

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety
Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety
Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.

Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety
Žlutě zbarvené kulaté potahované tablety o velikosti přibližně 10 mm s vyraženým nápisem „L 1“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety
Žlutě zbarvené oválné potahované tablety o velikosti přibližně 17 x 9 mm s vyraženým nápisem „L 2“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
Žlutě zbarvené oválné potahované tablety o velikosti přibližně 21 x 11 mm s vyraženým nápisem „L 3“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Enzalutamide Accordpharma je indikován:

- v monoterapii nebo v kombinaci s androgen deprivační léčbou k léčbě dospělých mužů s vysoce rizikovým biochemicky rekurentním (BCR) nemetastazujícím hormon senzitivním karcinomem prostaty (nmHSPC), kteří nejsou vhodní k záchranné („salvage“) radioterapii (viz bod 5.1).
- v kombinaci s androgen deprivační léčbou k léčbě dospělých mužů s metastazujícím hormon senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC) (viz bod 5.1).
- k léčbě dospělých mužů s vysoce rizikovým nemetastazujícím kastročně-rezistentním karcinomem prostaty (CRPC) (viz bod 5.1).
- k léčbě dospělých mužů s metastazujícím CRPC, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgen deprivační terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována (viz bod 5.1).
- k léčbě dospělých mužů s metastazujícím CRPC, u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba enzalutamidem musí být zahájena a dohlížena specializovaným lékařem se zkušenostmi s léčbou karcinomu prostaty.

Dávkování

Doporučená dávka je 160 mg enzalutamidu (čtyři 40mg potahované tablety nebo dvě 80mg potahované tablety nebo jedna 160mg potahovaná tableta) jako jedna denní perorální dávka.

U chirurgicky nekastrovaných pacientů s CRPC nebo mHSPC je zapotřebí během léčby pokračovat ve farmakologické kastraci pomocí analoga hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).

Pacienti s vysoce rizikovým BCR nmHSPC mohou být léčeni enzalutamidem s analogem LHRH nebo bez něj. U pacientů, kteří užívají enzalutamid s analogem LHRH nebo bez něj, lze léčbu přerušit, pokud jsou hodnoty PSA po 36 týdnech léčby nedetekovatelné ($< 0,2$ ng/ml). Léčba má být znovu zahájena, pokud se hodnoty PSA zvýší na $\geq 2,0$ ng/ml u pacientů s předchozí radikální prostatektomií, nebo na $\geq 5,0$ ng/ml u pacientů s předchozí primární radioterapií. Pokud jsou hodnoty PSA detekovatelné ($\geq 0,2$ ng/ml) po 36 týdnech léčby, má léčba pokračovat (viz bod 5.1).

Pokud pacient zapomene užít enzalutamid v obvyklou dobu, má užít předepsanou dávku co nejbližší k obvyklé době. Jestliže pacient vynechá dávku celý den, má léčba pokračovat následující den obvyklou dávkou.

Pokud se u pacienta vyskytne toxicita $\geq$ stupeň 3 nebo netolerovatelný nežádoucí účinek, má být přípravek vysazen po dobu jednoho týdne nebo dokud se nezlepší příznaky na stupeň 2 nebo nižší, pak lze pokračovat se stejnou nebo pokud je třeba nižší dávkou (120 mg nebo 80 mg).

Současné užívání se silnými inhibitory CYP2C8

Pokud je to možné, je třeba se vyhnout současnému užívání silných inhibitorů CYP2C8. Jestliže pacientům musí být současně podáván silný inhibitor CYP2C8, dávka enzalutamidu má být snížena na 80 mg jednou denně. Jestliže dojde k přerušení současného podávání silného inhibitoru CYP2C8, má se dávka enzalutamidu vrátit na tu, která byla podávána před zahájením užívání silného inhibitoru CYP2C8 (viz bod 4.5).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (třída A, B resp. C dle klasifikace dle Childa a Pugh) není nutná žádná úprava dávky. Nicméně u pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení poločasu enzalutamidu (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Opatrnost se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou ledvin nebo s onemocněním ledvin v konečném stadiu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití enzalutamidu u pediatrické populace při indikaci, kterou je léčba dospělých mužů s CRPC, mHSPC nebo vysoce rizikovým BCR nmHSPC.

Způsob podání

Enzalutamide Accordpharma je určen k perorálnímu podání. Potahované tablety se nesmí dělit, drtit nebo žvýkat, ale musí se polykat v celku, zapíjet dostatečným množstvím vody, a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět (viz body 4.6 a 6.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko epileptického záchvatu

Užívání enzalutamidu je spojováno s epileptickým záchvatem (viz bod 4.8). Rozhodnutí pokračovat v léčbě u pacientů, u kterých došlo k epileptickému záchvatu, musí být hodnoceno individuálně.

Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie

Vzácně došlo k hlášení syndromu reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES) u pacientů užívajících enzalutamid (viz bod 4.8). PRES je vzácná reverzibilní neurologická porucha, která se může projevit rychle se vyvíjejícími symptomy, včetně epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmatenosti, slepoty a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami, doprovázenými hypertenzí nebo bez hypertenze. Diagnostika PRES vyžaduje potvrzení pomocí zobrazení mozku, přednostně zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se projevil PRES, je doporučeno přerušení léčby enzalutamidem.

Druhé primární malignity

V klinických studiích byly hlášeny druhé primární malignity u pacientů léčených enzalutamidem. Nejčastěji hlášenými příhodami v klinických studiích fáze 3, které se objevily u pacientů léčených enzalutamidem a kterých bylo více než u placeba, byly: rakovina močového měchýře (0,3 %), adenokarcinom tlustého střeva (0,2 %), karcinom z přechodných buněk (0,2 %) a maligní melanom (0,2 %).

Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali svého lékaře, pokud během léčby enzalutamidem zaznamenají známky gastrointestinálního krvácení, makroskopické hematurie nebo jiné příznaky, například dysurii nebo urgentní močení.

Současné užívání s jinými léčivými přípravky

Enzalutamid je silný induktor enzymů, a to může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně užívaných léčivých přípravků (viz příklady v bodě 4.5). Přehled současně podávaných léčivých přípravků má být stanoven při zahájení léčby enzalutamidem. Současnému podávání enzalutamidu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty mnoha metabolizujících enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5), je obecně třeba se vyhnout, pokud má jejich léčebný účinek pro pacienta velký význam a jestliže nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace.

Je třeba se vyhnout současnému podávání warfarinu a antikoagulancií kumarinového typu. Pokud je enzalutamid podáván současně s antikoagulanciem, které je metabolizováno pomocí CYP2C9 (jako např. warfarin nebo acenokumarol), má se provádět dodatečné monitorování hodnot *International Normalised Ratio* (INR) (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, neboť u této populace pacientů nebyly provedeny žádné studie s enzalutamidem.

Těžká porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení poločasu enzalutamidu, pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních. Klinický význam tohoto zjištění zůstává neznámý. Nicméně očekává se prodloužení doby do dosažení ustáleného stavu koncentrací a doba k dosažení maximálního farmakologického účinku, stejně jako doba pro nástup a pokles indukce enzymů (viz bod 4.5) může být zvýšena.

Nedávné kardiovaskulární onemocnění

Ze studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nedávným infarktem myokardu (v posledních 6 měsících) nebo nestabilní anginou pectoris (v posledních 3 měsících), srdečním selháním třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA), s výjimkou případů, kdy byla levá ventrikulární ejekční frakce (LVEF) ≥ 45 %, bradykardií nebo neléčenou hypertenzí. To je třeba vzít v úvahu, je-li enzalutamid předepisován těmto pacientům.

Androgen deprivační léčba může prodlužovat QT interval

Před zahájením léčby enzalutamidem má lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika *Torsade de pointes*, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

Použití s chemoterapií

Bezpečnost a účinnost současného užívání enzalutamidu s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny. Současné podávání enzalutamidu nemělo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu (viz bod 4.5), zvýšení výskytu neutropenie vyvolané docetaxelem však nelze vyloučit.

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou enzalutamidem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova–Johnsonova syndromu, které mohou být život ohrožující nebo smrtelné.

O jejich známkách a příznacích mají být pacienti při předepisování přípravku poučeni a vzhledem k možnému výskytu kožních reakcí mají být pečlivě sledováni.

Pokud se objeví známky a příznaky svědčící o této reakci, je nutné enzalutamid okamžitě vysadit a zvážit vhodnou alternativní léčbu.

Hypersenzitivní reakce

Hypersenzitivní reakce zde uvedené, aniž by byl jejich výčet úplný, jako jsou vyrážka nebo edém obličeje, jazyka, rtů nebo faryngu, byly pozorovány v souvislosti s enzalutamidem (viz bod 4.8).

Enzalutamid v monoterapii u pacientů s vysoce rizikovým BCP nmHSPC

Výsledky studie EMBARK naznačují, že enzalutamid v monoterapii a v kombinaci s androgen deprivační léčbou nejsou u pacientů s vysokým rizikovým BCR nmHSPC ekvivalentními možnostmi léčby (viz body 4.8 a 5.1). Enzalutamid v kombinaci s androgen deprivační léčbou je považován za preferovanou možnost léčby s výjimkou případů, kdy by přidání androgen deprivační léčby mohlo vést k nepřijatelné toxicitě nebo riziku.

Dysfagie související s lékovou formou přípravku

Byly hlášeny případy, kdy pacienti měli potíže s polykáním enzalutamidu, včetně hlášení týkajících se dušení. Potíže s polykáním a epizody dušení byly hlášeny převážně u tobolek, což může souviset s jejich větší velikostí. Pacientům se doporučuje polykat tablety v celku a zapíjet je dostatečným množstvím vody.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (méně než 23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné účinky jiných léčivých přípravků na expozice enzalutamidu

Inhibitory CYP2C8

CYP2C8 hraje důležitou úlohu při eliminaci enzalutamidu a při tvorbě jeho aktivního metabolitu. Po perorálním podání silného inhibitoru CYP2C8 gemfibrozilu (600 mg dvakrát denně) zdravým

mužským subjektům došlo ke zvýšení hodnoty AUC u enzalutamidu o 326 %, zatímco hodnota $C_{\max}$ enzalutamidu se snížila o 18 %. Hodnota AUC pro volný enzalutamid včetně volného aktivního metabolitu se zvýšila o 77 %, zatímco hodnota $C_{\max}$ se snížila o 19 %. Během léčby enzalutamidem je třeba se vyhnout silným inhibitorům (např. gemfibrozil) CYP2C8, nebo je používat s opatrností. Pokud pacientům musí být současně podáván silný inhibitor CYP2C8, má být dávka enzalutamidu snížena na 80 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Inhibitory CYP3A4

CYP3A4 hraje menší úlohu při metabolismu enzalutamidu. Po perorálním podávání silného inhibitoru CYP3A4 itraconazolu (200 mg jednou denně) zdravým mužským subjektům došlo ke zvýšení hodnoty AUC enzalutamidu o 41 %, zatímco hodnota $C_{\max}$ zůstala beze změny. Hodnota AUC pro volný enzalutamid včetně volného aktivního metabolitu se zvýšila o 27 %, zatímco hodnota $C_{\max}$ zůstala opět beze změny. Při podávání enzalutamidu současně s inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky.

Induktory CYP2C8 a CYP3A4

Po perorálním podání středně silného induktoru CYP2C8 a silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (600 mg jednou denně) zdravým mužským subjektům, se hodnota AUC pro enzalutamid včetně aktivního metabolitu snížila o 37 %, zatímco hodnota $C_{\max}$ zůstala beze změny. Při podávání enzalutamidu současně s induktory CYP2C8 a CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky.

Možné účinky enzalutamidu na expozici jiných léčivých přípravků

Indukce enzymů

Enzalutamid je silný induktor enzymů a zvyšuje syntézu mnoha enzymů a transportérů; proto je očekávaná interakce s mnoha běžně užívanými léčivými přípravky, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů. Pokles plazmatické koncentrace může být značný a vede ke ztrátě nebo snížení klinické účinnosti. Je zde také riziko zvýšené tvorby aktivních metabolitů. Mezi enzymy, které mohou být indukované, patří CYP3A v játrech a střevech, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a uridin 5'-difosfo-glukuronosyltransferáza (UGT – glukuronid-konjugující enzymy). Mohou být indukovány také některé transportéry, např. protein spojený s mnohočetnou lékovou rezistencí 2 (*multidrug resistance-associated protein 2*; MRP2) a polypeptidový transportér organických aniontů 1B1 (OATP1B1).

Studie *in vivo* ukázaly, že enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Současné podávání enzalutamidu (160 mg jednou denně) s jednou perorální dávkou citlivých substrátů CYP u pacientů s karcinomem prostaty mělo za následek 86% pokles hodnoty AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 56% pokles hodnoty AUC S-warfarinu (substrát CYP2C9) a 70% pokles hodnoty AUC omeprazolu (substrát CYP2C19). UGT1A1 mohla být indukována také. V klinické studii u pacientů s metastazujícím CRPC neměl enzalutamid (160 mg jednou denně) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu (75 mg/m² infuzí každé 3 týdny). AUC docetaxelu poklesla o 12 % [poměr geometrických průměrů (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767; 1,02)], zatímco $C_{\max}$ poklesla o 4 % [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834; 1,11)].

Jsou očekávané interakce s určitými léčivými přípravky, které jsou eliminovány metabolismem nebo aktivním transportem. Pokud má léčebný účinek pro pacienta velký význam a nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace, je třeba se těmito léčivými přípravky vyhnout nebo je používat s opatrností. Existuje podezření vyššího rizika poškození jater po podání paracetamolu u pacientů, kteří jsou současně léčeni induktory enzymů.

Skupiny léčivých přípravků, které mohou být ovlivněny, zahrnují mimo jiné:

- analgetika (např. fentanyl, tramadol)
- antibiotika (např. klarithromycin, doxycyklin)
- cytostatika (např. kabazitaxel)
- antiepileptika (např. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, kyselina valproová)
- antipsychotika (např. haloperidol)

- antitrombotika (např. acenokumarol, warfarin, klopidogrel)
- betablokátory (např. bisoprolol, propranolol)
- blokátory kalciových kanálů (např. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- srdeční glykosidy (např. digoxin)
- kortikosteroidy (např. dexamethason, prednisolon)
- antivirotika proti viru HIV (např. indinavir, ritonavir)
- hypnotika (např. diazepam, midazolam, zolpidem)
- imunosupresiva (např. takrolimus)
- inhibitory protonové pumpy (např. omeprazol)
- statiny metabolizované CYP3A4 (např. atorvastatin, simvastatin)
- léky na onemocnění štítné žlázy (např. levothyroxin).

Plná indukční schopnost enzalutamidu se může projevit přibližně až za 1 měsíc po zahájení léčby, kdy bude dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace enzalutamidu, ačkoli některé účinky indukce mohou být patrné dříve. U pacientů užívajících léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, nebo UGT1A1 má být hodnocena případná ztráta farmakologických účinků (nebo zvýšení účinků v případech, kdy dochází k tvorbě aktivních metabolitů) během prvního měsíce léčby enzalutamidem, a má se zvážít vhodná úprava dávky. S ohledem na dlouhý biologický poločas enzalutamidu (5,8 dne, viz bod 5.2) mohou účinky na enzymy přetrvávat po dobu jednoho měsíce nebo déle po ukončení užívání enzalutamidu. Při ukončení léčby enzalutamidem může být nezbytné postupné snižování dávky současně podávaných léčivých přípravků.

Substráty CYP1A2 a CYP2C8

Enzalutamid (160 mg jednou denně) nezpůsobil klinicky významné změny v AUC nebo $C_{\max}$ kofeinu (substrát CYP1A2) nebo pioglitazonu (substrát CYP2C8). Hodnota AUC pioglitazonu se zvýšila o 20 %, zatímco hodnota $C_{\max}$ se snížila o 18 %. Hodnota AUC kofeinu se snížila o 11 % a $C_{\max}$ o 4 %. Při současném podávání substrátu CYP1A2 nebo CYP2C8 s enzalutamidem není indikována žádná úprava dávky.

Substráty P-gp

In vitro údaje naznačují, že enzalutamid může být inhibitorem efluxního transportéru P-gp. Ve studii u pacientů s karcinomem prostaty, kteří dostávali jednu perorální dávku testovacího substrátu P-gp digoxinu před podáním enzalutamidu a následně současně s ním (současné podávání probíhalo nejméně 55 dnů při dávce 160 mg enzalutamidu jednou denně), byl pozorován v ustáleném stavu mírný inhibiční účinek enzalutamidu na P-gp. Hladina digoxinu v plazmě byla měřena pomocí validované kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií. AUC a $C_{\max}$ digoxinu se zvýšily o 33 %, resp. 17 %. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozpětím, které jsou substráty pro P-gp (např. kolchicin, dabigatran-etexilát, digoxin), mají být při současném podávání enzalutamidu používány s opatrností a mohou vyžadovat úpravu dávky k udržení optimální koncentrace v plazmě.

Interference s laboratorními testy

U pacientů léčených enzalutamidem byla při použití chemiluminiscenčního imunotestu na mikročásticích (CMIA) zaznamenána falešně zvýšená hladina digoxinu v plazmě, a to bez ohledu na to, zda užívali digoxin či nikoli. Z tohoto důvodu je nezbytné interpretovat výsledky hladiny digoxinu v plazmě získané při použití CMIA s opatrností a před jakoukoli úpravou dávek digoxinu je potvrdit jinou metodou.

Substráty BCRP

U pacientů s karcinomem prostaty, kteří dostávali jednu perorální dávku testovacího substrátu proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) rosuvastatinu před podáním enzalutamidu a následně současně s ním (současné podávání probíhalo nejméně 55 dnů při dávce 160 mg enzalutamidu jednou denně), enzalutamid nezpůsobil v ustáleném stavu klinicky významnou změnu v expozici rosuvastatinu. AUC

rosuvastatinu se snížila o 14 % a $C_{\max}$ se zvýšila o 6 %. Při současném podávání substrátu BCRP společně s enzalutamidem není nutná žádná úprava dávky.

Substráty MRP2, OAT3 a OCT1

Na základě údajů *in vitro* nelze vyloučit inhibici proteinu MRP2 (ve střevě), stejně jako inhibici organického aniontového transportéru 3 (OAT3) a organického kationového transportéru 1 (OCT1) (systémovou inhibici). Teoreticky je možná indukce i těchto transportérů, celkový efekt není v současné době znám.

Léčivé přípravky, které prodlužují QT interval

Jelikož androgen deprivace léčba může prodlužovat QT interval, má být pečlivě zvážena souběžná léčba enzalutamidem s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval a léčba přípravky, které mohou vyvolat *Torsade de pointes*, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4).

Vliv jídla na expozice enzalutamidu

Jídlo nemá žádný klinicky významný účinek na rozsah expozice enzalutamidem. V klinických studiích byl enzalutamid podáván bez ohledu na jídlo.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Nejsou k dispozici žádné údaje u člověka týkající se použití enzalutamidu v těhotenství a tento léčivý přípravek není určen k použití u žen ve fertilním věku. Jestliže je tento lék užíván těhotnými ženami, může způsobit poškození u nenarozených dětí nebo případnou ztrátu těhotenství (viz body 4.3, 5.3 a 6.6).

Antikoncepce u mužů a žen

Není známo, zda jsou enzalutamid nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu. V průběhu léčby enzalutamidem a 3 měsíce po léčbě pacient musí používat kondom, pokud je sexuálně aktivní s těhotnou ženou. Pokud má pacient pohlavní styk s ženou ve fertilním věku, musí používat kondom a další formu antikoncepce v průběhu léčby a 3 měsíce po jejím skončení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Těhotenství

Enzalutamid není určen k použití u žen. Enzalutamid je kontraindikován u žen, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět (viz body 4.3, 5.3 a 6.6).

Kojení

Enzalutamid není určen k použití u žen. Není známo, zda je enzalutamid vylučován do lidského mateřského mléka. Enzalutamid a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka u potkanů (viz bod 5.3).

Fertilita

Studie na zvířatech ukázaly, že enzalutamid měl vliv na reprodukční systém u samců potkanů a psů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Enzalutamid může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože byly hlášeny psychiatrické a neurologické příhody včetně epileptického záchvatu (viz bod 4.8). Pacienti mají být poučeni o možném riziku výskytu psychiatrické nebo neurologické příhody při řízení nebo obsluhování strojů. Nebyly provedeny žádné studie, které by stanovily vliv enzalutamidu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou astenie/únava, návaly horka, hypertenze, zlomeniny a pády. Dalšími důležitými nežádoucími účinky jsou ischemická choroba srdeční a epileptické záchvaty.

K epileptickému záchvatu došlo u 0,6 % pacientů léčených enzalutamidem, 0,1 % pacientů léčených placebem a 0,3 % pacientů léčených bikalutamidem.

Vzácně byl hlášen syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie u pacientů léčených enzalutamidem (viz bod 4.4).

Při léčbě enzalutamidem byl hlášen výskyt Stevensova–Johnsonova syndromu (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky identifikované v kontrolovaných klinických studiích a po uvedení na trh

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek a frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: leukopenie, neutropenie Není známo*: trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo*: edém obličeje, edém jazyka, edém rtů, edém faryngu
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo*: snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté: úzkost Méně časté: zrakové halucinace
Poruchy nervového systému	Časté: bolest hlavy, porucha paměti, amnézie, porucha pozornosti, dysgeuzie, syndrom neklidných nohou, kognitivní porucha Méně časté: epileptický záchvat [‡] Není známo*: syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie
Srdeční poruchy	Časté: ischemická choroba srdeční [†] Není známo*: prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	Velmi časté: návaly horka, hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Není známo*: dysfagie [∞] , nauzea, zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté: zvýšené jaterní enzymy
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: suchá kůže, svědění Není známo*: erythema multiforme, Stevensův–Johnsonův syndrom, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté: zlomeniny [‡] Není známo*: myalgie, svalové spasmy, svalová slabost, bolest zad
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté: gynekomastie, bolest bradavky [#] , citlivost prsu [#]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: astenie, únava
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Velmi časté: pád

* Spontánní hlášení po uvedení na trh.

‡ Podle hodnocení dle zúžených standardizovaných dotazů MedDRA (SMQ) „záchvaty“ zahrnují záchvat, generalizované tonicko-klonické záchvaty, komplexní parciální záchvaty, parciální záchvaty a status epilepticus. Toto zahrnuje i vzácné případy záchvatu s komplikacemi vedoucími k úmrtí.

† Podle hodnocení dle zúžených standardizovaných dotazů MedDRA (SMQ) „infarkt myokardu“ a „jiná ischemická choroba srdeční“ zahrnují následující preferované termíny pozorované nejméně u dvou pacientů v randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích fáze 3: angina pectoris, ischemická choroba srdeční, infarkty myokardu, akutní infarkt myokardu, akutní koronární syndrom, nestabilní angina pectoris, ischemie myokardu a arterioskleróza koronární tepny.

‡ Zahrnuje všechny preferované termíny se slovem „zlomenina“ kostí.

Nežádoucí účinky enzalutamidu v monoterapii.

∞ Byly hlášeny případy dysfagie, včetně dušení. Obě epizody byly hlášeny převážně u tobolek, což může souviset s jejich větší velikostí (viz bod 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Epileptický záchvat

V kontrolovaných klinických studiích se epileptický záchvat objevil u 31 pacientů (0,6 %) z 5 110 pacientů léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidu. Epileptický záchvat byl zaznamenán u čtyř pacientů (0,1 %) užívajícího placebo a u jednoho pacienta (0,3 %) užívajícího bikalutamid. Zdá

se, že dávka je důležitým predikčním faktorem ohledně rizika epileptického záchvatu, jak o tom svědčí preklinické údaje a údaje ze studie s eskalací dávky. V kontrolovaných klinických studiích byli vyřazeni pacienti s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik záchvatu.

V jednoramenné studii 9785-CL-0403 (UPWARD) hodnotící incidenci epileptických záchvatů u pacientů s predisponujícími faktory (z nichž 1,6 % mělo epileptické záchvaty v anamnéze) prodělalo 8 z 366 pacientů (2,2 %) léčených enzalutamidem epileptický záchvat. Medián délky léčby byl 9,3 měsíce.

Mechanismus, kterým enzalutamid může snižovat práh vzniku epileptických záchvatů, není znám, ale mohl by souviset s údaji ze studií *in vitro*, které prokázaly, že enzalutamid a jeho aktivní metabolit se váží na chloridový kanál řízený GABA a mohou inhibovat jeho aktivitu.

Ischemická choroba srdeční

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt ischemické choroby srdeční u 3,5 % pacientů léčených enzalutamidem s ADT v porovnání s 2 % pacientů léčených placebem s ADT. Čtrnáct (0,4 %) pacientů léčených enzalutamidem s ADT a 3 (0,1%) pacienti dostávající placebo s ADT měli příhodu ischemické choroby srdeční vedoucí k úmrtí.

Ve studii EMBARK byl výskyt ischemické choroby srdeční 5,4 % u pacientů léčených enzalutamidem s leuprolidem a 9 % u pacientů léčených enzalutamidem v monoterapii. Žádný pacient léčený enzalutamidem s leuprolidem a jeden (0,3 %) pacient léčený enzalutamidem v monoterapii měl příhodu ischemické choroby srdeční vedoucí k úmrtí.

Gynekomastie

Ve studii EMBARK byla gynekomastie (všech stupňů) pozorována u 29 z 353 pacientů (8,2 %), kteří byli léčeni enzalutamidem s leuprolidem, a u 159 z 354 pacientů (44,9 %), kteří byli léčeni enzalutamidem v monoterapii. Gynekomastie 3. nebo vyššího stupně nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem, a byla pozorována u 3 pacientů (0,8 %), kteří byli léčeni enzalutamidem v monoterapii.

Bolest bradavky

Ve studii EMBARK byla bolest bradavky (všech stupňů) pozorována u 11 z 353 pacientů (3,1 %), kteří byli léčeni enzalutamidem s leuprolidem, a u 54 z 354 pacientů (15,3 %), kteří byli léčeni enzalutamidem v monoterapii. Bolest bradavky 3. nebo stupně vyššího nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem ani enzalutamidem v monoterapii.

Citlivost prsu

Ve studii EMBARK byla citlivost prsu (všech stupňů) pozorována u 5 z 353 pacientů (1,4 %), kteří byli léčeni enzalutamidem s leuprolidem, a u 51 z 354 pacientů (14,4 %), kteří byli léčeni enzalutamidem v monoterapii. Citlivost prsu 3. nebo stupně vyššího nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem ani enzalutamidem v monoterapii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Enzalutamid nemá žádné antidotum. V případě předávkování má být léčba enzalutamidem přerušena a mají být zahájena obecná podpůrná opatření beroucí v úvahu poločas 5,8 dne. U pacientů po předávkování může být zvýšené riziko epileptických záchvatů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté hormonů a příbuzné látky, antiandrogeny,
ATC kód: L02BB04.

Mechanismus účinku

O karcinomu prostaty je známo, že je citlivý na androgeny a reaguje na inhibici signálních drah androgenních receptorů. I přes nízké nebo dokonce nedetekovatelné hladiny androgenu v séru signální dráhy androgenních receptorů i nadále podporují progresi onemocnění. Stimulace růstu nádorových buněk prostřednictvím androgenního receptoru vyžaduje jeho translokaci do jádra buňky a vazbu na DNA. Enzalutamid je silný inhibitor signalizace androgenních receptorů, který blokuje několik kroků androgenní signální dráhy. Enzalutamid kompetitivně inhibuje vazbu androgenu na androgenní receptory a následně inhibuje translokaci aktivovaných receptorů do jádra a inhibuje spojení aktivovaného androgenního receptoru s DNA dokonce i v případě nadměrné exprese androgenních receptorů a v buňkách karcinomu prostaty rezistentních na antiandrogeny. Léčba enzalutamidem snižuje růst buněk karcinomu prostaty a umí vyvolat zánik rakovinných buněk a regresi nádoru. V preklinických studiích enzalutamidu nebyla prokázána aktivita agonisty androgenního receptoru.

Farmakodynamické účinky

Ve fázi 3 klinické studie (AFFIRM) z pacientů, u nichž došlo k progresi po předchozí chemoterapii docetaxelem, vykázalo 54 % pacientů léčených enzalutamidem nejméně 50% pokles hladiny PSA oproti výchozímu stavu oproti 1,5 % pacientů, kteří dostávali placebo.

V jiné klinické studii fáze 3 (PREVAIL) u chemo-naivních pacientů, byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší celkový výskyt PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$ pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, 78,0 % versus 3,5 % (rozdíl = 74,5 %; $p < 0,0001$).

V klinické studii fáze 2 (TERRAIN) u chemo-naivních pacientů, byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší celkový výskyt PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$ pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali bicalutamid, 82,1 % versus 20,9 % (rozdíl = 61,2 %; $p < 0,0001$).

V jednoramenné studii (9785-CL-0410) u pacientů, kteří byli v minulosti alespoň po dobu 24 týdnů léčeni abirateronem (plus prednisonem), mělo 22,4 % pacientů $\geq 50\%$ pokles hladiny PSA oproti výchozí hodnotě. Podle předchozí chemoterapie v anamnéze byl výsledný poměr pacientů s $\geq 50\%$ poklesem PSA 22,1 % ve skupině bez předchozí chemoterapie a 23,2 % s předchozí chemoterapií.

V klinické studii MDV3100-09 (STRIVE) u pacientů s nemetastazujícím a metastazujícím CRPC byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší výskyt PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$ pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali bicalutamid, 81,3 % versus 31,3 % (rozdíl = 50,0 %, $p < 0,0001$).

V klinické studii MDV3100-14 (PROSPER) u pacientů s nemetastazujícím CRPC byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší výskyt PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$ pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, 76,3 % versus 2,4 % (rozdíl = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost enzalutamidu byla zjišťována ve třech randomizovaných placebem kontrolovaných multicentrických klinických studiích fáze 3 [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] u pacientů s progredujícím karcinomem prostaty, u nichž došlo k progresi onemocnění při androgen deprivační terapii [analog LHRH nebo po bilaterální orchiektomii]. Do studie PREVAIL byli zařazeni pacienti s metastazujícím CRPC, kteří dosud nepodstoupili

chemoterapii, zatímco pacienti s metastazujícím CRPC zařazení do studie AFFIRM již předtím byli léčeni docetaxelem, do studie PROSPER byli zařazení pacienti s nemetastazujícím CRPC. Účinnost u pacientů s mHSPC byla stanovena v jedné randomizované placebem kontrolované multicentrické klinické studii fáze 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Další randomizovaná placebem kontrolovaná multicentrická klinická studie fáze 3 [MDV3100-13 (EMBARC)] prokázala účinnost u pacientů s vysoce rizikovým BCR nmHSPC. Všichni pacienti byli léčeni analogem LHRH nebo podstoupili bilaterální orchiektomii, pokud není uvedeno jinak.

V ramenech s aktivní léčbou byl perorálně podáván enzalutamid v dávce 160 mg denně. V pěti klinických studiích (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM a PREVAIL) pacienti dostávali placebo v kontrolním rameni a nevyžadovalo se, aby užívali prednison.

Změny v sérových koncentracích PSA nezávisle nepředikují vždy klinický přínos. Proto bylo ve všech pěti studiích doporučeno, aby pacienti pokračovali ve studijní léčbě, dokud nebudou splněna kritéria pro přerušení nebo ukončení, jak je dále pro každou studii uvedeno.

Studie MDV3100-13 (EMBARC) (pacienti s vysoce rizikovým BCR nemetastazujícím HSPC)

Do studie EMBARK bylo zařazeno 1 068 pacientů s vysoce rizikovým BCR nmHSPC, kteří byli randomizováni v poměru 1:1:1 k léčbě enzalutamidem perorálně v dávce 160 mg jednou denně současně s ADT (n = 355), enzalutamidem perorálně v dávce 160 mg jednou denně v otevřené monoterapii (n = 355) nebo placebem perorálně jednou denně současně s ADT (n = 358) (ADT definována jako leuprolid). Všichni pacienti podstoupili předchozí definitivní léčbu radikální prostatektomií nebo radioterapií (včetně brachyterapie) nebo obojím s kurativním záměrem. U pacientů bylo vyžadováno potvrzení nemetastazujícího onemocnění zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR) a vysoce rizikové biochemické rekurence (definované dobou zdvojení PSA ≤ 9 měsíců). Pacienti rovněž museli mít hodnoty PSA ≥ 1 ng/ml, pokud předtím podstoupili radikální prostatektomii (s radioterapií nebo bez ní) jako primární léčbu karcinomu prostaty, nebo hodnoty PSA alespoň 2 ng/ml nad nejnižší hodnotou poklesu (nadir), pokud předtím podstoupili pouze radioterapii. Pacienti, kteří podstoupili předchozí prostatektomii a byli vhodnými kandidáty k záchranné („salvage“) radioterapii podle rozhodnutí zkoušejícího, byli ze studie vyloučeni.

Pacienti byli stratifikováni podle screeningu PSA (≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml), doby zdvojení PSA (≤ 3 měsíce vs. > 3 měsíce až ≤ 9 měsíců) a předchozí hormonální léčby (předchozí hormonální léčba vs. žádná předchozí hormonální léčba). U pacientů, jejichž hodnoty PSA byly v 36. týdnu nedetekovatelné ($< 0,2$ ng/ml), byla léčba v 37. týdnu přerušena a poté znovu zahájena, když se hodnoty PSA zvýšily na $\geq 2,0$ ng/ml u pacientů s předchozí prostatektomií nebo na $\geq 5,0$ ng/ml u pacientů bez předchozí prostatektomie. U pacientů, jejichž hodnoty PSA byly detekovatelné v 36. týdnu ($\geq 0,2$ ng/ml), pokračovala léčba bez přerušení až do splnění kritérií pro trvalé ukončení léčby. Léčba byla trvale ukončena, pokud byl vývoj radiografické progresy potvrzen centrálním hodnocením po prvním místním odečtu.

Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi třemi léčenými skupinami dobře vyváženy. Medián věku při randomizaci byl 69 let (rozmezí: 49,0–93,0 let). Většina pacientů z celkové populace byli běloši (83,2 %), 7,3 % byli Asijci a 4,4 % byli černoši. Medián doby zdvojení PSA byl 4,9 měsíce. Sedmdesát čtyři procent pacientů podstoupilo předchozí definitivní léčbu radikální prostatektomií, 75 % pacientů podstoupilo předchozí léčbu radioterapií (včetně brachyterapie) a 49 % pacientů podstoupilo předchozí léčbu oběma způsoby. Třicet dva procent pacientů mělo Gleasonovo skóre ≥ 8 . ECOG PS skóre bylo při vstupu do studie u 92 % pacientů 0 a u 8 % pacientů 1.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez metastáz (MFS) u pacientů randomizovaných k užívání enzalutamidu s ADT ve srovnání s pacienty randomizovanými k užívání placeba s ADT. Přežití bez metastáz bylo definováno jako doba od randomizace do radiografické progresy či úmrtí v průběhu studie, podle toho, co nastane dříve.

Sekundárními cílovými parametry testovanými na multiplicitu, které byly hodnoceny, byly doba do progresy PSA, doba do prvního použití cytostatické terapie a celkové přežití. Dalším sekundárním

cílovým parametrem testovaným na multiplicitu bylo MFS u pacientů randomizovaných k užívání enzalutamidu v monoterapii ve srovnání s pacienty randomizovanými k užívání placeba s ADT.

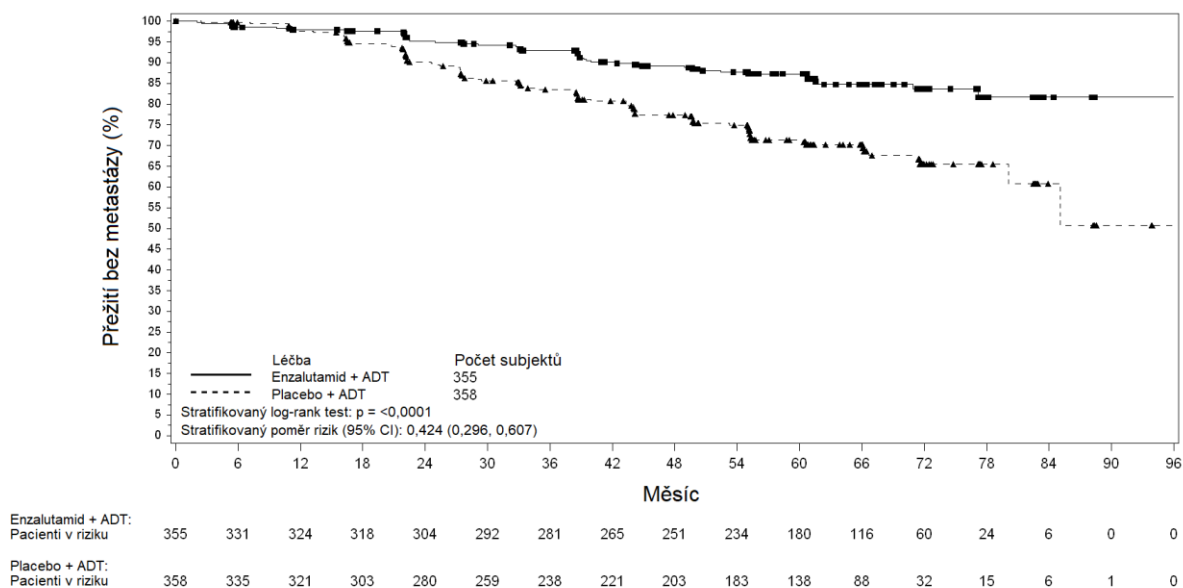
Enzalutamid s ADT a v monoterapii prokázal statisticky významné zlepšení MFS ve srovnání s placebem s ADT. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Souhrn účinnosti u pacientů léčených buď enzalutamidem s ADT, placebem s ADT, nebo enzalutamidem v monoterapii ve studii EMBARK (analýza intent-to-treat)

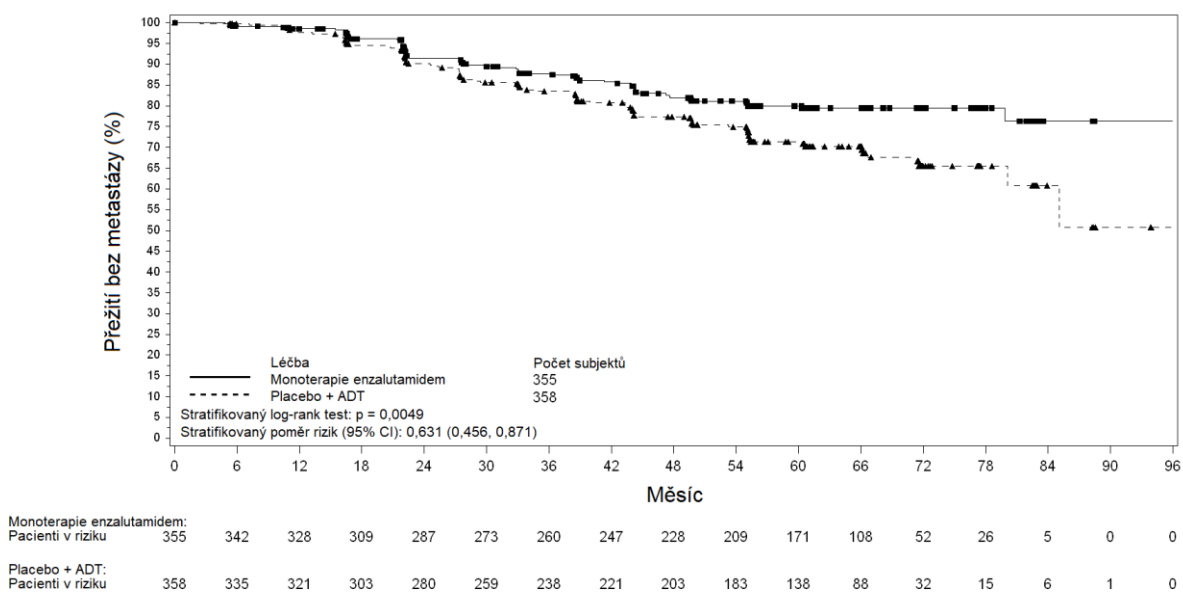
	Enzalutamid s ADT (n = 355)	Placebo s ADT (n = 358)	Enzalutamid v monoterapii (n = 355)
Přežití bez metastáz¹			
Počet příhod (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Medián, měsíce (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR, NR)
Poměr rizik ve srovnání s placebem s ADT (95% CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
P-hodnota v e srovnání s placebem s ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Doba do progresu PSA⁶			
Počet příhod (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Medián, měsíce (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Poměr rizik ve srovnání s placebem s ADT (95% CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
P-hodnota ve srovnání s placebem s ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Doba do zahájení nové cytostatické terapie			
Počet příhod (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Medián, měsíce (95% CI) ³	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)
Poměr rizik ve srovnání s placebem s ADT (95% CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
P-hodnota ve srovnání s placebem s ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Celkové přežití⁸			
Počet příhod (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Medián, měsíce (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Poměr rizik ve srovnání s placebem s ADT (95% CI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
P-hodnota ve srovnání s placebem s ADT ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

NR = nedosaženo.

1. Medián doby sledování 61 měsíců.
2. Na základě nejčasnější přispívající příhody (radiografická progresse či úmrtí).
3. Na základě Kaplanových-Meierových odhadů.
4. Poměr rizik je odvozen od Coxova regresního modelu stratifikovaného podle screeningu PSA, doby zdvojení PSA a předchozí hormonální léčby.
5. Oboustranná p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle screeningu PSA, doby zdvojení PSA a předchozí hormonální léčby.
6. Na základě progresu PSA v souladu s kritérii pracovní skupiny *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*.
7. Na základě prvního použití cytostatické terapie karcinomu prostaty po zahájení léčby.
8. Na základě předem specifikované interim analýzy s uzavěrkou dat ke dni 31. 1. 2023 a mediánem doby návazného sledování 65 měsíců.
9. Výsledek nesplnil předem stanovenou oboustrannou hladinu významnosti $p \leq 0,0001$.



Obrázek 1: Kaplanovy-Meierovy křivky MFS v léčebných ramenech enzalutamid s ADT vs. placebo s ADT ve studii EMBARK (analýza intent-to-treat)



Obrázek 2: Kaplanovy-Meierovy křivky MFS v léčebných ramenech enzalutamid v monoterapii vs. placebo s ADT ve studii EMBARK (analýza intent-to-treat)

Po podání ADT ve formě enzalutamid s ADT nebo placebo s ADT se hladina testosteronu rychle snížila na kastrací úroveň a zůstala nízká až do přerušení léčby v 37 týdnu. Po přerušení léčby se hladiny testosteronu postupně zvýšily na téměř výchozí hodnoty. Po opětovném zahájení léčby opět klesly na kastrací úroveň. V rameni s enzalutamidem v monoterapii se hladiny testosteronu po zahájení léčby zvýšily a po přerušení léčby se vrátily k výchozím hodnotám. Po opětovném zahájení léčby enzalutamidem se opět zvýšily.

Studie 9785-CL-0335 (ARCHES) (pacienti s metastazujícím HSPC)

Do studie ARCHES bylo zařazeno 1 150 pacientů s metastazujícím HSPC, kteří byli randomizováni 1:1 k užívání léčby enzalutamidem s ADT nebo placebem s ADT (ADT definováno jako analog

LHRH nebo bilaterální orchiektomie). Pacienti užívali enzalutamid v dávce 160 mg jednou denně (n = 574) nebo placebo (n = 576).

Zařazení byli pacienti s metastazujícím karcinomem prostaty zdokumentovaným pozitivním scintigrafickým vyšetřením kostí (v případě onemocnění kostí) nebo lézemi při vyšetření CT nebo MRI (v případě měkkých tkání). Pacienti, u kterých bylo rozšíření onemocnění omezeno na regionální pánevní mízní uzliny, nebyli zařazení. Pacienti mohli dostat až 6 cyklů léčby docetaxelem s poslední dávkou podanou do 2 měsíců od 1. dne zahájení léčby a bez důkazu progresu onemocnění během léčby docetaxelem nebo po jejím ukončení. Vyloučení byli pacienti se známou metastázou v mozku nebo s podezřením na ni nebo s aktivním leptomeningeálním onemocněním nebo s anamnézou epileptického záchvatu nebo s jakýmkoliv faktorem, který by mohl vyvolat epileptický záchvat.

Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi oběma léčenými skupinami dobře vyvážené. Medián věku při randomizaci byl 70 let u obou léčených skupin. Většina pacientů z celkové populace byli běloši (80,5 %), 13,5 % byli Asijci a 1,4 % byli černoši. Zhodnocení performance statusu podle Východní kooperativní onkologické skupiny (ECOG PS) bylo při vstupu do studie 0 u 78 % pacientů a 1 u 22 % pacientů. Pacienti byli stratifikováni podle nízkého vs vysokého objemu onemocnění a podle předchozí léčby rakoviny prostaty docetaxelem. Třicet sedm procent pacientů mělo nízký objem onemocnění a 63 % pacientů mělo vysoký objem onemocnění. Osmdesát dva procent pacientů předtím nedostalo léčbu docetaxelem, 2 % dostalo 1–5 cyklů a 16 % dostalo 6 předchozích cyklů. Souběžná léčba docetaxelem nebyla dovolena.

Přežití bez radiografické progresy (rPFS) na základě nezávislého centrálního přezkoumání bylo primárním cílovým parametrem definovaným jako doba od randomizace do prvního objektivního průkazu radiografické progresy onemocnění nebo do úmrtí (v důsledku jakékoli příčiny od doby randomizace až do 24 týdnů od přerušení léčby lékem ve studii), podle toho, co nastalo dříve.

Enzalutamid prokázal statisticky významné 61% snížení rizika výskytu rPFS příhody ve srovnání s placebem [HR = 0,39 (95 % CI: 0,30; 0,50); p < 0,0001]. Konzistentní výsledky rPFS byly pozorovány u pacientů s vysokým nebo nízkým objemem onemocnění a u pacientů s předchozí léčbou docetaxelem nebo bez ní. Medián doby do výskytu rPFS příhody nebyl dosažen v rameni léčeném enzalutamidem a v rameni léčeném placebem byl 19,0 měsíců (95 % CI: 16,6; 22,2).

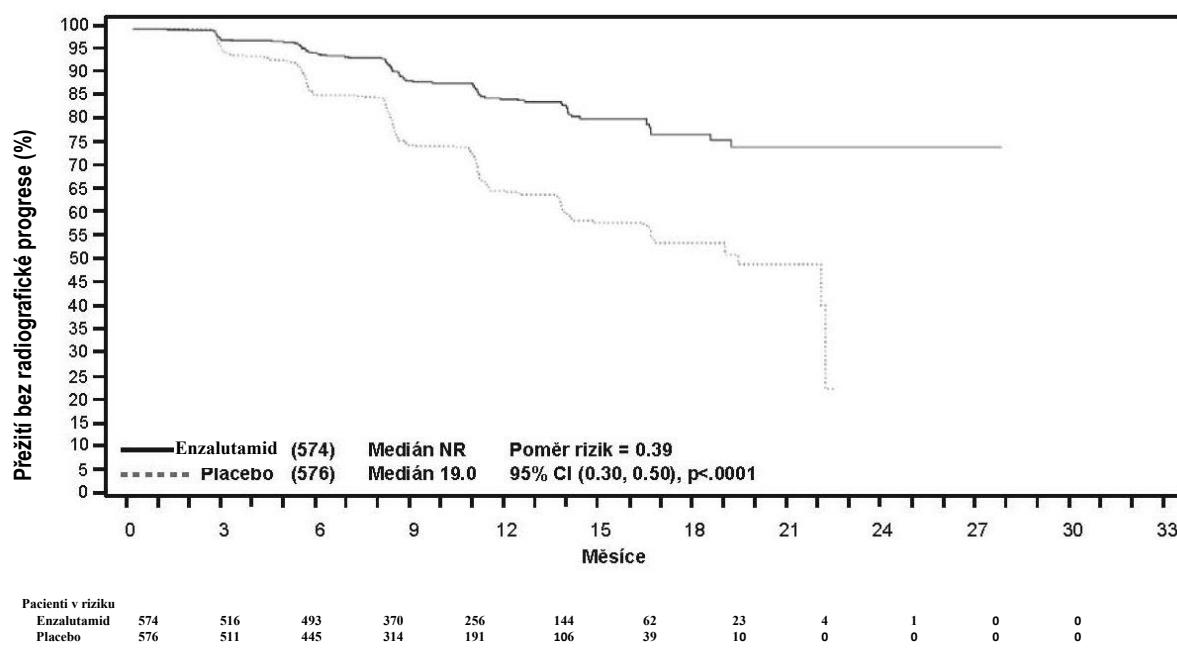
Tabulka č. 3: Shrnutí účinnosti u pacientů léčených enzalutamidem nebo placebem ve studii ARCHES (intent-to-treat analýza)

	Enzalutamid s ADT (n = 574)	Placebo s ADT (n = 576)
Přežití bez radiografické progresy		
Počet událostí (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
p-hodnota ²	p < 0,0001	

NR = nedosaženo.

1. Vypočítáno s použitím Brookmeyerovy a Crowleyovy metody.

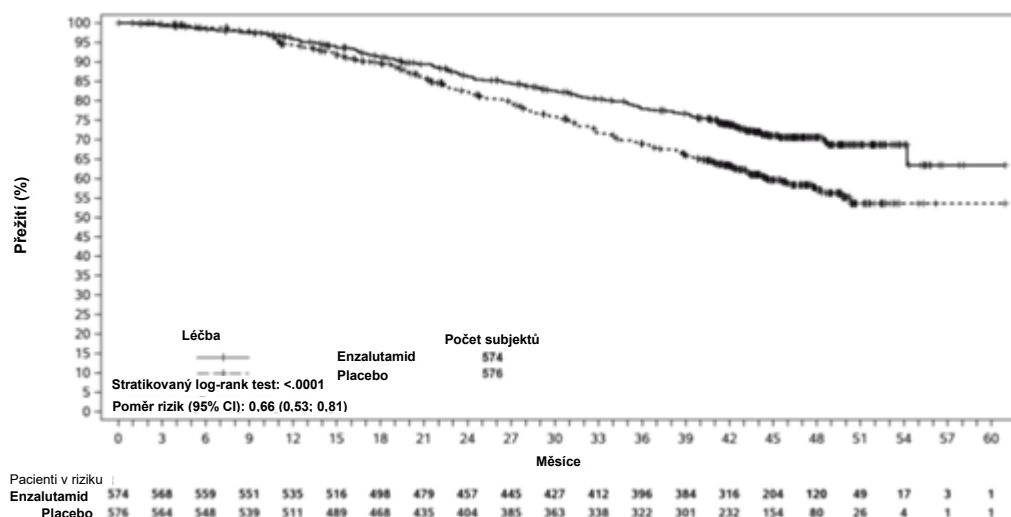
2. Stratifikováno podle objemu onemocnění (nízký vs vysoký) a předchozího užívání docetaxelu (ano nebo ne).



Obrázek 3: Kaplanovy-Meierovy křivky rPFS ve studii ARCHES (analýza intent-to-treat)

Klíčové sekundární cílové parametry účinnosti posuzované ve studii zahrnovaly dobu do progresse PSA, dobu do zahájení nové cytostatické terapie, nedetekovatelnou hladinu PSA (pokles na $< 0,2 \mu\text{g/l}$) a objektivní míru odpovědi (RECIST 1.1 podle nezávislého přezkoumání). Statisticky významná zlepšení u pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s placebem byla prokázána u všech těchto sekundárních cílových parametrů.

Dalším klíčovým sekundárním cílovým parametrem účinnosti hodnoceným v této studii bylo celkové přežití. V předem specifikované konečné analýze celkového přežití, která byla provedena při zaznamenání 356 úmrtí, bylo prokázáno statisticky významné 34% snížení rizika úmrtí ve skupině randomizované pro podání enzalutamidu oproti skupině randomizované pro placebo [HR = 0,66, (95% CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Medián času celkového přežití nebyl dosažen v žádné z léčebných skupin. Odhad mediánu času sledování všech pacientů byl 44,6 měsíce (viz obrázek 4).



Obrázek 4: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití ve studii ARCHES (analýza intent-to-treat)

Studie MDV3100-14 (PROSPER) (pacienti s nemetastazujícím CRPC)

Do studie PROSPER bylo zařazeno 1 401 pacientů s asymptomatickým, vysoce rizikovým nemetastazujícím CRPC, kteří pokračovali s androgen deprivační terapií (ADT; definované jako analog LHRH nebo předchozí bilaterální orchiektomie). Bylo požadováno, aby doba pro zdvojnásobení PSA u pacientů byla ≤ 10 měsíců, PSA ≥ 2 ng/ml a potvrzení nemetastazujícího onemocnění zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR).

Zařazení pacientů s anamnézou lehkého až středně těžkého srdečního selhání (NYHA třída I nebo II) a pacientů užívajících léčivé přípravky spojené se snížením prahu epileptického záchvatu bylo povoleno. Byli vyloučeni pacienti s předchozí anamnézou epileptického záchvatu nebo s onemocněním, které by je mohlo k epileptickému záchvatu predisponovat, nebo pacienti, kteří dříve podstoupili určitou léčbu karcinomu prostaty (tj. chemoterapii, léčbu ketokonazolem, abirateron-acetátem, aminoglutethimidem a/nebo enzalutamidem).

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k užívání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně ($n = 933$), nebo placeba ($n = 468$). Pacienti byli stratifikováni podle doby zdvojnásobení prostatického specifického antigenu (PSA, resp. PSADT) (< 6 měsíců nebo ≥ 6 měsíců) a podle užívání na kostní tkáň cílených léků (ano nebo ne).

Demografické parametry a charakteristiky onemocnění pacientů při vstupu do studie byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené. Medián věku při randomizaci byl 74 let v rameni s enzalutamidem a 73 let v rameni s placebem. Většina pacientů (přibližně 71 %) ve studii byli běloši; 16 % bylo Asijských a 2 % černochů. 81 % pacientů mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 19 % mělo výkonnostní stav dle ECOG 1.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez metastáz (MFS), které bylo definováno jako doba od randomizace do radiografické progresy či úmrtí do 112 dnů od přerušení léčby bez průkazu radiografické progresy, podle toho, co nastane dříve. Klíčové sekundární cílové parametry hodnocené ve studii byly doba do progresy PSA, doba do prvního použití nové cytostatické terapie (TTA), celkové přežití (OS). Další sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu do prvního užití cytotoxické chemoterapie a přežití bez chemoterapie. Viz níže uvedené výsledky (tabulka 4).

Enzalutamid prokázal statisticky významné 71% snížení relativního rizika radiografické progresy nebo úmrtí v porovnání s placebem [HR = 0,29 (95% CI: 0,24, 0,35), $p < 0,0001$]. Medián MFS byl

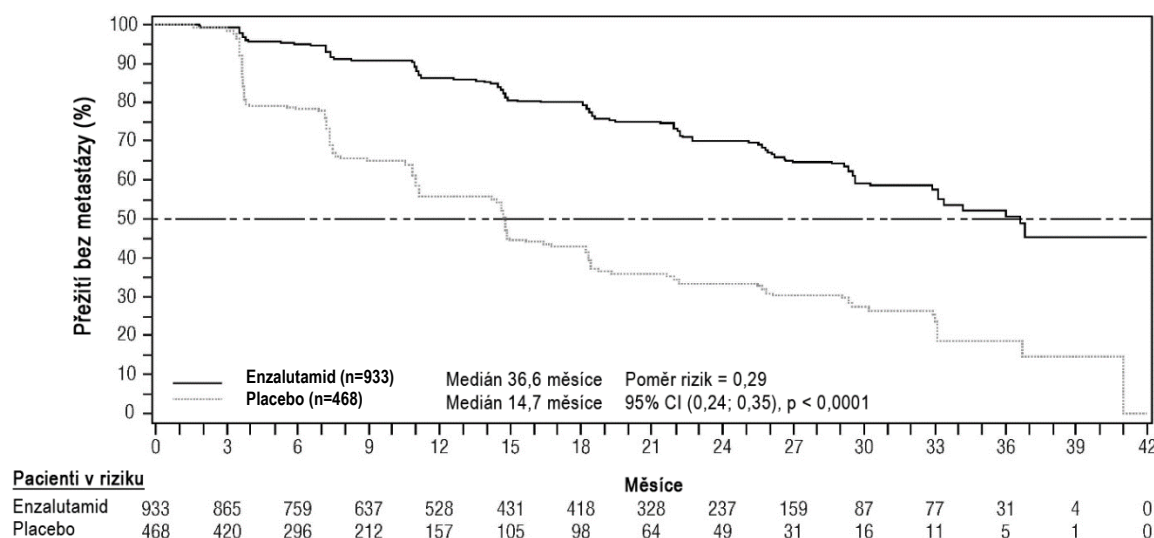
36,6 měsíce (95% CI: 33,1, NR) v rameni s enzalutamidem oproti 14,7 měsíce (95% CI: 14,2, 15,0) v rameni s placebem. Konzistentní výsledky MFS byly rovněž pozorovány u všech předem specifikovaných podskupin pacientů zahrnujících PSADT (<6 měsíců nebo ≥6 měsíců), demografické oblasti (Severní Amerika, Evropa, zbytek světa), věk (< 75 nebo ≥ 75 let), dřívější užívání na kostní tkáň cílených léků (ano nebo ne) (viz obrázek 5).

Tabulka 4: Souhrn výsledků účinnosti ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

	Enzalutamid n = 933	Placebo n = 468
Primární cílový parametr		
Přežití bez metastázy		
Počet příhod (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p-hodnota ³	p < 0,0001	
Klíčové sekundární cílové parametry účinnosti		
Celkové přežití ⁴		
Počet příhod (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,48; 63,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p-hodnota ³	p < 0,0011	
Doba do progresu PSA		
Počet příhod (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p-hodnota ³	p < 0,0001	
Doba do prvního použití nové cytostatické terapie		
Počet příhod (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p-hodnota ³	p < 0,0001	

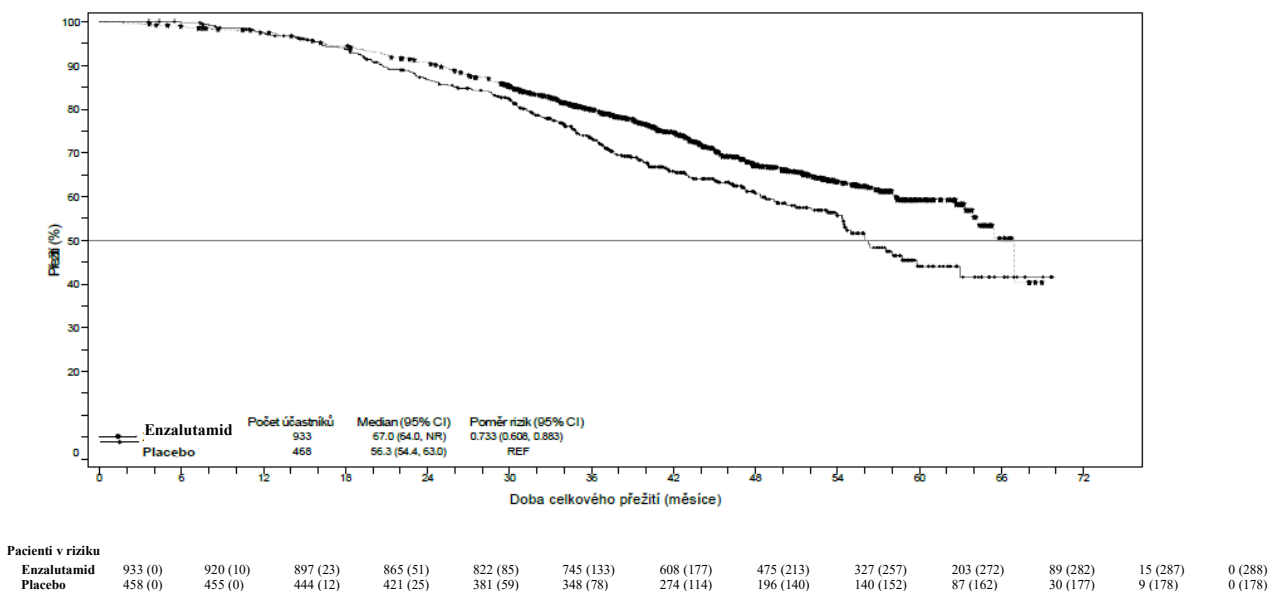
NR = nedosaženo.

1. Na základě Kaplanových-Meierových odhadů.
2. Poměr rizik je odvozen od Coxova regresního modelu (s léčbou jako jedinou kovariátou), stratifikovaného podle doby zdvojnásobení PSA a dřívějšího nebo souběžného užívání na kostní tkáň cílených léků. Poměr rizik v porovnání s placebem < 1 favorizuje enzalutamid.
3. P-hodnota je odvozena ze stratifikovaného log-rank testu podle doby zdvojnásobení PSA (< 6 měsíců, ≥ 6 měsíců) a dřívějšího nebo souběžného užívání na kostní tkáň cílených léků (ano, ne).
4. Na základě předem specifikované interim analýzy dat s uzávěrkou dat k 15.10.2019.



Obrázek 5: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez metastázy ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

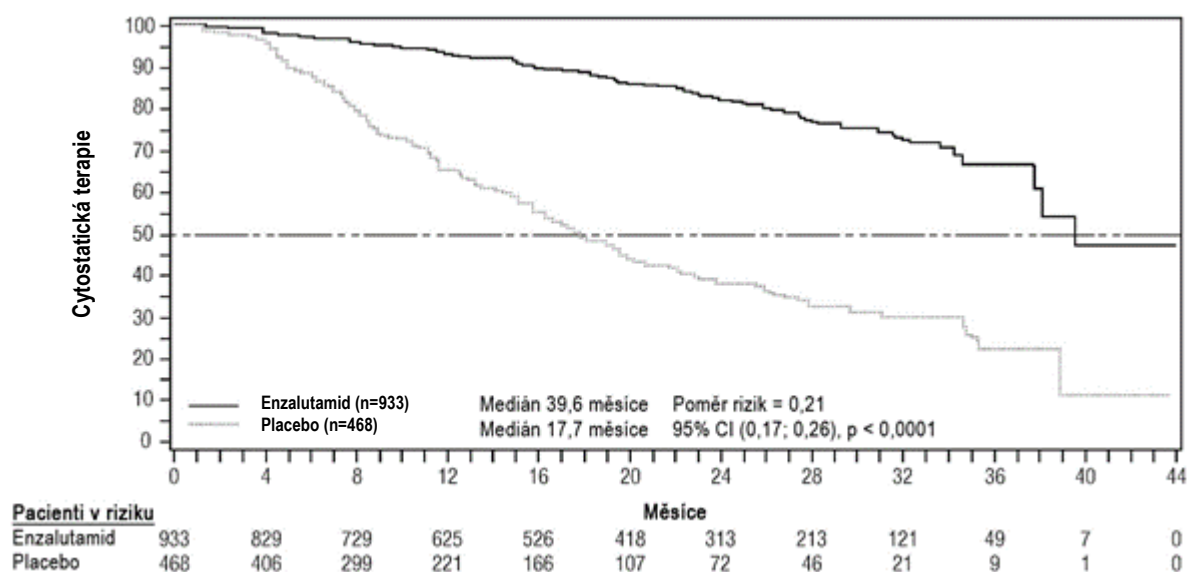
Při závěrečné analýze celkového přežití provedené v době, kdy bylo zaznamenáno 466 úmrtí, bylo statisticky významné zlepšení celkového přežití prokázáno u pacientů randomizovaných k léčbě enzalutamidem ve srovnání s pacienty randomizovanými k léčbě placebem, a to snížením rizika úmrtí o 26,6 % [poměr rizik (HR) = 0,734, (95% CI: 0,608; 0,885), $p = 0,0011$] (viz obrázek 6). Medián doby sledování činil 48,6 měsíce ve skupině s enzalutamidem a 47,2 měsíce ve skupině s placebem. Třicet tři procent pacientů léčených enzalutamidem a 65 % pacientů léčených placebem obdrželo alespoň jednu následnou cytostatickou léčbu, která může prodloužit celkové přežití.



Obrázek 6: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

Enzalutamid prokázal statisticky významné 93% snížení relativního rizika progresu PSA v porovnání s placebem [HR = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Medián doby do progresu PSA byl 37,2 měsíce (95% CI: 33,1; NR) v rameni s enzalutamidem oproti 3,9 měsíce (95% CI: 3,8; 4,0) v rameni s placebem.

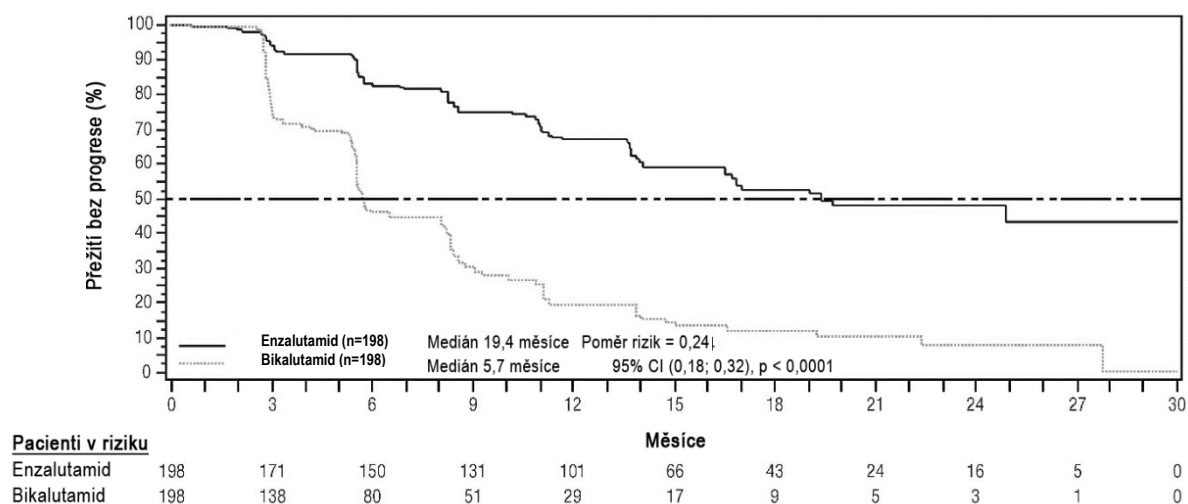
Enzalutamid prokázal statisticky významné zpoždění doby do prvního použití nové cytostatické terapie v porovnání s placebem [poměr rizik (HR) = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Medián doby do prvního použití nové cytostatické terapie byl 39,6 měsíce (95% CI: 37,7, NR) v rameni s enzalutamidem oproti 17,7 měsíce (95% CI: 16,2; 19,7) v rameni s placebem (viz obrázek 7).



Obrázek 7: Kaplanovy-Meierovy křivky doby do prvního použití nové cytostatické terapie ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

Studie MDV3100-09 (STRIVE) (pacienti s nemetastazujícím/metastazujícím CRPC bez předchozí chemoterapie)

Do studie STRIVE bylo zařazeno 396 pacientů s nemetastazujícím nebo metastazujícím CRPC, kteří měli serologickou nebo radiografickou progresi onemocnění navzdory primární androgen deprivaci terapii, kteří byli randomizováni k podávání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně ($n = 198$), nebo bicalutamidu v dávce 50 mg jednou denně ($n = 198$). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresce (PFS), které je definováno jako doba od randomizace do nejranějšího objektivního potvrzení radiografické progresce, progresce PSA nebo úmrtí během studie. Medián PFS byl 19,4 měsíce (95% CI: 16,5, nedosažen) u skupiny s enzalutamidem oproti 5,7 měsíce (95% CI: 5,6; 8,1) ve skupině s bicalutamidem [HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Konzistentní přínos enzalutamidu oproti bicalutamidu na PFS byl pozorován u všech předem specifikovaných podskupin pacientů. U nemetastazující podskupiny ($n = 139$) mělo celkem 19 ze 70 (27,1 %) pacientů léčených enzalutamidem a 49 z 69 (71,0 %) pacientů léčených bicalutamidem případ PFS (celkem 68 případů). Poměr rizik byl 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42) a medián doby do příhody PFS nebyl dosažen ve skupině s enzalutamidem oproti 8,6 měsíce ve skupině s bicalutamidem (viz obrázek 8).



Obrázek 8: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez progresse ve studii STRIVE (analýza intent-to-treat)

Studie 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacienti s metastazujícím CRPC bez předchozí chemoterapie)

Do studie TERRAIN bylo celkem zařazeno 375 pacientů s metastazujícím CRPC dříve neléčených ani chemoterapií ani antiandrogeny, kteří byli randomizováni buď k užívání enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně ($n = 184$), nebo bicalutamidu v dávce 50 mg jednou denně ($n = 191$). Medián PFS byl 15,7 měsíce pro pacienty léčené enzalutamidem oproti 5,8 měsíce u pacientů na bicalutamidu [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Přežití bez progresse bylo definováno jako potvrzená radiografická progresse onemocnění podle nezávislého centrálního vyhodnocení, výskyt skeletální příhody, zahájení nové cytostatické léčby nebo úmrtí z jakékoliv příčiny, podle toho, co nastane dříve. Konzistentní přínos pro PFS byl pozorován napříč všemi předem specifikovanými podskupinami pacientů.

Studie MDV3100-03 (PREVAIL) (pacienti s metastazujícím CRPC bez předchozí chemoterapie)

Celkem bylo 1717 asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů, kteří neabsolvovali chemoterapii, randomizováno v poměru 1:1 k podávání buď enzalutamidu perorálně v dávce 160 mg jednou denně ($n = 872$) nebo placebo perorálně jednou denně ($n = 845$). Zařazení pacientů s viscerálním onemocněním, s anamnézou lehkého až středně těžkého srdečního selhání (NYHA třída I nebo II), nebo užívajících léčivé přípravky spojené se snížením prahu epileptického záchvatu bylo povoleno. Byli vyloučeni pacienti s předchozí anamnézou epileptického záchvatu nebo onemocněním, které by mohlo k epileptickému záchvatu predisponovat, a pacienti se středně silnou nebo silnou bolestí způsobenou karcinomem prostaty. Studijní léčba pokračovala do progresse onemocnění (průkazu radiografické progresse, výskytu skeletální příhody nebo klinické progresse) a iniciace podávání buď cytotoxické chemoterapie, nebo jiného hodnoceného přípravku, nebo do nepřijatelné toxicity.

Demografické parametry a charakteristiky onemocnění pacientů při vstupu do studie byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 71 let (rozmezí 42-93 let) a rasové rozdělení bylo 77 % bělochů, 10 % Asijců, 2 % černochů a 11 % jiné nebo neznámé rasy. Šedesát osm procent (68 %) pacientů mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 32 % pacientů mělo výkonnostní stav dle ECOG 1. Výchozí hodnocení bolesti bylo 0–1 (asymptomatický) u 67 % pacientů a 2–3 (mírně symptomatický) u 32 % pacientů, jak je definováno dle krátkého formuláře hodnocení bolesti (*Brief Pain Inventory Short Form*) (nejhorší bolest za posledních 24 hodin na stupnici od 0 do 10). Přibližně 45 % pacientů mělo při vstupu do studie měřitelné onemocnění v měkkých tkáních a 12 % pacientů mělo viscerální metastázy (plíce a/nebo játra).

Společné primární cílové parametry účinnosti zahrnovaly celkové přežití a přežití bez radiografické progresy (*radiographic progression-free survival*, rPFS). Kromě společných primárních cílových parametrů se rovněž hodnotil přínos léčby prostřednictvím doby do zahájení cytotoxické chemoterapie, nejlepší celkové léčebné odpovědi v měkkých tkáních, doby do první kostní příhody, PSA odpovědi (>50 % pokles vůči výchozímu stavu), doby do progresy PSA a doby do zhoršení celkového skóre dle FACT-P.

Radiografická progresy byla hodnocena pomocí sekvenčního zobrazovacího sledování, jak je definují kritéria pracovní skupiny *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* (PCWG2) (pro kostní léze) a/nebo kritéria hodnocení odpovědi na léčbu u solidních tumorů (RECIST v 1.1) (pro léze v měkkých tkáních). Při hodnocení rPFS bylo využito centrálního hodnocení.

V předem specifikované interim analýze celkového přežití v době, kdy bylo zaznamenáno 540 úmrtí, bylo prokázáno při léčbě enzalutamidem statisticky významné zlepšení celkového přežití v porovnání s léčbou placebem se snížením rizika úmrtí o 29,4 % [HR = 0,706; (95% CI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Aktualizovaná analýza přežití byla provedena, když bylo zaznamenáno 784 úmrtí. Výsledky této analýzy byly shodné s výsledky průběžné analýzy (tabulka 5). V aktualizované analýze dostávalo 52 % pacientů léčených enzalutamidem a 81 % pacientů léčených placebem následnou terapii pro metastazující CRPC, která může prodloužit celkové přežití.

Závěrečná analýza pětiletých údajů studie PREVAIL prokázala zachování statisticky významného zvýšení celkového přežití u pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s pacienty léčenými placebem [HR = 0,835, (95% CI: 0,75; 0,93); hodnota $p = 0,0008$] i přes to, že 28 % pacientů na placebo přešlo na enzalutamid. Míra celkového přežití za dobu 5 let byla 26 % u ramene léčeného enzalutamidem ve srovnání s 21 % u ramene léčeného placebem.

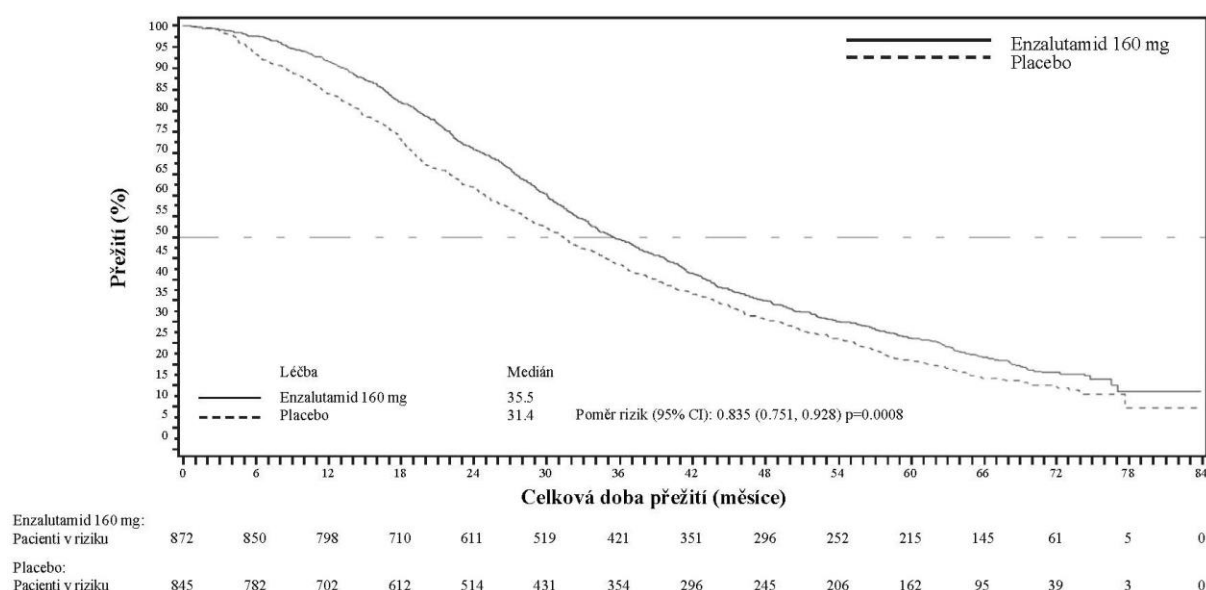
Tabulka 5: Celkové přežití pacientů léčených enzalutamidem či placebem ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)

	Enzalutamid (n = 872)	Placebo (n = 845)
Předem specifikovaná interim analýza		
Počet úmrtí (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-hodnota ¹	p < 0,0001	
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Aktualizovaná analýza přežití		
Počet úmrtí (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-hodnota ¹	p = 0,0002	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Analýza přežití po 5 letech		
Počet úmrtí (%)	689 (79)	693 (82)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p-hodnota ¹	p = 0,0008	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

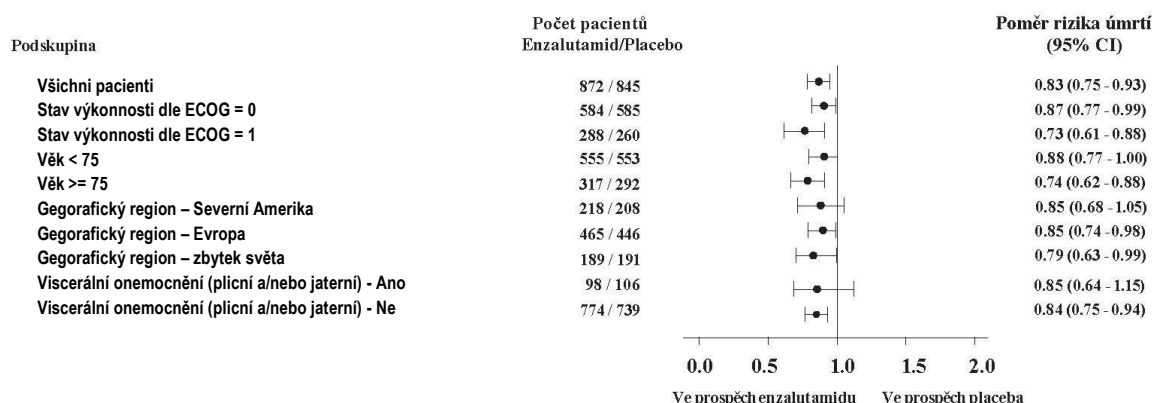
NR – nedosaženo

1. p-hodnota odvozena z nestratifikovaného log-rank testu

2. Poměr rizik je odvozen z nestratifikovaného proporcionálního modelu rizik. Poměr rizik < 1 favorizuje enzalutamid.

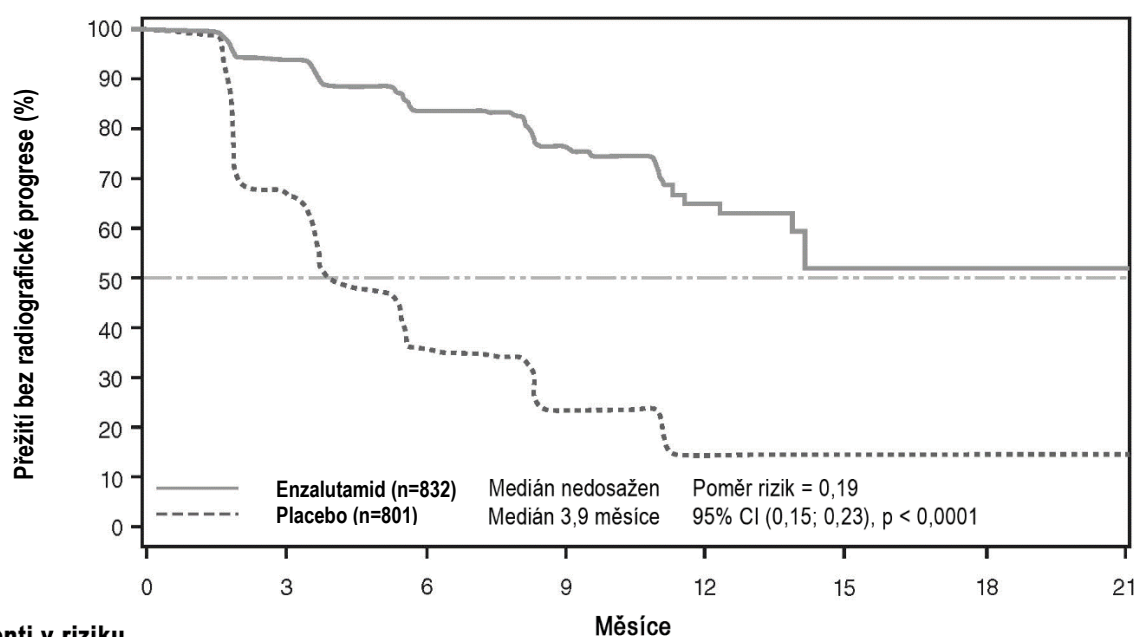


Obrázek 9: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití na základě pětileté analýzy přežití ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)



Obrázek 10: Pětiletá analýza celkového přežití v jednotlivých podskupinách: poměr rizik a 95% interval spolehlivosti ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)

V předem specifikované analýze rPFS bylo prokázáno statisticky významné zlepšení mezi léčebnými skupinami se snížením rizika radiografické progresy nebo úmrtí o 81,4 % [HR = 0,19 (95% CI: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Sto osmnáct (14 %) pacientů léčených enzalutamidem a 321 (40 %) pacientů léčených placebem mělo příhodu. Mediánu rPFS nebylo dosaženo (95% CI: 13,8; nedosaženo) ve skupině léčené enzalutamidem, ve skupině léčené placebem byl dosažen medián rPFS 3,9 měsíců (95% CI: 3,7; 5,4) (obrázek 11). Konzistentní přínos pro rPFS při léčbě enzalutamidem byl prokázán v rámci všech předem specifikovaných podskupin pacientů (např. dle věku, výchozího výkonnostního stavu dle ECOG, výchozího PSA a LDH, Gleasonova skóre při diagnóze a přítomnosti viscerálního onemocnění při screeningu). Předem specifikovaná analýza rPFS založená na hodnocení radiografické progresy zkoušejícím lékařem prokázala statisticky významné zlepšení mezi léčebnými skupinami s 69,3% snížením rizika radiografické progresy či úmrtí [HR = 0,31 (95% CI: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Medián rPFS byl 19,7 měsíce ve skupině s enzalutamidem a 5,4 měsíce ve skupině s placebem.



V době primární analýzy bylo randomizováno 1633 pacientů.

Obrázek 11: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez radiografické progresse ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)

Kromě společných primárních cílových parametrů účinnosti byla rovněž prokázána statisticky významná zlepšení v následujících prospektivně definovaných cílových parametrech.

Střední doba do zahájení cytotoxické chemoterapie byla 28,0 měsíců u pacientů užívajících enzalutamid a 10,8 měsíce u pacientů dostávajících placebo [HR = 0,35 (95% CI: 0,30; 0,40), p < 0,0001].

Podíl pacientů léčených enzalutamidem s měřitelným onemocněním při vstupu do studie, kteří měli objektivní léčebnou odpověď v měkkých tkáních, byl 58,8 % (95% CI: 53,8; 63,7) v porovnání s 5,0 % (95% CI: 3,0; 7,7) pacientů užívajících placebo. Absolutní rozdíl v objektivní odpovědi v měkkých tkáních mezi rameny s enzalutamidem a placebem byl [53,9 % (95% CI: 48,5 %, 59,1 %), p < 0,0001]. Úplné odpovědi na léčbu byly hlášeny u 19,7 % pacientů léčených enzalutamidem v porovnání s 1,0 % pacientů léčených placebem a částečné odpovědi na léčbu byly hlášeny u 39,1 % pacientů léčených enzalutamidem versus 3,9 % pacientů léčených placebem.

Enzalutamid významně snížil riziko první skeletální příhody o 28 % [HR = 0,718 (95% CI: 0,61; 0,84), p < 0,0001]. Skeletální příhoda byla definována jako radiační terapie nebo chirurgický výkon na kostech pro karcinom prostaty, patologická fraktura, komprese míchy nebo změna protinádorové terapie pro léčbu kostní bolesti. Analýza zahrnovala 587 skeletálních příhod, z nichž 389 příhod (66,3 %) představovalo radiační léčbu, 79 příhod (13,5 %) kompresi míchy, 70 příhod (11,9 %) patologickou frakturu, 45 příhod (7,6 %) změnu protinádorové terapie pro léčbu kostní bolesti a 22 příhod (3,7 %) chirurgický výkon na kostech.

U pacientů léčených enzalutamidem byl prokázán významně vyšší celkový výskyt odpovědi PSA (definované jako $\geq 50\%$ snížení od výchozí hodnoty) v porovnání s pacienty užívajícími placebo, a to 78,0 % versus 3,5 % (rozdíl = 74,5 %, p < 0,0001).

Medián doby do progresu PSA podle PCWG2 kritérií byl 11,2 měsíce pro pacienty léčené enzalutamidem a 2,8 měsíce pro pacienty, kteří užívali placebo [HR = 0,17 (95% CI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Při léčbě enzalutamidem došlo ke snížení rizika zhoršení celkového skóre FACT-P o 37,5 % v porovnání s placebem ($p < 0,0001$). Střední doba do zhoršení FACT-P skóre byla 11,3 měsíce ve skupině s enzalutamidem a 5,6 měsíce ve skupině s placebem.

Studie CRPC2 (AFFIRM) (pacienti s metastazujícím CRPC, kteří již dříve podstoupili chemoterapii)

Účinnost a bezpečnost enzalutamidu u pacientů s metastazujícím CRPC, kteří dostávali docetaxel a užívali analog LHRH nebo podstoupili orchiektomii, byla hodnocena v randomizované, placebem kontrolované, multicentrické klinické studii fáze 3. Celkem 1199 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 k perorálnímu užívání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně ($n = 800$), nebo placebo jednou denně ($n = 399$). Pacientům bylo povoleno, ale nebylo vyžadováno, aby užívali prednison (povolená maximální denní dávka činila 10 mg prednisonu nebo ekvivalent). Pacienti randomizovaní do jakékoli z těchto skupin pokračovali v léčbě až do progresu onemocnění (definované jako potvrzená radiografická progresse nebo výskyt skeletální příhody) a zahájení nové systémové cytostatické léčby, nepříjatelné toxicity, nebo odstoupení ze studie.

Následující demografické údaje pacientů a základní charakteristiky onemocnění byly mezi léčenými skupinami vyrovnané. Medián věku byl 69 let (rozmezí 41–92 let) a rasové rozdělení bylo 93 % bělochů, 4 % černochů, 1 % Asijců a 2 % ostatních. Výkonnostní stav dle ECOG byl 0–1 u 91,5 % pacientů a 2 u 8,5 % pacientů; 28 % mělo střední skóre bolesti pomocí stručných dotazníků bolesti (*Brief Pain Inventory*) ≥ 4 (pacientem hlášená střední nejhorší bolest v průběhu předchozích 24 hodin počítaná po dobu sedm dní před randomizací). Většina (91 %) pacientů měla metastázy do kostí a 23 % mělo viscerální metastázy do plic a/nebo do jater. Při vstupu do studie mělo 41 % randomizovaných pacientů pouze PSA progresi, zatímco 59 % pacientů mělo radiografickou progresi. Padesát jedno procento (51 %) pacientů bylo na počátku léčby léčeno bisfosfonáty.

Ze studie AFFIRM byli vyloučeni pacienti se zdravotními potížemi, které je mohly predisponovat k epileptickým záchvatům (viz bod 4.8), a pacienti užívající léčivé přípravky, o nichž je známo, že snižují práh pro vznik epileptických záchvatů, stejně jako pacienti s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním, jako je nekontrolovaná hypertenze, nedávno prodělaný infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris, selhání srdce třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (pokud ejekční frakce nebyla ≥ 45 %), klinicky významné komorové arytmie nebo AV blok (bez permanentního kardiostimulátoru).

Protokolem předem specifikovaná interim analýza po 520 úmrtích ukázala statisticky významnou superioritu v celkovém přežití u pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s placebem (tabulka 5 a obr. 12 a 13).

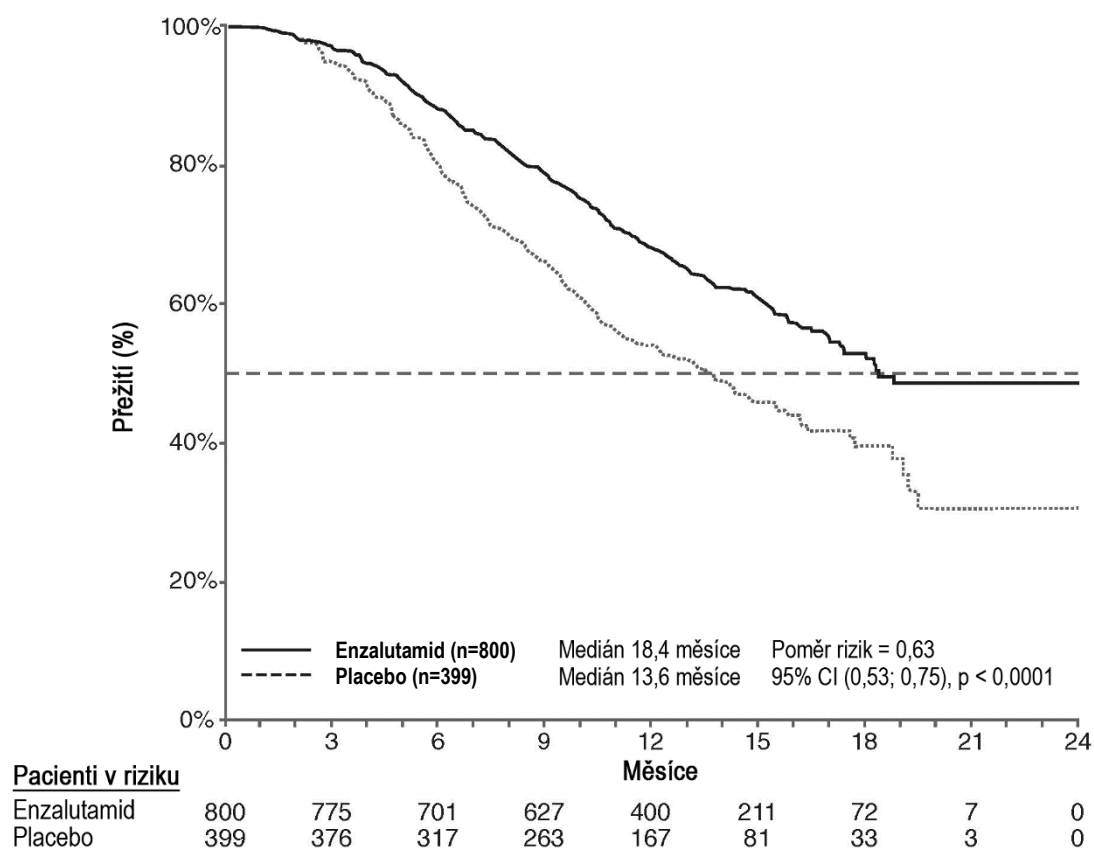
Tabulka 6: Celkové přežití pacientů léčených buď enzalutamidem, nebo placebem ve studii AFFIRM (analýza intent-to-treat)

	Enzalutamid (n = 800)	Placebo (n = 399)
Úmrtí (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-hodnota ¹	$p < 0,0001$	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = nedosaženo.

1. -hodnota je odvozena od log-rank testu stratifikovaného podle výkonnostního stavu dle ECOG (0–1 vs. 2) a středního skóre bolesti (<4 vs. ≥ 4)

2. Poměr rizik je odvozen od stratifikovaného proporcionálního modelu rizik. Poměr rizik < 1 favorizuje enzalutamid.



Obrázek 12: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití ve studii AFFIRM (analýza intent-to-treat)

Podskupina	Počet pacientů Enzalutamid/Placebo	Poměr rizika úmrtí (95%CI)	Celková střední hodnota přežití (més.) Enzalutamid/Placebo
Všichni pacienti	800/399	0,63 (0,53–0,75)	18,4/13,6
Věk			
< 65	232/130	0,63 (0,46–0,87)	–/12,4
≥ 65	568/269	0,63 (0,51–0,78)	18,4/13,9
Výchozí výkonostní stav dle ECOG			
0–1	730/367	0,62 (0,52–0,75)	–/14,2
2	70/32	0,65 (0,39–1,07)	10,5/7,2
Výchozí střední skóre bolesti na BPI-SF (otázka č. 3)			
< 4	574/284	0,59 (0,47–0,74)	–/16,2
≥ 4	225/115	0,71 (0,54–0,94)	12,4/9,1
Počet předchozích chemoterapeutických režimů			
1	579/296	0,59 (0,48–0,73)	–/14,2
≥ 2	221/103	0,74 (0,54–1,03)	15,9/12,3
Typ progresu při vstupu do studie			
Pouze PSA progresse	326/164	0,62 (0,46–0,83)	–/19,5
Radiologická progresse + PSA progresse	470/234	0,64 (0,52–0,80)	17,3/13,0
Výchozí hodnota PSA			
≤ střední hodnota (111,2 µg/l)	412/188	0,67 (0,50–0,89)	–/19,2
> střední hodnota (111,2 µg/l)	388/211	0,62 (0,50–0,78)	15,3/10,3
Výchozí hodnota LDH			
≤ střední hodnota (211 IU/l)	411/192	0,63 (0,46–0,86)	–/19,2
> střední hodnota (211 IU/l)	389/205	0,61 (0,50–0,76)	12,4/8,5
Celkové Gleason skóre v době stanovení diagnózy			
≤ 7	360/175	0,67 (0,51–0,88)	18,4/14,8
≥ 8	366/193	0,60 (0,47–0,76)	18,2/11,3
Viscerální onemocnění plic nebo jater při screeningu			
Ano	196/82	0,78 (0,56–1,09)	13,4/9,5
Ne	604/317	0,56 (0,46–0,69)	–/14,2

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form
PSA: Prostate Specific Antigen

Obrázek 13: Celkové přežití podle podskupin ve studii AFFIRM – poměr rizik a 95% interval spolehlivosti

Kromě pozorovaného zlepšení celkového přežití navíc klíčové sekundární cílové parametry (progrese PSA, přežití bez radiografické progresse a doba do první skeletální příhody) upřednostnily enzalutamid a byly statisticky významné po úpravě pro vícenásobné testování.

Přežití bez radiografické progresy podle hodnocení ze strany zkoušejícího pomocí RECIST v 1.1 pro měkké tkáně a výskytu 2 nebo více kostních lézí při scintigrafickém vyšetření kostí činilo 8,3 měsíce u pacientů léčených enzalutamidem a 2,9 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,40 (95% CI: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. Analýza zahrnovala 216 úmrtí bez zdokumentované progresy a 645 zdokumentovaných případů progresy, z nichž 303 (47 %) bylo v důsledku progresy do měkké tkáně, 268 (42 %) bylo v důsledku progresy kostních lézí a 74 (11 %) bylo v důsledku progresy do měkké tkáně i kostních lézí.

Potvrzený pokles PSA o 50 % nebo o 90 % byl 54,0 % resp. 24,8 % u pacientů léčených enzalutamidem a 1,5 % resp. 0,9 % u pacientů, kteří dostávali placebo ($p < 0,0001$). Střední doba do progresy PSA činila 8,3 měsíce u pacientů léčených enzalutamidem a 3,0 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,25 (95% CI: 0,20, 0,30), $p < 0,0001$].

Medián doby do první skeletální příhody činil 16,7 měsíce u pacientů léčených enzalutamidem a 13,3 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,69 (95% CI: 0,57, 0,84), $p < 0,0001$]. Skeletální příhoda byla definována jako radiační terapie nebo operace kostí, patologická fraktura kostí, komprese míchy nebo změna protinádorové terapie k léčbě bolesti kostí. Analýza zahrnovala 448 skeletálních příhod, z nichž 277 příhod (62 %) bylo ozařování kostí, 95 příhod (21 %) byly komprese míchy, 47 příhod (10 %) byly patologické zlomeniny kostí, 36 příhod (8 %) byly změny v protinádorové terapii k léčbě bolesti kostí a 7 příhod (2 %) byly operace kostí.

Studie 9785-CL-0410 (enzalutamid po abirateronu u pacientů s metastazujícím CRPC)

Jednoramenná studie s 214 pacienty s progredujícím metastazujícím CRPC, kteří po léčbě abirateron-acetátem plus prednisonem, která trvala nejméně 24 týdnů, dostávali enzalutamid (160 mg jednou denně). Medián rPFS (přežití bez radiografické progresy – primární cílový parametr studie) byl 8,1 měsíce (95% CI: 6,1; 8,3). Medián OS nebyl dosažen. PSA odpověď (definovaná jako ≥ 50 % pokles vůči výchozí hodnotě) byla 22,4 % (95% CI: 17,0; 28,6). U 69 pacientů, kteří dříve dostávali chemoterapii, byl medián rPFS 7,9 měsíce (95% CI: 5,5; 10,8). Odpověď PSA byla 23,2 % (95% CI: 13,9; 34,9). U 145 pacientů, kteří dříve nedostávali chemoterapii, byl medián rPFS 8,1 měsíce (95% CI: 5,7; 8,3). Odpověď PSA byla 22,1 % (95% CI: 15,6; 29,7).

Ačkoliv byla odpověď u některých pacientů léčených enzalutamidem po abirateronu limitovaná, důvod tohoto zjištění není v současné době znám. Design studie nemohl ani identifikovat pacienty, kteří mohou pravděpodobně profitovat, ani pořadí, v kterém by měly být enzalutamid a abirateron optimálně podávány.

Starší pacienti

Z 5 110 pacientů v kontrolovaných klinických studiích fáze 3, kteří dostávali enzalutamid, bylo 3 988 pacientů (78 %) ve věku 65 let a vyšším a 1 703 pacientů (33 %) bylo ve věku 75 let a vyšším. U těchto starších pacientů nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti ve srovnání s mladšími pacienty.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s enzalutamidem u všech podskupin pediatrické populace u karcinomu prostaty (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Enzalutamid je špatně rozpustný ve vodě. Rozpustnost enzalutamidu je zvyšována emulgátorem/detergentem glyceromakrogol-oktanodekanoátem. V preklinických studiích byla absorpce enzalutamidu zvyšována rozpuštěním v glyceromakrogol-oktanodekanoátu.

Farmakokinetika enzalutamidu byla hodnocena u pacientů s karcinomem prostaty a u zdravých mužských subjektů. Průměrný terminální poločas ($t_{1/2}$) u enzalutamidu u pacientů po jedné perorální

dávce je 5,8 dne (v rozmezí od 2,8 do 10,2 dne) a ustáleného stavu je dosaženo přibližně za jeden měsíc. Při každodenním perorálním podávání se enzalutamid kumuluje přibližně 8,3násobně v porovnání s jednou dávkou. Denní kolísání plazmatických koncentrací jsou nízká (poměr maximálních a minimálních hodnot – *peak-to-trough* je 1,25). Ke clearance enzalutamidu dochází hlavně prostřednictvím metabolismu v játrech, přičemž vzniká aktivní metabolit, který je srovnatelně aktivní jako enzalutamid a cirkuluje přibližně ve stejných plazmatických koncentracích jako enzalutamid.

Absorpce

Perorální absorpce potahovaných tablet enzalutamidu byla hodnocena u zdravých mužských dobrovolníků po jedné dávce 160 mg potahovaných tablet enzalutamidu, a k predikci farmakokinetického profilu v ustáleném stavu byly použity farmakokinetické modelování a simulace. Na základě těchto predikcí a dalších podpůrných dat bylo stanoveno, že medián do dosažení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) enzalutamidu činí 2 hodiny (rozpětí od 0,5 do 6 hodin) a že farmakokinetické profily enzalutamidu a jeho aktivních metabolitů v ustáleném stavu jsou u potahovaných tablet a měkkých tobolek enzalutamidu podobné. Po perorálním podání měkké tobolky (enzalutamid 160 mg denně) u pacientů s metastazujícím CRPC jsou v ustáleném stavu průměrné hodnoty C_{max} v plazmě pro enzalutamid 16,6 µg/ml (23 % variační koeficient [CV]) a pro jeho aktivní metabolit 12,7 µg/ml (30 % CV).

Na základě balanční studie celkového příjmu a výdeje u člověka se perorální absorpce enzalutamidu odhaduje nejméně na 84,2 %. Enzalutamid není substrátem efluxních transportérů P-gp nebo BCRP.

Jídlo nemá klinicky významný účinek na míru absorpce. V klinických studiích byl enzalutamid podáván bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem (V/F) enzalutamidu u pacientů po jedné perorální dávce je 110 l (29 % CV). Distribuční objem enzalutamidu je větší než objem celkové tělesné tekutiny, což svědčí o rozsáhlé extravaskulární distribuci. Studie u hlodavců naznačují, že enzalutamid a jeho aktivní metabolit mohou překonat hematoencefalickou bariéru.

Enzalutamid se z 97 % až 98 % váže na plazmatické proteiny, především na albumin. Aktivní metabolit je z 95 % vázán na plazmatické proteiny. Nedošlo k vytěsňování proteinové vazby mezi enzalutamidem a dalšími vysoce vázanými léčivými přípravky (warfarin, ibuprofen a kyselina salicylová) *in vitro*.

Biotransformace

Enzalutamid je rozsáhle metabolizován. V lidské plazmě existují dva hlavní metabolity: N-desmethyl enzalutamid (aktivní) a derivát kyseliny karboxylové (neaktivní). Enzalutamid je metabolizován cytochromem CYP2C8 a v menším rozsahu CYP3A4/5 (viz bod 4.5), které oba hrají roli v tvorbě aktivního metabolitu. *In vitro* se N-desmethyl enzalutamid metabolizuje na metabolit karboxylové kyseliny pomocí karboxylesterázy 1, která rovněž hraje menší úlohu v metabolismu enzalutamidu na metabolit karboxylové kyseliny. N-desmethyl enzalutamid nebyl metabolizován CYP *in vitro*.

Za podmínek klinického použití je enzalutamid silný induktor cytochromu CYP3A4, středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19, a nemá žádný klinicky významný účinek na CYP2C8 (viz bod 4.5).

Eliminace

Průměrná zdánlivá clearance (Cl/F) enzalutamidu u pacientů se pohybuje mezi 0,520 a 0,564 l/h.

Po perorálním podání ^{14}C -enzalutamidu je 84,6 % radioaktivity vyloučeno do 77 dní po dávce: 71,0 % je vyloučeno močí (převážně v podobě neaktivního metabolitu se stopovým množstvím enzalutamidu a aktivního metabolitu), a 13,6 % je vyloučeno stolicí (0,39 % dávky jako nezměněný enzalutamid).

Údaje *in vitro* ukazují, že enzalutamid není substrátem pro OATP1B1, OATP1B3, nebo OCT1 a N-desmethyl enzalutamid není substrátem pro P-gp nebo BCRP.

Údaje *in vitro* ukazují, že enzalutamid a jeho hlavní metabolity neinhibují následující transportéry v klinicky relevantních koncentracích: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 nebo OAT1.

Linearita

Při dávkách v rozmezí od 40 do 160 mg nebyly pozorovány žádné závažné odchylky od proporcionality dávky. V ustáleném stavu C_{min} hodnoty enzalutamidu a aktivního metabolitu zůstaly konstantní u jednotlivých pacientů po dobu více než jednoho roku chronické terapie, což prokazuje časově lineární farmakokinetiku, jakmile je jednou dosaženo ustáleného stavu.

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná formální studie enzalutamidu při poruše funkce ledvin. Pacienti s hladinou sérového kreatininu $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) byli z klinických studií vyloučeni. Na základě populační farmakokinetické analýzy není nutná úprava dávky u pacientů s vypočítanými hodnotami clearance kreatininu (CL_{Cr}) $\geq 30 \text{ ml/min}$ (odhadnutými podle vzorce Cockcrofta a Gaulta). Enzalutamid nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$) nebo v konečném stadiu onemocnění ledvin a při léčbě těchto pacientů se doporučuje opatrnost. Je nepravděpodobné, že by enzalutamid byl významně eliminován při intermitentní hemodialýze nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýze.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater nemá výrazný vliv na celkovou expozici enzalutamidu nebo jeho aktivních metabolitů. Nicméně poločas enzalutamidu byl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolními subjekty zdvojnásoben (10,4 dne v porovnání k 4,7 dne), pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních.

Farmakokinetika enzalutamidu byla zkoumána u subjektů s výchozí lehkou ($n = 6$), středně těžkou ($n = 8$) nebo těžkou ($n = 8$) poruchou funkce jater (třída A, B, resp. C dle klasifikace dle Childa a Pugh) a u 22 odpovídajících kontrolních subjektů s normální funkcí jater. V porovnání se zdravými kontrolními subjekty se po jednorázové perorální dávce 160 mg enzalutamidu u subjektů s lehkou poruchou jater hodnota AUC enzalutamidu zvýšila o 5 % a C_{max} o 24 %, u subjektů se středně těžkou poruchou jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 29 %, resp. C_{max} klesla o 11 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 5 % a C_{max} klesla o 41 %. V součtu nevázaného enzalutamidu a nevázaného aktivního metabolitu se u subjektů s mírnou poruchou funkce jater zvýšila AUC o 14 % a C_{max} o 19 %, u subjektů se středně těžkou poruchou jater se AUC zvýšila o 14 %, resp. C_{max} klesla o 17 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 34 % a C_{max} klesla o 27 % v porovnání se zdravými kontrolními subjekty.

Rasa

Většina pacientů v kontrolovaných klinických studiích ($> 75 \%$) byli běloši. Na základě farmakokinetických údajů ze studií u japonských a čínských pacientů s karcinomem prostaty nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v expozici mezi populacemi. K vyhodnocení potenciálních rozdílů ve farmakokinetice enzalutamidu u jiných ras není dostatek údajů.

Starší pacienti

Ve farmakokinetické analýze starší populace nebyl shledán žádný klinicky relevantní vliv věku na farmakokinetiku enzalutamidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Léčba enzalutamidem u březích myší vedla ke zvýšené incidenci úmrtí embryí a plodů a k externím a skeletálním změnám. Studie fertility s enzalutamidem nebyly provedeny, ale ve studiích u potkanů (4 a 26 týdnů) a psů (4, 13 a 39 týdnů) byly zjištěny atrofie, aspermie/hypospermie a hypertrofie/hyperplazie reprodukčních orgánů, v souladu s farmakologickou aktivitou enzalutamidu. Při studiích u myší (4 týdny), potkanů (4 a 26 týdnů) a psů (4, 13 a 39 týdnů), byly ve spojení s enzalutamidem pozorovány změny u reprodukčních orgánů, a to pokles hmotnosti orgánů s atrofií prostaty a nadvarlete. Hypertrofie Leydingových buněk a/nebo hyperplazie byly pozorovány u myší (4 týdny) a psů (39 týdnů). Další změny reprodukčních tkání zahrnovaly hypertrofii/hyperplazii

hypofýzy a atrofii semenných váčků u potkanů a testikulární hypospermii a degeneraci semenotvorných kanálků u psů. Rozdíly mezi pohlavími byly zaznamenány u prsních žláz potkanů (atrofie u samců a lobulární hyperplazie u samic). Změny u reprodukčních orgánů u obou druhů byly konzistentní s farmakologickou aktivitou enzalutamidu a k jejich odeznění nebo částečné úpravě došlo po 8týdenním období zotavení. Ani u jednoho z těchto druhů zvířat nebyly žádné další významné změny v klinické patologii nebo histopatologii v jakémkoliv dalším orgánovém systému, včetně jater.

Studie u březích potkanů ukázaly, že enzalutamid a/nebo jeho metabolity přestupují do plodu. Po perorálním podání radioaktivně značeného ^{14}C enzalutamidu potkanům ve 14. dni březosti v dávce 30 mg/kg (~1,9násobek maximální dávky indikované u člověka) byla maximální radioaktivita u plodu dosažena za 4 hodiny po podání a byla nižší než v plazmě matky s poměrem koncentrací tkáň/plazma 0,27. Radioaktivita u plodu se snížila na 0,08násobek maximální koncentrace za 72 hodin po podání.

Studie u laktujících potkanů ukázaly, že enzalutamid nebo jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka u potkanů. Po perorálním podání radioaktivně značeného ^{14}C enzalutamidu laktujícím potkanům v dávce 30 mg/kg (~1,9násobek maximální dávky indikované u člověka) byla maximální radioaktivita v mateřském mléce dosažena za 4 hodiny po podání a byla 3,54násobně vyšší než v plazmě. Výsledky studie také ukázaly, že enzalutamid a/nebo jeho metabolity jsou transferovány do tkání mláďat potkanů mateřským mlékem a následně eliminovány.

Enzalutamid nebyl genotoxický ve standardním souboru testů *in vitro* a *in vivo*. V 6měsíční studii u transgenních myší rasH2 neprokázal enzalutamid kancerogenní potenciál (absence neoplastických nálezu) při dávkách až 20 mg/kg denně ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g.h/ml}$), které měly za následek plazmatickou expozici podobnou klinické expozici ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g.h/ml}$) u pacientů s mCRPC dostávajících 160 mg denně.

Každodenní podávání enzalutamidu potkanům po dobu dvou let vedlo ke zvýšenému výskytu neoplastických nálezu. Mezi ně patřil benigní thymom, fibroadenom v mléčných žlázách, benigní nádory z Leydigových buněk ve varlatech a uroteliální papilom a karcinom močového měchýře u samců; benigní nádor z granulózových buněk ve vaječnících u samic a adenom v pars distalis hypofýzy u obou pohlaví. Nelze vyloučit možnost vzniku thymomu, adenomu hypofýzy, fibroadenomu mléčné žlázy, a ani uroteliálního papilomu a karcinomu močového měchýře pro člověka.

Enzalutamid nebyl fototoxický *in vitro*.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

acetát-sukcinát hypromelosy
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl kroskarmelosy
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva

hypromelosa (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol (E 1521)
mastek (E 553b)
žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety

- Papírové pouzdro obsahující průhledný PVC/PCTFE-Al blistr obsahující 28 tablet. Jedna krabička obsahuje 112 tablet (4 pouzdra).
- Průhledný PVC/PCTFE-Al blistr se dodává v jednodávkovém perforovaném blistrovém balení obsahujícím 28 x 1 tabletu v krabičce. Vícečetné balení obsahuje 112 x 1 tabletu (4 balení obsahující 28 x 1 tabletu).

Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety

- Papírové pouzdro obsahující průhledný PVC/PCTFE-Al blistr obsahující 14 tablet. Jedna krabička obsahuje 56 tablet (4 pouzdra) a 112 tablet (8 pouzder).
- Průhledný PVC/PCTFE-Al blistr se dodává v jednodávkovém perforovaném blistrovém balení obsahujícím 14 x 1 tabletu v krabičce. Vícečetné balení obsahuje 56 x 1 tabletu (4 balení obsahující 14 x 1 tabletu) a 112 x 1 tabletu (8 balení obsahujících 14 x 1 tabletu).

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety

- Papírové pouzdro obsahující průhledný PVC/PCTFE-Al blistr obsahující 14 tablet. Jedna krabička obsahuje 28 tablet (2 pouzdra), 56 tablet (4 pouzdra), 84 tablet (6 pouzder) a 112 tablet (8 pouzder).
- Průhledný PVC/PCTFE-Al blistr se dodává v jednodávkovém perforovaném blistrovém balení obsahujícím 14 x 1 tabletu v krabičce. Vícečetné balení obsahuje 28 x 1 tabletu (2 balení obsahující 14 x 1 tabletu), 56 x 1 tabletu (4 balení obsahující 14 x 1 tabletu), 84 x 1 tabletu (6 balení obsahujících 14 x 1 tabletu) a 112 x 1 tabletu (8 balení obsahujících 14 x 1 tabletu).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

S enzalutamidem nesmí zacházet jiné osoby než pacient a jeho pečovatelé. Na základě jeho mechanismu působení a embryofetální toxicity pozorované u myši může enzalutamid poškodit vyvíjející se plod. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, nesmí manipulovat s rozlomenými nebo poškozenými tabletami enzalutamidu bez ochrany, např. rukavic. Viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti. Potahované tablety se nesmí žvýkat, dělit nebo drtit.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety

EU/1/25/1990/001 – 112 tablet

EU/1/25/1990/002 – 28 x 1 tableta (jednodávková úprava)

EU/1/25/1990/003 – 112 x 1 (4 x 28 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)

Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety

EU/1/25/1990/004 – 56 tablet

EU/1/25/1990/005 – 112 tablet

EU/1/25/1990/006 – 14 x 1 tableta (jednodávková úprava)

EU/1/25/1990/007 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)

EU/1/25/1990/008 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety

EU/1/25/1990/009 – 28 tablet

EU/1/25/1990/010 – 56 tablet

EU/1/25/1990/011 – 84 tablet

EU/1/25/1990/012 – 112 tablet

EU/1/25/1990/013 – 14 x 1 tableta (jednodávková úprava)

EU/1/25/1990/014 – 28 x 1 (2 x 14 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)

EU/1/25/1990/015 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)

EU/1/25/1990/016 – 84 x 1 (6 x 14 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)

EU/1/25/1990/017 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemsko

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009, Řecko

Laboratori Fundació Dau
C/C, 12-14
Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040,
Španělsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**POUZDRO BEZ BLUE BOXU (PAPÍROVÉ POUZDRO)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA [112 potahovaných tablet (4 pouzdra po 28 tabletách) – obsahuje Blue Box]****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 112 (4 pouzdra obsahující 28) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (BALENÍ V POUZDŘE)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enzalutamide Accordpharma 40 mg tablety
enzalutamid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (28 x 1 potahovaná tableta)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA (28 x 1 potahovaná tableta pro vícečetné balení – bez Blue Boxu)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 x 1 potahovaná tableta. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/003 – 112 x 1 (4 x 28 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (vícečetné balení obsahující 112 x 1 potahovanou tabletu – obsahuje Blue Box)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 112 x 1 (4 balení obsahující 28 x 1) potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg tablety
enzalutamid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**POUZDRO BEZ BLUE BOXU (PAPÍROVÉ POUZDRO)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/004 – 56 tablet
EU/1/25/1990/005 – 112 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA [56 potahovaných tablet (4 pouzdra po 14 tabletách) – obsahuje Blue Box]****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 56 (4 pouzdra obsahující 14) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA [112 potahovaných tablet (8 pouzder po 14 tabletách) – obsahuje Blue Box]****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 112 (8 pouzder obsahujících 14) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (BALENÍ V POUZDŘE)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enzalutamide Accordpharma 80 mg tablety
enzalutamid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (14 x 1 potahovaná tableta)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA (14 x 1 potahovaná tableta pro vícečetné balení – bez Blue Boxu)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 x 1 potahovaná tableta. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/007 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)
EU/1/25/1990/008 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (vícečetné balení obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu – obsahuje Blue Box)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 56 x 1 (4 balení obsahující 14 x 1) potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (vícečetné balení obsahující 112 x 1 potahovanou tabletu – obsahuje Blue Box)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 112 x 1 (8 balení obsahujících 14 x 1) potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg tablety
enzalutamid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**POUZDRO BEZ BLUE BOXU (PAPÍROVÉ POUZDRO)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/009 – 28 tablet
EU/1/25/1990/010 – 56 tablet
EU/1/25/1990/011 – 84 tablet
EU/1/25/1990/012 – 112 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA [28 potahovaných tablet (2 pouzdra po 14 tabletách) – obsahuje Blue Box]****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 (2 pouzdra obsahující 14) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA [56 potahovaných tablet (4 pouzdra po 14 tabletách) – obsahuje Blue Box]****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 (4 pouzdra obsahující 14) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA [84 potahovaných tablet (6 pouzder po 14 tabletách) – obsahuje Blue Box]****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

84 (6 pouzder obsahujících 14) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/011

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA [112 potahovaných tablet (8 pouzder po 14 tabletách) – obsahuje Blue Box]****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

112 (8 pouzder obsahujících 14) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (BALENÍ V POUZDŘE)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enzalutamide Accordpharma 160 mg tablety
enzalutamid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (14 x 1 potahovaná tableta)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/013

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA (14 x 1 potahovaná tableta pro vícečetné balení – bez Blue Boxu)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

14 x 1 potahovaná tableta. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/014 – 28 x 1 (2 x 14 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)
EU/1/25/1990/015 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)
EU/1/25/1990/016 – 84 x 1 (6 x 14 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)
EU/1/25/1990/017 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) tableta (jednodávková úprava) (vícečetné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (vícečetné balení obsahující 28 x 1 potahovanou tabletu – obsahuje Blue Box)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 28 x 1 (2 balení obsahující 14 x 1) potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/014

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (vícečetné balení obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu – obsahuje Blue Box)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 56 x 1 (4 balení obsahující 14 x 1) potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/015

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (vícečetné balení obsahující 84 x 1 potahovanou tabletu – obsahuje Blue Box)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 84 x 1 (6 balení obsahujících 14 x 1) potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (vícečetné balení obsahující 112 x 1 potahovanou tabletu – obsahuje Blue Box)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 112 x 1 (8 balení obsahujících 14 x 1) potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tablety polykejte v celku.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s přípravkem Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1990/017

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg tablety
enzalutamid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety
Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety
Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety
enzalutamid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Enzalutamide Accordpharma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Enzalutamide Accordpharma užívat
3. Jak se Enzalutamide Accordpharma užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Enzalutamide Accordpharma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Enzalutamide Accordpharma a k čemu se používá

Enzalutamide Accordpharma obsahuje léčivou látku enzalutamid. Enzalutamide Accordpharma se používá k léčbě dospělých mužů s rakovinou prostaty:

- která již dále nereaguje na hormonální léčbu nebo chirurgický výkon s cílem snížit hladinu testosteronu

nebo

- která se rozšířila do dalších částí těla a reaguje na hormonální léčbu nebo chirurgický výkon s cílem snížit hladinu testosteronu

nebo

- u pacientů, kteří předtím podstoupili odstranění prostaty nebo ozařování a mají rychle stoupající PSA (ukazatel rakoviny prostaty), ale rakovina se nerozšířila do jiných částí těla a reagují na hormonální léčbu ke snížení hladiny testosteronu.

Jak Enzalutamide Accordpharma účinkuje

Enzalutamide Accordpharma je lék, který způsobuje zablokování aktivity hormonů nazývaných androgeny (např. testosteron). Blokováním androgenů enzalutamid zastavuje růst a dělení rakovinných buněk.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Enzalutamide Accordpharma užívat

Neužívejte Enzalutamide Accordpharma

- jestliže jste alergický na enzalutamid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste těhotná nebo můžete otěhotnět (viz „Těhotenství, kojení a plodnost“).

Upozornění a opatření

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty byly hlášeny u 6 z 1 000 osob užívajících enzalutamid a u méně než 3 z 1 000 osob užívajících placebo (přípravek neobsahující žádnou léčivou látku) (viz také „Další léčivé přípravky a Enzalutamide Accordpharma“ níže a bod 4, „Možné nežádoucí účinky“). Pokud užíváte lék, který může vyvolat epileptické záchvaty nebo který může zvýšit náchylnost k epileptickým záchvatům (viz „Další léčivé přípravky a Enzalutamide Accordpharma“ níže).

Pokud máte epileptický záchvat během léčby:

Co nejdříve navštivte svého lékaře. Váš lékař může rozhodnout, abyste přestal užívat enzalutamid.

Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES)

Vzácně došlo u pacientů léčených enzalutamidem k hlášení PRES, což je vzácný vratný stav postihující mozek. Jestliže zaznamenáte epileptický záchvat, zhoršující se bolest hlavy, zmatenost, oslepnutí nebo jiné poruchy zraku, kontaktujte co nejdříve svého lékaře. (Viz také bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Riziko výskytu nových nádorových onemocnění (druhých primárních malignit)

U pacientů léčených přípravkem Enzalutamide Accordpharma byl hlášen výskyt nových (druhých) nádorových onemocnění, včetně rakoviny močového měchýře a tlustého střeva.

Pokud při užívání přípravku Enzalutamide Accordpharma zaznamenáte známky gastrointestinálního krvácení, krve v moči nebo často pociťujete naléhavou potřebu močit, co nejdříve navštivte svého lékaře.

Potíže s polykáním související s lékovou formou přípravku

Byly hlášeny případy pacientů, kteří měli potíže tento přípravek spolknout, včetně případů dušení.

Potíže s polykáním a případy dušení byly častěji pozorovány u pacientů užívajících tobolky, což může souviset s jejich větší velikostí. Tablety polykejte v celku a zapíjejte je dostatečným množstvím vody.

Před užitím přípravku Enzalutamide Accordpharma se poradte se svým lékařem

- pokud se u Vás po užití přípravku Enzalutamide Accordpharma nebo dalších léčivých přípravků objevila závažná kožní vyrážka nebo odlupování kůže, tvorba puchýřů a/nebo vřídka v ústech
- pokud užíváte jakékoli léky k prevenci vzniku krevních sraženin (např. warfarin, acenokumarol, klopidoogrel)
- pokud užíváte chemoterapii jako docetaxel
- pokud máte onemocnění jater
- pokud máte onemocnění ledvin.

Informujte, prosím, svého lékaře, pokud máte cokoli z následujícího:

Jakékoli srdeční či cévní onemocnění, včetně poruch srdečního rytmu (arytmie), nebo se léčíte jakýmkoli lékem k léčbě těchto onemocnění. Při užívání přípravku Enzalutamide Accordpharma může být zvýšeno riziko poruch srdečního rytmu.

Pokud jste alergický na enzalutamid, může to vést k vyrážce nebo otoku obličeje, jazyka, rtů nebo hrdla. Pokud jste alergický na enzalutamid nebo jiné složky tohoto přípravku, Enzalutamide Accordpharma neužívejte.

V souvislosti s léčbou enzalutamidem byla hlášena závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, tvorba puchýřků a/nebo vřidků v ústech, včetně Stevensova–Johnsonova syndromu. Pokud zaznamenáte kterýkoli z příznaků souvisejících s těmito kožními nežádoucími účinky popsanych v bodě 4, přestaňte enzalutamid užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, nebo pokud si nejste jistý, poradte se před užitím přípravku se svým lékařem.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen pro podávání dětem a dospívajícím.

Další léčivé přípravky a Enzalutamide Accordpharma

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval nebo které možná budete užívat. Je třeba, abyste znal názvy léků, které užíváte. Mějte u sebe jejich seznam a ukažte jej svému lékaři, pokud Vám předepisuje nový lék. Nezačínajte nebo nepřestávejte užívat žádný lék dříve, než se poradíte s lékařem, který Vám předepsal Enzalutamide Accordpharma.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků. Při současném užívání s přípravkem Enzalutamide Accordpharma mohou tyto léky zvyšovat riziko epileptického záchvatu:

- určité léky používané k léčbě astmatu nebo dalších onemocnění dýchacích cest (např. aminofylin, theofylin)
- léky používané k léčbě některých duševních poruch, jako jsou deprese a schizofrenie (např. klozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, amitriptylin, desipramin, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin)
- určité léky k léčbě bolesti (např. pethidin).

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků. Tyto léky mohou ovlivnit účinek přípravku Enzalutamide Accordpharma nebo Enzalutamide Accordpharma může ovlivnit účinek těchto léků:

Jsou to určité léky, které se používají k:

- snižování hladiny cholesterolu (např. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- léčbě bolesti (např. fentanyl, tramadol)
- léčbě rakoviny (např. kabazitaxel)
- léčbě epilepsie (např. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, kyselina valproová)
- léčbě určitých psychiatrických poruch, jako jsou těžké stavy úzkosti nebo schizofrenie (např. diazepam, midazolam, haloperidol)
- léčbě poruch spánku (např. zolpidem)
- léčbě srdečních onemocnění nebo k snížení krevního tlaku (např. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- léčbě závažných onemocnění souvisejících se zánětem (např. dexamethason, prednisolon)
- léčbě infekce HIV (např. indinavir, ritonavir)
- léčbě bakteriálních infekcí (např. klarithromycin, doxycyklin)
- léčbě poruch štítné žlázy (např. levothyroxin)
- léčbě dny (např. kolchicin)
- léčbě zažívacích potíží (např. omeprazol)
- prevenci srdečních onemocnění nebo cévních mozkových příhod (dabigatran-etexilát)
- prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu (např. takrolimus).

Enzalutamide Accordpharma a některé souběžně užívané přípravky k léčbě poruch srdečního rytmu (např. chinidin, prokainamid, amiodaron a sotalol) se mohou navzájem ovlivňovat. Enzalutamide Accordpharma může zvyšovat riziko poruch srdečního rytmu, pokud je užíván s některými dalšími léčivými přípravky [např. methadon (užívaný k úlevě od bolesti nebo jako část odvykací terapie), moxifloxacin (antibiotikum), antipsychotika (užívaná k léčbě závažných duševních poruch)].

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z výše uvedených léků. Možná bude nutné změnit dávku přípravku Enzalutamide Accordpharma nebo jiných léků, které užíváte.

Těhotenství, kojení a plodnost

- **Enzalutamide Accordpharma není určen k použití u žen.** Tento přípravek může způsobit poškození u nenarozených dětí nebo případnou ztrátu těhotenství, pokud jej užívají těhotné ženy. Nesmí jej užívat ženy, které jsou těhotné, mohou otěhotnět, nebo kojí.
- Tento přípravek by mohl mít vliv na mužskou plodnost.
- Máte-li pohlavní styk se ženou, která může otěhotnět, používejte kondom a další účinnou antikoncepční metodu v průběhu léčby tímto přípravkem a 3 měsíce po jejím ukončení. Pokud máte pohlavní styk s těhotnou ženou, používejte kondom k ochraně nenarozeného dítěte.
- Ženy pečující o pacienta – informace o použití přípravku a zacházení s přípravkem viz bod 3 „Jak se Enzalutamide Accordpharma užívá“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Enzalutamide Accordpharma může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů užívajících přípravek Enzalutamide Accordpharma byly hlášeny epileptické záchvaty. Pokud je u Vás zvýšené riziko epileptických záchvatů, poraďte se se svým lékařem.

Enzalutamide Accordpharma obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (méně než 23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Enzalutamide Accordpharma užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem.

Obvyklá dávka přípravku je 160 mg (čtyři 40mg potahované tablety nebo dvě 80mg potahované tablety nebo jedna 160mg potahovaná tableta), užívaná najednou jednou denně.

Užívání přípravku Enzalutamide Accordpharma

- Tablety polykejte v celku a zapíjejte je dostatečným množstvím vody.
- Před spolknutím tablety nedělte, nedrťte ani nežvýkejte.
- Enzalutamide Accordpharma může být užíván s jídlem nebo bez jídla.
- S přípravkem Enzalutamide Accordpharma nesmí zacházet jiné osoby, než pacient a jeho pečovatelé. Ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět, nesmí manipulovat s rozlomenými nebo poškozenými potahovanými tabletami přípravku Enzalutamide Accordpharma bez použití ochrany, například rukavic.

Během užívání přípravku Enzalutamide Accordpharma Vám může lékař také předepsat jiné léky.

Jestliže jste užil více přípravku Enzalutamide Accordpharma, než jste měl

Jestliže jste užil více tablet, než je předepsáno, přestaňte Enzalutamide Accordpharma užívat a kontaktujte svého lékaře. Můžete mít zvýšené riziko epileptického záchvatu nebo jiných nežádoucích účinků.

Jestliže jste zapomněl užít Enzalutamide Accordpharma

- Jestliže jste zapomněl užít Enzalutamide Accordpharma v obvyklou dobu, vezměte si obvyklou dávku, jakmile si vzpomenete.
- Jestliže jste zapomněl užít Enzalutamide Accordpharma celý den, vezměte si obvyklou dávku následující den.
- Jestliže jste zapomněl užít Enzalutamide Accordpharma déle než jeden den, ihned to sdělte svému lékaři.
- **Nezdvojnásobujte následující dávku**, abyste nahradil vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal užívat Enzalutamide Accordpharma

Nepřestávejte užívat tento přípravek, dokud Vám to lékař neřekne.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty byly hlášeny u 6 z 1 000 osob užívajících Enzalutamide Accordpharma a u méně než 3 z 1 000 osob užívajících placebo.

Epileptické záchvaty jsou pravděpodobnější, pokud užijete větší než doporučenou dávku tohoto přípravku, pokud užíváte určité jiné léky, nebo je-li u Vás vyšší než obvyklé riziko záchvatů.

Pokud máte epileptický záchvat, co nejdříve navštivte svého lékaře. Lékař může rozhodnout, abyste přestal užívat Enzalutamide Accordpharma.

Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES)

Vzácně došlo u pacientů léčených přípravkem Enzalutamide Accordpharma k hlášení PRES (může postihnout až 1 z 1 000 osob), což je vzácný vratný stav postihující mozek. Jestliže zaznamenáte epileptický záchvat, zhoršující se bolest hlavy, zmatenost, oslepnutí nebo jiné poruchy zraku, kontaktujte co nejdříve svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Únava, pád, zlomeniny kostí, návaly horka, vysoký krevní tlak.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Bolest hlavy, pocity úzkosti, suchá kůže, svědění, potíže s pamětí, zúžení/uzávěr věnicových tepen (tepny zásobující srdce krví) (ischemická choroba srdeční), zvětšení prsů u mužů (gynekomastie), bolest bradavky, citlivost prsu, příznaky syndromu neklidných nohou (nekontrolovatelné nutkání pohybovat částí těla, obvykle nohou), snížená koncentrace, zapomětivost, porucha vnímání chuti, potíže s jasným uvažováním.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Halucinace, nízký počet bílých krvinek, zvýšená hladina jaterních enzymů v krevním testu (známka jaterních problémů).

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- Bolest svalů, svalové křeče, svalová slabost, bolest zad, změny na EKG (prodloužení QT intervalu), potíže s polykáním tohoto přípravku včetně dušení, podrážděný žaludek včetně pocitu na zvracení (nauzea), kožní reakce, při které vznikají červená místa nebo skvrny na kůži, které mohou vypadat jako terč nebo „volské oko“ s tmavě červeným středem obklopeným světlejšími červenými kroužky (erythema multiforme) nebo jiné závažné kožní nežádoucí účinky projevující se zarudlými nevyvýšenými terčovitými nebo kruhovými skvrnami na trupu, často s centrálními puchýři, olupováním kůže a vředy v ústech, hrdle, nose, na genitáliích a v očích, kterým může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův–Johnsonův syndrom), vyrážka, zvracení, otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, snížení počtu krevních destiček (což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby podlitin), průjem, snížená chuť k jídlu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Enzalutamide Accordpharma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Enzalutamide Accordpharma obsahuje

Léčivou látkou je enzalutamid.

Jedna potahovaná tableta přípravku Enzalutamide Accordpharma 40 mg obsahuje 40 mg enzalutamidu.

Jedna potahovaná tableta přípravku Enzalutamide Accordpharma 80 mg obsahuje 80 mg enzalutamidu.

Jedna potahovaná tableta přípravku Enzalutamide Accordpharma 160 mg obsahuje 80 mg enzalutamidu.

Dalšími složkami potahovaných tablet jsou:

- Jádru tablety: acetát-sukcinát hypromelosy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.
- Potah tablety: hypromelosa (E 464), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), mastek (E 553b), žlutý oxid železitý (E 172).

Jak Enzalutamide Accordpharma vypadá a co obsahuje toto balení

Enzalutamide Accordpharma 40 mg potahované tablety jsou žlutě zbarvené kulaté potahované tablety o velikosti přibližně 10 mm s vyraženým nápisem „L 1“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

- Jedna krabička obsahuje 112 tablet ve 4 blistrech v pouzdrech po 28 tabletách.
- Jedna krabička obsahuje 28 x 1 tabletu v perforovaném blistrovém balení. Vícečetné balení s perforovaným blistrem obsahuje 112 x 1 tabletu (4 balení obsahující 28 x 1 tabletu).

Enzalutamide Accordpharma 80 mg potahované tablety jsou žlutě zbarvené oválné potahované tablety o velikosti přibližně 17 x 9 mm s vyraženým nápisem „L 2“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

- Jedna krabička obsahuje 56 tablet a 112 tablet ve 4 a 8 pouzdrech po 14 tabletách.
- Jedna krabička obsahuje 14 x 1 tabletu v perforovaném blistrovém balení. Vícečetné balení s perforovaným blistrem obsahuje 56 x 1 tabletu (4 balení obsahující 14 x 1 tabletu) a 112 x 1 tabletu (8 balení obsahujících 14 x 1 tabletu).

Enzalutamide Accordpharma 160 mg potahované tablety jsou žlutě zbarvené oválné potahované tablety o velikosti přibližně 21 x 11 mm s vyraženým nápisem „L 3“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

- Jedna krabička obsahuje 28 tablet, 56 tablet, 84 tablet a 112 tablet ve 2, 4, 6 a 8 pouzdrech po 14 tabletách.
- Jedna krabička obsahuje 14 x 1 tabletu v perforovaném blistrovém balení. Vícečetné balení s perforovaným blistrem obsahuje 28 x 1 tabletu (2 balení obsahující 14 x 1 tabletu), 56 x 1 tabletu (4 balení obsahující 14 x 1 tabletu), 84 x 1 tabletu (6 balení obsahujících 14 x 1 tabletu) a 112 x 1 tabletu (8 balení obsahujících 14 x 1 tabletu).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemsko

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009, Řecko

Laboratori Fundació Dau
C/C, 12-14
Pol. Ind.Zona Franca,
Barcelona, 08040,
Španělsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.