

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg ensalutamiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tabletid).

Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kollased suurus ligikaudu 10 mm ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „L 1“ ja teine külg on tühi.

Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kollased suurus ligikaudu 17 x 9 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „L 2“ ja teine külg on tühi.

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kollased suurus ligikaudu 21 x 11 mm ovaalsed, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „L 3“ ja teine külg on tühi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Enzalutamide Accordpharma on näidustatud:

- kõrge riskiga biokeemilise retsidiveeruva mittemetastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi monoterapiaks või kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga täiskasvanud meestel, kellele ei sobi päästev kiiritusravi (vt lõik 5.1).
- metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (vt lõik 5.1).
- kõrge riskiga mittemetastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel (vt lõik 5.1).
- metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellel puuduvad või on vähesed sümptomid pärast androgeen-deprivatsioonravi ning kellel keemiaravi ei ole veel kliiniliselt näidustatud (vt lõik 5.1).
- metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kelle haigus on progresseerunud dotsetakseeliga ravi ajal või järgselt.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ensalutamiidiga peab alustama ja jälgima eesnäärmevähi ravi kogemustega eriarst.

Annustamine

Soovitatav annus on 160 mg ensalutamiidi (neli 40 mg õhukese polümeerikattega tabletti või kaks 80 mg õhukese polümeerikattega tabletti või üks 160 mg õhukese polümeerikattega tablett) üks kord ööpäevas suukaudu.

Kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi (*castration-resistant prostate cancer*, CRPC) või metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi (*metastatic hormone-sensitive prostate cancer* mHSPC) patsientidel, keda ei ole kirurgiliselt kastrereeritud, tuleb ravi ajal jätkata meditsiinilist kastratsiooni luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (LHRH) analoogiga.

Kõrge riskiga biokeemilise retsidiveeruva (*biochemical recurrent*, BCR) mittemetastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähi (*non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, nmHSPC) patsiente võib ravida ensalutamiidi LHRH analoogiga või ilma. Patsientidel, kes saavad ensalutamiidi LHRH analoogiga või ilma, võib ravi peatada, kui PSA on mittemääratav ($< 0,2$ ng/ml) pärast 36 nädalast ravi. Ravi tuleb uuestialustada, kui PSA on suurenenud $\geq 2,0$ ng/ml-ni patsientidel, kellel oli eelnevalt teostatud radikaalne prostatektoomia, või $\geq 5,0$ ng/ml-ni patsientidel, kes said eelnevalt esmast kiiritusravi. Kui PSA on määratav ($\geq 0,2$ ng/ml) pärast 36 ravinädalat, tuleb ravi jätkata (vt lõik 5.1).

Kui patsient unustab ensalutamiidi võtta tavapärasel ajal, tuleks ettenähtud annus võtta tavapärasele ajale võimalikult lähedasel ajal. Kui patsient unustab annuse võtmise terveks päevaks, tuleb ravi jätkata järgmisel päeval tavapärase päevase annusega.

Kui patsiendil tekib ≥ 3 . taseme toksilisus või talumatu kõrvaltoime, tuleb annuse võtmine katkestada üheks nädalaks või kuni sümptomid vähenevad kuni ≤ 2 . tasemeni ning seejärel vajadusel jätkata kas sama või vähendatud annusega (120 mg või 80 mg).

Kasutamine koos tugevate CYP2C8 inhibiitoritega

Kasutamist koos tugevate CYP2C8 inhibiitoritega tuleb võimalusel vältida. Kui patsiendile tuleb samaaegselt manustada tugevat CYP2C8 inhibiitorit, tuleb ensalutamiidi annust vähendada 80 mg-ni üks kord ööpäevas. Kui tugeva CYP2C8 inhibiitori samaaegne manustamine katkestatakse, tuleb ensalutamiidi annus tõsta uuesti selle väärtuseni, mida võeti enne tugeva CYP2C8 inhibiitori manustamise algust (vt lõik 4.5).

Eakad

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass vastavalt A, B või C) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski on raske maksakahjustusega patsientidel täheldatud ensalutamiidi poolväärtusaja suurenemist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni keskmise neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega või lõppfaasis neeruhaigusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Ensalutamiid on näidustatud kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga (*castration-resistant prostate cancer, CRPC*), metastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähiga (*metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC*) ja kõrge riskiga mittemetastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga (nmHSPC) raviks täiskasvanud meestele ning sellel puudub asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Ensalutamidi Accordpharma on suukaudseks kasutamiseks. Õhukesi polümeerikattega tablette ei tohi poolitada, purustada ega närida, vaid tuleb alla neelata tervelt koos piisava koguse veega ning neid võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõigud 4.6 ja 6.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Krambihoogude oht

Ensalutamidi kasutamist on seostatud krambihoogude tekkega (vt lõik 4.8). Ravi jätkamine patsientidel, kellel esinevad krambihood, tuleb otsustada iga ravijuhu korral eraldi.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom

Ensalutamidi ravi saanud patsientidel on harva kirjeldatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) teket (vt lõik 4.8). PRES on harvaesinev pöörduv neuroloogiline häire, mis võib avalduda kiiresti arenevate sümptomitena, muuhulgas krambihood, peavalu, segasus, pimedus ning muud nägemis- ja neuroloogilised häired koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES diagnoosi peab kinnitama aju piltdiagnostika, eelistatavalt magnetresonantstomograafia (MRI). Patsientidel, kellel tekib PRES, on soovitatav ensalutamidi ravi lõpetada.

Teised esmased pahaloolumulised kasvaja

Kliinilistes uuringutes on ensalutamidiga ravitud patsientidel teatatud teise primaarse pahaloolumulise kasvaja juhtudest. 3. faasi kliinilistes uuringutes olid ensalutamidiga ravitud patsientide kõige sagedamini teatatud ja platseebost suuremad nähud põievähk (0,3%), jämesoole adenokartsinoom (0,2%), üleminekurakk-kartsinoom (0,2%) ja pahaloolumuline melanoom (0,2%).

Patsientidele tuleb soovitada pöörduda viivitamatult arsti poole, kui nad avastavad ensalutamidiga ravi ajal seedetrakti veritsuse märke, makroskoopilise hematuuria või muid sümptomeid, nagu düsuuria või urineerimisraskused.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Ensalutamiid on tugev ensüümide indutseerija ja võib põhjustada paljude levinud ravimite toime vähenemist (vt näiteid lõigus 4.5). Seetõttu on ensalutamidi ravi alustamisel vajalik ülevaade teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest. Üldiselt tuleb vältida samaaegset ensalutamidi kasutamist koos ravimitega, mis on paljude metabolismis osalevate ensüümide või transporterite suhtes tundlikud substraadid (vt lõik 4.5), kui nende ravitoime on patsiendi jaoks väga oluline ning kui annust ei saa kas tõhususe jälgimise või plasmakontsentratsioonide tõttu kergesti kohandada.

Vältida tuleb kooskasutamist varfariini ja kumariinisarnaste antikoagulantidega. Kui ensalutamidi manustatakse koos antikoagulandiga, mis metaboliseerub CYP2C9 vahendusel (nt varfariin või atsenokumarool), tuleb läbi viia täiendav rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) jälgimine (vt lõik 4.5).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientide puhul on vajalik ettevaatus, sest selles patsiendirühmas ei ole ensalutamiidi uuritud.

Raske maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel on täheldatud ensalutamiidi poolväärtusaja suurenemist, mis võib olla seotud ravimi suurenenud jaotumisega kudedes. Selle nähtuse kliiniline olulisus ei ole teada. Siiski on püsikontsentratsiooni saavutamise, maksimaalse farmakoloogilise toime kui ka ensüüminduktsiooni tekke ja kahanemise aeg (vt lõik 4.5) pikenenud.

Hiljutine kardiovaskulaarne haigus

III faasi uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli hiljuti olnud müokardi infarkt (viimase 6 kuu jooksul) või ebastabiilne stenokardia (viimase 3 kuu jooksul), südamerike New Yorgi Südameliidu klass (NYHA) III või IV, v.a juhul kui vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) $\geq 45\%$, bradükardia või ravi mittesaanud hüpertensioon. Ensulutamiidi sellistele patsientidele välja kirjutades tuleb seda arvesse võtta.

Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli

Patsientidel, kellel on esinenud või esinevad QT-intervalli pikenemise riskifaktorid ning patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis võivad pikendada QT-intervalli (vt lõik 4.5) tuleb arstidel hinnata kasu/riski suhet, sealhulgas võimalikku *torsade de pointes*'i esinemist enne ensalutamiid-ravi alustamist.

Kasutamine koos keemiaraviga

Ensulutamiidi ja tsütotoksilise keemiaravi samaaegse kasutamise ohutus ja tõhusus ei ole tõestatud. Ensulutamiidi koosmanustamisel puudub kliiniliselt oluline toime intravenoosselt manustatava dotsetakseeli farmakokineetikale (vt lõik 4.5); sellegipoolest ei saa välistada dotsetakseeli indutseeritud neutropeenias esinemissageduse suurenemist.

Rasked nahaga seotud kõrvaltoimed

Ensulutamiidi kasutamisel on teatatud rasketest nahaga seotud kõrvaltoimetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, mis võib olla eluohtlik ning lõppeda surmaga.

Ravimi määramisel tuleb patsiente teavitada nähtudest ja sümptomitest ja neid tuleb hoolikalt jälgida nahareaktsioonide suhtes.

Kui tekivad sellele reaktsioonile viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ensalutamiidi kasutamine viivitamatult lõpetada ja kaaluda sobiva alternatiivse ravi kasutamist.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ensulutamiidi kasutamisel on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, mis avalduvad selliste sümptomitena nagu (kuid mitte ainult) lööve või näo, keele, huulte või neelu turse (vt lõik 4.8).

Ensulutamiidi monoterapiiana kõrge riskiga BCR nmHSPC patsientidel

EMBARK uuringu tulemused viitavad sellele, et ensalutamiidi monoterapiiana ja kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga ei ole samaväärsed ravivõimalused kõrge riskiga BCR nmHSPC patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Ensulutamiid kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga peetakse eelistatud ravivõimaluseks, välja arvatud juhtudel, kui androgeenide deprivatsioonravi lisamine võib põhjustada vastuvõetamatut toksilisust või riski.

Ravimi ravimvormiga seotud düsfaagia

Patsientidel on esinenud raskusi ensalutamiidi neelamisega, sealhulgas lämbumist. Neelamisraskuste ja lämbumise juhtumeid esines põhiliselt kapsli ravimvormiga ning need võivad esineda ravimi suurema suurusega. Patsientidel tuleb soovitada neelata tabletid tervelt alla koos piisava koguse veega.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võimalik mõju ensalutamiidi toimele

CYP2C8 inhibiitorid

CYP2C8 mängib tähtsat rolli ensalutamiidi eliminatsioonis ja selle aktiivse metaboliidi tekkes. Tugeva CYP2C8 inhibiitori gemfibrosiili suukaudse manustamise järel (600 mg kaks korda ööpäevas) täiskasvanud tervetele meestele tõusis ensalutamiidi AUC 326%, C_{max} aga alanes 18%. Sidumata ensalutamiidi ja sidumata aktiivse metaboliidi summas tõusis AUC 77% ja C_{max} vähenes 19%. Tugevaid CYP2C8 inhibiitoreid (nt gemfibrosiil) tuleb ensalutamiidravi ajal vältida või kasutada ettevaatlikult. Kui patsiendile tuleb samaaegselt manustada tugevat CYP2C8 inhibiitorit, tuleb ensalutamiidi annust vähendada 80 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

CYP3A4 inhibiitorid

CYP3A4 mängib ensalutamiidi metabolismis vähetähtsat rolli. Tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooli suukaudse manustamise järel (200 mg kaks korda ööpäevas) täiskasvanud tervetele meestele tõusis ensalutamiidi AUC 41%, C_{max} aga jäi samaks. Sidumata ensalutamiidi ja sidumata aktiivse metaboliidi summas tõusis AUC 27% ja C_{max} jäi taas samaks. Ensulutamiidi samaaegsel manustamisel CYP3A4 inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine vajalik.

CYP2C8 ja CYP3A4 indutseerijad

Mõõduka CYP2C8 ja tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (600 mg üks kord ööpäevas) suukaudse manustamise järel tervetele meestele vähenes ensalutamiidi ja aktiivse metaboliidi AUC 37%, samas kui C_{max} jäi muutumatuks. Annuse kohandamine ei ole vajalik, kui ensalutamiidi manustatakse koos CYP2C8 või CYP3A4 indutseerijatega.

Ensulutamiidi potentsiaalne mõju teiste ravimite toimele

Ensüümide induksioon

Ensulutamiid on tugev ensüümide indutseerija ning suurendab paljude ensüümide ja transporterite sünteesi; seetõttu on võimalik selle koostoime nende ensüümide või transporterite substraatideks olevate paljude levinud ravimitega. Plasmakontsentratsioonide vähenemine võib olla märkimisväärne ning põhjustada kliinilise toime kadumist või vähenemist. Esineb ka aktiivsete metaboliitide kontsentratsiooni suurenemise risk. Ensüümid, mis võivad olla indutseeritud, on muuhulgas CYP3A maksas ja sooles, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ja uridiin-5'-disfosfo-glukuronosüültransferaas (UGT-d – glukuronidi konjugeerivad ensüümid). Indutseerida võidakse ka mõningaid transportereid, nt multiresistentsusega seostatavat valku 2 (MRP2) ja orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1).

In vivo uuringud on näidanud, et ensalutamiid on tugev CYP3A4 indutseerija ning CYP2C9 ja CYP2C19 mõõdukas indutseerija. Ensulutamiidi koosmanustamine (160 mg kord ööpäevas) sensitiivsete CYP substraatide ühekordsete suukaudsete annustega eesnäärmevähiga patsientidele andis tulemuseks 86% vähenemise midasolaami (CYP3A4 substraat) AUC-s, 56% vähenemise S-varfariini (CYP2C9 substraat) AUC-s ning 70% vähenemise omeprasooli (CYP2C19 substraat) AUC-s. Indutseerida võidakse ka UGT1A1. Metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus puudus ensalutamiidil (160 mg üks kord ööpäevas) kliiniliselt oluline toime intravenoosselt manustatud dotsetakseeli (75 mg/m^2 infusioonina iga 3 nädala järel) farmakokineetikale. Dotsetakseeli AUC vähenes 12% [geomeetriliste keskmiste suhe (GMR) = 0,882 (90% usaldusvahemik: 0,767; 1,02)], samas kui C_{max} vähenes 4% [GMR = 0,963 (90% usaldusvahemik: 0,834; 1,11)].

Eeldatavasti tekivad koostoimed teatud ravimitega, mis elimineeritakse metaboolset või aktiivse transpordi teel. Kui nende ravitoime on patsiendi jaoks väga oluline ning annust ei saa kas tõhususe jälgimise või plasmakontsentratsioonide tõttu kergesti kohandada, siis tuleb neid ravimeid vältida või kasutada ettevaatusega. Parasetamooli manustamise järel tekkiv maksakahjustuse risk on oletatavasti suurem patsientidel, keda samaaegselt ravitakse ensüüme indutseerivate ravimitega.

Ravimirühmad, mida see võib mõjutada, on teiste hulgas:

- valuvaigistid (nt fentanüül, tramadool)
- antibiootikumid (nt klaritromütsiin, doksütsükliin)
- vähivastased ained (nt kabasitakseel)
- antiepileptikumid (nt karbamasepiin, klonasepaam, fenütoiin, primidoon, valproehape)
- antipsühhootikumid (nt haloperidool)
- antitrombootikumid (nt atsenokumarool, varfariin, klopidoogreel)
- beetablokaatorid (bisoprolool, propranolool)
- kaltsiumikanali blokaatorid (nt diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, verapamiil)
- südameglükosiidid (nt digoksiin)
- kortikosteroidid (nt deksametasoon, prednisoloon)
- HIV-viirusevastased ained (nt indinaviir, ritonaviir)
- hüpnootikumid (diasepaam, midasolaam, zolpideem)
- immunosuppressandid (nt takroliimus)
- prootonpumba inhibiitorid (nt omeprasool)
- CYP3A4 poolt metaboliseeritavad statiinid (nt atorvastatiin, simvastatiin)
- kilpnäärmehormoonid (nt levotüroksiin)

Ensulutamiidi täielik indutseeriv potentsiaal ei pruugi avalduda enne kui ligikaudu 1 kuu pärast ravi algust, kui saavutatakse ensulutamiidi stabiilne plasmakontsentratsioon, ehkki mõned indutseerivad toimed võivad avalduda ka varem. Patsiente, kes võtavad CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 või UGT1A1 substraadiks olevaid ravimeid, tuleb hinnata farmakoloogilise toime võimaliku kao (aktiivsete metaboliitide tekke korral ka suurenemise) osas esimese kuu jooksul alates ensulutamiidravi algusest ning vajadusel tuleb kaaluda annuse kohandamist. Ensulutamiidi pikka poolväärtusaega (5,8 päeva, vt lõik 5.2) arvestades võib toime ensüümidele kesta kuu aega või kauemgi pärast ensulutamiidi võtmise lõpetamist. Ensulutamiidravi lõpetamisel võib osutuda vajalikuks samaaegselt võetava ravimi annuse järkjärguline vähendamine.

CYP1A2 ja CYP2C8 substraadid

Ensulutamiid (160 mg üks kord ööpäevas) ei põhjustanud kliiniliselt olulist toimet kofeiini (CYP1A2 substraat) ega pioglitasooni (CYP2C8 substraat) AUC ega $C_{\max}$ näitajates. Pioglitasooni AUC tõusis 20%, $C_{\max}$ vähenes 18%. Kofeiini AUC ja $C_{\max}$ vähenesid vastavalt 11% ja 4%. CYP1A2 või CYP2C8 substraadi samaaegsel manustamisel ensulutamiidiga ei ole vajalik annuse kohandamine.

P-gp substraadid

In vitro andmed näitavad, et ensulutamiid võib olla väljavoolutransporteri P-gp inhibiitor. Eesnäärmevähiga patsientide uuringus, kellele manustati enne ensulutamiidi tasakaalukontsentratsioonil ja sellega samaaegselt (samaaegne manustamine järgnes 160 mg ensulutamiidi manustamisele üks kord ööpäevas vähemalt 55 päeva jooksul) valitud P-gp substraadi digoksiini ühekordne suukaudne annus, täheldati ensulutamiidil kerget inhibeerivat toimet P-gp-le. Digoksiini plasmakontsentratsiooni mõõdeti valideeritud vedelikkromatograafia-tandem-massispektromeetria testi abil. Digoksiini AUC ja $C_{\max}$ suurenesid vastavalt 33% ja 17%. Kitsa ravivahemikuga ravimeid, mis on P-gp substraadid (nt kolhitsiin, dabigatraanetektsilaat, digoksiin), tuleb kasutada ettevaatlikult, kui neid manustatakse ensulutamiidiga koos, ja nende optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks võib olla vajalik annuse kohandamine.

Toime laboratoorsetele analüüsidele

Ensalutamiidiga ravitud patsientidel on tuvastatud kemoluminestsents-mikroosakeste immunoanalüüsi (CMIA) abil valepositiivset kõrgenenud digoksiini plasmakontsentratsiooni tulemusi, olenemata sellest, kas neid raviti digoksiiniga. Seetõttu tuleb CMIA abil saadud digoksiini plasmakontsentratsiooni tulemusi tõlgendada ettevaatusega ja enne digoksiini annustega seotud meetmete võtmist kinnitada need mõne muu analüüsiga.

BCRP substraadid

Tasakaalukontsentratsioonil ei põhjustanud ensalutamiid valitud rinnavähiresistentse valgu (BCRP) substraadi rosuvastatiini kontsentratsioonis kliiniliselt olulist muutust eesnäärmevähiga patsientidel, kellele manustati enne ensalutamiidi ja sellega samaaegselt (samaaegne manustamine järgnes 160 mg ensalutamiidi manustamisele üks kord ööpäevas vähemalt 55 päeva jooksul) valitud BCRP substraadi rosuvastatiini ühekordne suukaudne annus. Rosuvastatiini AUC vähenes 14% ja C_{max} suurenes 6%. BCRP substraadi manustamisel koos ensalutamiidiga ei ole annuse kohandamine vajalik.

MRP2, OAT3 ja OCT1 substraadid

In vitro andmete põhjal ei saa välistada MRP2 (sooles), samuti orgaanilise anioonide transporter 3 (OAT3) ja orgaanilise kationide transporter 1 (OCT1) (süsteemset) inhibeerimist. Teoreetiliselt on võimalik ka nende transporterite induksioon ning koondtoime on hetkel teadmata.

Ravimid, mis pikendavad QT-intervalli

Kuna androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli, siis tuleb ensalutamiidi samaaegset kasutamist koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või ravimitega, mis võivad põhjustada *torsade de pointes*'t, näiteks nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jne, hoolikalt kaaluda (vt lõik 4.4).

Toidu mõju ensalutamiidi toimele

Toidul ei ole kliiniliselt olulist mõju ensalutamiidi toimele. Kliinilistes katsetes manustati ensalutamiidi toiduga arvestamata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Puuduvad andmed ensalutamiidi kasutamisest rasedatel ning see ravim ei ole mõeldud kasutamiseks rasestumisvõimelistel naistel. See ravim võib kahjustada sündimata last või põhjustada raseduse katkemist rasedatel naistel (vt lõigud 4.3, 5.3 ja 6.6).

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Pole teada, kas ensalutamiid või selle metaboliidid esinevad seemnevedelikus. Kui patsient on seksuaalsuhtes raseda naisega, tuleb ensalutamiidravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast selle lõppu kasutada kondoomi. Kui patsient astub seksuaalsuhtesse fertiilses eas naisega, tuleb ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast selle lõppu kasutada kondoomi ja veel mõnd rasestumisvastast vahendit. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Rasedus

Ensalutamiid ei ole mõeldud kasutamiseks naistel. Ensallutamiid on vastunäidustatud naistele, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõigud 4.3, 5.3 ja 6.6).

Imetamine

Ensalutamiid ei ole mõeldud kasutamiseks naistel. Ei ole teada, kas ensalutamiid eritub inimese rinnapiima. Ensallutamiid ja/või selle metaboliidid erituvad roti piima (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud ensalutamiidi toimet isaste rottide ja koerte reproduktiivsüsteemile (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ensalutamiid võib mõjutada mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna on teatatud psühhiaatrilistest ja neuroloogilistest juhtudest, sh krampihoogudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada psühhiaatriliste või neuroloogiliste nähtude tekkevõimalusest autojuhtimise ja masinatega töötamise ajal. Uuringuid ensalutamiidi toime hindamise kohta auto juhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole tehtud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on astenia/väsimus, kuumahood, hüpertensioon, luumurrud ja kukkumine. Teised olulised kõrvaltoimed on südame isheemiatõbi ja krampihood.

Krampihooge esines 0,6% ensalutamiidiga ravi saanud patsientidest, 0,1% platseebot saanud patsientidest ja 0,3% bikalutamiidiga ravi saanud patsientidest.

Ensalutamiidiga ravitud patsientidel on harva kirjeldatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi juhtusid (vt lõik 4.4).

Ensalutamiidiga ravi ajal on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed tabeli kujul

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on allpool toodud esinemissageduse järgi. Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime ja sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt: leukopeenia, neutropeenia Teadmata*: trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Teadmata*: näo turse, keele turse, huulte turse, neelu turse
Ainevahetus- ja toitumishäired	Teadmata*: vähenenud söögiisu
Psühhiaatrilised häired	Sage: ärevus Aeg-ajalt: nägemishallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Sage: peavalu, mälu halvenemine, amneesia, tähelepanuhäire, düsgeusia, rahutute jalgade sündroom, kognitiivne häire Aeg-ajalt: krambihood [¥] Teadmata*: pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom
Südame häired	Sage: südame isheemiatõbi [†] Teadmata*: QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	Väga sage: kuumahood, hüpertensioon
Seedetrakti häired	Teadmata*: düsfaagia [∞] , iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt: maksaensüümide aktiivsuse tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: kuiv nahk, <i>pruritus</i> Teadmata*: multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage: luumurrud [‡] Teadmata*: müalgia, lihasspasmid, lihasnõrkus, seljavalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage: günekomastia, rinnanibu valu [#] , rindade tundlikkus [#]
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage: asteenia, väsimus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Väga sage: kukkumine

* Turuletulekujärgsed spontaansed teatised.

¥ Vastavalt kitsa standardiseeritud MedDRA päringu hinnangule „krambid“, sealhulgas krambid, *grand mal* krambid, kompleksed partsiaalsed krambihoid, partsiaalsed krambihoid ja *status epilepticus*. See hõlmab harvad juhud, kus krambihoid koos tüsistustega põhjustasid surma.

† Vastavalt kitsa standardiseeritud MedDRA päringu hinnangule „müokardi infarkt“ ja „muud isheemilised südamehaigused“, sealhulgas järgmised eelistatud terminid, mida tähistati vähemalt kahel patsiendil randomiseeritud platseebokontrolliga 3. faasi uuringus: stenokardia, koronaararteri haigus, müokardiinfarkt, äge müokardiinfarkt, äge koronaarsündroom, ebastabiilne stenokardia, müokardi isheemia ja ateroskleroosne koronaararter.

‡ Hõlmab kõiki eelistatud termineid sõnaga "luumurd" luudes.

Ensulutamiidi kõrvaltoimed monoteerapiana.

∞ On teatatud düsfaagiat, sealhulgas lämbumist. Mõlemat esines põhiliselt kapsli ravimvormi kasutamisel ja need võivad olla seotud ravimi suurema suurusega (vt lõik 4.4).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Krambihoid

Kontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud 5110-st patsiendist, keda raviti 160 mg ensulutamiidi ööpäevase annusega, esines krambihoo 31 patsiendil (0,6%); platseebot saavatest patsientidest esines krambihoo neljal patsiendil (0,1%) ja bikalutamiidi saavatest patsientidest ühel patsiendil (0,3%). Annus näib olevat krambiriski puhul oluline näitaja, nagu näitavad prekliinilised andmed ja

annuse suurendamise uuringu andmed. Patsiendid, kellel olid anamneesis krampihood või krambivalmidus, jäeti mõlemast kontrolliga kliinilisest uuringust välja.

9785-CL-0403 (UPWARD) üheharulises uuringus, milles hinnati krampihoogude esinemist patsientidel, kellel olid soodustavad tegurid krampihoogude tekkeks (1,6% olid varasemalt esinenud krampihood), esinesid krampihood kaheksal patsiendil 366-st (2,2%) ensalutamiidiga ravitud patsientidest. Ravi kestuse mediaan oli 9,3 kuud.

Mehhanism, mille abil ensalutamiid krambiläve alandada võib, ei ole teada, aga see võib olla seotud *in vitro* uuringutest saadud andmetega, mis näitavad, et ensalutamiid ja selle aktiivne metaboliit seonduvad gammaaminovõihappe (GABA) poolt vahendatud kloriidikanaliga ja võivad selle tegevust inhibeerida.

Südame isheemiatõbi

Randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes esines südame isheemiatõbi 3,5% ensalutamiidiga ja ADT-ga ravitud patsientidest võrreldes 2% platseebo ja ADT-ga ravitud patsientidega. 14 (0,4%) ensalutamiidi ja ADT-ga ravitud patsiendil ja 3 (0,1%) platseebot ja ADT-d saanud patsiendil esines südame isheemiatõbi, mis tõi kaasa surma.

EMBARC-i uuringus esines südame isheemiatõbi 5,4%-l patsientidest, keda raviti ensalutamiidi ja leuproliidiga, ja 9%-l patsientidest, keda raviti ensalutamiidiga monoterapiiana. Mitte ühelgi patsientidest, keda raviti ensalutamiidi ja leuproliidiga, ja ühel patsiendil (0,3%), keda raviti ensalutamiidiga monoterapiiana, oli südame isheemiatõbi, mis põhjustas surma.

Günekomastia

EMBARC-i uuringus täheldati günekomastiat (kõik raskusastmed) 29 patsiendil 353-st (8,2%), keda raviti ensalutamiidi ja leuproliidiga, ja 159 patsiendil 354-st (44,9%), keda raviti ensalutamiidiga monoterapiiana. 3. või kõrgema raskusastmega günekomastiat ei täheldatud patsientidel, keda raviti ensalutamiidi ja leuproliidiga, ja seda täheldati 3 patsiendil (0,8%), keda raviti ensalutamiidiga monoterapiiana.

Rinnanibu valu

EMBARC-i uuringus täheldati rinnanibu valu (kõik raskusastmed) 11 patsiendil 353-st (3,1%), keda raviti ensalutamiidi ja leuproliidiga, ja 54 patsiendil 354-st (15,3%), keda raviti ensalutamiidiga monoterapiiana. 3. või kõrgema raskusastmega rinnanibu valu ei täheldatud patsientidel, keda raviti ensalutamiidi ja leuproliidiga või ensalutamiidiga monoterapiiana.

Rindade tundlikkus

EMBARC-i uuringus täheldati rindade tundlikkust (kõik raskusastmed) 5 patsiendil 353-st (1,4%), keda raviti ensalutamiidi ja leuproliidiga, ja 51 patsiendil 354-st (14,4%), keda raviti ensalutamiidiga monoterapiiana. 3. või kõrgema raskusastmega rindade tundlikkust ei täheldatud patsientidel, keda raviti ensalutamiidi ja leuproliidiga või ensalutamiidiga monoterapiiana.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ensalutamiidi jaoks puuduvad antidoodid. Üleannustamise korral tuleb ensalutamiidravi lõpetada ning rakendada üldiseid toetavaid meetmeid, arvestades 5,8-päevase poolväärtusajaga. Üleannustamise järgselt võib patsientidel olla suurem risk krampihoogude tekkeks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hormoonide antagonistid ja sarnased ained, antiandrogeenid, ATC-kood: L02BB04.

Toimemehhanism

Eesnäärmevähk on teadaolevalt androgeentundlik ning reageerib androgeenireseptorite signaalide inhibeerimisele. Hoolimata madalast või isegi tuvastamatust seerumi androgeenisaldusest jätkab androgeenireseptori signaal haiguse progresseerimist. Kasvajakude kasvu stimuleerimine androgeenireseptori kaudu nõuab tuumalokalisatsiooni ja DNA sidumist. Ensalutamiid on androgeenireseptori signaalide tugev inhibiitor, mis blokeerib mitu etappi androgeenireseptori signaalteest. Ensalutamiid inhibeerib konkureerivalt androgeenide seondumise androgeenireseptoritega ja sellest tulenevalt inhibeerib aktiveeritud retseptorite tuumatranslokatsiooni ning inhibeerib aktiveeritud androgeenireseptori liitumist DNA-ga isegi androgeenireseptorite üleekspressiooni ning antiandrogeenidele resistentsete eesnäärmevähhi rakkude korral. Ravi ensalutamiidiga vähendab eesnäärmevähhi rakkude kasvu ja võib indutseerida vähirakkude surma ja kasvaja regressiooni. Prekliinilistes uuringutes näitas ensalutamiid vähest androgeenireseptorite agonistide tegevust.

Farmakodünaamilised toimed

III faasi kliinilistes uuringutes (AFFIRM) patsientidega, kellel varasem dotsetakseeliga kemoteraapia tulemusi ei andnud, vähenes 54%-l ensalutamiidiga ravitud patsientidel eesnäärmevähhi spetsiifilise antigeeni (PSA) tase algtasemega võrreldes vähemalt 50%; platseebot saanud patsientidest esines see vaid 1,5%-l.

Teises III faasi kliinilises uuringus (PREVAIL) varem kemoteraapiat mittesaanud patsientidel esines ensalutamiidi saavatel patsientidel oluliselt kõrgem PSA ravivastuse määr (määratletud kui $\geq 50\%$ langus võrreldes algnäitajatega), võrreldes platseebot saavate patsientidega 78,0% *versus* 3,5% (erinevus = 74,5%, $p < 0,0001$).

II faasi kliinilises uuringus (TERRAIN) varem kemoteraapiat mittesaanud patsientidel esines ensalutamiidi saavatel patsientidel oluliselt kõrgem PSA ravivastuse määr (määratletud kui $\geq 50\%$ langus võrreldes algnäitajatega), võrreldes bikalutamiidi saavate patsientidega 82,1% *versus* 20,9% (erinevus = 61,2%, $p < 0,0001$).

Üheharulises uuringus (9785-CL-0410) oli eelnevalt vähemalt 24 nädalat abiraterooniga (pluss prednisooniga) ravitud patsientidel 22,4%-l $\geq 50\%$ PSA tasemete langus algnäitajatest. Vastavalt eelnevale keemiaravile oli patsientide tulemuse osakaal $\geq 50\%$ langus PSA tasemetes 22,1% ja 23,2% vastavalt eelnevalt keemiaravi mittesaanud ja saanud patsientide rühmas.

Mittemetastaatilise ja metastaatilise CRPC kliinilises uuringus MDV3100-09 (STRIVE) ilmnes ensalutamiidi saanud patsientidel oluliselt kõrgem üldine kinnitatud PSA ravivastuse määr (mida määratleti kui $\geq 50\%$ vähenemist võrreldes algväärtusega) kui bikalutamiidi saanud patsientidel, 81,3% *versus* 31,3% (erinevus = 50,0%, $p < 0,0001$).

Mittemetastaatilise CRPC kliinilises uuringus MDV3100-14 (PROSPER) ilmnes ensalutamiidi saanud patsientidel oluliselt kõrgem kinnitatud PSA ravivastuse määr (mida määratleti kui $\geq 50\%$ vähenemist võrreldes algväärtusega) kui platseebot saanud patsientidel, 76,3% *versus* 2,4% (erinevus = 73,9%, $p < 0,0001$).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ensalutamiidi efektiivsus tõestati kolmes randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskeselises III faasi kliinilises uuringus [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03

(PREVAIL)], kus osalesid progressiivse eesnäärmevähiga patsiendid, kellel oli haiguse progresseerumine androgeen-deprivatsioonraviga [LHRH analoog või pärast bilateraalset orhidektoomiat]. Uuringusse PREVAIL kaasati metastaatilise CRPC-ga varem kemoterapiat mittesaanud patsiendid, samas kui uuringusse AFFIRM kaasati metastaatilise CRPC-ga patsiendid, kes olid varem dotsetakseeli saanud, ning uuringusse PROSPER kaasati mittemetastaatilise CRPC-ga patsiendid.

Ravimi efektiivsus mHSPC-ga patsientidel leidis tõestust ühes randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Teises randomiseeritud, platseebokontrolliga mitmekeskuselises 3. faasi kliinilises uuringus [MDV3100-13 (EMBARC)] määrati kindlaks efektiivsus kõrge riskiga BCR nmHSPC-ga patsientidel. Kõik patsiendid said ravi LHRH analoogiga või neile tehti kahepoolne orhidektoomia, kui ei ole teisiti märgitud.

Aktiivse ravi rühmades manustati ensalutamiidi suukaudselt annuses 160 mg ööpäevas. Viies kliinilises uuringus (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM ja PREVAIL) anti kontrollrühma patsientidele platseebot ning patsientidelt ei nõutud prednisooni võtmist.

Ainuüksi PSA sisalduse muutus seerumis ei anna veel põhjust eeldada kliinilist kasu. Seetõttu soovitati viies uuringus osalenud patsientidel jätkata uuringuravimi kasutamist kuni ravi peatamise või katkestamise kriteeriumitele vastamiseni (üksikasjad mõlema uuringu kohta allpool).

MDV3100-13 (EMBARC) uuring (kõrge riskiga BCR mittemetastaatilise HSPC-ga patsiendid)

EMBARC-i uuringus osales 1068 kõrge riskiga BCR nmHSPC patsienti, kes randomiseeriti 1 : 1 : 1, saama ravi ensalutamiidiga suu kaudu annuses 160 mg üks kord ööpäevas samaaegselt ADT-ga (N = 355), ensalutamiidiga suu kaudu annuses 160 mg üks kord ööpäevas avatud monoterapiana (N = 355) või platseebot suu kaudu üks kord ööpäevas samaaegselt ADT-ga (N = 358) (ADT määratletud kui leuproliid). Kõigil patsientidel oli eelnevalt otsustavat ravi radikaalse prostatektoomia või kiiritusravi (sh brachhüteraapia) või mõlemaga paranemise eesmärgil. Patsientidel pidi olema sõltumatu tsentraliseeritud pimemeetodil ülevaatamise (BICR) teel kinnitatud mittemetastaatiline haigus ja kõrge riskiga biokeemiline retsidiveerumine (määratletud PSA kahekordistumise ajana ≤ 9 kuud). Patsientidel pidid olema samuti PSA väärtused ≥ 1 ng/ml, kui neil oli eelnev radikaalne prostatektoomia (kiiritusraviga või ilma) eesnäärmevähi esmase ravina, või PSA väärtused vähemalt 2 ng/ml üle madalaima väärtuse, kui nad said eelnevalt ainult kiiritusravi. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli eelnevalt teostatud prostatektoomia ja kes olid uuringuarsti hinnangul sobivad kiiritusravi kandidaadid.

Patsiendid stratifitseeriti PSA skriinimise (≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml), PSA kahekordistumise aja (≤ 3 kuud *versus* > 3 kuud kuni ≤ 9 kuud) ja eelneva hormoonravi (eelnev hormoonravi vs. puudub eelnev hormoonravi) alusel. Patsientidel, kelle PSA väärtused olid mittemääratavad ($< 0,2$ ng/ml) 36. nädalal, peatati ravi 37. nädalal ja seejärel taas alustati, kui PSA väärtused suurenesid $\geq 2,0$ ng/ml-ni eelneva prostatektoomiaga patsientidel või $\geq 5,0$ ng/ml-ni eelneva prostatektoomiata patsientidel. Patsientidel, kelle PSA väärtused olid määratavad 36. nädalal ($\geq 0,2$ ng/ml), jätkus ravi peatamiseta kuni ravi püsiva lõpetamise kriteeriumide täitmiseni. Ravi lõpetati püsivalt, kui tsentraliseeritud ülevaatamise teel kinnitati radiograafilise progressiooni arenemine pärast esialgset lokaalset leidu.

Demograafilised ja ravieelsed tunnused olid kolme ravigrupi vahel hästi tasakaalus. Üldine mediaanne vanus randomiseerimisel oli 69 aastat (vahemik: 49,0...93,0). Enamik patsiente kogupopulatsioonis olid europiidsed (83,2%), 7,3% asiaadid ja 4,4% negroidsed. Mediaanne PSA kahekordistumise aeg oli 4,9 kuud. Seitsekümmend neli protsenti patsientidest oli eelnevalt otsustav ravi radikaalse prostatektoomiaga, 75% patsientidest said eelnevalt kiiritusravi (sh brachhüteraapia) ja 49% patsientidest olid eelnevalt teostatud mõlemad ravid. Kolmekümne kahel protsendil patsientidest oli Gleasoni näit ≥ 8 . Ida onkoloogiaalase koostöörühma (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG PS) süsteemi skoor oli 0 92%-l patsientidest ja 1 8%-l patsientidest uuringusse kaasamisel.

Metastaasivaba elulemus (*metastasis-free survival*, MFS) patsientidel, kes said randomiseeritult ensalutamiidi ja ADT-d, võrreldes patsientidega, kes said randomiseeritult platseebo ja ADT-d, oli esmane tulemusnäitaja. Metastaasivaba elulemus määratleti ajana randomisatsioonist radiograafilise progressioonini või surmana uuringus olenevalt sellest, milline sündmus toimus esimesena.

Kordsustestitud teised tulemusnäitajad, mida hinnati, olid aeg PSA progressioonini, aeg antineoplastilise ravi esimese kasutuseni ja üldine elulemus. Teine kordsustestitud teisene tulemusnäitaja oli MFS patsientidel, kes randomiseeriti saama ensalutamiidi monoterapiiana, võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti saama platseebo ja ADT-d.

Ensalutamiidi ja ADT puhul ja monoterapiiana ilmnes MFS-i statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseebo ja ADT-ga. Põhilised efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 2.

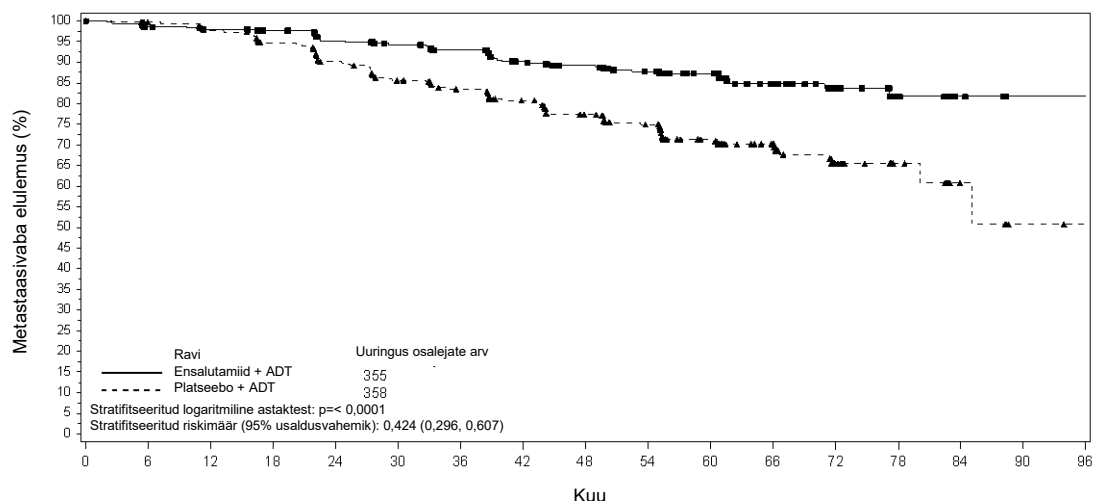
Tabel 2. Efektiivsustulemuste kokkuvõte patsientidel, keda raviti kas ensalutamiidi ja ADT-ga või ensalutamiidiga monoterapiiana EMBARK-i uuringus (ravikavatsuslik analüüs).

	Ensalutamiid ja ADT (N = 355)	Platseebo ja ADT (N = 358)	Ensalutamiid monoterapiiana (N = 355)
Metastaasivaba elulemus¹			
Juhtumite arv (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediaan, kuud (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR, NR)
Riskitiheduste suhe võrreldes platseebo ja ADT-ga (95% CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
P-väärtus võrdluseks platseebo ja ADT-ga ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Aeg PSA progressioonini⁶			
Juhtumite arv (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediaan, kuud (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Riskitiheduste suhe võrreldes platseebo ja ADT-ga (95% CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
P-väärtus võrdluseks platseebo ja ADT-ga ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Aeg uue kasvaja ravist ravi alustamiseni			
Juhtumite arv (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediaan, kuud (95% CI) ³	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)
Riskitiheduste suhe võrreldes platseebo ja ADT-ga (95% CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
P-väärtus võrdluseks platseebo ja ADT-ga ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Üldine elulemus⁸			
Juhtumite arv (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediaan, kuud (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Riskitiheduste suhe võrreldes platseebo ja ADT-ga (95% CI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
P-väärtus võrdluseks platseebo ja ADT-ga ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

NR = saavutamata.

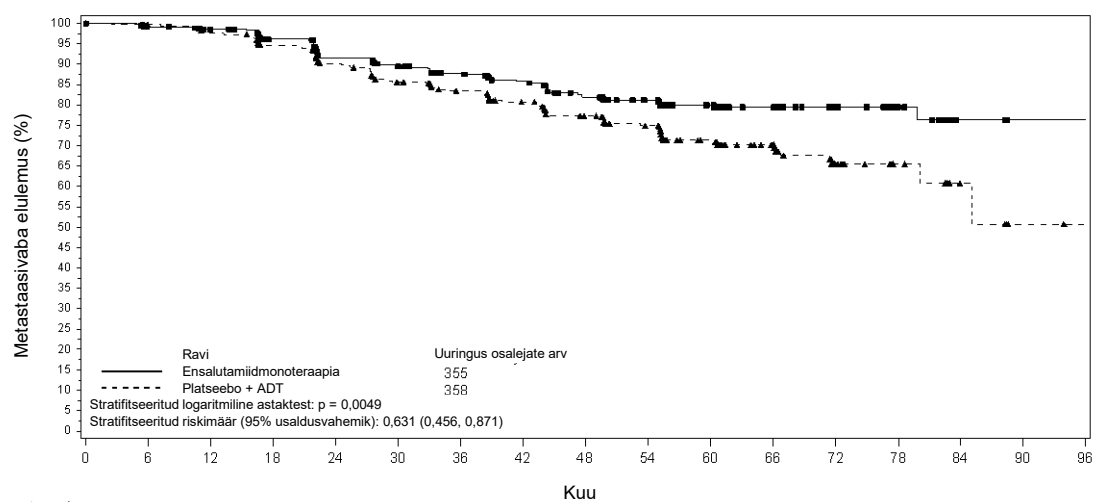
1. Mediaanne järelravi aeg 61 kuud.

2. Varaseima soodustava sündmuse alusel (radiograafiline progressioon või surm).
3. Kaplani-Meieri hinnangute alusel.
4. Riskitiheduste suhe põhineb Cox-i regressioonimudelil, mis on stratifitseeritud, PSA skriinimise, PSA kahekordistumise aja ja eelneva hormoonravi alusel.
5. Kahepoolne P-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil, PSA skriinimise, PSA kahekordistumise aja ja eelneva hormoonravi alusel.
6. Eesnäärmevähi kliiniliste uuringute tööühma 2 kriteeriumidele vastava PSA progressiooni alusel.
7. Eesnäärmevähi antineoplastilise ravi esimese algväärtusejärgse kasutuse alusel.
8. Varem kindlaksmääratud vaheanalüüsi andmete lõppkuupäevaga 31. jaanuar 2023 ja mediaaniga 65 kuu jälgimisaja alusel.
9. Tulemus ei vastanud varem kindlaksmääratud kahepoolsele olulisuse tasemele $p \leq 0,0001$.



Ensalutamiid + ADT:																	
Riskirühma patsiendid	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Platseebo + ADT:																	
Riskirühma patsiendid	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

Joonis 1. MFS-i Kaplani-Meieri kõverad ensalutamiidi ja ADT vs. platseebo ja ADT ravirühmas EMBARK-i uuringus (ravikavatsuslik analüüs).



Ensalutamiidmonoteraapia:																	
Riskirühma patsiendid	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0	0
Platseebo + ADT:																	
Riskirühma patsiendid	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

Joonis 2. MFS-i Kaplani-Meieri kõverad ensalutamiidi monoterapiiana vs. platseebo ja ADT ravirühmas EMBARK-i uuringus (ravikavatsuslik analüüs)

Pärast ADT manustamist ensalutamiidi ja ADT või platseebo ja ADT-na vähenes testosterooni sisaldus kiiresti kastratsiooni tasemeni ja jäi madalaks ravi katkestamiseni 37. nädalal. Pärast katkestust tõusis testosterooni sisaldus järk-järgult peaaegu algtaseme lähedale. Ravi uuesti alustamisel langes see uuesti kastratsiooni tasemeni. Ensulutamiidi monoterapiiana ravirühmas suurenes testosterooni sisaldus pärast ravi alustamist ja langes algtasemele ravi katkestamisel. See suurenes veel kord pärast ensalutamiidiga ravi uuesti alustamist.

Uuring 9785-CL-0335 (ARCHES) (metastaatilise HSPC-ga patsiendid)

Uuringusse ARCHES kaasatud 1150 mHSPC-ga patsienti randomiseeriti vahekorras 1:1 saama ensalutamiidi pluss ADT või platseebo pluss ADT raviskeemi (ADT määratleti kui LHRH analoogi või kahepoolset orhidektoomiat). Patsiendid said ensalutamiidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 574) või platseebot (N = 576).

Uuringusse sobisid metastaatilise eesnäärmevähiga patsiendid, kellel esinesid luumetastaasid luustiku uuringul (luude haaratus) või metastaatilised kolded KT või MRT uuringul (pehmete kudede haaratus). Uuringusse ei sobinud patsiendid, kelle haiguse levik piirdus vaagnapiirkonna regionaalsete lümfisõlmedega. Lubatud oli kuni 6 ravitsükli dotsetakseeliga, kui viimane ravi toimus 2 kuu jooksul enne 1. päeva ning dotsetakseeliga ravi ajal või pärast selle lõppu puudusid haiguse progresseerumise ilmingud. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid teadaolevad või kahtlustatavad ajumetastaasid või aktiivne leptomeningeaalne haigus või anamneesis krampihood või seisundid, mille puhul esineb eelsoodumus krampihoogude tekkeks.

Demograafilised ja ravieelsed tunnused olid kahe ravirühma vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan randomiseerimise ajal oli mõlemas ravirühmas 70 aastat. Enamik uuringupopulatsiooni kuuluvaid patsiente olid valge rassi esindajad (80,5%), 13,5% asiaadid ja 1,4% mustanahalised. Uuringuga liitumise ajal oli ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime (*Performance Status*, PS) skoor 78%-l patsientidest 0 ja 22%-l 1. Patsiendid stratifitseeriti haiguse väikese või suure mahu ja eelneva eesnäärmevähi dotsetakseelravi järgi. Kolmkümmend seitse protsenti patsientidest oli haiguse väikese mahuga ja 63% patsientidest olid suure haiguse mahuga. Kaheksakümmend kaks protsenti patsientidest ei olnud varem dotsetakseeliga ravi saanud, 2% said 1-5 tsükli ja 16% said eelnevalt 6 tsükli. Samaaegne ravi dotsetakseeliga ei olnud lubatud.

Sõltumatul tsentraalsel hindamisel põhinev radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS) oli esmane tulemusnäitaja, mida määratleti kui aega alates randomiseerimisest kuni radiograafilise haiguse progresseerumise esimese objektiivse tunnuse või surma (mis tahes põhjusel alates randomiseerimisest kuni 24 nädala möödumiseni uuringuravimi ärajätmisest) tekkeni, ükskõik kumb saabus esimesena.

Ensulutamiidi kasutamisel näidati rPFS juhtumi riski statistiliselt olulist 61% vähenemist võrreldes platseeboga [HR = 0,39 (95% CI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Ühesuguseid rPFS tulemusi täheldati suure- või väikesemahulise kasvajaga patsientidel ning eelnevalt dotsetakseeliga ravi saanud ja mittesaanud patsientidel. rPFS juhtumi tekkeni kulunud aja mediaani ensalutamiidi rühmas ei saavutatud ja platseeborühmas oli see 19,0 kuud (95% CI: 16,6; 22,2).

Tabel 3. Efektiivsustulemuste kokkuvõte ensalutamiidi või platseeboga ravitud patsientidel uuringus ARCHES (ravikavatsuslik analüüs)

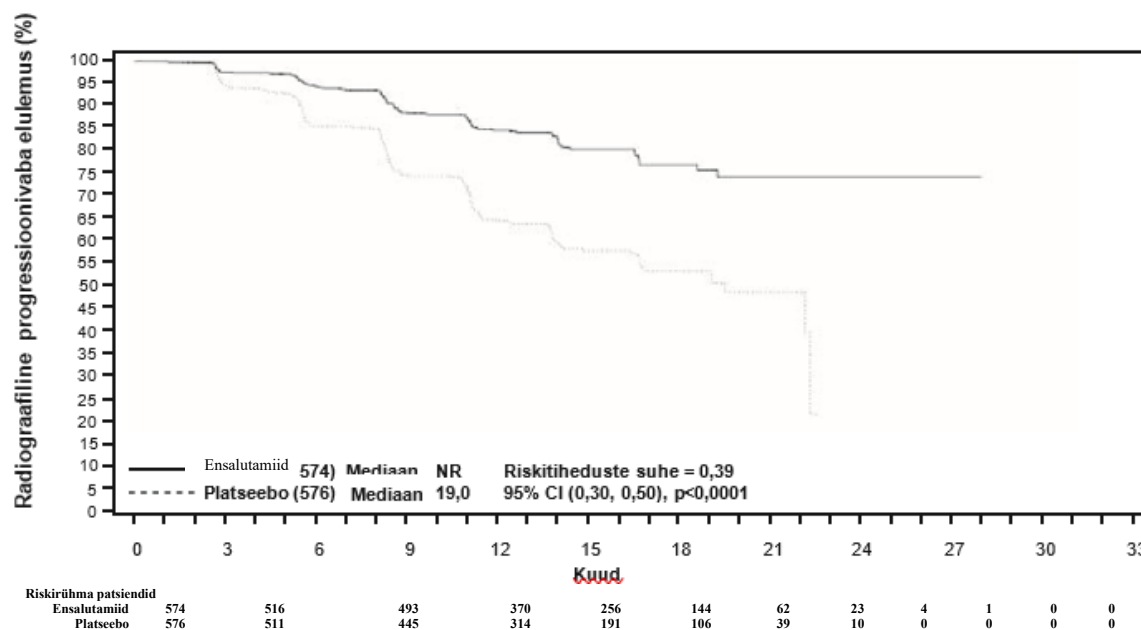
	Ensulutamiid pluss ADT (N=574)	Platseebo pluss ADT (N = 576)
--	-----------------------------------	----------------------------------

Radiograafiline progressioonivaba elulemus		
Juhtumite arv (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediaan, kuud (95% CI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
P-väärtus ²	p < 0,0001	

NR = saavutamata.

1. Arvutatud Brookmayeri ja Crowley meetodil.

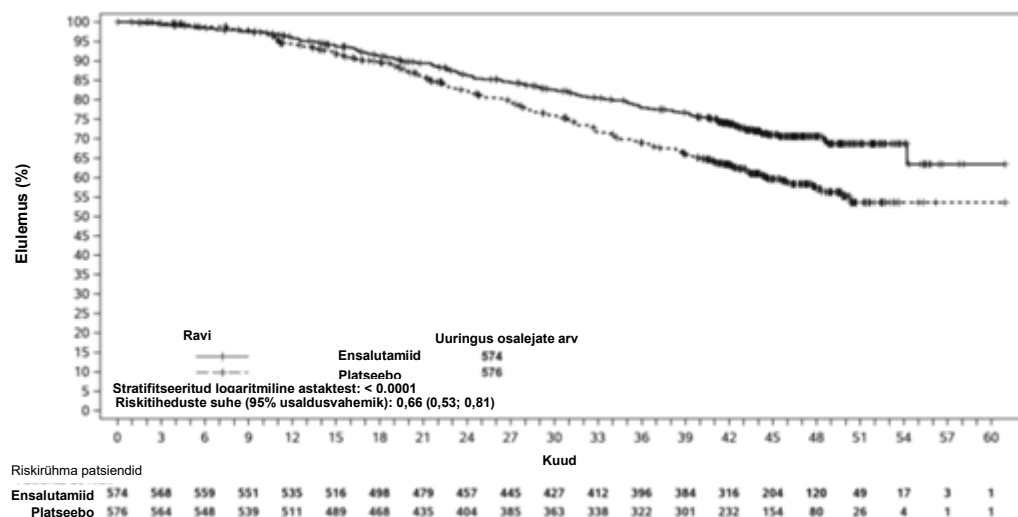
2. Stratifitseeritud kasvaja mahu (väike vs. suur) ja dotsetakseeli eelneva kasutuse (jah või ei) alusel.



Joonis 3. rPFS-i Kaplani-Meieri kõver uuringus ARCHES (ravikavatsuslik analüüs)

Uuringus hinnatud peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid muu hulgas aeg PSA progresseerumiseni, aeg uue kasvajakavastase ravi alustamiseni, PSA tuvastamatu määr (langus <0,2 µg/l) ja objektiivse ravivastuse määr (RECIST 1.1 sõltumatu ülevaate põhjal). Kõigi nende teiste tulemusnäitajate puhul näidati ensalutamiidiga ravitud patsientide statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga.

Veel üks uuringus hinnatud peamine teine efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Üldise elulemuse eelnevalt kindlaksmääratud lõppanalüüsis, mis tehti 356 surmajuhtumi täitumisel, tõestati suuremuse riski statistiliselt oluline 34% vähenemine rühmas, mis oli randomiseeritud saama ravi ensalutamiidiga, võrreldes platseeborühma randomiseeritud patsientidega [riskitiheduste suhe = 0,66, (95% usaldusvahemik: 0,53; 0,81), p < 0,0001]. Üldise elulemuse mediaanset aega kummaski rühmas ei saavutatud. Hinnanguline järelkontrolli mediaanne aeg oli kõigil patsientidel 44,6 kuud (vt joonis 4).



Joonis 4. rPFS-i Kaplani-Meieri kõver uuringus ARCHES (ravikavatsuslik analüüs)

Uuring MDV3100-14 (PROSPER) (mittemetastaatilise CRPC-ga patsiendid)

Uuringusse PROSPER kaasati 1401 asümptomaatilist kõrge riskiga mittemetastaatilise CRPC-ga patsienti, kes jätkasid androgeen-deprivatsioonravi (ADT; määratleti kui LHRH analoogi või eelnevat kahepoolset orhiektomiat). Patsientidel pidi PSA kahekordistumise aeg olema ≤ 10 kuud, $PSA \geq ng/ml$ ja pimendatud sõltumatu tsentraalse ülevaate (BICR) mittemetastaatilise haiguse kinnitus.

Kerge kuni mõõduka südamepuudulikkusega (NYHA I või II klass) patsiendid ja krambiläve langetavaid ravimeid võtvad patsiendid olid uuringusse kaasatud. Patsiendid, kellel oli anamneesis krambihood või, kelle seisund võis soodustada krambihooget või nad olid saanud eelnevalt teatud eesnäärmevähi ravi (s.o. kemoteraapia, ketokonasool, abirateroonatsetaat, aminoglutetimiid ja/või ensalutamiid) jäeti uuringust välja.

Patsiendid randomiseeriti 2:1 saama kas ensalutamiidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 933) või platseebot (N = 468). Patsiendid stratifitseeriti prostata spetsiifilise antigeeni (PSA) kahekordistumise aja (PSADT) (< 6 kuud või ≥ 6 kuud) ja luutihedust suurendavate ainete kasutamise (jah või ei) järgi.

Demograafilised ja ravieelsed tunnused olid kahe ravirühma vahel hästi tasakaalus. Mediaanvanus randomiseerimise ajal oli 74 aastat ensalutamiidi rühmas ja 73 aastat platseeborühmas. Enamik uuringus osalenud patsiente (ligikaudu 71%) olid valge rassi esindajad, 16% asiaadid ja 2% mustanahalised. Kaheksakümne ühel protsendil (81%) patsientidest oli ECOG-i tulemuslikkuse skoor 0 ja 19% patsientidest oli ECOG tulemuslikkuse staatus 1.

Metastaasivaba elulemus (MFS) oli esmane tulemusnäitaja, mida määratleti kui aega randomiseerimisest kuni radioloogilise progresseerumise või surmani 112 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist ilma radioloogilise progresseerumise tunnusteta, ükskõik kumb saabus varem. Põhilised teised uuringus hinnatud tulemusnäitajad olid aeg PSA progressioonini, aeg uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni (TTA), üldine elulemus (OS). Täiendavad teised tulemusnäitajad olid aeg tsütotoksilise kemoteraapia esmakordse kasutamiseni ja kemoteraapiavaba elulemus. Tulemused on toodud allpool (tabel 4).

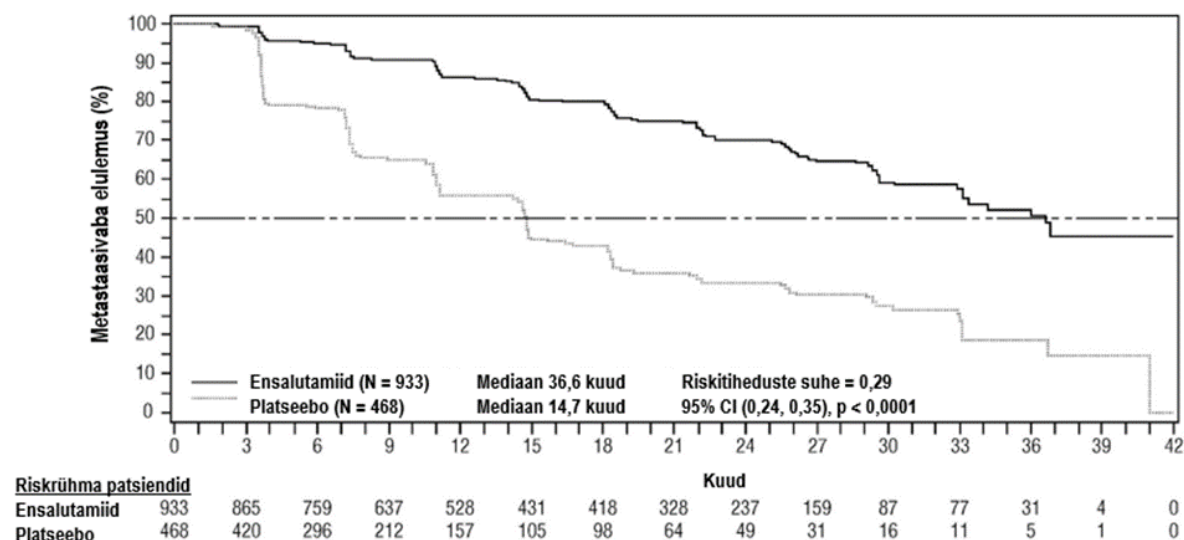
Ensalutamiidi puhul näidati radioloogilise progresseerumise või surma suhtelise riski statistiliselt olulist 71% vähenemist võrreldes platseeboga [HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. MFS-i mediaan oli 36,6 kuud (95% CI: 33,1; NR) ensalutamiidi rühmas ja 14,7 kuud (95% CI: 14,2; 15,0) platseeborühmas. Kestvaid MFS tulemusi täheldati ka kõigis eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alarühmades, sealhulgas PSAD (< 6 kuud või ≥ 6 kuud), demograafiline piirkond (Põhja-Ameerika, Euroopa, muu maailm), vanus (< 75 või ≥ 75), eelnev luutihedust suurendava aine kasutamine (jah või ei) (vt joonis 5).

Tabel 4: Uuringu PROSPER efektiivsustulemuste kokkuvõte (ravikavatsuslik analüüs)

	Ensalutamiid (N = 933)	Platseebo (N = 468)
Esmane tulemusnäitaja		
Metastaasivaba elulemus		
Juhtumite arv (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediaan, kuud (95% CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^{Error! Reference source not found.}	0,29 (0,24; 0,35)	
P-väärtus ^{Error! Reference source not found.}	p < 0,0001	
Põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad		
Aeg PSA progressioonini		
Üldine elulemus ⁴		
Juhtumite arv (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediaan, kuud (95% CI) ^{Error! Reference source not found.}	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^{Error! Reference source not found.}	0,734 (0,608; 0,885)	
P-väärtus ^{Error! Reference source not found.}	p = 0,0011	
Juhtumite arv (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediaan, kuud (95% CI) ^{Error! Reference source not found.}	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^{Error! Reference source not found.}	0,07 (0,05; 0,08)	
P-väärtus ^{Error! Reference source not found.}	p < 0,0001	
Aeg uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni		
Juhtumite arv (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediaan, kuud (95% CI) ^{Error! Reference source not found.}	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^{Error! Reference source not found.}	0,21 (0,17; 0,26)	
P-väärtus ^{Error! Reference source not found.}	p < 0,0001	

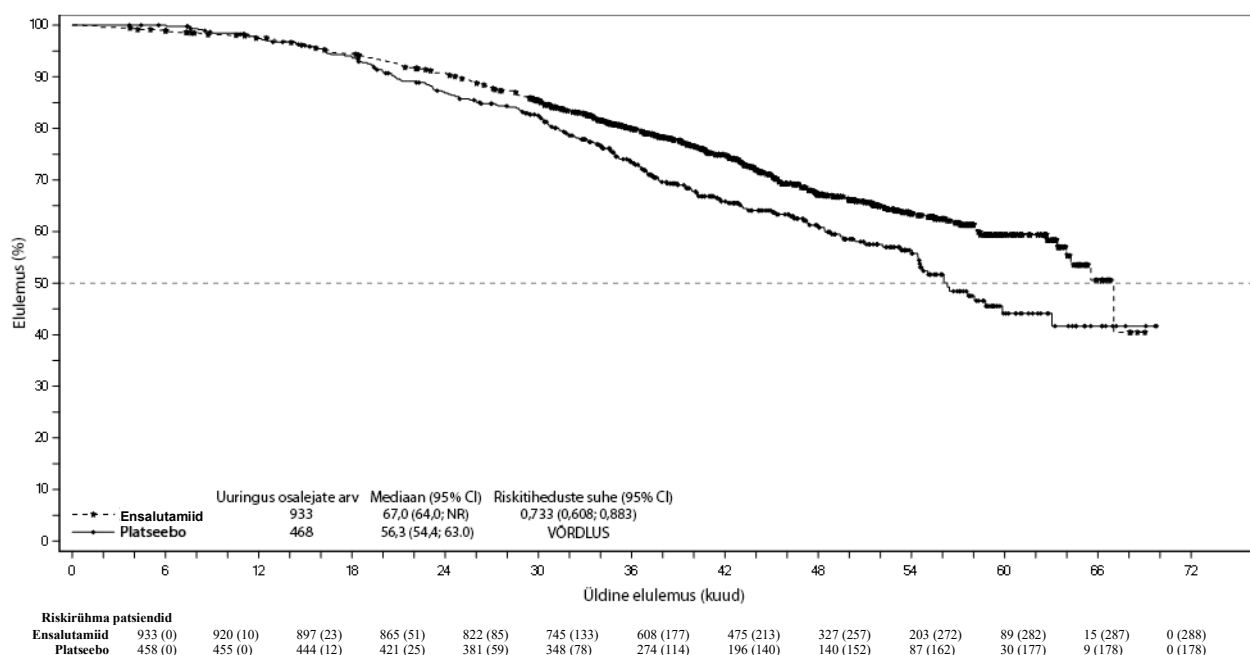
NR = saavutamata.

1. Põhineb Kaplani-Meieri hinnangutel.
2. Riskitiheduste suhe (HR) põhineb Coxi regressioonimudelil (kus ravi on ainus kovariant), stratifitseerituna PSA kahekordistumise aja ja luutihedust suurendava ravimi eelneva või samaaegse kasutuse järgi. HR platseebo suhtes < 1 näitab ensalutamiidi paremust.
3. P-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil PSA kahekordistumise aja (< 6 kuud, ≥ 6 kuud) ja luutihedust suurendava ravimi eelneva või samaaegse kasutuse (jah, ei) järgi.
4. Põhineb etteantud vaheanalüüsil, mille andmete lõppkuupäev on 15. oktoober 2019.



Joonis 5. Metastaasivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus PROSPER (ravikavatsuslik analüüs)

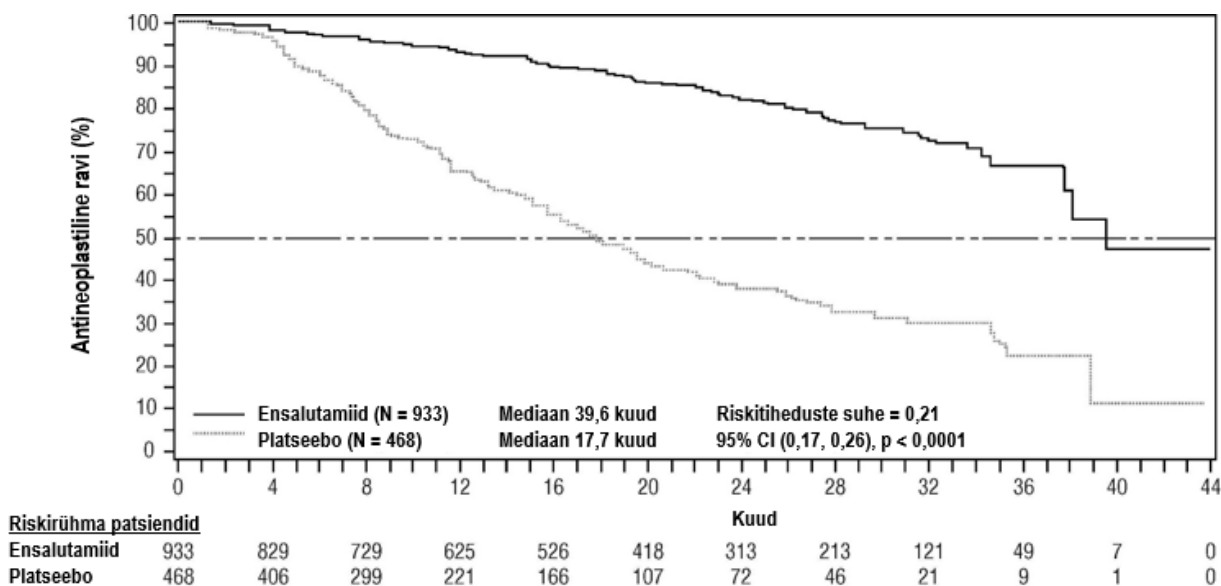
Üldise elulemuse lõppanalüüsis, mis viidi läbi pärast 466 surmajuhtumi täheldamist, näitas ravi ensalutamiidi ravirühma randomiseeritud patsientidel platseebo ravirühma randomiseeritud patsientide raviga võrreldes statistiliselt olulist paranemist üldises elulemuses; suremuse risk vähenes 26,6% [HR = 0,734 (95% usaldusintervall: 0,608; 0,885), $p = 0,0011$] (vt joonis 6). Järelkontrolli mediaanne aeg oli vastavalt 48,6 ja 47,2 kuud. 33% ensalutamiidiga ravitud ja 65% platseebot saanud patsientidest said vähemalt ühe järgneva antineoplastilise ravi, mis võib pikendada üldist elulemust.



Joonis 6. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus PROSPER (ravikavatsuslik analüüs)

Ensalutamiidi puhul näidati PSA progressiooni suhtelise riski statistiliselt olulist 93% vähenemist võrreldes platseeboga [HR = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Mediaanaeg PSA progressioonini oli 37,2 kuud (95% CI: 33,1; NR) ensalutamiidi rühmas ja 3,9 kuud (95% CI: 3,8; 4,0) platseeborühmas.

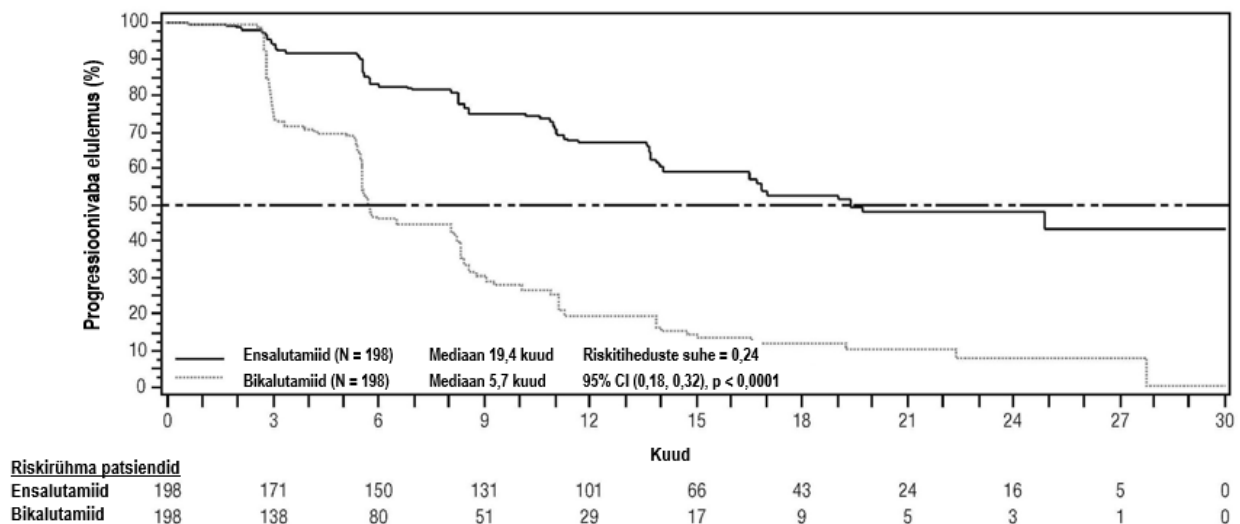
Ensalutamiidi puhul näidati uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni kulunud aja statistiliselt olulist pikenemist võrreldes platseeboga [HR = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Mediaanaeg uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni oli 39,6 kuud (95% CI: 37,7; NR) ensalutamiidi rühmas ja 17,7 kuud (95% CI: 16,2; 19,7) platseeborühmas (vt joonis 7).



Joonis 7. Uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni kulunud aja Kaplani-Meieri kõverad uuringus PROSPER (ravikavatsuslik analüüs)

Uuring MDV3100-09 (STRIVE) (kemoteraapiat mittesaanud mittemetastaatilise/metastaatilise CRPC-ga patsiendid)

Uuringusse STRIVE kaasati 396 mittemetastaatilise või metastaatilise CRPC-ga patsienti, kellel esines esmasest androgeen-deprivatsioonravist hoolimata haiguse seroloogiline või radioloogiline progresseerumine ning kes randomiseeriti saama kas ensalutamiidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 198) või bikalutamiidi annuses 50 mg üks kord ööpäevas (N = 198). Progressioonivaba elulemus (PFS) oli esmane tulemusnäitaja, mida määratleti kui aega randomiseerimisest kuni radioloogilise progresseerumise varaseima objektiivse leiu, PSA progressiooni või surmani uuringu ajal. PFS-i mediaan oli 19,4 kuud (95% CI: 16,5; saavutamata) ensalutamiidi rühmas ja 5,7 kuud (95% CI: 5,6; 8,1) bikalutamiidi rühmas [HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Ensallutamiini püsivat tõhusamat toimet PFS-ile kui bikalutamiinil täheldati kõigis eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alamrühmades. Mittemetastaatilise haiguse alamrühmas (N = 139) ilmnisid PFS juhtumid kokku 19-l ensalutamiidiga ravitud patsiendil 70-st (27,1%) ja 49-l bikalutamiidiga ravitud patsiendil 69-st (71,0%) (kokku 68 juhtumit). Riskitiheduste suhe oli 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42) ja mediaanaeg PFS juhtumi tekkeni oli ensalutamiidi rühmas saavutamata ja bikalutamiidi rühmas 8,6 kuud (vt joonis 8).



Joonis 8. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus STRIVE (ravikavatsuslik analüüs)

Uuring 9785-CL-0222 (TERRAIN) (metastaatilise CRPC-ga kemoterapiat mittesaanud patsiendid)

Uuringusse TERRAIN kaasati 375 keemia- ja antiandrogeenravi mittesaanud metastaatilise CRPC-ga patsienti, kes randomiseeriti saama kas ensalutamiidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 184) või bikalutamiidi annuses 50 mg üks kord ööpäevas (N = 191). Ensallutamiidi saanud patsientidel oli PFS-i mediaan 15,7 kuud ja bikalutamiidi saanud patsientidel 5,8 kuud [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Progressioonivaba elulemust määratleti kui sõltumatul tsentraalsel hinnangul põhinevat haiguse radioloogilise progresseerumise objektiivset leidu, skeletiga seotud juhtumeid, uue antineoplastilise ravi alustamist või mis tahes põhjusel surma, ükskõik mis saabus esimesena. Püsivat PFS kasu täheldati kõikides eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alamrühmades.

MDV3100-03 (PREVAIL) uuring (metastaatilise CRPC-ga varem kemoterapiat mittesaanud patsiendid)

Kokku 1717 asümptomaatilist või kergelt sümptomaatilist varem kemoterapiat mittesaanud patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas suukaudset ensalutamiidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 872) või suukaudset platseebot üks kord ööpäevas (N = 845). Osaletati lubati patsientidel, kellel oli siseelundite haigus, anamneesis kerge või mõõdukas südamepuudulikkus (NYHA klass I või II) ja neil, kes võtsid krambiläve alandamisega seotud ravimpreparaate. Patsiente, kellel oli anamneesis krambihoog või seisund, mille puhul esineb eelsoodumus krambihoogude tekkeks ja patsiente, kellel eesnäärmevähk põhjustas mõõdukast või tugevat valu, uuringusse ei kaasatud. Uuringuravi jätkus kuni haiguse progresseerumiseni (tõendid radiograafilisest progresseerumisest, luustikuga seotud tüsistus või kliiniline progressioon) ja kas tsütotoksilise kemoterapia või uuringuravimi kasutamise alustamiseni või lubamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Mõlema ravirühma patsientide demograafilised näitajad ning algseid haiguse tunnused olid tasakaalustatud. Vanuse mediaanväärtus oli 71 aastat (vahemikus 42...93) ja rassid jaotusid järgnevalt: valgenahalisi 77%, asiaate 10%, mustanahalisi 2% ning teisi või teadmata rasse 11%. Kuuekümmne kaheksal protsendil (68%) patsientidest oli ECOG jõudluskoor 0 ja 32% patsientidest oli ECOG jõudluskoor 1. Ravieelne valu oli 67% patsientidest hinnanguliselt 0...1 (asümptomaatiline) ning 32% patsientidest 2...3 (kergelt sümptomaatiline), defineeritud valu mõõteskaala kinnitatud lühivormi alusel (tugevaim valu viimase 24 tunni jooksul skaalal 0...10). Ligikaudu 45% patsientidest oli uuringu

alguses mõõdetav pehmete kudede haigus ja 12% patsientidest olid vistseraalsed (kopsus ja/või maksas) metastaasid.

Esmased tulemusnäitajad olid üldine elulemus ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Lisaks esmastele tulemusnäitajatele vaadeldi kasu hindamisel ka aega tsütotoksilise kemoteraapia alustamiseni, pehmete kudede parimat üldist ravivastust, aega luustikuga seotud esimese tüsistuse, PSA ravivastust ($\geq 50\%$ langus võrreldes algnäitajatega), aega PSA progresseerumiseni ning aega FACT-P koguskoori degradeerumiseni.

Radiograafilist progressiooni hinnati järjestikuste tomograafia uuringute abil lähtuvalt „Eesnäärmevähi kliiniliste uuringute tööühm 2” [*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2)*] ja/või „Ravivastuse hindamiskriteeriumid soliidtuumorites” [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1)*] kriteeriumide (pehmete kudede haiguskolletele) definitsioonist. rPFS abil tsentraalselt ülevaadatud radiograafiline progressiooni hinnangu analüüs.

Eelnevalt kindlaksmääratud üldise elulemuse vaheanalüüsis, mis viidi läbi pärast 540 surmajuhtumi täheldamist, näitas ravi ensalutamiidiga platseeboraviga võrreldes statistiliselt olulist paranemist üldises elulemuses; suremuse risk vähenes 29,4% [HR = 0,706 (95% usaldusintervall: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Uuendatud elulemusanalüüs viidi läbi siis, kui täheldatud oli 784 surmajuhtumit. Selle analüüsi tulemused olid kooskõlas vaheanalüüsi tulemustega (tabel 5). Uuendatud analüüsi ajaks olid 52% ensalutamiidiga ravitud ja 81% platseebot saanud patsientidest saanud järgnevat metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi ravi, mis võib pikendada üldist elulemust.

5 aasta PREVAIL andmete lõplik analüüs näitas üldise elulemuse statistiliselt olulise pikenemise püsivalt ensalutamiidiga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes [HR = 0,835 (95% CI: 0,75; 0,93); p -väärtus = 0,0008] vaatamata sellele, et 28% platseebot saanud patsientidest läks üle ensalutamiidile. 5 aasta üldise elulemuse määr oli ensalutamiidi rühmas 26% ja platseeborühmas 21%.

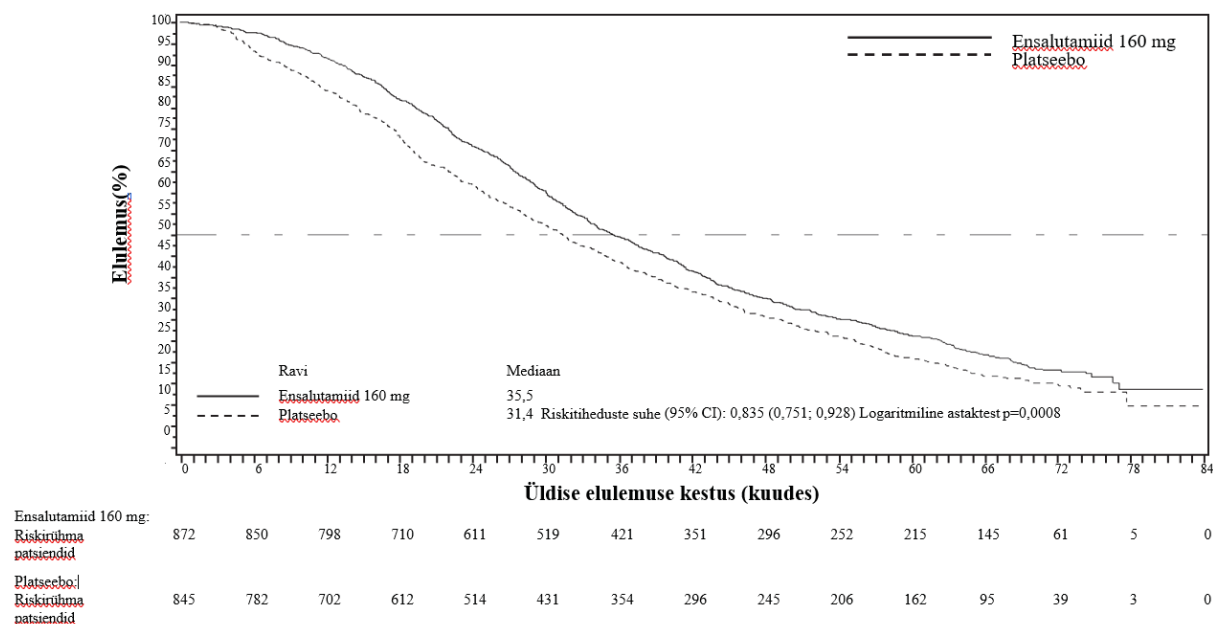
Tabel 5: üldine elulemus patsientidel, keda raviti uuringus PREVAIL ensalutamiidi või platseeboga (ravikavatsuse alusel)

	Ensalutamiid (N = 872)	Platseebo (N = 845)
Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüs		
Surmajuhtumite arv (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Elulemuse mediaan, kuudes (95% usaldusintervall)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-väärtus ¹	p < 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Uuendatud elulemusanalüüs		
Surmajuhtumite arv (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Elulemuse mediaan, kuudes (95% usaldusintervall)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-väärtus ¹	p = 0,0002	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
5-aasta elulemusanalüüs		
Surmajuhtumite arv (%)	689 (79)	693 (82)
Elulemuse mediaan, kuudes (95% usaldusintervall)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p-väärtus ¹	p = 0,0008	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ²	0.835 (0.75; 0.93)	

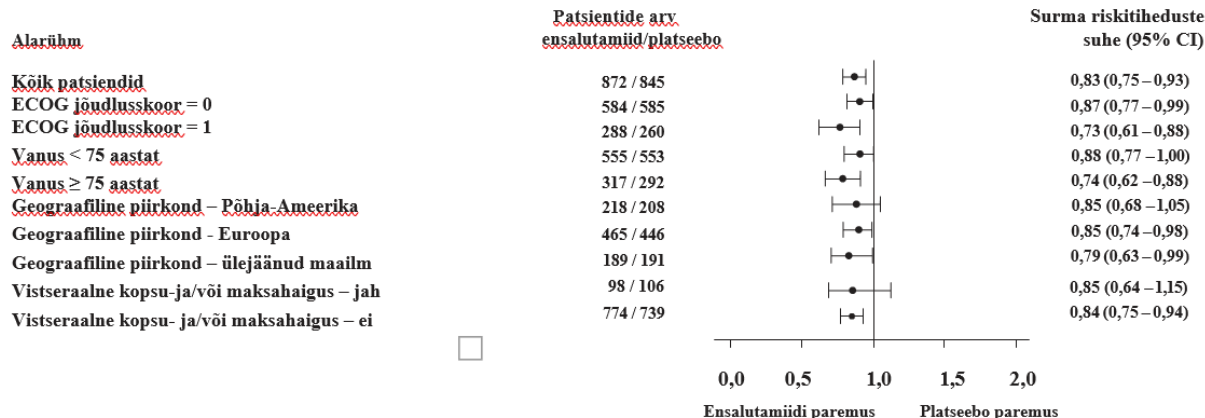
NR = saavutamata.

1. P -väärtus on saadud stratifitseerimata logaritmilisest astaktestist.

2. Riskitiheduste suhe on saadud stratifitseerimata võrdeliste riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 näitab ensalutamiidi paremust.



Joonis 9. 5-aasta elulemusanalüüsil põhineva üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus PREVAIL (ravikavatsuslik analüüs)

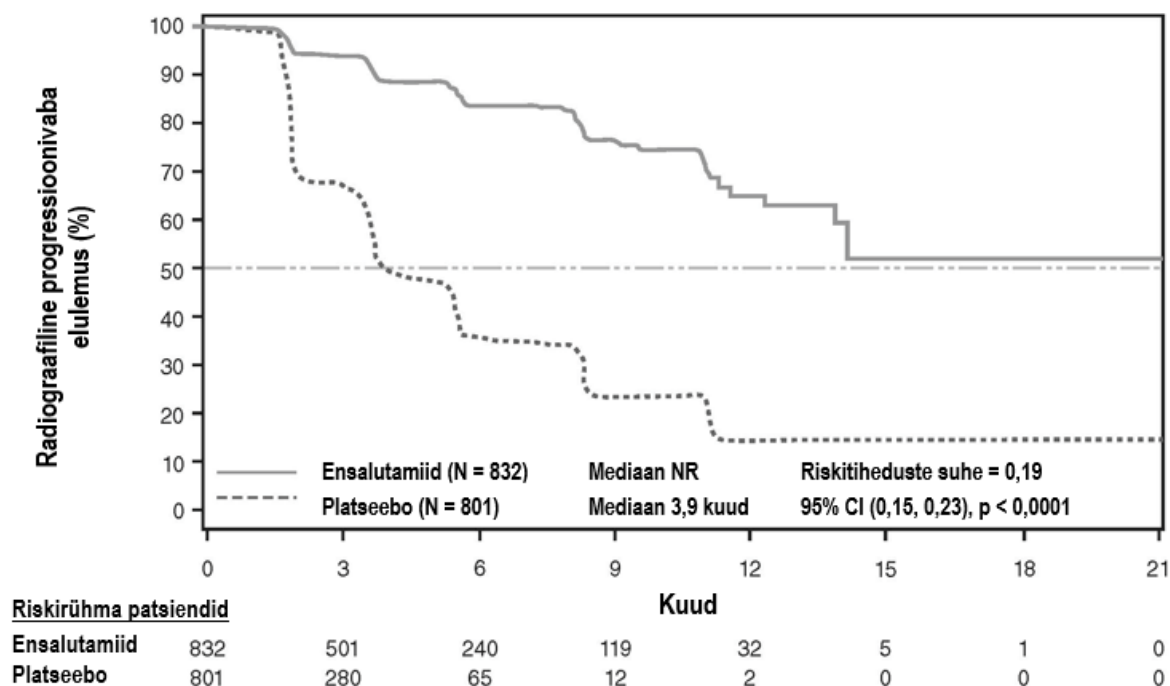


Joonis 10. 5-aastase üldise elulemuse analüüs alamrühmade järgi: riskitiheduste suhe ja 95% usaldusvahemik uuringus PREVAIL (ravikavatsuslik analüüs)

Eelnevalt kindlaksmääratud rPFS analüüsis ilmnas ravirühmade lõikes statistiliselt oluline paranemine; radiograafilise progressiooni või suuremise risk vähenes 81,4% võrra [HR = 0,19 (95% usaldusintervall: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Tüsistusi tekkis ühesaja kaheksateistkümnel (14%) ensalutamiidravi saanud patsiendil ja 321 (40%) platseeboravi saanud patsiendil. rPFS mediaanväärtus jäi saavutamata ensalutamiidravi saanud rühmas (95% usaldusintervall: 13,8; saavutamata) ning oli platseeboravi rühmas 3,9 kuud (95% usaldusintervall: 3,7; 5,4) (joonis 11). Kõigi eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alarühmade lõikes täheldati järjepidevat rPFS paranemist (nt vanus, ravieelne ECOG jõudluskoor, ravieelne PSA ja LDH, Gleasoni näit diagnoosimisel ning siseelundite haigus sõeluuringul). Eelnevalt kindlaksmääratud, uurija radiograafilise progressiooni hinnangul tuginevas järelkontrolli rPFS analüüsis ilmnas ravirühmade lõikes statistiliselt oluline paranemine; radiograafilise progressiooni või suuremise risk vähenes 69,3% võrra [HR = 0,31 (95%

usaldusintervall: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Ensolutamiidi rühmas oli rPFS mediaanväärtus 19,7 kuud ja platseebo rühmas 5,4 kuud.

Esmase analüüsi ajaks oli randomiseeritud 1633 patsienti.



Joonis 11. Radioloogilise progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus PREVAIL (ravikavatsuslik analüüs)

Lisaks esmastele tulemusnäitajatele ilmnis statistiliselt olulist paranemist ka järgmistes eeldatavalt defineeritud tulemusnäitajates.

Ensolutamiidi saavatel patsientidel oli tsütotoksilise kemoteraapia alustamiseni kulunud aja mediaanväärtus 28,0 kuud ja platseebot saavatel patsientidel 10,8 kuud [$HR = 0,35$ (95% usaldusintervall: 0,30; 0,40), $p < 0,0001$].

Möödetava haigusega, ensolutamiidravi saanud patsientide osakaal, kellel tekkis pehmete kudede objektiivne ravivastus, oli 58,8% (95% usaldusintervall: 53,8; 63,7) võrreldes 5,0%-ga (95% usaldusintervall: 3,0; 7,7) platseebot saanud patsientidest. Absoluutne erinevus pehmete kudede objektiivses ravivastuses ensolutamiidi ja platseebo rühmade vahel oli [53,9% (95% usaldusintervall: 48,5; 59,1) $p < 0,0001$]. Täielikust ravivastusest teatati 19,7% ensolutamiidravi saanud patsientidel võrreldes 1,0%-ga platseeboravi saanud patsientidel ning osalisest ravivastusest teatati 39,1% ensolutamiidravi saanud patsientidel vs 3,9%-ga platseeboravi saanud patsientidel.

Ensolutamiid vähendas oluliselt (28%) luustikuga seotud esimese tüsistuse tekkeriski [$HR = 0,718$ (95% usaldusintervall: 0,61; 0,84) $p < 0,0001$]. Luustikuga seotud tüsistust määratleti kui eesnäärmevähi ravimise eesmärgil tehtud kiiritusravi või luuoperatsiooni, patoloogilist luumurdu, selgroo kompressiooni või muutust luuvaluvastases antineoplastilises ravis. Analüüs hõlmas 587 luustikuga seotud tüsistust, millest 389 tüsistust (66,3%) olid seotud luu kiiritusega, 79 tüsistust (13,5%) selgroo kompressioonid, 70 tüsistust (11,9%) patoloogilised luumurrud, 45 tüsistust (7,6%) muutused luuvaluvastases antineoplastilises ravis ja 22 tüsistust (3,7%) seotud luuoperatsiooniga.

Ensalutamiidi saavatel patsientidel esines oluliselt kõrgem PSA ravivastuse määr (määratletud kui $\geq 50\%$ langus võrreldes algnäitajatega) kui platseeboravi saanud patsientidel – 78,0% vs 3,5% (erinevus = 74,5%; $p < 0,0001$).

PCWG2 kriteeriumide alusel oli ensalutamiidravi saanud patsientidel PSA progressioonini kulunud aja mediaanväärtus 11,2 kuud ja platseebot saanud patsientidel 2,8 kuud [HR = 0,17; (95% usaldusintervall: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Võrreldes platseeboga vähendas ensalutamiidravi FACT-P degradeerumise riski 37,5% võrra ($p < 0,0001$). Ensalutamiidi rühmas oli FACT-P degradeerumiseni kulunud aja mediaanväärtus 11,3 kuud ja platseeborühmas 5,6 kuud.

CRPC2 (AFFIRM) uuring (metastaatilise CRPC-ga patsiendid, kes said eelnevalt kemoteraapiat)

Ensalutamiidi tõhusust ja ohutust metastaatilise CRPC-ga patsientidel, kes olid varem saanud dotsetakseeli ja kasutasid LHRH analoogi või läbinud orhidektoomia, hinnati randomiseeritud, platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus. 1199 patsienti randomiseeriti vahekorras 2:1 saama kas ensalutamiidi suukaudselt annuses 160 mg üks kord ööpäevas ($N = 800$) või platseebot üks kord ööpäevas ($N = 399$). Patsientidel lubati võtta prednisooni, aga see ei olnud nõutav (maksimaalne lubatud päevane annus oli 10 mg prednisooni või selle ekvivalenti). Kummassegi harusse randomiseeritud patsiendid pidid jätkama ravi kuni haiguse progressioonini (määratletud kui kinnitatud radiograafiline progressioon või luuline juhtum) ning uue süsteemse antineoplastilise ravi alguseni, talumatu toksilisuse või uuringust eemaldamiseni.

Raviharud olid sarnased patsientide demograafiliste andmete ja algataseme haigusnäitajate osas. Vanuse mediaan oli 69 aastat (vahemik 41...92) ning rassiline jaotumine 93% valge rass, 4% must rass, 1% asiaadid ning 2% muu. ECOG jõudluskoor oli 91,5% patsientide puhul 0...1 ning 8,5% patsientide puhul 2; 28% patsientidest näitas lühiajalise valu skoori ≥ 4 (patsiendi poolt teatatud viimase 24 tunni tugevaima valu keskmine, arvatud seitse päeva enne randomiseerimist). Suuremal osal patsientidest (91%) olid luumetastaasid ning 23% patsientidest hõlmatud kopsud ja/või maks. Uuringusse sisenemisel oli 41% patsientidest vaid PSA progressioon, 59% patsientidest radiograafiline progressioon. Viiskümmend üks protsenti (51%) patsientidest sai algtasemel bisfosfonaate.

Uuringusse AFFIRM ei kaasatud patsiente, kelle meditsiiniline seisund soodustas krampide teket (vt lõik 4.8) ning kes võtsid ravimeid, mis teadaolevalt alandavad krambiläve, samuti patsiente, kellel oli kliiniliselt oluline kardiovaskulaarne haigus, nt ravimata hüpertensioon, hiljutine müokardi infarkt või ebastabiilne stenokardia, New Yorgi Südameliidu III või IV klassi südamepuudulikkus (v.a väljutusfraktsiooniga $\geq 45\%$), kliiniliselt olulised ventrikulaarsed arütmiaid või AV-blokaad (ilma püsiva südamerütmurita).

Pärast 520 surmajuhtumit läbi viidud uuringuplaanipõhine eelnevalt määratletud vaheanalüüs näitas statistiliselt olulist paremust üldises elulemuses neil patsientidel, keda raviti ensalutamiidiga, võrreldes nendega, kes said platseebot (tabel 6 ja joonised 12 ja 13).

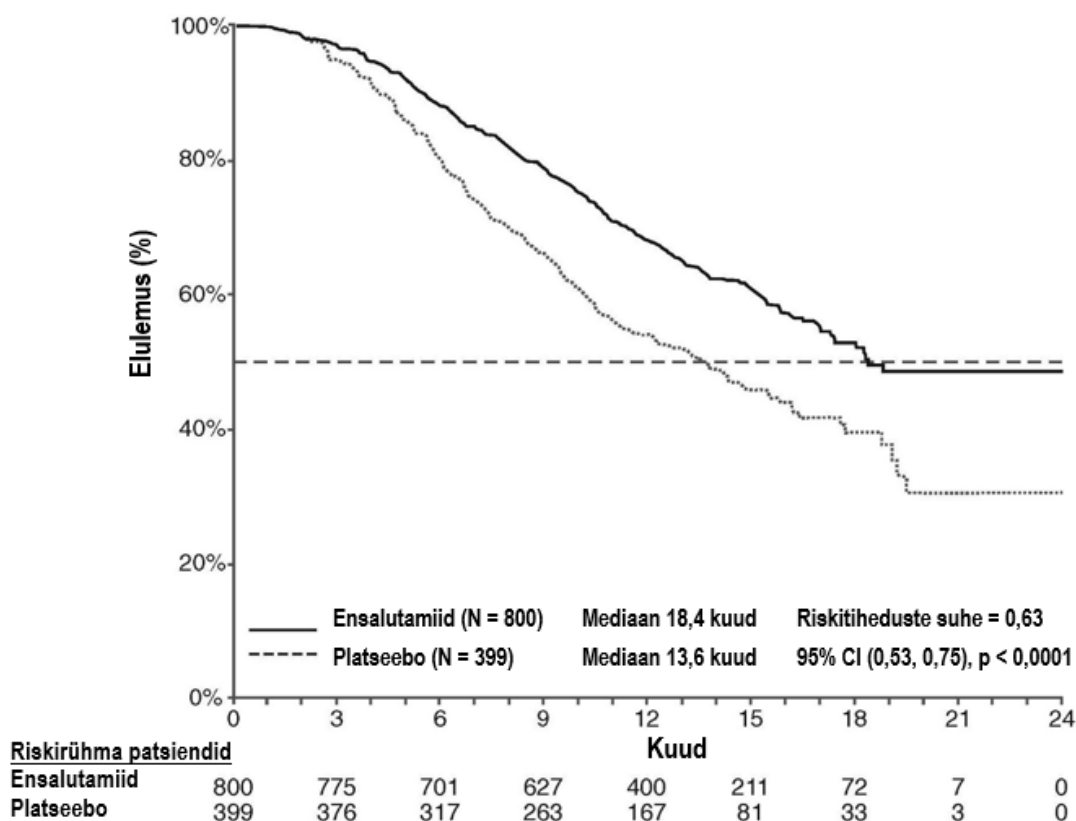
Tabel 6: üldine elulemus patsientidel, keda raviti uuringus AFFIRM ensalutamiidi või platseeboga (analüüs ravikavatsuse alusel)

	Ensalutamiid (N = 800)	Platseebo (N = 399)
Surmajuhtumid (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% usaldusintervall)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3; 15,8)
P-väärtus ¹	p < 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

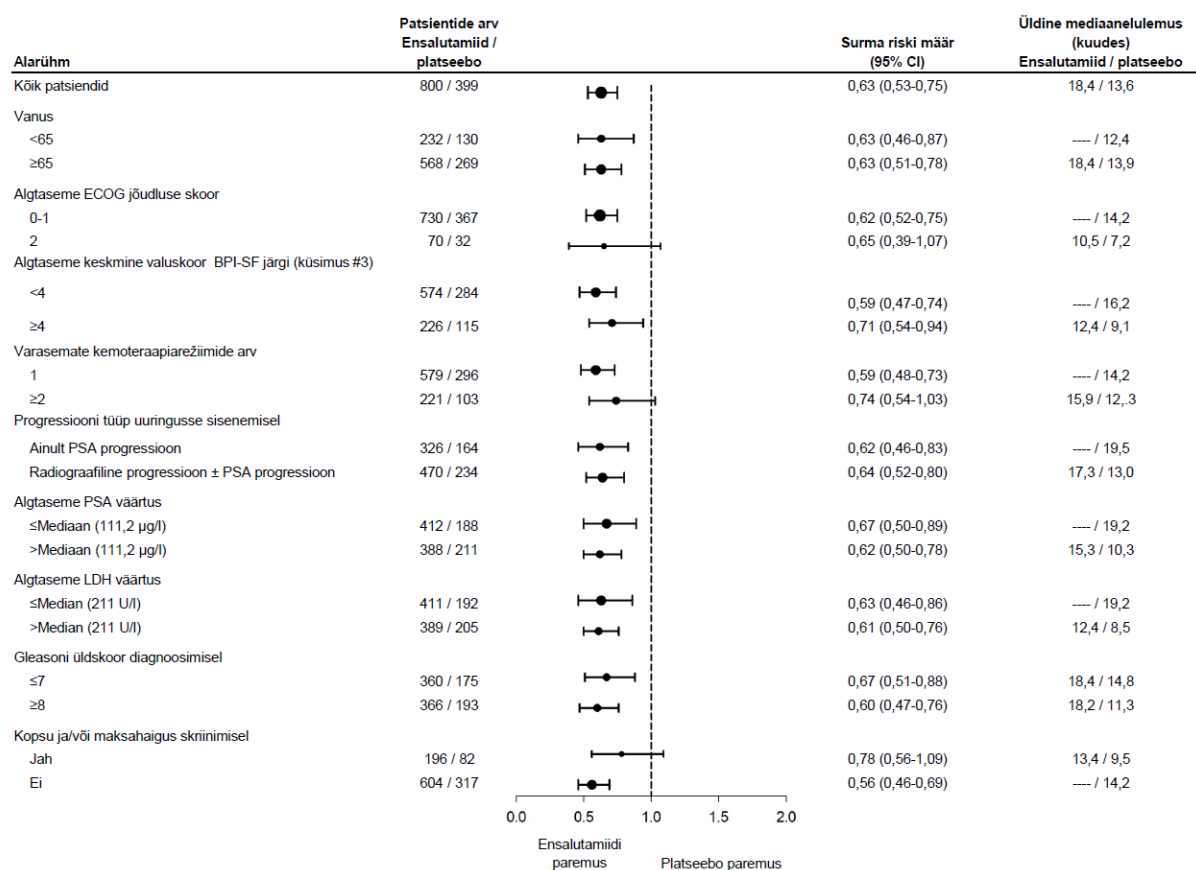
NR = saavutamata.

1. P-väärtus on saadud ECOG sooritusvõime skoori (0...1 vs. 2) ja keskmise valuskoori (< 4 vs. ≥ 4) järgi stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.

2. Riskitiheduste suhe on saadud stratifitseeritud võrdeliste riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 näitab ensalutamiidi paremust.



Joonis 12. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus AFFIRM (ravikavatsuslik analüüs)



ECOG: Ida Onkoloogia Koostöörühm (*Eastern Cooperative Oncology Group*); BPS-SF: lühiajalise valu lühiküsimustik (*Brief Pain Inventory-Short Form*); PSA: eesnäärmespetsiifiline antigeen (*Prostate Specific Antigen*)

Joonis 13: Üldine elulemus alamrühmade järgi uuringus AFFIRM – riskitiheduste suhe 95% usaldusvahemik

Lisaks täheldatud paranemisele üldistes elulemusnäitajates oli ensulutamiid parem ka oluliste teisete tulemusnäitajate osas (PSA progressioon, radiograafilise progressioonita elulemus, aeg esimese luulise juhtumini) ning näitajad olid statistiliselt olulised ka pärast kohendamist mitmekordsele analüüsile.

Radiograafilise progressioonita elulemus (hinnatuna uurija poolt RECIST v1.1 alusel kui ilmnemine pehmekoes ning 2 või mitme luukahjustuse esinemine luuskaneerimisel) oli 8,3 kuud ensulutamiidiga ravitud patsientide puhul ning 2,9 kuud platseebot saanud patsientide puhul [HR = 0,40 (95% usaldusintervall: 0,35, 0,47); $p < 0,0001$]. Analüüsi kaasati 216 surmajuhtumit ilma dokumenteeritud progressioonita ning 645 dokumenteeritud progressioonijuhtu, millest 303 (47%) tekkis pehmekoes, 268 (42%) luukahjustustena ning 74 (11%) nii pehmekoes kui ka luukahjustustena.

Kinnitatud PSA vähenemine 50% või 90% esines vastavalt 54,0% või 24,8% neil patsientidest, kes said ensulutamiidi, ja 1,5% või 0,9% neil patsientidest, kes said platseebot ($p < 0,0001$). PSA progressioonini kulunud aja mediaan oli 8,3 kuud ensulutamiidi saavatel patsientidel ja 3,0 kuud platseebot saanud patsientidel [HR = 0,25 (95% usaldusintervall: 0,20, 0,30), $p < 0,0001$].

Esimese luulise juhtumini kulunud aja mediaan oli 16,7 kuud ensulutamiidi saavatel patsientidel ja 13,3 kuud platseebot saanud patsientidel [HR = 0,69 (95% usaldusintervall: 0,57, 0,84), $p < 0,0001$]. Luuline juhtum määratleti kui luu kiiritusravi või kirurgia, patoloogiline luumurd, lülisamba kompressioon või luuvalu ravimiseks kasutatava antineoplastilise ravi muutus. Analüüsi kaasati 488 luulist juhtumit, millest 277 juhtu (62%) tähendasid luu kiiritusravi, 95 juhtu (21%) lülisamba kompressiooni, 47 juhtu (10%) olid patoloogilised murrud, 36 juhtu (8%) muutused luuvaluvastases antineoplastilises ravis ning 7 juhtu (2%) olid luukirurgia.

9785-CL-0410 uuring (ensalutamiid pärast abiraterooni metastaatilise CRPC-ga patsientidel)

Üheharuline uuring hõlmas 214 patsienti progresseeruva metastaatilise CRPC-ga, kes said ensalutamiidi (160 mg üks kord ööpäevas) pärast vähemalt 24 nädalat kestnud ravi abirateroonatsetaadi ja prednisooniga. Uuringu esmane tulemusnäitaja, rPFS'i (radioloogiline progressioonivaba elulemus) mediaan oli 8,1 kuud (95% CI: 6,1; 8,3). Üldise elulemuse mediaani ei saavutatud. PSA ravivastus (defineeritud kui $\geq 50\%$ langus algnäitajatest) oli 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6).

Varem kemoteeraapiat saanud 69 patsiendi rPFS'i mediaan oli 7,9 kuud (95% CI: 5,45; 10,84). PSA ravivastus oli 23,2% (95% CI: 13,9; 34,9).

145 kemoteeraapiat mittesaanud patsiendi rPFS'i mediaan oli 8,1 kuud (95% CI: 5,7; 8,3). PSA ravivastus oli 22,1% (95% CI: 15,6; 29,7).

Kuigi mõnede patsientide ravivastus ensalutamiidile pärast abirateroonravi oli piiratud, on selle põhjus praegu teadmata. Uuringu ülesehitus ei võimalda tuvastada tõenäoliselt kasu saanud patsiente ega ka ensalutamiidi ja abiraterooni optimaalse kasutamise järjestust.

Eakad

Kontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud 5110-st patsiendist, kes said ensalutamiidi, 3988 patsienti (78%) olid 65-aastased ja vanemad ning 1703 patsienti (33%) olid 75-aastased ja vanemad. Nende eakate patsientide ja nooremate patsientide ohutuses ega efektiivsuses üldisi erinevusi ei täheldatud.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama ensalutamiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade eesnäärmevähi ravi kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ensalutamiid on vees halvasti lahustuv. Ensulutamiidi lahustuvust on tõstetud emulgeerijate/pindaktiivsete ainetena kasutatavate kaprülokaproülmakrogoolglütseriididega. Prekliinilistes uuringutes suurenes ensalutamiidi imendumine, kui see oli lahustatud kaprülokaproülmakrogoolglütseriidides.

Ensalutamiidi farmakokineetikat on hinnatud eesnäärmevähiga patsientidel ja tervetel meessoost patsientidel. Ensulutamiidi keskmine lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) pärast ühekordset suukaudset annust on 5,8 päeva (vahemik 2,8...10,2 päeva) ning tasakaalukontsentratsioon saavutatakse umbes ühe kuuga. Igapäevase suukaudse manustamise korral akumulereib ensalutamiid ühekordse annusega võrreldes umbes 8,3-kordselt. Igapäevased kõikumised plasmakontsentratsioonis on madalad (maksimaalse - minimaalse suhe 1,25). Ensulutamiidi eritumine toimub peamiselt maksa kaudu, selle käigus tekib aktiivne metaboliit, mis on sama aktiivne kui ensalutamiid ning esineb umbes samasugusel plasmakontsentratsioonil kui ensalutamiidki.

Imendumine

Ensalutamiidi õhukese polümeerikattega tablettide suukaudset imendumist hinnati tervetel meessoost vabatahtlikel pärast ensalutamiidi õhukese polümeerikattega tablettide ühekordse 160 mg annuse manustamist ja farmakokineetilist modelleerimist ning simuleerimist kasutati farmakokineetilise profiili prognoosimiseks stabiilsel tasemel. Nende prognooside ja muude toetavate andmete alusel oli mediaanaeg ensalutamiidi maksimaalse plasmakontsentratsiooni ($C_{\max}$) saabumiseni 2 tundi (vahemikus 0,5 kuni 6 tundi) ja ensalutamiidi ning selle aktiivse metaboliidi stabiilsed tasemed olid sarnased õhukese polümeerikattega tablettide ning ensalutamiidi pehmekapslite korral. Pärast pehmekapslite (ensalutamiidi igapäevane 160 mg annus) suukaudset manustamist metastaatilise CRPC-ga patsientidele olid ensalutamiidi ja selle aktiivse metaboliidi keskmised $C_{\max}$ -i väärtused stabiilsel tasemel plasmas vastavalt 16,6 µg/ml (23% CV) ja 12,7 µg/ml (30% CV).

Inimestel läbi viidud massi-tasakaalu uuringute põhjal on ensalutamiidi suukaudne imendumine vähemalt 84,2%. Ensalutamiid ei ole väljavoolutransporterite P-gp või BCRP substraat.

Toidul ei ole kliiniliselt olulist mõju imendumise ulatusele. Kliinilistes uuringutes manustati ensalutamiidi toiduga arvestamata.

Jaotumine

Ensalutamiidi keskmine näiv jaotusmaht (V/F) patsientidel pärast ühekordset suukaudset annust on 110 l (29% CV). Ensalutamiidi jaotusruumala on suurem kui keha veesisaldus, osutades laiaulatuslikule ekstravaskulaarsele jaotumisele. Närilistega läbi viidud uuringud näitavad, et ensalutamiid ja selle aktiivne metaboliit läbivad hematoentsefaalbarjääri.

Ensalutamiid on u 97...98% seotud plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Aktiivne metaboliit on 95% seotud plasmavalkudega. *In vitro* andmetel valguseonduvusest tingitud väljatõrjumist ensalutamiidi ja teiste kõrge valguseonduvusega ravimite (varfariin, ibuprofeen ja salitsüülhape) vahel ei esinenud.

Biotransformatsioon

Ensalutamiid metaboliseeritakse laiaulatuslikult. Inimplasmas on kaks peamist metaboliiti: N-desmetüül-ensalutamiid (aktiivne) ja karboksüülhappe derivaat (inaktiivne). Ensalutamiidi metaboliseerib CYP2C8 ja vähemal määral ka CYP3A4/5 (vt lõik 4.5), millest mõlemad mängivad rolli aktiivse metaboliidi tekkel. *In vitro* metaboliseeritakse N-desmetüül-ensalutamiid karboksüülesteras 1 abil karboksüülhappe metaboliidiks; karboksüülesteras 1 mängib väheolulist rolli ka ensalutamiidi metaboliseerumisel karboksüülhappe metaboliidiks. *In vitro* andmetel N-desmetüül-ensalutamiid CYP-de vahendusel ei metaboliseerunud.

Kliinilistes kasutustingimustes on ensalutamiid CYP3A4 tugev indutseerija, keskpärane CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerija ning ei oma kliiniliselt olulist toimet CYP2C8-le (vt lõik 4.5).

Eritumine

Ensalutamiidi keskmine näiv kliirens (CL/F) patsientidel jääb vahemikku 0,520...0,564 l/h.

Pärast ¹⁴C-ensalutamiidi suukaudset manustamist eritub 84,6% radioaktiivsusest 77 päeva jooksul pärast annustamist: 71,0% eritub uriini teel (peamiselt inaktiivse metaboliidina, sisaldades väga väikeses koguses ensalutamiidi ja selle aktiivset metaboliiti) ning 13,6% roojaga (0,39% annusest muutumata kujul ensalutamiidina).

In vitro andmed näitavad, et ensalutamiid ei ole OATP1B1, OATP1B3 ega OCT1 substraat ja N-desmetüülensalutamiid ei ole P-gp ega BCRP substraat.

In vitro andmed näitavad, et ensalutamiid ja selle peamised metaboliidid ei inhibeeri kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides järgmisi transportereid: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1.

Lineaarsus

Annusevahemikus 40...160 mg ei ole täheldatud suuri hälbeid annuse proportsionaalsusest. Ensulutamiidi ja aktiivse metaboliidi stabiilse oleku C_{min} väärtused individuaalsetes patsientides jäid püsivaks enam kui ühe aasta pikkuse kroonilise ravi vältel, näidates aeglineaarset farmakokineetikat pärast tasakaalukontsentratsiooni saavutamist.

Neerukahjustus

Ensulutamiidiga ei ole läbi viidud ametlikke uuringuid neerukahjustusega patsientidel. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kelle seerumi kreatiniin oli $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl). Populatsiooni farmakokineetika analüüside alusel ei ole vajalik annuse kohandamine patsientidel, kelle arvestuslik kreatiniini kliirensi (CrCl) väärtus on $\geq 30 \text{ ml/min}$ (vastavalt Cockcrofti ja Gaulti valemile). Ensulutamiidi ei ole hinnatud raske neerukahjustusega (CrCl $< 30 \text{ ml/min}$) ega lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ning nende patsientide ravimisel on soovitatav olla ettevaatlik. Ei ole tõenäoline, et ensulutamiidi saaks suuremahuliselt eemaldada regulaarse hemodialüüsiga või pideva ambulatoorse peritoneaalse dialüüsiga.

Maksakahjustus

Maksakahjustusel puudus märgatav mõju ensulutamiidi või selle aktiivse metaboliidi kogu ekspositsioonile. Ensulutamiidi poolväärtusaeg kahekordistus raske maksakahjustusega patsientidel võrreldes tervete kontrollisikutega (10,4 päeva võrreldes 4,7 päevaga), mis võib olla seotud ravimi suurenenud jaotumisega kudedes.

Ensulutamiidi farmakokineetikat uuriti isikutel, kellel oli uuringu alguses kerge (N = 6), keskmine (N = 8) või raske (N = 8) maksakahjustus (Child-Pugh' klass A, B või C) ning 22 sobitatud kontrollisikul, kelle maksafunktsioon oli normaalne. Pärast ensulutamiidi ühekordset suukaudset 160 mg annust tõusis kerge kahjustusega uuritavatel ensulutamiidi AUC 5% ja C_{max} 24%, ning keskmise kahjustusega uuritavatel vastavalt tõusis 29% ja vähenes 11% ja ensulutamiidi AUC ja C_{max} suurenes vastavalt 5% ja vähenes 41% raske kahjustusega isikutel võrreldes tervete kontrollisikutega. Sidumata ensulutamiidi pluss sidumata aktiivse metaboliidi koondarvestuses suurenes kerge kahjustusega uuritavatel ensulutamiidi AUC 14% ja C_{max} 19%, ning keskmise kahjustusega uuritavatel vastavalt suurenes 14% ja vähenes 17% AUC ja C_{max} suurenes vastavalt 34% ja vähenes 27% raske kahjustusega isikutel võrreldes tervete kontrollisikutega.

Rass

Suurem osa kontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud patsiente ($> 75\%$) olid valgest rassist. Eesnäärmevähiga jaapani ja hiina päritolu patsientidega läbi viidud uuringu farmakokineetika andmetel puudusid kliiniliselt olulised erinevused populatsioonide ekspositsioonis. Ensulutamiidi farmakokineetika võimalike erinevuste hindamiseks teistel rassidel on andmed puudulikud.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsil ei leitud ea kliiniliselt olulist toimet ensulutamiidi farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ensulutamiidiga ravitud tiinetel hiirtel suurenes embrüofetaalse surma ning väliste ja luustiku muutuste esinemissagedus. Ensulutamiidiga ei ole läbi viidud fertiilsuse uuringuid, aga uuringutes, mis viidi läbi rottidega (4 ja 26 nädalat) ja koertega (4, 13 ja 39 nädalat) täheldati reproduktiivsüsteemi atroofiat, aspermiat/hüpospermiat ning hüperatroofiat/hüperplaasiat, mis vastasid ensulutamiidi farmakoloogilisele toimele. Hiirte (4 nädalat), rottide (4 ja 26 nädalat) ja koertega (4, 13 ja 39 nädalat) läbi viidud uuringutes täheldati ensulutamiidiga seoses reproduktiivorganite muutusi, milleks olid organi massi vähenemine, eesnäärme ning munandite atroofia. Hiirtel (4 nädalat) ja koertel (39 nädalat) täheldati Leydigi rakkude hüperatroofiat ja/või hüperplaasiat. Teised muutused reproduktiivorganite koes olid muu hulgas hüpofoüsi hüperatroofia/hüperplaasia ning seemnepõiekestes atroofia rottidel ning munandite hüpospermia ja seemnejuhade degeneratsioon koertel. Soolisi

erinevusi täheldati rottide piimanäärmetes (isastel atroofia ja emastel sagarike hüperplaasia). Reproduktiivorganite muutused mõlemal liigil vastasid ensalutamiidi farmakoloogilisele toimele ning olid pöörduvad või osaliselt kaduvad pärast 8-nädalast taastusperioodi. Teistes organsüsteemides, sh maksas, ei leitud kummalgi liigil teisi olulisi muutusi ei kliinilises patoloogias ega histopatoloogias.

Uuringud tiinete rottidega näitasid ensalutamiidi ja/või selle metaboliitide levikut lootesse. Pärast radioaktiivselt märgistatud ^{14}C ensalutamiidi manustamist rottidele tiinuse 14 päeval annuses 30 mg/kg (~1,9-kordne maksimaalne annus inimesel) avaldus maksimaalne radioaktiivsuse tase lootes 4 tundi pärast manustamist ja oli madalam kui ema vereplasmas (suhe kude/vereplasma on 0,27). 72 tundi pärast manustamist vähenes radioaktiivsuse tase lootes 0,08 korda maksimaalsest kontsentratsioonist.

Uuringud imetavatel rottidel näitasid, et ensalutamiid ja/või selle metaboliidid erituvad roti piima. Pärast radioaktiivselt märgistatud ^{14}C ensalutamiidi manustamist imetavatele rottidele annuses 30 mg/kg (~1,9-kordne maksimaalne annus inimesel) avaldus maksimaalne radioaktiivsuse tase piimas 4 tundi pärast manustamist ja oli kuni 3,54 korda kõrgem kui ema vereplasmas. Uuringu tulemused näitasid, et ensalutamiid ja/või selle metaboliidid liiguvad roti järglaste kudedesse piima kaudu ja eemaldatakse hiljem.

Ensalutamiid oli genotoksilisuse suhtes negatiivne *in vitro* ja *in vivo* standardanalüüsi testides transgeensete rasH2 hiirtega läbi viidud 6-kuulises uuringus ei ilmnenud ensalutamiidi kartsinogeenset potentsiaali (neoplastilised leiud puudusid) annuste kuni 20 mg/kg manustamisel ööpäevas ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g h/ml}$), mille tulemusena saavutatud plasmakontsentratsioonid olid sarnased kliinilise ekspositsiooniga ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g h/ml}$), mida täheldati 160 mg ööpäevas saanud metastaatilise CRPC-ga patsientidel.

Ensalutamiidi igapäevane annustamine rottidele kahe aasta jooksul põhjustas neoplastiliste leidude sagenemist. Nende hulka kuulusid healoomuline tümoom, fibroadenoom piimanäärmetes, healoomulised Leydigi raku kasvaja munandites ning uroteeliumi papilloom ja kusepõie kartsinoom meestel; healoomuline granuloosrakkude kasvaja munasarjades naistel ja adenoom hüpofüüsi *pars distalis*'es mõlemal sool. Ei saa välistada tümoomi, hüpofüüsi adenoomi ja piimanäärme fibroadenoomi, samuti uroteeliumi papilloomi ja kusepõie kartsinoomi olulisust inimesele.

In vitro ei olnud ensalutamiid fototoksiline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Koloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Papist voldikpakend, mis sisaldab läbipaistvat PVC/PCTFE-Alu blisterpakendit 28 tabletiga. Iga karp sisaldab 112 tabletti (4 voldikpakendit).
- Läbipaistev PVC/PCTFE-Alu blister on saadaval üksikannuselise ristperforeeritud blisterpakendina, mis sisaldab 28 x 1 tabletti karbis. Multipakend sisaldab 112 x 1 tabletti (4 pakendit, milles on 28 x 1 tabletti).

Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Papist voldikpakend, mis sisaldab läbipaistvat PVC/PCTFE-Alu blisterpakendit 14 tabletiga. Iga karp sisaldab 56 tabletti (4 voldikpakendit) või 112 tabletti (8 voldikpakendit).
- Läbipaistev PVC/PCTFE-Alu blister on saadaval üksikannuselise ristperforeeritud blisterpakendina, mis sisaldab 14 x 1 tabletti karbis. Multipakend sisaldab 56 x 1 tabletti (4 pakendit, milles on 14 x 1 tabletti) või 112 x 1 tabletti (8 pakendit, milles on 14 x 1 tabletti).

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Papist voldikpakend, mis sisaldab läbipaistvat PVC/PCTFE-Alu blisterpakendit 14 tabletiga. Iga karp sisaldab 28 tabletti (2 voldikpakendit), 56 tabletti (4 voldikpakendit), 84 tabletti (6 voldikpakendit) või 112 tabletti (8 voldikpakendit).
- Läbipaistev PVC/PCTFE-Alu blister on saadaval üksikannuselise ristperforeeritud blisterpakendina, mis sisaldab 14 x 1 tabletti karbis. Multipakend sisaldab 28 x 1 tabletti (2 pakendit, milles on 14 x 1 tabletti), 56 x 1 tabletti (4 pakendit, milles on 14 x 1 tabletti), 84 x 1 tabletti (6 pakendit, milles on 14 x 1 tabletti) või 112 x 1 tabletti (8 pakendit, milles on 14 x 1 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks.

Ensalutamiidi ei tohi käsitseda muud isikud peale patsiendi või tema hooldajate. Tulenevalt toimemehhanismist ja hiirtel täheldatud embrüo/loote toksilisusest võib ensalutamiid kahjustada arenevat loodet. Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi käsitseda katkisi või kahjustatud ensalutamiidi tablette ilma kaitsevahendeid, nt kindaid kasutamata. Vt lõik 5.3 Prekliinilised ohutusandmed. Õhukese polümeerikattega tablette ei tohi närida, poolitada ega purustada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/25/1990/001 - 112 tabletti

EU/1/25/1990/002 - 28 x 1 tabletti (üksikannuseline)

EU/1/25/1990/003 - 112 x 1 (4 x 28 x 1) tabletti (üksikannuseline) (multipakend)

Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/25/1990/004 - 56 tabletti

EU/1/25/1990/005 - 112 tabletti

EU/1/25/1990/006 - 14 x 1 tabletti (üksikannuseline)

EU/1/25/1990/007 - 56 x 1 (4 x 14 x 1) tabletti (üksikannuseline) (multipakend)

EU/1/25/1990/008 - 112 x 1 (8 x 14 x 1) tabletti (üksikannuseline) (multipakend)

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/25/1990/009 - 28 tabletti

EU/1/25/1990/010 - 56 tabletti

EU/1/25/1990/011 - 84 tabletti

EU/1/25/1990/012 - 112 tabletti

EU/1/25/1990/013 - 14 x 1 tabletti (üksikannuseline)

EU/1/25/1990/014 - 28 x 1 (2 x 14 x 1) tabletti (üksikannuseline) (multipakend)

EU/1/25/1990/015 - 56 x 1 (4 x 14 x 1) tabletti (üksikannuseline) (multipakend)

EU/1/25/1990/016 - 84 x 1 (6 x 14 x 1) tabletti (üksikannuseline) (multipakend)

EU/1/25/1990/017 - 112 x 1 (8 x 14 x 1) tabletti (üksikannuseline) (multipakend)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VOLDIK ILMA SINISE RAAMITA (PAPIST VOLDIK)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

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

28 õhukese polümeerikattega tabletti. Osa multipakendist, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

E
T
K
N
R
L
P

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/001

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

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

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP [112 õhukese polümeerikattega tabletti (4 voldikut, mis sisaldavad 28 tabletti) – sisaldab sinist raami]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend: 112 (4 voldikpakendit, mis sisaldavad 28 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (VOLDIKPAKEND)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 40 mg tabletid
enzalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (28 x 1õhukese polümeerikattega tabletti)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

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

28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

18. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEMINE KARP (28 x 1 multipakendi õhukese polümeerikattega tabletti – ilma sinise raamita)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

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

28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Osa multipakendist, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/003 - 112 x 1 (4 x 28 x 1) tabletti (üksikannuseline) (multipakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (multipakend 112 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga – sisaldab sinist raami)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

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

Multipakend: 112 x 1 (4 pakendit, mis sisaldavad 28 x 1 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 40 mg tabletid
enzalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VOLDIK ILMA SINISE RAAMITA (PAPIST VOLDIK)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

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

14 õhukese polümeerikattega tabletti. Osa multipakendist, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

E
T
K
N
R
L
P

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

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

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP [56 õhukese polümeerikattega tabletti (4 voldikut, mis sisaldavad 14 tabletti) – sisaldab sinist raami]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend: 56 (4 voldikpakendit, mis sisaldavad 14 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP [112 õhukese polümeerikattega tabletti (8 voldikut, mis sisaldavad 14 tabletti) – sisaldab *Blue Box*’i]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend: 112 (8 voldikut, mis sisaldavad 14 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (VOLDIKPAKEND)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 80 mg tabletid
enzalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

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

14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

18. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEMINE KARP (14 x 1 multipakendi õhukese polümeerikattega tabletti – ilma sinise raamita)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

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

14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Osa multipakendist, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/007 - 56 x 1 (4 x 14 x 1) tabletti (üksikannuseline) (multipakend)
EU/1/25/1990/008 - 112 x 1 (8 x 14 x 1) tabletti (üksikannuseline) (multipakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (multipakend 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga – sisaldab sinist raami)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

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

Multipakend: 56 x 1 (4 pakendit, mis sisaldavad 14 x 1 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (multipakend 112 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga – sisaldab sinist raami)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

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

Multipakend: 112 x 1 (8 pakendit, mis sisaldab 14 x 1 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 80 mg tabletid
enzalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VOLDIK ILMA SINISE RAAMITA (PAPIST VOLDIK)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg ensalutamiidi.

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

14 õhukese polümeerikattega tabletti. Osa multipakendist, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

E
T
K
N
R
L
P

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP [28 õhukese polümeerikattega tabletti (2 voldikut, mis sisaldavad 14 tabletti) – sisaldab sinist raami]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg ensalutamiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 (2 voldikpakendit, mis sisaldavad 14 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP [56 õhukese polümeerikattega tabletti (4 voldikut, mis sisaldavad 14 tabletti) – sisaldab sinist raami]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg ensalutamiidi.

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

56 (4 voldikut, mis sisaldavad 14 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/010

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP [84 õhukese polümeerikattega tabletti (6 voldikut, mis sisaldavad 14 tabletti) – sisaldab sinist raami]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg ensalutamiidi.

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

84 (6 voldikpakendit, mis sisaldavad 14 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (112 õhukese polümeerikattega tabletti (8 voldikut, mis sisaldavad 14 tabletti) – sisaldab sinist raami)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg ensalutamiidi.

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

112 (8 voldikpakendit, mis sisaldavad 14 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/012

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (VOLDIKPAKEND)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg tabletid
enzalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (14 x 1õhukese polümeerikattega tabletti)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg ensalutamiidi.

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

14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/013

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

18. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEMINE KARP (14 x 1 multipakendi õhukese polümeerikattega tabletti – ilma sinise raamita)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg ensalutamiidi.

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

14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Osa multipakendist, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/014 - 28 x 1 (2 x 14 x 1) tablets (üksikannuseline) (multipakend)
EU/1/25/1990/015 - 56 x 1 (4 x 14 x 1) tablets (üksikannuseline) (multipakend)
EU/1/25/1990/016 - 84 x 1 (6 x 14 x 1) tablets (üksikannuseline) (multipakend)
EU/1/25/1990/017 - 112 x 1 (8 x 14 x 1) tablets (üksikannuseline) (multipakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (multipakend 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga – sisaldab sinist raami)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg ensalutamiidi.

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

Multipakend: 28 x 1 (2 pakendit, mis sisaldavad 14 x 1 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/014

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (multipakend 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga – sisaldab sinist raami)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg ensalutamiidi.

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

Multipakend: 56 x 1 (4 pakendit, mis sisaldab 14 x 1 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/015

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (multipakend 84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga – sisaldab sinist raami)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg ensalutamiidi.

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

Multipakend: 84 x 1 (6 pakendit, mis sisaldavad 14 x 1 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/016

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (multipakend 112 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga – sisaldab sinist raami)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg ensalutamiidi.

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

Multipakend: 112 x 1 (8 pakendit, mis sisaldab 14 x 1 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Neelata alla tervelt.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tablette käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1990/017

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg tabletid
enzalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamiid

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Enzalutamide Accordpharma ja milleks seda kasutatakse

Enzalutamide Accordpharma sisaldab toimeainena enzalutamiidi. Enzalutamide Accordpharma't kasutatakse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel:

- kes ei reageeri enam testosteroonisisaldust langetavale hormoonravile või kirurgilisele ravile või
- kelle kasvaja on levinud teistesse kehaosadesse ja reageerib testosteroonisisaldust langetavale hormoonravile või kirurgilisele ravile või
- kellel on eelnevalt eemaldatud eesnääre või tehtud kiiritusravi ja esineb PSA kiire tõus, kuid vähkkasvaja ei ole levinud teistesse kehaosadesse ja reageerib testosterooni langetavale hormoonravile.

Kuidas Enzalutamide Accordpharma toimib

Enzalutamide Accordpharma on ravim, mis blokeerib hormoonide, mida nimetatakse androgeenideks (nagu testosteroon), tegevuse. Blokeerides androgeenid, lõpetab enzalutamiid eesnäärme vähirakkude kasvamise ja jagunemise.

2. Mida on vaja teada enne Enzalutamide Accordpharma võtmist

Enzalutamide Accordpharma't ei tohi võtta

- kui olete enzalutamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rase või plaanite rasedust (vt „Rasedus, imetamine ja viljakus“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Krambihood

6-l igast 1000-st inimesest, kes võtavad ensalutamiidi ja vähem kui kolmel igast 1000-st inimesest, kes võtavad platseebot, teatati krampihoogudest (vt lõik „Muud ravimid ja Enzalutamide Accordpharma“ allpool ning lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Kui te võtate ravimit, mis võib põhjustada krampihooge või mis võib suurendada krampihoogude tekkeriski (vt „Muud ravimid ja Enzalutamide Accordpharma“ allpool).

Kui teil tekivad ravi ajal krampihood:

Pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole. Teie arst võib otsustada, kas te peate lõpetama ensalutamiidi võtmise.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)

Ensalutamiidiga ravi saanud patsientidel on harva kirjeldatud harvaesinevat pöörduvat ajuhaigust PRES. Kui teil tekib krampihoog, süvenev peavalu, segasus, pimedus või muud nägemisprobleemid, palun võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Uute kasvajate (teine esmane pahaloomuline kasvaja) risk

Enzalutamide Accordpharma'ga ravitud patsientidel on teatatud uutest (teistest) vähkidest, sealhulgas põie- ja käärsoolevähist.

Pöörduge kohe oma arsti poole, kui märkate seedetrakti verejooksu märke, verd uriinis või tunnete Enzalutamide Accordpharma võtmisel sageli tungivat urineerimispakitsust.

Ravimi ravimvormiga seotud neelamisraskused

Patsientidel on esinenud raskusi selle ravimi allaneelamisel, sealhulgas lämbumist. Neelamisraskuste ja lämbumise juhtumeid täheldati sagedamini kapsleid võtnud patsientidel ja need võivad olla seotud ravimi suurema suurusega. Neelake tabletid tervelt alla piisava koguse veega.

Pidage enne Enzalutamide Accordpharma võtmist nõu oma arstiga,

- kui teil on pärast Enzalutamide Accordpharma või teiste ravimite võtmist kunagi tekkinud tõsine nahalööve või naha koorumine, villid ja/või haavandid suus
- kui võtate ravimeid, mis hoiavad ära trombid teket (nt varfariin, atsenokumarool, klopidoogreel)
- kui te võtate keemiaravi ravimeid nagu dotsetakseeli
- kui teil on probleeme maksaga
- kui teil on probleeme neerudega.

Teatage oma arstile, kui teil on mõni järgmine haigus:

Südame või veresoonte haigus, sealhulgas südame rütmihäire (arütmia), või kui te kasutate ravimeid nende haiguste raviks. Enzalutamide Accordpharma kasutamine võib suurendada südame rütmihäirete tekke riski.

Kui te olete ensalutamiidi suhtes allergiline, võib see põhjustada löövet või näo, keele, huulte või kõri turset. Kui te olete ensalutamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes allergiline, ärge Enzalutamide Accordpharma't kasutage.

Ravi ajal ensalutamiidiga on teatatud tõsisest nahalööbest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, või naha koorumisest, villide tekkimisest ja/või suuhaavanditest. Kui märkate mõnda sümptomit, mis on seotud lõigus 4 kirjeldatud tõsiste nahareaktsioonidega, lõpetage ensalutamiidi kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole.

Kui midagi ülalloetletust kehtib teie kohta või te kahtlustate seda, rääkige enne selle ravimi võtmist oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel või noorukitel.

Muud ravimid ja Enzalutamide Accordpharma

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Te peate teadma võetavate ravimite nimesid. Kandke kaasas nende nimekirja, et saate seda arstile näidata, kui teile määratakse uus ravim. Ärge alustage ega lõpetage ühegi ravimi võtmist, enne kui olete rääkinud arstiga, kes määras teile Enzalutamide Accordpharma.

Teatage oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Enzalutamide Accordpharma'ga koos võtmisel võivad need ravimid suurendada krambihooegade tekkeriski:

- teatud astma ravimid ja teiste hingamisteede haiguste ravimid (nt aminofülliin, teofülliin)
- teatud psühhiaatriliste häirete, nt depressiooni ja skisofreenia ravimid (nt klosapiin, olansapiin, risperidoon, tsiprasidoon, bupropioon, liitium, kloorpromasiin, mesoridasiin, tioridasiin, amitriptüliin, desipramiin, doksepiin, imipramiin, maprotiliin, mirtasapiin)
- teatud valu ravimid (nt petidiin).

Teatage oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Need ravimid võivad mõjutada Enzalutamide Accordpharma toimet või võib Enzalutamide Accordpharma mõjutada nende ravimite toimet.

Need ravimid:

- alandavad kolesteroolitaset (nt gemfibrosiil, atorvastatiin, simvastatiin)
- vaigistavad valu (nt fentanüül, tramadool)
- ravivad vähki (nt kabasitakseel)
- ravivad epilepsiat (nt karbamasepiin, klonasepaam, fenütoiin, primidoon, valproehape)
- ravivad teatud psühhiaatrilisi häireid, nt rasket ärevushäiret või skisofreeniat (nt diasepaam, midasolaam, haloperidool)
- ravivad unehäireid (nt zolpideem)
- ravivad südamehaigusi või alandavad vererõhku (nt bisoprolool, digoksiin, diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, propranolool, verapamiil)
- ravivad tõsiseid põletikulisi haigusi (nt deksametasoon, prednisoloon)
- ravivad HIV-nakkust (nt indinaviir, ritonaviir)
- ravivad bakteriaalseid nakkusi (nt klaritromütsiin, doksütsükliin)
- ravivad kilpnäärme häireid (nt levotüroksiin)
- ravivad podagrat (nt kolhitsiin)
- ravivad maovaevusi (nt omeprasool)
- hoiavad ära südamehaigusi või insulte (dabigatraan eteksilaat)
- takistavad siirdatud elundi äratõukereaktsiooni (nt takroliimus).

Enzalutamide Accordpharma võib muuta teatud ravimite toimet, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks (nt kinidiin, prokaiinamiid, amiodaroon ja sotalool), või võib suurendada südame rütmihäirete tekkeriski, kui seda kasutatakse koos mõnede teiste ravimitega, [nt metadoon (kasutatakse valu leevendamiseks ja narkomaania võõrutusravis), moksifloksatsiin (antibiootikum), antipsühhootikumid (kasutatakse raskete psüühiliste häirete raviks)].

Teatage oma arstile, kui te kasutate mõnda ülal nimetatud ravimitest. Enzalutamide Accordpharma või teiste teie poolt võetavate ravimite annust võib olla vaja muuta.

Rasedus, imetamine ja viljakus

- **Enzalutamide Accordpharma ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.** Kui seda ravimit kasutavad rasedad naised, võib see kahjustada sündimata last või põhjustada raseduse katkemist. Seda ravimit ei tohi kasutada naised, kes on rasedad, võivad rasestuda või imetavad.
- See ravim võib mõjutada meeste viljakust.
- Kui olete seksuaalsuhtes rasestuda võiva naisega, kasutage selle ravimi kuuri ajal ja 3 kuu jooksul pärast seda kondoomi ja veel mõnd tõhusat rasestumisvastast vahendit. Kui olete seksuaalsuhtes raseda naisega, kasutage sündimata lapse kaitseks kondoomi.

- Kasutamise ja käsitlemise kohta peavad naissoost hooldajad lugema lõiku 3 „Kuidas Enzalutamide Accordpharma’t võtta“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Enzalutamide Accordpharma võib mõjutada mõõdukalt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Enzalutamide Accordpharma’t võtvatel patsientidel on teatatud krabihoogudest. Kui teil on kõrgem risk krabihoogude tekkeks, pidage nõu oma arstiga.

Enzalutamide Accordpharma sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Enzalutamide Accordpharma’t võtta

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

Tavaline annus on 160 mg (neli 40 mg õhukese polümeerikattega tabletti või kaks 80 mg õhukese polümeerikattega tabletti või üks 160 mg õhukese polümeerikattega tablett), võtta üks kord ööpäevas iga päev samal ajal.

Enzalutamide Accordpharma võtmine

- Neelake tabletid tervelt alla piisava koguse veega.
- Ärge poolitage, purustage ega närige tablette enne neelamist.
- Enzalutamide Accordpharma’t võib võtta nii toiduga koos kui ka ilma. Enzalutamide Accordpharma’t ei tohi käsitseda teised isikud peale patsiendi või tema hooldajate. Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi käsitseda katkisi või kahjustatud Enzalutamide Accordpharma õhukese polümeerikattega tablette ilma kaitsevahendeid, näiteks kindaid kasutamata.

Teie arst võib teile samaaegselt Enzalutamide Accordpharma’ga määrata ka teisi ravimeid.

Kui te võtate Enzalutamide Accordpharma’t rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate ettenähtust rohkem tablette, lõpetage Enzalutamide Accordpharma võtmine ja võtke ühendust oma arstiga. Teil võib olla suurenenud krabihoogude ja teiste kõrvaltoimete tekkerisk.

Kui te unustate Enzalutamide Accordpharma’t võtta

- Kui te unustate võtta Enzalutamide Accordpharma’t tavalisel ajal, võtke oma tavaline annus niipea, kui see teile meenub.
- Kui te unustate Enzalutamide Accordpharma’t võtta terve päeva jooksul, võtke oma tavaline annus järgmisel päeval.
- Kui te unustate Enzalutamide Accordpharma’t võtta rohkem kui ühe päeva jooksul, rääkige kohe oma arstiga.
- **Ärge võtke kahekordset annust**, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Enzalutamide Accordpharma võtmise

Ärge katkestage Enzalutamide Accordpharma võtmist enne, kui arst teile seda ütleb.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Krambihood

6-l igast 1000-st Enzalutamide Accordpharma't võtvast inimesest ja vähem kui kolmel igast 1000-st platseebot võtvast inimesest on teatatud krambihoogudest.

Krambihood on tõenäolisemad, kui võtate ravimit soovitatust suuremas annuses, kui võtate teatud ravimeid või kui teil on tavalisest kõrgem krambihoogude tekkerisk.

Kui teil tekivad krambihood, pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole. Teie arst võib otsustada, kas te peaksite lõpetama Enzalutamide Accordpharma võtmise.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)

Enzalutamide Accordpharma'ga ravi saanud patsientidel on harva kirjeldatud harvaesinevat pöörduvat ajuhaigust PRES (võib tekkida kuni ühel inimesel 1000-st). Kui teil tekib krambihoog, süvenev peavalu, segasus, pimedus või muud nägemisprobleemid, palun võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga.

Teised võimalikud kõrvaltoimed on:

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

- Väsimus, kukkumine, luumurrud, kuumahood, kõrge vererõhk

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Peavalu, ärevustunne, kuiv nahk, sügelus, mäluprobleemid, südame arterite blokaad (südame isheemiatõbi), rinnanäärmete suurenemine meestel (günekomastia, rinnanibu valu, rindade tundlikkus), rahutute jalgade sündroom (kontrollimatu tung ühte kehaosa, tavaliselt jalga, liigutada), vähene keskendumisvõime, unustamine, maitsemeele muutus, raske selgelt mõelda

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Hallutsinatsioonid, vähe valgeid vererakke, maksaensüümide taseme tõus vereanalüüsis (maksaprobleemide tunnus)

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Lihasevalu, lihasspasmid, lihasnõrkus, seljavalu, muutused EKG-s (QT-intervalli pikenemine), selle ravimi neelamise raskused, sealhulgas lämbumistunne, seedehäire (sh iiveldus), nahareaktsioon, mis põhjustab nahal punaseid laike või laiuke, mis võivad välja näha nagu märklaud või härjasilm, mille keskosa on tumepunane ja mida ümbritsevad kahvatumad punased rõngad (multiformne erüteem), või muu tõsine nahareaktsioon, millega kaasnevad punetavad, mitte kõrgenenud, sihtmärgitaolised või ringikujulised laigud kehatüvel, sageli koos tsentraalsete villidega, naha koorumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelundites ja silmades, millele võivad eelneda palaviku ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom), lööve, oksendamine, näo, huulte, keele ja/või kurgu paistetus, vereliistakute sisalduse vähenemine veres (mis suurendab verejooksu ja veritsuse riski), kõhulahtisus, vähenenud söögiisu.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Enzalutamide Accordpharma't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enzalutamide Accordpharma sisaldab

Toimeaine on ensalutamiid.

Üks Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

Üks Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

Üks Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg ensalutamiidi.

Teised õhukese polümeerikattega tablettide koostisosad on:

- Tableti sisu: hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, koloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat;
- Tableti kate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521), talk (E533b), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Enzalutamide Accordpharma välja näeb ja pakendi sisu

Enzalutamide Accordpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased suurusega ligikaudu 10 mm ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükk „L 1“ ühel küljel ja teine kül on tühi.

- Iga karp sisaldab 112 tabletti 4 blistriga voldikus, mis sisaldab 28 tabletti.
- Iga karp sisaldab 28 x 1 tabletti ristperforeeritud blisterpakendis. Ristperforeeritud blisterpakendiga multipakend sisaldab 112 x 1 tabletti (4 pakendit, mis sisaldab 28 x 1 tabletti).

Enzalutamide Accordpharma 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased suurusega ligikaudu 17 x 9 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükk „L 2“ ühel küljel ja teine kül on tühi.

- Iga karp sisaldab 56 tabletti või 112 tabletti vastavalt kas 4 või 8 voldikuga, millest igaüks sisaldab 14 tabletti.
- Igas karbis on 14 x 1 tabletti ristperforeeritud blisterpakendis. Ristperforeeritud blisterpakendi multipakendid sisaldavad 56 x 1 tabletti (4 pakendit, mis sisaldab 14 x 1 tabletti) või 112 x 1 tabletti (8 pakendit, mis sisaldab 14 x 1 tabletti).

Enzalutamide Accordpharma 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased suurusega 21 x 11 mm ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükk „L 3“ ühel küljel ja teine kül on tühi.

- Iga karp sisaldab 28 tabletti, 56 tabletti, 84 tabletti või 112 tabletti vastavalt kas 2, 4, 6 või 8 voldikuga, millest igaüks sisaldab 14 tabletti.
- Igas karbis on 14 x 1 tabletti ristperforeeritud blisterpakendis. Ristperforeeritud blisterpakendi multipakendid sisaldavad 28 x 1 tabletti (2 pakendit, mis sisaldab 14 x 1 tabletti), 56 x 1 tabletti (4 pakendit, mis sisaldab 14 x 1 tabletti), 84 x 1 tabletti (6 pakendit, mis sisaldab 14 x 1 tabletti) või 112 x 1 tabletti (8 pakendit, mis sisaldab 14 x 1 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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