla arbitrarja sal-iżvilupp ta' avveniment marbut mal-iskeletru, u ġiġi/sintomi li jeħtiegu li tinbeda terapija ġidha sistemika kontra l-kancér, jew progressjoni lokali jew regionali tat-tumur li tkun teħtieg radjazzjoni/operazzjoni. Filwaqt li t-total tan-numru ta' avvenimenti kien żgħir, id-differenza bejn iż-żewġ ferghat kienet kbira biżżejjed biex tilhaq sinifikat statistiku. It-trattament b'Erleada naqqas ir-riskju ta' progressjoni bis-sintmomi bi 43% meta mqabbel mal-plaċebo ( $HR = 0.567$ ; 95% CI: 0.443, 0.725;  $p < 0.0001$ ). Il-medjan taž-žmien għal progressjoni bis-sintomi ma ntlaħaq fl-ebda wieħed 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-plaċebo ( $HR = 0.784$ ; 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-plaċebo. 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-plaċebo rċivew Erleada bhala terapija sussegamenti.

**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 čitotossika b'37% meta mqabbel mal-plaċebo ( $HR = 0.629$ ; 95% CI: 0.489, 0.808;  $p = 0.0002$ ) li juri titjib sinifikanti b'mod statistiku għal Erleada versus plaċebo. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-kimoterapija čitotossika ma ntlaħaqx ghall-ebda grupp ta' trattament.

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

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

### Paediatric population

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

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

Fl-istat fiss, il-valuri tal-medja (CV%) tas-C<sub>max</sub> u tal-AUC għall-metabolit princiċiali attiv, N-desmethyl apalutamide, kienu 5.9 µg/mL (18%) u 124 µg.siegha/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 originali għal N-desmethyl apalutamide wara għoti ta' doži ripetuti kienet madwar 1.3 (21%). Abbażi ta' esponiment sistemiku, qawwa relativa, u propjetajiet farmakokinetici, N-desmethyl apalutamide x'aktarx li kkontribwixxa għall-attività klinika ta' apalutamide.

### Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq, il-ħin medjan biex tinkiseb l-ogħla konċentrazzjoni fil-plažma (t<sub>max</sub>) kien ta' sagħtejn (firxa: siegha sa 5 sħieħ). Il-medja tal-bijodisponibiltà assoluta mill-ħalq hija madwar 100%, li tindika li apalutamide jiġi assorbit kompletament wara għoti mill-ħalq.

L-ghoti ta' apalutamide lil individwi f'saħħithom fi stat ta' sawm u ma' ikla b'ammont kbir ta' xaham ma wassal għall-ebda bidliet rilevanti b'mod kliniku fis-C<sub>max</sub> u l-AUC. Il-medjan tal-ħin biex jintlaħaq it-t<sub>max</sub> iddewwem b'madwar sagħtejn mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Apalutamide ma jiġix jonizzat f'kundizzjonijiet fiż-jeljoli rilevanti ta' pH, għalhekk sustanzi li jnaqqsu l-acċu (eż., inibitur tal-pompa tal-proton, antagonist tar-riċettur ta' H<sub>2</sub>, antaċċidu) mhumiex mistennja li jaffettwaw is-solubilità u l-bijodisponibbiltà 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-bijodisponibbiltà 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-plažma, rispettivament, u jinrabtu l-aktar mal-albumina fis-serum mingħajr dipendenza fuq il-konċentrazzjoni.

## Bijotrasformazzjoni

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

Il-metaboliżmu huwa r-rotta principali ta' eliminazzjoni ta' apalutamide. Huwa jiġi metabolizzat primarjament minn CYP2C8 u CYP3A4 biex jifforma 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-metaboliżmu ta' apalutamide hija stmata li hija 58% u 13% wara doža waħda iżda fl-istat fiss il-livell ta' kontribuzzjoni huwa mistenni li jinbidel minħabba induzzjoni ta' CYP3A4 permezz ta' apalutamide wara doži ripetuti.

## Eliminazzjoni

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

It-tnejħija li dehret wara għoti ta' apalutamide mill-ħalq (CL/F) hija 1.3 L/siegha wara għoti ta' doža waħda u jiżdied għal 2.0 L/siegha fl-istat fiss wara għoti ta' doža 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 mhumiex sustrati għal BCRP, OATP1B1 jew OATP1B3.

## Popolazzjonijiet specjali

L-effetti ta' indeboliment tal-kliewi, indeboliment tal-fwied, l-età, ir-razza, u fatturi estrinsici 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. Abbaži ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni bl-użu ta' *data* minn studji kliniči 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-esponenti 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 m<sup>2</sup>; N=585) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali fil-linja bażi (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; N=372). L-effett potenzjali ta' indeboliment sever tal-kliewi jew mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (eGFR ≤ 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) ma gewx iddeterminati minħabba *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, puntegg medju = 5.3) jew indeboliment moderat tal-fwied (N=8, Klassi B ta' Child-Pugh, puntegg medju = 7.6) versus kontrolli f'sahħithom b'funzjoni normali tal-fwied (N=8). Wara doża wahda ta' 240 mg ta' apalutamide mill-ħalq, il-proporzjon ġeometriku medju (GMR, geometric mean ratio) għall-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' apalutamide f'individwi b'indeboliment ħafif kien 95% u 102%, rispettivament, u l-GMR għall-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' apalutamide f'individwi b'indeboliment moderat kien 113% u 104%, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi f'sahħithom bhala kontroll. *Data* klinika u farmakokinetika għal apalutamide mhijiex disponibbli għall-pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh).

## *Etniċità u razza*

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

## *Età*

Analizi ta' famakokinetika 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 tosxicità fil-ġeni f'sensiela ta' testijiet *in vitro* u *in vivo* standard. Apalutamide ma kkawżax kanċer fi studju ta' 6 xħur fil-ġurdien transġeniku (Tg.rashH2) raġel b'doži 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-doža klinika rakkomandata ta' 240 mg/jum.

Fi studju li dam sentejn dwar il-karċinoġenicità fil-firien Sprague-Dawley irġiel, apalutamide kien mogħti permess ta' tmīgh bilfors mill-ħalq b'doži 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'doža rakkomandata ta' 240 mg), rispettivament. Ġew innutati sejbiet neoplastici li jinkludu incidenza miżjudha ta' adenoma testikulari tac-ċellula Leydig u karċinoma b'doži ikbar minn jew daqs 5 mg/kg/jum, adenokarċinoma mammarja u fibroadenoma b'15 mg/kg/jum jew 50 mg/kg/jum, u adenoma tac-ċellula follikulari tat-tirojde b'50 mg/kg/jum. Dawn is-sejbiet kienu kkunsidrati specifiċi għall-firien u għalhekk ta' relevanza limitata għall-bniedmin.

Il-fertilità fl-irġiel x'aktarxi li tkun indebolita bit-trattament b'apalutamide abbaži ta' sejbiet minn studji dwar tosxicità minn doži ripetuti li kienu konsistenti mal-attività farmakoloġika ta' apalutamide. Fi studji dwar tosxicità minn doži ripetuti fil-firien u fil-klieb irġiel, ġew osservati, atrofija, nuqqas shiħ ta' sperma/ipospermja, digenerazzjoni u/jew iperplasja jew ipertrofija fis-sistema riproduttiva b'doži li jaqblu ma' esponenti bejn wieħed u iehor daqs l-esponenti 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 ġimħat ta' għoti ta' doži li jaqblu ma' esponenti bejn wieħed u iehor daqs l-esponenti fil-bniedem abbaži tal-AUC. Effetti fuq firien irġiel kienu riversibbli wara 8 ġimħat mill-ahħar għoti ta' apalutamide.

Fi studju preliminari ta' żvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien, apalutamide ikkawża tosxicità fl-iżvilupp meta nghata b'doži ta' 25, 50 jew 100 mg/kg/jum mill-ħalq matul il-perjodu ta' organogenesi (jiem 6-20 tat-tqala). Dawn id-doži wasslu għal esponenti sistemicci ta' madwar 2, 4 u 6 drabi aktar, rispettivament, abbaži tal-AUC, mill-esponiment fil-bniedmin bid-doža ta' 240 mg/jum. Is-sejbiet

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

## 6. TAGħrif Farmaċewtiku

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Qalba tal-pillola

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

#### Kisja b'rita

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

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbi.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali ghall-hażna

Aħżeen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.  
Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali ghall-hażna.

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

Flixkun abjad tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, high-density polyethylene) b'għatu tal-polypropylene (PP) li ma jistax jinfetaħ mit-tfal. Kull flixkun fiha 30 pillola mikṣija 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 mikṣija b'rita f'2 pakketti portafolli tal-kartun ta' 14-il pillola mikṣija b'rita kull wieħed.
- Kull kartuna ta' 30 jum fiha 30 pillola mikṣija b'rita f'3 pakketti portafolli tal-kartun ta' 10 pilloli mikṣija b'rita kull wieħed.

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

## **6.6 Prekawzjonijiet specjali għar-rimi u għal immaniġgar ieħor**

Kull fdal tal-prodott mediciñali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-užu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligijiet 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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

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

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediciñali 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 MEDIĆINALI**

## **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-UŽU**

Prodott medicinali 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 pprezentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma mniżzla 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-medicini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-aktivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbûl ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbûl 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 minħabba li tasal informazzjoni ġidida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA 60 mg (FLIXKUN)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

120 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

**6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

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/1/18/1342/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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 MEDIĆINALI**

Erleada 60 mg pilloli miksijsa b'rita  
apalutamide

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

Kull pillola fiha 60 mg apalutamide.

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksijsa b'rita

120 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

**6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

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

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

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

EU/1/18/1342/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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 MEDIĆINALI**

Erleada 60 mg pilloli miksijsa b'rita  
apalutamide

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

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 60 mg apalutamide.

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksijsa b'rita

112-il pillola miksijsa b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

**6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

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/1/18/1342/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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 MEDIĆINALI**

Erleada 60 mg pilloli miksijsa b'rita  
apalutamide

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

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 60 mg apalutamide.

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksijsa b'rita

120 pillola miksijsa b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

**6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

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/1/18/1342/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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 MEDIĆINALI**

Erleada 60 mg pilloli miksijsa b'rita  
apalutamide

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

Kull pillola miksijsa b'rita contains 60 mg apalutamide.

#### **3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**

#### **4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola miksijsa b'rita f'kull pakkett portafoll

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Ibla' l-pilloli shah.

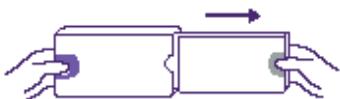
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu mill-ħalq.

(1) Agħfas u żomm



(2) Iġbed 'il barra



#### **6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**

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

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

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

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

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

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

EU/1/18/1342/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

Erleada 60 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA 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 MEDIĆINALI**

Erleada 60 mg pilloli miksijsa b'rita  
apalutamide

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

Kull pillola miksijsa b'rita contains 60 mg apalutamide.

#### **3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**

#### **4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

24 pillola miksijsa b'rita f'kull pakkett portafoll

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Ibla' l-pilloli shah.

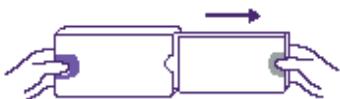
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu mill-ħalq.

(1) Agħfas u żomm



(2) Iġbed 'il barra



#### **6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**

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

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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/1/18/1342/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

Erleada 60 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM***

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

**PORTAFOLL TA' ĜEWWA 60 mg (28 jum)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Erleada 60 mg pilloli miksijsa 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 tagħlaq



Iftaħ



It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Hamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Hadd

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

**PORTAFOLL TA' GEWWA 60 mg (30 jum)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Erleada 60 mg pilloli miksijsa 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 tagħlaq



Iftah



Imla l-ġranet tal-ġimġha tiegħek

Data meta bdejt:

Jum

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

**FOLJA 60 mg (għadd ta' 12) (Folja ssigillata fil-protafoll 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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA 60 mg (għadd ta' 16) (Folja ssigillata 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 MEDIĆINALI**

Erleada 240 mg pilloli miksijsa b'rita  
apalutamide

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

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 240 mg apalutamide.

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksijsa b'rita

30 pillola miksijsa b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

**6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, 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. KLASIFIKAZZJONI ĢENERALI 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 inkluž.

**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 240 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Erleada 240 mg pilloli miksijsa b'rita  
apalutamide

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

Kull pillola fiha 240 mg apalutamide.

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksijsa b'rita

30 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Pillola waħda kuljum  
Ibla' 1-pillola shiħa.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu mill-ħalq.

**6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

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

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

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

EU/1/18/1342/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Erleada 240 mg pilloli miksijsa b'rita  
apalutamide

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

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 240 mg apalutamide.

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksijsa b'rita

28 pillola miksijsa b'rita

**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 MEDICINALI 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 MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Erleada 240 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 240 mg (30 jum)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Erleada 240 mg pilloli miksijsa b'rita  
apalutamide

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

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 240 mg apalutamide.

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksijsa b'rita

30 pillola miksijsa b'rita

**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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

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 ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Erleada 240 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 240 mg (28 jum)**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Erleada 240 mg pilloli miksijsa b'rita  
apalutamide

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

Kull pillola miksijsa b'rita contains 240 mg apalutamide.

#### **3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**

#### **4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

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

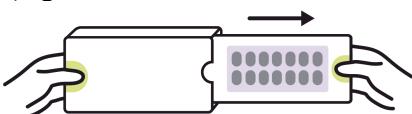
#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

(1) Agħfas u żomm



(2) Igbed 'il barra



#### **6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**

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

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

Erleada 240 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA 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 MEDIĆINALI**

Erleada 240 mg pilloli miksijsa b'rita  
apalutamide

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

Kull pillola miksijsa b'rita contains 240 mg apalutamide.

#### **3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**

#### **4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli miksijsa b'rita f'kull pakkett portafoll

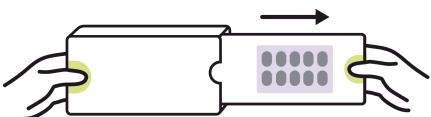
#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

(1) Agħfas u żomm



(2) Iġbed 'il barra



#### **6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**

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

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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/1/18/1342/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

Erleada 240 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM***

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

**PORATAFOLL TA' GEWWA 240 mg (28 jum)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Erleada 240 mg pilloli miksijsa b'rita  
apalutamide

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

Janssen-Cilag International NV

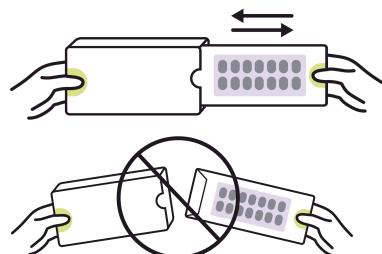
**3. DATA TA' SKADENZA**

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**

**PORATAFOLL TA' GEWWA 240 mg (30 jum)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Erleada 240 mg pilloli miksijsa b'rita  
apalutamide

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

Janssen-Cilag International NV

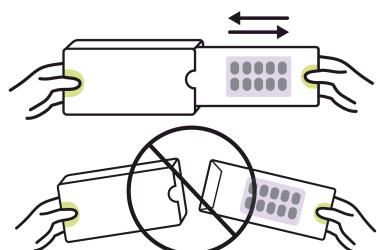
**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**



Data meta bdejt: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Pillola wahda kuljum

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

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

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 ssigillata fil-portafoll ta' ġewwa)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Erleada 240 mg pilloli miksijsa 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' tagħrif: Informazzjoni ghall-utent

### Erleada 60 mg pilloli miksjin b'rita apalutamide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina 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-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muhuwiex 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 tieħu Erleada
3. Kif għandek tieħu Erleada
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Erleada
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Erleada u għalxiex jintuża

##### X'inhu Erleada

Erleada huwa mediċina għall-kancer li fih is-sustanza attiva msejħha apalutamide.

##### Għalxiex jintuża Erleada

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

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

##### Kif jaħdem Erleada

Erleada jaħdem billi jimblotka l-attività ta' ormoni msejħha androġeni (bħal ma huwa t-testosterone). L-androġeni jistgħu jikkagħunaw it-tkabbir tal-kancer. Billi jimblotka l-effett tal-androġeni, apalutamide jwaqqaf iċ-ċelluli tal-kancer tal-prostata milli jikbru u jiddividu.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Erleada

##### Tihux Erleada

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

Tihux din il-mediċina jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ġert, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina jekk:

- inti qatt kellek accessjonijiet.
- inti qed tieħu xi mediċini biex jevitaw tagħqid tad-demm (bħal warfarin, acenocoumarol).

- inti għandek xi kondizzjonijiet tal-qalb jew tal-kanali tad-demm, inkluži problemi bir-ritmu tal-qalb (arritmija).
- inti qatt kellek raxx mifrux, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra (reazzjoni ghall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi 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), kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

### **Waqħħat u ksur fl-ġħadam**

Ġew osservati waqħħat f'pazjenti li kienu qed jieħdu Erleada. Oqghod attent/a aktar mis-soltu biex tnaqqas ir-riskju ta' waqħha. Ĝie osservat ksur fl-ġħadam f'pazjenti li kienu qed jieħdu din il-mediċina.

### **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-saħħha se timmonitorjak għal sinjali u sintomi ta' problemi fil-qalb jew fil-moħħ matul it-trattament tiegħek b'din il-mediċina.

Čempel lill-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħha jew mur fl-eqreb post ta' emergenza minnufih jekk ikkollok:

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

Jekk inti qed tieħu xi mediċini, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek biex tara jekk dawn humiex assoċjati ma' żieda fir-riskju ta' aċċessjoni, hrug 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 ghall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (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) gew irrapportati mal-użu ta' Erleada. DRESS jista' jidher bħala raxx mifrux, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra. SJS/TEN jistgħu fil-bidu jidher 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-imnieher, fil-ġenitali u fl-ghajnejn (għajnejn ħomor u minfuhin). Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda ta' spiss ikunu preċeduti b'deni u/jew sintomi bħal tal-influwenza. Ir-raxxijiet jistgħu javvanzaw għal taqxir mifrux tal-ġilda u kumplikazzjoni ta' periklu għall-hajja jew ikunu fatali.

Jekk tiżviluppa raxx serju jew ieħor minn dawn is-sintomi tal-ġilda, ieqaf tieħu din il-mediċina 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), kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Ara sezzjoni 4 ‘Effetti sekondarji serji’ fil-quċċata ta’ sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.

### **Marda tal-Pulmun tal-Interstizju**

Każijiet ta' marda tal-pulmun tal-interstizju (infjammazjoni mhux infettiva ġewwa l-pulmun li tista' twassal għal ħsara permanenti) gew osservati f'pazjenti li kienu qed jieħdu Erleada, inkluż każijiet fatali. Is-sintomi ta' marda tal-pulmun tal-interstizju huma sogħla u qtugħi ta' nifs xi kultant bid-denli li mhumiex ikkawżati minn attivitā fizika. Fittex attenzjoni medika immedjata jekk tesperjenza sintomi li jistgħu jkunu sinjali ta' marda tal-pulmun tal-interstizju.

## Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina mhix qegħda biex tintuża fī tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

Jekk tfal jew persuni żgħar aċċidentalment jieħdu din il-mediċina:

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

## Mediċini oħra u Erleada

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan minħabba li Erleada jista' jaffettwa l-mod li bih jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minnn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jaħdem Erleada.

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

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

Inti teħtieg tniżżeż f'lista l-ismijiet tal-mediċini li inti tieħu u turi l-lista lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek meta tibda' tieħu mediċina ġidida. Lit-tabib għidlu li inti qed tieħu Erleada jekk it-tabib ikun irid jibdiek mediċina ġidida. Jista' jkun li d-doża ta' Erleada jew ta' xi mediċina oħra li inti tkun qed tieħu jista' jkollha bżonn tinbidel.

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

### Informazzjoni għan-nisa

- Erleada m'għandux jittieħed min-nisa li huma tqal, jistgħu joħorġu tqal jew li qed ireddgħu. Din il-mediċina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek.

### Informazzjoni ghall-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 – uža kondon biex tipproteġi lit-tarbija mhux imwielda.
- Jekk inti jkun qed ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara li tista' toħroġ tqila – uža kondon u metodu ieħor effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni.

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

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

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

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

## **Erleada fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doža ta' 240 mg (4 pilloli), jiġifieri esenzjalment ‘hielsa mis-sodium’.

### **3. Kif għandek tieħu Erleada**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi wkoll mediċini oħra waqt li tkun qed tieħu Erleada.

#### **Kemm għandek tieħu**

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

#### **Kif tieħu Erleada**

- Hu din il-mediċina mill-ħalq.
- Tista' tieħu din il-mediċina mal-ikel jew bejn l-ikliet.
- Ibla' kull pillola shiħa biex tiżgura li d-doža kollha tiegħek ittieħdet. Tghaffiġx jew taqsamx il-pilloli.

#### **Jekk ma tistax tibla' l-pilloli shah**

- Jekk ma tistax tibla' l-mediċina shiħa, inti tista':
  - **Hawwad ma' wieħed 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:**
    - Poġgi d-doža preskritta ta' Erleada kollha f'tazza. Tghaffiġx 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 ħawwad it-taħħlita.
    - Żid f'30 mL (6 kuċċarini jew 2 imgharef) ta' wieħed 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 ħawwad it-taħħlita.
    - Ibla' t-taħħlita immedjatamente.
    - Laħlaħ it-tazza b'ilma biżżejjed biex tiżgura li d-doža kollha tkun ittieħdet u ixrobha immedjatamente.
    - Iżżomx il-mediċina/tħallita tal-ikel għal użu iktar tard.
  - **Tubu li jitma'**: Din il-mediċina tista' tingħata wkoll minn certi tubi li jitimgħu. Staqqi lill-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħha għal istruzzjonijiet spċifici dwar kif għandek tieħu l-pilloli minn tubu li jitma' b'mod xieraq.

#### **Jekk tieħu Erleada aktar milli suppost**

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

#### **Jekk inti tinsa tieħu Erleada**

- Jekk inti tinsa tieħu din il-mediċina, hu d-doža tiegħek tas-soltu malli tiftakar fl-istess jum.
- Jekk inti tinsa tieħu din il-mediċina għal jum shiħ - hu d-doža tiegħek tas-soltu l-jum ta' wara.

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

### **Jekk tieqaf tieħu Erleada**

Tiqafx tieħu din il-mediċina mingħajr ma' l-ewwel ticċekkja mat-tabib tiegħek.

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

## **4. Effetti sekondarji possibbi**

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

### **Effetti sekondarji serji**

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

- raxx miffrux, temperatura għolja tal-ġisem u għoqedi tal-limfa mkabbra (reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi jew **DRESS**)
- Dbabar tondi jew jidħru bħala tal-mira, ħomor u mhux imqabbżha fuq it-tronk, spiss bi bżieżaq fin-nofs, taqxir tal-ġilda, ulċeri fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-imnieħer, fil-ġenitali u fl-ġħajnejn. Qabel dan ir-raxx serju jista' jkun hemm deni jew sintomi tal-influwenza (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-ghadam). Il-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħha tista' timmonitorjak aktar mill-qrib jekk inti tkun f'riskju akbar ta' ksur.

**Komuni:** jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10

- mard tal-qalb, puplesija, jew puplesija ħafifa. Il-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħha se timmonitorjak għal sinjalji u sintomi ta' problemi tal-qalb jew tal-mohħ matul it-trattament tiegħek. Ċempel lill-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħha tiegħek jew mur fl-eqreb post ta' emerġenza minnufih jekk inti jkollok ugħiġi fis-sider jew skumdità waqt il-mistrieh jew mal-attività, jew qtugħi ta' nifs, jew jekk ikollok dghufija fil-muskoli/paraliżi fil-kwalunkwe parti tal-ġisem, jew diffikultà biex titkellem matul it-trattament tiegħek b'Erleada.

**Mhux komuni:** jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100.

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

**Mhux magħrufa:** il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbi

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

Għid lill-persuna li tipprovdi l-kura tas-saħħha tiegħek minnufih jekk inti tinnota xi wieħed mill-effetti serji t'hawn fuq.

### **Effetti sekondarji jinkludu:**

Għid lill-persuna li tiprovd i-l-kura tas-saħħha tiegħek jekk inti tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

### **Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- thossox ghajjien/a hafna
- uġiġ fil-ġogi
- raxx fil-ġilda
- nuqqas t'aptit
- pressjoni għolja
- fawra
- dijarea
- ksur fl-għadam
- waqqħat
- telf ta' piż.

### **Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- spażmi fil-muskoli
- ħakk
- jaqa' x-xagħar
- bidla fis-sens tat-togħma
- test tad-demm li juri livell għoli ta' kolesterol fid-demm
- test tad-demm li juri livell għoli ta' tip ta' xāham fid-demm imsejjah “trigliceridi”
- mard tal-qalb
- puplesija jew puplesija ħafifa kkawżata minn nuqqas ta' demm li jmur lejn parti mill-mohħ
- tirojde mhux attiva bizzżejjed li tista' ggiegħlek thossox aktar ghajjen u jkollo diffikultà biex tirranka filgħodu, u testijiet tad-demm jistgħu juru wkoll tirojde mhux attiva bizzżejjed.

### **Mhux komuni** (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100):

- aċċessjonijiet.

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

- traċċa mhux normali tal-qalb fuq l-ECG (elettrokardjogramma)
- raxx misfrux, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra (reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi jew DRESS)
- rqajja' cirkolari ħomor mhux elavati, jew bħal tal-mira fuq it-tronk, ta' spiss b'infafet centrali, taqxir tal-ġilda, ulċeri tal-ħalq, il-grizmejn, l-imnieħer, il-ġenitali u l-ghajnejn, li jistgħu jkunu precedinguti minn deni u sintomi bħal tal-influwenza. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi tossika tal-epidermide).

Għid lill-persuna li tiprovd i-l-kura tas-saħħha tiegħek jekk inti tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta hawn fuq.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikkollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli mhux elenkat f'dan il-fuljett. Inti tista' tirrapporta wkoll effetti sekondarji permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendici V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tīgi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħżeen Erleada**

Żomm din il-medicina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

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

Aħżeen 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-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Erleada

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

### Kif jidher Erleada u l-kontenuti tal-pakkett

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

Il-pilloli jistgħu jiġu fornuti jew fi flixkun jew inkella f'pakket 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 jinfetah mit-tfal. Kull flixkun fiha 120 pillola u total ta' 6 g ta' desikkant. Kull kartuna fiha flixkun wieħed. Aħżeen fil-pakkett originali. Tiblax u tarmix id-desikkant.

### Kartuna ta' 28 jum

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

### Kartuna ta' 30 jum

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

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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 jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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 Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

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

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

**Kύπρος**  
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'.**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

### Erleada 240 mg pilloli miksijin b'rita apalutamide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex 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 tieħu Erleada
3. Kif għandek tieħu Erleada
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Erleada
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Erleada u għalxiex jintuża

##### X'inhu Erleada

Erleada huwa mediċina għall-kancer li fih is-sustanza attiva msejħha apalutamide.

##### Għalxiex jintuża Erleada

Huwa użat biex jitrattra 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 msejħha androġeni (bħal ma huwa t-testosterone). L-androġeni jistgħu jikkagħunaw 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 tieħu Erleada

##### Tihux Erleada

- jekk inti allerġiku għal jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (immiżzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti mara li inti tqila jew tista' toħroġ tqila (ara s-sezzjoni Informazzjoni dwar tqala u kontracezzjoni taħbi għal aktar tagħrif).

Tihux din il-mediċina jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix cert, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina jekk:

- inti qatt kellek aċċessjonijiet.
- inti qed tieħu xi mediċini biex jevitaw tagħqid tad-demm (bħal warfarin, acenocoumarol).

- inti għandek xi kondizzjonijiet tal-qalb jew tal-kanali tad-demm, inkluži problemi bir-ritmu tal-qalb (arritmija).
- inti qatt kellek raxx mifrux, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra (reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi 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), kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

### **Waqħħat u ksur fl-ġħadam**

Ġew osservati waqħħat f'pazjenti li kienu qed jieħdu Erleada. Oqghod attent/a aktar mis-soltu biex tnaqqas ir-riskju ta' waqħha. Ĝie osservat ksur fl-ġħadam f'pazjenti li kienu qed jieħdu din il-mediċina.

### **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-saħħha se timmonitorjak għal sinjali u sintomi ta' problemi fil-qalb jew fil-moħħ matul it-trattament tiegħek b'din il-mediċina.

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

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

Jekk inti qed tieħu xi mediċini, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek biex tara jekk dawn humiex assoċjati ma' żieda fir-riskju ta' aċċessjoni, hrug 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-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (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) gew irrapportati mal-użu ta' Erleada. DRESS jista' jidher bħala raxx mifrux, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra. SJS/TEN jistgħu fil-bidu jidher 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-imnieher, fil-ġenitali u fl-ghajnejn (għajnejn ħomor u minfuhin). Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda ta' spiss ikunu preċeduti b'deni u/jew sintomi bħal tal-influwenza. Ir-raxxijiet jistgħu javvanzaw għal taqxir mifrux tal-ġilda u kumplikazzjoni ta' periklu għall-hajja jew ikunu fatali.

Jekk tiżviluppa raxx serju jew ieħor minn dawn is-sintomi tal-ġilda, ieqaf tieħu din il-mediċina 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), kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Ara sezzjoni 4 ‘Effetti sekondarji serji’ fil-quċċata ta’ sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.

### **Marda tal-Pulmun tal-Interstizju**

Każijiet ta' marda tal-pulmun tal-interstizju (infjammazjoni mhux infettiva ġewwa l-pulmun li tista' twassal għal ħsara permanenti) gew osservati f'pazjenti li kienu qed jieħdu Erleada, inkluž każijiet fatali. Is-sintomi ta' marda tal-pulmun tal-interstizju huma sogħla u qtugħ ta' nifs xi kultant bid-denli li mhumiex ikkawżati minn attivitā fizika. Fittex attenzjoni medika immedjata jekk tesperjenza sintomi li jistgħu jkunu sinjali ta' marda tal-pulmun tal-interstizju.

## Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina mhix qegħda biex tintuża fī tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

Jekk tfal jew persuni żgħar aċċidentalment jieħdu din il-mediċina:

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

## Mediċini oħra u Erleada

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan minħabba li Erleada jista' jaffettwa l-mod li bih jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minnn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jaħdem Erleada.

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

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

Inti teħtieg tniżżeż f'lista l-ismijiet tal-mediċini li inti tieħu u turi l-lista lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek meta tibda' tieħu mediċina ġidida. Lit-tabib għidlu li inti qed tieħu Erleada jekk it-tabib ikun irid jibdiek mediċina ġidida. Jista' jkun li d-doża ta' Erleada jew ta' xi mediċina oħra li inti tkun qed tieħu jista' jkollha bżonn tinbidel.

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

### Informazzjoni għan-nisa

- Erleada m'għandux jittieħed min-nisa li huma tqal, jistgħu joħorġu tqal jew li qed ireddgħu. Din il-mediċina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek.

### Informazzjoni ghall-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 – uža kondon biex tipproteġi lit-tarbija mhux imwielda.
- Jekk inti jkun qed ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara li tista' toħroġ tqila – uža kondon u metodu ieħor effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni.

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

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

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

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

## **Erleada fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doža ta' 240 mg (pillola 1), jiġifieri esenzjalment ‘hielsa mis-sodium’.

### **3. Kif għandek tieħu Erleada**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi wkoll mediċini oħra waqt li tkun qed tieħu Erleada.

#### **Kemm għandek tieħu**

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

#### **Kif tieħu Erleada**

- Hu din il-mediċina mill-ħalq.
- Tista' tieħu din il-mediċina mal-ikel jew bejn l-ikliet.
- Ibla' l-pillola shiħa biex tiżgura li d-doža kollha tiegħek ittieħdet. Tgħaffiġx jew taqsamx il-pillola.

#### **Jekk ma tistax tibla' l-pillola shiħa**

- Jekk ma tistax tibla' l-mediċina shiħa, inti tista':
  - **Hawwad ma' wieħed mix-xorb mhux effervexxenti jew ikel artab li ġejjin: meraq tal-larinġ, 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 ħawwad it-taħlita.
    - Żid f'30 mL (6 kuċċarini jew 2 imġħaref) ta' wieħed mix-xorb mhux effervexxenti jew ikel artab li ġejjin: meraq tal-larinġ, te aħdar, purè tat-tuffieħ, jogurt li jista' jinxtorob, jew ilma addizzjonali u ħawwad it-taħlita.
    - Ibla' t-taħlita immedjatament.
    - Lahlaħ it-tazza b'ilma biżżejjed biex tiżgura li d-doža kollha tkun ittieħdet u ixroha immedjatament.
    - Iżżomx il-mediċina/tħalli tal-ikel għal użu iktar tard.
  - **Tubu li jitma'**: Din il-mediċina tista' tingħata wkoll minn certi tubi li jitimgħu. Staqqi lill-persuna li tipprovdilek il-kura tas-saħħa għal istruzzjonijiet spċifici dwar kif għandek tieħu l-pillola minn tubu li jitma' b'mod xieraq.

#### **Jekk tieħu Erleada aktar milli suppost**

Jekk inti tieħu aktar milli suppost, ieqaf fu din il-mediċina u kkuntattja lit-tabib tiegħek. Jista' jkollok riskju akbar ta' effetti sekondarji.

#### **Jekk inti tinsa tieħu Erleada**

- Jekk inti tinsa tieħu din il-mediċina, hu d-doža tiegħek tas-soltu malli tiftakar fl-istess jum.
- Jekk inti tinsa tieħu din il-mediċina għal jum shiħ - hu d-doža tiegħek tas-soltu l-jum ta' wara.
- Jekk inti tinsa tieħu din il-mediċina għal aktar minn jum wieħed – kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

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

### **Jekk tieqaf tieħu Erleada**

Tiqafx tieħu din il-mediċina mingħajr ma' l-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

### **Effetti sekondarji serji**

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

- raxx mifrax, temperatura għolja tal-ġisem u għoqedi tal-limfa mkabbra (reazzjoni ghall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi jew DRESS)
- Dbabar tondi jew jidhru bħala tal-mira, ħomor u mhux imqabbja fuq it-tronk, spiss bi bżieżaq fin-nofs, taqxir tal-ġilda, ulċeri fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-imnieħer, fil-ġenitali u fl-ġħajnejn. 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

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

**Komuni:** jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10

- mard tal-qalb, puplesija, jew puplesija ħafifa. Il-persuna li tipprovdilek il-kura tas-sahħha se timmonitorjak għal sinjalji u sintomi ta' problemi tal-qalb jew tal-mohħ matul it-trattament tiegħek. Ċempel lill-persuna li tipprovdilek il-kura tas-sahħha tiegħek jew mur fl-eqreb post ta' emerġenza minnufih jekk inti jkollok uġiġi fis-sider jew skumdità waqt il-mistrieh jew mal-aktività, jew qtugħi ta' nifs, jew jekk ikollok dghħufija fil-muskoli/paraliżi fil-kwalunkwe parti tal-ġisem, jew diffikultà biex titkellem matul it-trattament tiegħek b'Erleada.

**Mhux komuni:** jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100.

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

**Mhux magħrufa:** il-frekwenza ma tistax tiġi stmati mid-data disponibbli

- soġħla u qtugħi ta' nifs, possibilment akkumpanjati b'deni, li mhux ikkawżat minn attivitā fiżika (infjammazjoni ġewwa l-pulmun, magħrufa bħala marda tal-pulmun tal-interstizju).

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

## **Effetti sekondarji jinkludu**

Għid lill-persuna li tiprovd i-l-kura tas-saħħha tiegħek jekk inti tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- thossox ghajjien/a hafna
- uġiġ fil-ġogi
- raxx fil-ġilda
- nuqqas t'aptit
- pressjoni għolja
- fawra
- dijarea
- ksur fl-għadam
- waqqħat
- telf ta' piż.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- spażmi fil-muskoli
- ħakk
- jaqa' x-xagħar
- bidla fis-sens tat-togħma
- test tad-demm li juri livell għoli ta' kolesterol fid-demm
- test tad-demm li juri livell għoli ta' tip ta' xaham fid-demm imsejjah “trigliceridi”
- mard tal-qalb
- puplesija jew puplesija ħafifa kkawżata minn nuqqas ta' demm li jmur lejn parti mill-mohħ
- tirojde mhux attiva bizzżejjed li tista' ggiegħlek thossox aktar ghajjen u jkollo diffikultà biex tirranka filgħodu, u testijiet tad-demm jistgħu juru wkoll tirojde mhux attiva bizzżejjed.

**Mhux komuni** (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100):

- aċċessjonijiet.

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

- traċċa mhux normali tal-qalb fuq l-ECG (elettrokardjogramma)
- raxx misfrux, temperatura għolja tal-ġisem u għoqiedi tal-limfa mkabbra (reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi jew DRESS)
- rqajja' cirkolari ħomor mhux elavati, jew bħal tal-mira fuq it-tronk, ta' spiss b'infafet centrali, taqxir tal-ġilda, ulċeri tal-ħalq, il-grizmejn, l-imnieħer, il-ġenitali u l-ghajnejn, li jistgħu jkunu precedinguti minn deni u sintomi bħal tal-influwenza. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi tossika tal-epidermide).

Għid lill-persuna li tiprovd i-l-kura tas-saħħha tiegħek jekk inti tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta hawn fuq.

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikkollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli mhux elenkat f'dan il-fuljett. Inti tista' tirrapporta wkoll effetti sekondarji permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendici V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħżeen Erleada**

Żomm din il-medicina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

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

Aħżeen 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-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif ġħandek tarmi mediċini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Erleada

- Is-sustanza attiva hija apalutamide. Kull pillola mikṣija b'rita fiha 240 mg ta' apalutamide.
- Is-sustanzi l-ohra tal-qalba tal-pillola huma colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, hypromellose acetate succinate, magnesium stearate, u microcrystalline cellulose silifikat. 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 mikṣija b'rita huma pilloli mikṣija b'rita, minn grizi jagħtu fil-blu għal grizi, f'għamla ovali (tul ta' 21 mm x wisgha ta' 10 mm), b'“E240” miktuba fuq naħha 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 jinfetah mit-tfal. Kull flixkun fih 30 pillola u total ta' 2 g ta' desikkant. Kull kartuna fiha flixkun wieħed. Aħżeen fil-pakkett originali. Tiblax u tarmix id-desikkant.

### Kartuna ta' 28 jum

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

### Kartuna ta' 30 jum

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

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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 jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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 Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

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

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

**Kύπρος**  
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'.**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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