ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film
Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film
Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di enzalutamide.

Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di enzalutamide.

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di enzalutamide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compresse).

Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, di colore giallo, rotonde, di 10 mm circa, con inciso "L 1" su un lato e lisce sull'altro lato.

Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, di colore giallo, ovali, di 17 x 9 mm circa, con inciso "L 2" su un lato e lisce sull'altro lato.

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, di colore giallo, ovali, di 21 x 11 mm circa, con inciso "L 3" su un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Enzalutamide Accordpharma è indicato:

- come monoterapia o in associazione con terapia di deprivazione androgenica per il trattamento di uomini adulti con cancro della prostata non metastatico ormono-sensibile (nmHSPC) con recidiva biochimica (BCR) ad alto rischio non idonei alla radioterapia di salvataggio (vedere paragrafo 5.1).
- in associazione con terapia di deprivazione androgenica per il trattamento di uomini adulti con cancro della prostata metastatico ormono-sensibile (mHSPC) (vedere paragrafo 5.1).
- per il trattamento di uomini adulti con cancro della prostata non metastatico ad alto rischio resistente alla castrazione (CRPC) (vedere paragrafo 5.1).
- per il trattamento di uomini adulti con CRPC metastatico, asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica, nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata (vedere paragrafo 5.1).
- per il trattamento di uomini adulti con CRPC metastatico nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con enzalutamide deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nel trattamento medico del cancro della prostata.

Posologia
La dose raccomandata è 160 mg di enzalutamide (4 compresse rivestite con film da 40 mg o 2 compresse rivestite con film da 80 mg o 1 compressa rivestita con film da 160 mg) in singola dose orale giornaliera.

La castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*, LHRH) deve proseguire durante il trattamento dei pazienti con CRPC o mHSPC non sottoposti a castrazione chirurgica.

I pazienti con nmHSPC con BCR ad alto rischio possono essere trattati con enzalutamide con o senza un analogo dell'LHRH. Per i pazienti che ricevono enzalutamide con o senza un analogo dell'LHRH, il trattamento può essere sospeso se il PSA non è rilevabile (< 0,2 ng/mL) dopo 36 settimane di terapia. Il trattamento deve essere reiniziato quando il PSA è aumentato a ≥ 2,0 ng/mL per i pazienti che hanno subito una precedente prostatectomia radicale o a ≥ 5,0 ng/mL per i pazienti sottoposti a precedente radioterapia primaria. Se il PSA è rilevabile (≥ 0,2 ng/mL) dopo 36 settimane di terapia, il trattamento deve continuare (vedere paragrafo 5.1).

Se il paziente dimentica di assumere enzalutamide all'ora consueta, la dose prescritta deve essere assunta il più vicino possibile all'orario previsto. Se il paziente ha dimenticato la dose per un'intera giornata, il trattamento deve essere ripreso il giorno successivo con la dose giornaliera abituale.

Se il paziente manifesta tossicità di Grado ≥3 o una reazione avversa intollerabile, la dose deve essere sospesa per una settimana o fino a quando i sintomi non migliorano a un Grado ≤2, quindi riprendere con la dose abituale o ridotta (120 mg o 80 mg) se giustificato.

Uso concomitante con potenti inibitori del CYP2C8
Se possibile, l'uso concomitante di inibitori potenti del CYP2C8 deve essere evitato. Se i pazienti devono essere trattati contemporaneamente con un inibitore potente del CYP2C8, la dose di enzalutamide deve essere ridotta a 80 mg una volta al giorno. Se la co-somministrazione di un inibitore potente del CYP2C8 viene interrotta, la dose di enzalutamide deve essere riportata a quella precedente l'inizio del trattamento con l'inibitore potente del CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5).

Anziani
In pazienti anziani non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica
In pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (rispettivamente Classe Child-Pugh A, B o C) non è necessario l'aggiustamento della dose. Tuttavia, in pazienti con compromissione epatica severa è stato osservato un aumento dell'emivita di enzalutamide (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale
In pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario l'aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Deve essere usata cautela in pazienti con compromissione renale severa o con malattia renale allo stadio finale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di enzalutamide nella popolazione pediatrica nell'indicazione del trattamento di uomini adulti con CRPC, mHSPC o nmHSPC con BCR ad alto rischio.

Modo di somministrazione

Enzalutamide Accordpharma è per uso orale. Le compresse rivestite con film non devono essere tagliate, schiacciate o masticate, ma devono essere deglutite intere con una quantità sufficiente di acqua e possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Donne che sono o potrebbero essere in gravidanza (vedere paragrafi 4.6 e 6.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di convulsioni
L'uso di enzalutamide è stato associato a convulsioni (vedere paragrafo 4.8). La decisione di continuare il trattamento in pazienti che sviluppano convulsioni deve essere considerata caso per caso.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
Sono stati riportati rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) nei pazienti trattati con enzalutamide (vedere paragrafo 4.8). La PRES è un raro disturbo neurologico reversibile, che può presentarsi con sintomi in rapida evoluzione, tra cui crisi convulsive, mal di testa, confusione, cecità, e altri disturbi visivi e neurologici, con o senza ipertensione associata. Una diagnosi di PRES richiede la conferma tramite Imaging cerebrale, preferibilmente risonanza magnetica per immagini (Magnetic Resonance Imaging, MRI). Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di enzalutamide nei pazienti che sviluppano PRES.

Secondi tumori primari
Casi di secondi tumori primari sono stati riportati in pazienti trattati con enzalutamide in studi clinici. In studi clinici di fase 3, gli eventi riportati più frequentemente nei pazienti trattati con enzalutamide, e maggiori rispetto al placebo, sono stati il cancro della vescica (0,3%), l'adenocarcinoma del colon (0,2%), il carcinoma a cellule transizionali (0,2%) e il melanoma maligno (0,2%).

I pazienti devono essere avvisati di contattare immediatamente il medico se notano segni di sanguinamento gastrointestinale, ematuria macroscopica o altri sintomi come disuria o urgenza urinaria durante il trattamento con enzalutamide.

Uso concomitante con altri medicinali
Enzalutamide è un potente induttore degli enzimi e può portare alla perdita di efficacia di molti medicinali usati comunemente (vedere esempi nel paragrafo 4.5). All'inizio del trattamento con enzalutamide deve quindi essere fatta una valutazione dei medicinali somministrati in modo concomitante. L'uso concomitante di enzalutamide con medicinali che sono substrati sensibili di molti enzimi metabolizzatori o trasportatori (vedere paragrafo 4.5) deve generalmente essere evitato se il loro effetto terapeutico è di grande importanza per il paziente, e se l'aggiustamento della dose non può essere effettuato con facilità, sulla base del monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche.

Deve essere evitata la co-somministrazione con warfarin e anticoagulanti cumarinici. Se enzalutamide è somministrato insieme ad un anticoagulante metabolizzato dal CYP2C9 (come warfarin o acenocumarolo), deve essere eseguito un monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalised Ratio, INR) addizionale (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale
Deve essere usata cautela in pazienti con severa compromissione renale poiché enzalutamide non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

Compromissione epatica severa
In pazienti con severa compromissione epatica è stato osservato un aumento dell'emivita di enzalutamide, probabilmente correlato all'aumentata distribuzione nei tessuti. La rilevanza clinica di questa osservazione resta sconosciuta. Tuttavia, è previsto il prolungamento del tempo per raggiungere

le concentrazioni di steady-state e possono essere aumentati sia il tempo necessario per ottenere il massimo effetto farmacologico sia il tempo per l'insorgenza e la riduzione dell'induzione enzimatica (vedere paragrafo 4.5).

Recenti malattie cardiovascolari
Dagli studi di fase III sono stati esclusi i pazienti con recente infarto miocardico (negli ultimi 6 mesi) o con angina instabile (negli ultimi 3 mesi), con scompenso cardiaco di Classe III o IV della *New York Heart Association* (NYHA) ad eccezione dei casi in cui la Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) era ≥ 45%, bradicardia o ipertensione incontrollata. Se enzalutamide viene prescritto in questi pazienti queste informazioni devono essere tenute in considerazione.

La terapia di deprivazione androgenica può causare un prolungamento dell'intervallo QT
Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con enzalutamide, i medici devono valutare il rapporto beneficio/rischio, inclusa la possibilità di torsioni di punta.

Uso durante chemioterapia
Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di un uso concomitante di enzalutamide con chemioterapici citotossici. La somministrazione concomitante di enzalutamide non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di docetaxel somministrato per via endovenosa (vedere paragrafo 4.5); tuttavia, non è possibile escludere un aumento dell'incidenza di neutropenia indotta da docetaxel.

Reazioni cutanee gravi
Con il trattamento con enzalutamide sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (*severe cutaneous adverse reactions*-SCAR), inclusa sindrome di Stevens-Johnson, che può essere potenzialmente letale o letale.

Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e strettamente monitorati per le reazioni cutanee.

Se compaiono segni e sintomi indicativi di questa reazione, enzalutamide deve essere sospeso immediatamente e deve essere considerato un trattamento alternativo appropriato.

Reazioni di ipersensibilità
Con enzalutamide sono state osservate reazioni di ipersensibilità che si sono manifestate con sintomi che comprendevano, ma non erano limitati a, eruzione cutanea, edema del viso, della lingua, delle labbra o faringeo (vedere paragrafo 4.8).

Enzalutamide come monoterapia in pazienti con nmHSPC con BCR ad alto rischio
I risultati dello studio EMBARK suggeriscono che enzalutamide come monoterapia e in associazione con terapia di deprivazione androgenica non sono opzioni terapeutiche equivalenti nei pazienti con nmHSPC con BCR ad alto rischio (vedere paragrafo 4.8 e 5.1). Enzalutamide in associazione con terapia di deprivazione androgenica è considerato l'opzione di trattamento preferita ad eccezione dei casi in cui l'aggiunta della terapia di deprivazione androgenica può comportare tossicità o rischio inaccettabili.

Disfagia correlata alla formulazione del prodotto
Sono stati segnalati casi di pazienti con difficoltà a deglutire enzalutamide, inclusi casi di soffocamento. Le difficoltà di deglutizione e i casi di soffocamento sono stati segnalati prevalentemente con la formulazione in capsule e potrebbero essere correlati alle maggiori dimensioni del prodotto. I pazienti devono essere istruiti a deglutire le compresse intere con una quantità sufficiente di acqua.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (meno di 23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziale interferenza di altri medicinali sull'esposizione a enzalutamide

Inibitori del CYP2C8
Il CYP2C8 svolge un ruolo importante nell'eliminazione di enzalutamide e nella formazione del suo metabolita attivo. In seguito a somministrazione orale dell'inibitore potente del CYP2C8 gemfibrozil (600 mg due volte al giorno) in soggetti maschi sani, l'AUC di enzalutamide è aumentata del 326%, mentre la C_{max} di enzalutamide è diminuita del 18%. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC è aumentata del 77% mentre la C_{max} è diminuita del 19%. Gli inibitori potenti (p. es. gemfibrozil) del CYP2C8 devono essere evitati o usati con cautela durante il trattamento con enzalutamide. Se il paziente deve essere trattato in modo concomitante con un inibitore potente del CYP2C8, la dose di enzalutamide deve essere ridotta a 80 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP3A4
Il CYP3A4 ha un ruolo minore nel metabolismo di enzalutamide. In seguito a somministrazione orale dell'inibitore potente del CYP3A4 itraconazolo (200 mg una volta al giorno) in soggetti maschi sani, l'AUC di enzalutamide è aumentata del 41% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC è aumentata del 27% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando enzalutamide è somministrato insieme ad inibitori del CYP3A4.

Induttori del CYP2C8 e del CYP3A4
In seguito alla somministrazione orale di rifampicina (600 mg una volta al giorno), induttore moderato del CYP2C8 e induttore potente del CYP3A4, a soggetti maschi sani, l'AUC della somma di enzalutamide e metabolita attivo è diminuita del 37% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Quando enzalutamide viene co-somministrato con induttori del CYP2C8 o del CYP3A4 non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Potenziale interferenza di enzalutamide sull'esposizione ad altri medicinali

Induzione enzimatica
Enzalutamide è un induttore potente degli enzimi e aumenta la sintesi di molti enzimi e trasportatori; pertanto, è prevedibile l'interazione con medicinali molto comuni che sono substrati di questi enzimi o trasportatori. La riduzione delle concentrazioni plasmatiche può essere sostanziale, e portare a perdita o a riduzione dell'effetto clinico. Vi è anche un aumentato rischio di formazione di metaboliti attivi. Gli enzimi che possono essere indotti includono il CYP3A nel fegato e nell'intestino, il CYP2B6, il CYP2C9, il CYP2C19 e l'uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasi (UGTs – glucuronide legata ad enzimi). Anche alcuni trasportatori possono essere indotti, ad esempio la proteina 2 associata alla multi-resistenza ai farmaci (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) e il polipeptide di trasporto di anioni organici 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1).

Studi *in vivo* hanno mostrato che enzalutamide è un induttore potente del CYP3A4 e un induttore moderato del CYP2C9 e del CYP2C19. La co-somministrazione di enzalutamide (160 mg una volta al giorno) con dosi orali singole di substrati suscettibili del CYP in pazienti con cancro della prostata ha determinato una riduzione dell'86% dell'AUC di midazolam (substrato del CYP3A4), una riduzione del 56% dell'AUC di S-warfarin (substrato del CYP2C9) e una riduzione del 70% dell'AUC di omeprazolo (substrato del CYP2C19). Anche l'UGT1A1 potrebbe essere stata indotta. In uno studio clinico condotto in pazienti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione, enzalutamide (160 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di docetaxel somministrato per via endovenosa (75 mg/m^2 in infusione ogni 3 settimane). L'AUC di docetaxel è diminuita del 12% [rapporto medio geometrico (Geometric Mean

Ratio, GMR) =0,882 (IC 90%: 0,767; 1,02)], mentre la C_{max} è diminuita del 4% [GMR = 0,963 (IC 90%: 0,834; 1,11)].

Sono attese interazioni con alcuni medicinali che sono eliminati attraverso metabolizzazione o con trasporto attivo. Se il loro effetto terapeutico è di grande importanza per il paziente, e non sono facili da eseguire aggiustamenti della dose sulla base del monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche, questi farmaci devono essere evitati o utilizzati con cautela. Il rischio di danno epatico dopo somministrazione di paracetamolo si sospetta essere più elevato in pazienti che assumono induttori enzimatici.

I gruppi di medicinali che possono essere coinvolti includono, ma non sono limitati a:

- Analgesici (p. es. fentanyl, tramadolo)
- Antibiotici (p. es. claritromicina, doxiciclina)
- Farmaci antineoplastici (p. es. cabazitaxel)
- Antiepilettici (p. es. carbamazepina, clonazepam, fenitoina, primidone, valproato)
- Antipsicotici (p. es. aloperidolo)
- Antitrombotici (p. es. acenocumarolo, warfarin, clopidogrel)
- Betabloccanti (p. es. bisoprololo, propranololo)
- Calcioantagonisti (p. es. diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)
- Glicosidi cardiaci (p. es. digossina)
- Corticosteroidi (p. es. desametasone, prednisolone)
- Antivirali HIV (p. es. indinavir, ritonavir)
- Ipnotici (p. es. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosoppressori (p. es. tacrolimus)
- Inibitori della pompa protonica (p. es. omeprazolo)
- Statine metabolizzate dal CYP3A4 (p. es. atorvastatina, simvastatina)
- Farmaci tiroidei (p. es. levotiroxina).

Il potenziale di induzione completo di enzalutamide potrebbe non evidenziarsi fino a circa 1 mese dall'inizio del trattamento, quando le concentrazioni plasmatiche di enzalutamide hanno raggiunto lo steady-state, anche se alcuni effetti di induzione possono manifestarsi prima. I pazienti che assumono medicinali che sono substrati di CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 devono essere valutati per un'eventuale perdita di effetti farmacologici (o aumento degli effetti nei casi in cui si formino metaboliti attivi) nel primo mese di trattamento con enzalutamide, e deve essere considerato un appropriato aggiustamento della dose. In considerazione della lunga emivita di enzalutamide (5,8 giorni, vedere paragrafo 5.2), gli effetti sugli enzimi possono protrarsi per un mese o più dopo il termine del trattamento con enzalutamide. Quando il trattamento con enzalutamide viene interrotto, potrebbe essere necessaria una graduale riduzione della dose dei medicinali co-somministrati.

Substrati del CYP1A2 e del CYP2C8
Enzalutamide (160 mg una volta al giorno) non ha causato un cambiamento clinicamente significativo dell'AUC o della C_{max} della caffeina (substrato del CYP1A2) o del pioglitazone (substrato del CYP2C8). L'AUC del pioglitazone è aumentata del 20% mentre la C_{max} è diminuita del 18%. L'AUC e la C_{max} della caffeina sono diminuite rispettivamente dell'11% e del 4%. Quando un substrato del CYP1A2 o del CYP2C8 è co-somministrato con enzalutamide, non sono indicati aggiustamenti della dose.

Substrati del P-gp
Dati *in vitro* indicano che enzalutamide può essere un inibitore del trasportatore di efflusso P-gp. Nel corso di uno studio condotto in pazienti con cancro della prostata trattati con una singola dose orale del substrato sonda del P-gp digossina prima e in concomitanza con enzalutamide (la somministrazione concomitante ha seguito almeno 55 giorni di monosomministrazione giornaliera di 160 mg di enzalutamide), è stato osservato un lieve effetto inibitorio di enzalutamide, allo steady-state, sul P-gp. I livelli plasmatici di digossina sono stati misurati utilizzando la spettrometria di massa tandem accoppiata alla cromatografia liquida convalidata. L'AUC e la C_{max} della digossina sono aumentate del 33% e del 17% rispettivamente. I medicinali con un intervallo terapeutico ristretto che

sono substrati della P-gp (p. es. colchicina, dabigatran etexilato, digossina) devono essere utilizzati con cautela quando vengono somministrati contemporaneamente a enzalutamide e possono richiedere un aggiustamento della dose per mantenere concentrazioni plasmatiche ottimali.

Interferenze con le analisi di laboratorio
Nei pazienti trattati con enzalutamide, a prescindere dal trattamento con digossina, sono stati identificati livelli plasmatici di digossina erroneamente elevati con il dosaggio immunometrico a microparticelle chemiluminescenti (CMIA). Pertanto i livelli plasmatici di digossina ottenuti mediante CMIA dovrebbero essere interpretati con cautela e confermati da un altro tipo di dosaggio prima di intraprendere qualsiasi azione in merito ai dosaggi di digossina.

Substrati di BCRP
Allo steady-state, enzalutamide non ha causato una variazione clinicamente significativa nell'esposizione al substrato sonda della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP) rosuvastatina in pazienti con cancro della prostata trattati con una singola dose orale di rosuvastatina prima e in concomitanza con enzalutamide (la somministrazione concomitante ha seguito almeno 55 giorni di monosomministrazione giornaliera di 160 mg di enzalutamide). L'AUC della rosuvastatina è diminuita del 14% mentre la C_{max} è aumentata del 6%. Non è necessario alcun adeguamento della dose quando si co-somministra un substrato di BCRP con enzalutamide.

Substrati di MRP2, OAT3 e OCT1
Sulla base dei dati *in vitro,* l'inibizione di MRP2 (nell'intestino) e del trasportatore di anioni organici 3 (OAT3) e del trasportatore di cationi organici 1 (OCT1) (a livello sistemico) non può essere esclusa. Teoricamente, quindi, l'induzione di questi trasportatori è possibile e al momento l'effetto non è noto.

Medicinali che causano prolungamento dell'intervallo QT
Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di enzalutamide con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (p. es. chinidina, disopiramide) o di classe III (p. es. amiodarone, sotalolo, dofetidile, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

Effetto del cibo sull'esposizione a enzalutamide
Il cibo non ha effetti clinicamente significativi sulla portata dell'esposizione a enzalutamide. Negli studi clinici, enzalutamide è stato somministrato senza alcun accorgimento rispetto all'assunzione di cibo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile
Non sono disponibili dati nell'uomo sull'uso di enzalutamide in gravidanza e questo medicinale non deve essere usato in donne in età fertile. Questo medicinale può causare danni al nascituro o potenziali interruzioni di gravidanza se assunto da donne in stato di gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 5.3 e 6.6).

Contraccezione maschile e femminile
Non è noto se enzalutamide o i suoi metaboliti siano presenti nel liquido seminale. Nel caso in cui il paziente svolga attività sessuale con una donna in stato di gravidanza, è richiesto l'uso del profilattico durante il trattamento con enzalutamide e nei 3 mesi successivi. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, devono essere utilizzati il profilattico e un altro metodo contraccettivo durante il trattamento e nei 3 mesi successivi. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza
Enzalutamide non è indicato nelle donne. Enzalutamide è controindicato nelle donne che sono o potrebbero essere in gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 5.3 e 6.6).

Allattamento
Enzalutamide non è indicato nelle donne. Non è noto se enzalutamide è presente nel latte materno. Enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono secreti nel latte di ratta (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità
Studi negli animali hanno dimostrato che enzalutamide influenza il sistema riproduttivo in ratti e cani maschi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Enzalutamide potrebbe alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari essendo stati riferiti episodi psichiatrici e neurologici incluse convulsioni (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati dei possibili rischi di andare incontro a eventi psichiatrici o neurologici durante la guida o l'uso di macchinari. Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti di enzalutamide sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più comuni sono astenia/affaticamento, vampate di calore, ipertensione, fratture e cadute. Le altre reazioni avverse importanti comprendono malattia ischemica cardiaca e convulsioni.

Si sono verificate convulsioni nello 0,6% dei pazienti trattati con enzalutamide, nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo, e nello 0,3% dei pazienti trattati con bicalutamide.

Sono stati riportati rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile nei pazienti trattati con enzalutamide (vedere paragrafo 4.4).

Con il trattamento con enzalutamide è stata segnalata sindrome di Stevens-Johnson (vedere paragrafo 4.4)

Elenco tabellare delle reazioni avverse
Le reazioni avverse osservate negli studi clinici sono elencate di seguito, in base alla categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse identificate in studi clinici controllati e post-marketing

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa e frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune: leucopenia, neutropenia Non nota*: trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota*: edema facciale, edema della lingua, edema delle labbra, edema faringeo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota*: appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Comune: ansia Non comune: allucinazioni visive
Patologie del sistema nervoso	Comune: cefalea, compromissione della memoria, amnesia, disturbi dell'attenzione, disgeusia, sindrome delle gambe senza riposo, disturbi cognitivi Non comune: convulsioni¥ Non nota*: sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
Patologie cardiache	Comune: cardiopatia ischemica† Non nota*: prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Molto comune: vampate di calore, ipertensione
Patologie gastrointestinali	Non nota*: disfagia∞, nausea, vomito, diarrea
Patologie epatobiliari	Non comune: enzimi epatici aumentati
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: secchezza della cute, prurito Non nota*: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune: fratture‡ Non nota*: mialgia, spasmi muscolari, debolezza muscolare, dolore dorsale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune: ginecomastia, dolore al capezzolo#, dolorabilità mammaria#
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune: astenia, affaticamento
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Molto comune: cadute

*Segnalazioni spontanee dall'esperienza post-marketing.

¥ Come valutato da ristrette SMQ (Standardised MedDRA Queries) di "Convulsioni" incluse convulsioni, convulsioni del grande male, crisi parziali complesse, crisi parziali e stato epilettico. Ciò include rari casi di convulsioni con complicanze che portano alla morte.

† Come valutato da ristrette SMQs su "infarto del miocardio" e "altre malattie cardiache ischemiche" inclusi i seguenti termini preferenziali osservati in almeno due pazienti in studi di fase 3 randomizzati, controllati verso placebo: angina pectoris, coronaropatia, infarto miocardico, infarto miocardico acuto, sindrome coronarica acuta, angina instabile, ischemia miocardica e arteriosclerosi dell'arteria coronaria.

‡ Comprendono tutti i termini preferenziali con la parola "frattura" nelle ossa.

Reazioni avverse per enzalutamide come monoterapia.

∞ Sono stati segnalati casi di disfagia, inclusi casi di soffocamento. Entrambi gli eventi sono stati segnalati prevalentemente con la formulazione in capsule e potrebbero essere correlati alle maggiori dimensioni del prodotto (vedere paragrafo 4.4).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Convulsioni

In studi clinici controllati, 31 pazienti (0,6%) su 5110 pazienti trattati con una dose giornaliera di 160 mg di enzalutamide hanno presentato convulsioni, mentre quattro pazienti (0,1%) che hanno ricevuto il placebo e un paziente (0,3%) che ha ricevuto bicalutamide hanno presentato convulsioni. La dose sembra essere un importante fattore predittivo del rischio di convulsioni, come evidenziato dai

dati preclinici e dai dati ottenuti in uno studio con aumento progressivo della dose. Negli studi clinici controllati, i pazienti con pregresse convulsioni o fattori di rischio per le convulsioni sono stati esclusi.

Nello studio 9785-CL-0403 (UPWARD) a braccio singolo condotto per valutare l'incidenza delle convulsioni in pazienti con fattori predisponenti le convulsioni (l'1,6% dei quali aveva avuto una storia di convulsioni), 8 dei 366 (2,2%) pazienti trattati con enzalutamide hanno avuto esperienza di convulsioni. La durata mediana del trattamento era stata di 9,3 mesi.

Il meccanismo attraverso il quale enzalutamide può ridurre la soglia delle convulsioni non è noto ma potrebbe essere correlato a dati di studi *in vitro* che dimostrano come enzalutamide e il suo metabolita attivo si legano e possono inibire l'attività del canale del cloruro controllato dall'Acido Gamma Ammino Butirrico (GABA).

Malattia ischemica cardiaca
In studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, la malattia ischemica cardiaca si è verificata nel 3,5% dei pazienti trattati con enzalutamide e ADT, confrontata con il 2% dei pazienti trattati con placebo e ADT. Quattordici (0,4%) pazienti trattati con enzalutamide e ADT e 3 (0,1%) pazienti trattati con placebo e ADT hanno subito un evento di malattia ischemica cardiaca che ha portato alla morte.

Nello studio EMBARK, la malattia ischemica cardiaca si è verificata nel 5,4% dei pazienti trattati con enzalutamide e leuprolide e nel 9% dei pazienti trattati con enzalutamide come monoterapia. Nessun paziente trattato con enzalutamide e leuprolide e un paziente (0,3%) trattato con enzalutamide come monoterapia ha manifestato un evento di malattia ischemica cardiaca che ha portato alla morte.

Ginecomastia
Nello studio EMBARK, la ginecomastia (di tutti i gradi) è stata osservata in 29 dei 353 pazienti (8,2%) trattati con enzalutamide e leuprolide e in 159 dei 354 pazienti (44,9%) trattati con enzalutamide come monoterapia. La ginecomastia di Grado 3 o superiore non è stata osservata in nessun paziente trattato con enzalutamide e leuprolide, ed è stata osservata in 3 pazienti (0,8%) trattati con enzalutamide come monoterapia.

Dolore al capezzolo
Nello studio EMBARK, il dolore al capezzolo (di tutti i gradi) è stato osservato in 11 dei 353 pazienti (3,1%) trattati con enzalutamide e leuprolide e in 54 dei 354 pazienti (15,3%) trattati con enzalutamide come monoterapia. Il dolore al capezzolo di Grado 3 o superiore non è stato osservato in nessun paziente trattato con enzalutamide e leuprolide o con enzalutamide come monoterapia.

Dolorabilità mammaria
Nello studio EMBARK, la dolorabilità mammaria (di tutti i gradi) è stata osservata in 5 dei 353 pazienti (1,4%) trattati con enzalutamide e leuprolide e in 51 dei 354 pazienti (14,4%) trattati con enzalutamide come monoterapia. La dolorabilità mammaria di Grado 3 o superiore non è stata osservata in nessun paziente trattato con enzalutamide e leuprolide o con enzalutamide come monoterapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono antidoti per enzalutamide. In caso di sovradosaggio, il trattamento con enzalutamide deve essere interrotto e devono essere iniziate misure generali di supporto tenendo conto dell'emivita di

5,8 giorni. I pazienti possono trovarsi in una situazione di aumentato rischio di convulsioni in seguito a sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti ormonali e sostanze correlate, antiandrogeni, codice ATC: L02BB04.

Meccanismo d'azione
È noto che il cancro della prostata è sensibile agli androgeni e risponde all'inibizione del segnale dei recettori degli androgeni. Nonostante livelli sierici di androgeni bassi o non identificabili, il segnale del recettore degli androgeni continua a favorire la progressione della malattia. La stimolazione della crescita delle cellule tumorali attraverso il recettore degli androgeni richiede la localizzazione nucleare e il legame con il DNA. Enzalutamide è un potente inibitore del segnale del recettore degli androgeni che viene bloccato a diversi livelli. Enzalutamide inibisce competitivamente il legame degli androgeni ai recettori degli androgeni, e di conseguenza inibisce la traslocazione nucleare dei recettori attivati e inibisce l'associazione del recettore degli androgeni attivato con il DNA anche in situazione di sovraespressione dei recettori degli androgeni e nelle cellule del cancro della prostata resistenti agli anti-androgeni. Il trattamento con enzalutamide riduce la crescita delle cellule del cancro della prostata e può indurre la morte delle cellule cancerose e la regressione del tumore. In studi preclinici enzalutamide ha mostrato di non avere attività di agonista sui recettori degli androgeni.

Effetti farmacodinamici
In uno studio clinico di fase 3 (AFFIRM) condotto su pazienti nei quali la chemioterapia con docetaxel era fallita, nel 54% dei pazienti trattati con enzalutamide, rispetto all'1,5% dei pazienti che avevano ricevuto placebo, si è verificata una riduzione di almeno il 50% dei livelli di Antigene Prostatico Specifico (PSA) rispetto al basale.

In un altro studio clinico di fase 3 (PREVAIL) in pazienti naïve alla chemioterapia, i pazienti che hanno ricevuto enzalutamide hanno dimostrato un tasso di risposta totale misurato attraverso il PSA, significativamente maggiore (definito come una riduzione ≥ 50% rispetto al baseline) rispetto ai pazienti trattati con placebo, 78,0% rispetto al 3,5% (differenza = 74,5%, p < 0,0001).

In uno studio clinico di fase 2 (TERRAIN) in pazienti naïve alla chemioterapia, i pazienti che hanno ricevuto enzalutamide hanno dimostrato un tasso di risposta totale misurato attraverso il PSA significativamente maggiore (definito come una riduzione ≥ 50% rispetto al baseline) rispetto ai pazienti che hanno ricevuto bicalutamide, 82,1% rispetto al 20,9% (differenza = 61,2%, p <0,0001).

In uno studio a braccio singolo (9785-CL-0410) in pazienti precedentemente trattati per almeno 24 settimane con abiraterone (più prednisone), il 22,4% ha avuto una diminuzione nei livelli di PSA ≥ 50% rispetto al baseline. Considerando il precedente trattamento con chemioterapia, la percentuale di risultati dei pazienti con un decremento ≥ 50% nei livelli di PSA è stata del 22,1% e del 23,2%, rispettivamente per il gruppo di pazienti non precedentemente trattati con chemioterapia e per il gruppo di pazienti precedentemente trattati con chemioterapia.

Nello studio clinico MDV3100-09 (STRIVE) nel CRPC metastatico e non metastatico, i pazienti che ricevevano enzalutamide mostravano una risposta confermata dal PSA (definita come riduzione rispetto al basale ≥50%), significativamente più elevata rispetto ai pazienti che ricevevano bicalutamide, 81,3% rispetto a 31,3% (differenza = 50%, p< 0,0001).

Nello studio clinico MDV3100-14 (PROSPER) nel CRPC non metastatico, i pazienti che ricevevano enzalutamide mostravano una risposta confermata dal PSA (definita come riduzione rispetto al basale ≥50%), significativamente più elevata rispetto ai pazienti che ricevevano placebo, 76,3% rispetto a 2,4% (differenza = 73,9%, p < 0,0001).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di enzalutamide è stata determinata in tre studi clinici multicentrici, randomizzati, controllati verso placebo, di fase 3 [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM) e MDV3100-03 (PREVAIL)], condotti in pazienti con carcinoma prostatico con progressione della malattia durante la terapia di deprivazione androgenica [analogo dell'LHRH o dopo orchiectomia bilaterale]. Nello studio PREVAIL sono stati arruolati pazienti con CRPC metastatico, *naïve* alla chemioterapia; mentre nello studio AFFIRM sono stati arruolati pazienti con CRPC metastatico che precedentemente avevano ricevuto docetaxel; e nello studio PROSPER sono stati arruolati pazienti con CRPC non metastatico. L'efficacia nei pazienti con mHSPC è stata determinata in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, di fase 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Un altro studio clinico multicentrico, randomizzato e controllato con placebo, di fase 3 [MDV3100-13 (EMBARK)] ha determinato l'efficacia in pazienti con nmHSPC con BCR ad alto rischio. Tutti i pazienti sono stati trattati con un analogo dell'LHRH o erano stati sottoposti a orchiectomia bilaterale, se non diversamente indicato.

Nei bracci di trattamento attivi, Enzalutamide è stato somministrato per via orale a una dose di 160 mg al giorno. In tutti e cinque gli studi clinici (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM e PREVAIL), i pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto placebo e ai pazienti non è stato richiesto l'uso di prednisone.

Le variazioni indipendenti della concentrazione sierica di PSA non sono necessariamente predittive di un beneficio clinico. Pertanto, in tutti e cinque gli studi è stata raccomandata la prosecuzione del trattamento in studio fino al momento in cui i pazienti avessero soddisfatto i criteri di sospensione o interruzione specificati di seguito per ogni studio.

Studio MDV3100-13 (EMBARK) (pazienti con HSPC non metastatico con BCR ad alto rischio)

Lo studio EMBARK ha arruolato 1068 pazienti con nmHSPC con BCR ad alto rischio che sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere il trattamento con enzalutamide per via orale a una dose di 160 mg una volta al giorno in concomitanza con ADT (N = 355), enzalutamide per via orale a una dose di 160 mg una volta al giorno come monoterapia in aperto (N = 355) o placebo per via orale una volta al giorno in concomitanza con ADT (N = 358) (ADT definita come leuprolide). Tutti i pazienti avevano ricevuto una precedente terapia definitiva con prostatectomia radicale o radioterapia (inclusa la brachiterapia) o entrambe, con intento curativo. Nei pazienti l'assenza di metastasi doveva essere confermata da una revisione svolta a livello centrale, in modo indipendente e in cieco (BICR) e dovevano mostrare una recidiva biochimica ad alto rischio (definita da un tempo di raddoppiamento del PSA ≤ 9 mesi). I pazienti dovevano inoltre avere valori di PSA ≥ 1 ng/mL se avevano subito una precedente prostatectomia radicale (con o senza radioterapia) come trattamento primario per il cancro della prostata, o valori di PSA di almeno 2 ng/mL sopra il nadir se erano solo stati precedentemente sottoposti a radioterapia. I pazienti che avevano subito una prostatectomia precedente e che erano candidati idonei alla radioterapia di salvataggio, come stabilito dallo sperimentatore, sono stati esclusi dallo studio.

I pazienti sono stati stratificati in base al PSA allo screening (≤ 10 ng/mL vs. > 10 ng/mL), al tempo di raddoppiamento del PSA (≤ 3 mesi vs. da > 3 mesi a ≤ 9 mesi) e alla terapia ormonale precedente (terapia ormonale precedente vs. nessuna terapia ormonale precedente). Per i pazienti i cui valori di PSA non erano rilevabili (< 0,2 ng/mL) alla settimana 36, il trattamento è stato sospeso alla settimana 37 e poi reiniziato quando i valori di PSA sono aumentati a ≥ 2,0 ng/mL per i pazienti con prostatectomia precedente o a ≥ 5,0 ng/mL per i pazienti senza prostatectomia precedente. Per i pazienti i cui valori di PSA erano rilevabili alla settimana 36 (≥ 0,2 ng/mL), il trattamento è continuato senza sospensione fino a quando non sono stati soddisfatti i criteri di interruzione permanente del trattamento. Il trattamento è stato interrotto definitivamente quando lo sviluppo della progressione radiografica è stato confermato dalla revisione centrale dopo la lettura locale iniziale.

Le caratteristiche demografiche e al basale erano ben bilanciate tra i tre gruppi di trattamento. Alla randomizzazione, l'età mediana complessiva era 69 anni (intervallo: 49,0-93,0). La maggior parte dei pazienti nella popolazione totale era caucasica (83,2%), il 7,3% era asiatico e il 4,4% era nero. Il tempo mediano di raddoppiamento del PSA era 4,9 mesi. Il 74% dei pazienti aveva effettuato una precedente terapia definitiva con prostatectomia radicale, il 75% dei pazienti aveva effettuato una precedente terapia con radioterapia (inclusa la brachiterapia) e il 49% dei pazienti aveva effettuato entrambe le precedenti terapie. Il 32% dei pazienti presentava un punteggio di Gleason ≥ 8. Il punteggio *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) dello stato di *performance* era pari a 0 per il 92% dei pazienti e a 1 per l'8% dei pazienti all'ingresso nello studio.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da metastasi (metastasis-free survival, MFS) nei pazienti randomizzati al trattamento con enzalutamide e ADT rispetto ai pazienti randomizzati al trattamento con placebo e ADT. La sopravvivenza libera da metastasi è stata definita come il tempo dalla randomizzazione fino alla progressione radiografica o al decesso durante lo studio, qualunque evento si fosse verificato per primo.

Gli endpoint secondari testati per la molteplicità che sono stati valutati sono stati il tempo alla progressione del PSA, il tempo al primo utilizzo di una terapia antineoplastica e la sopravvivenza complessiva. Un altro endpoint secondario testato per la molteplicità era la MFS nei pazienti randomizzati al trattamento con enzalutamide come monoterapia rispetto ai pazienti randomizzati al trattamento con placebo e ADT.

L'associazione di enzalutamide e ADT ed enzalutamide come monoterapia hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della MFS rispetto a placebo e ADT. I risultati chiave di efficacia sono presentati nella Tabella 2.

Tabella 2: Sommario dei risultati di efficacia nei pazienti trattati con enzalutamide e ADT, placebo e ADT o enzalutamide come monoterapia, nello studio EMBARK (analisi *intent-to-treat*)

	Enzalutamide e ADT (N = 355)	**Placebo e ADT (N = 358)**	**Enzalutamide come monoterapia (N = 355)**
Sopravvivenza libera da metastasi[1]			
Numero di eventi (%)[2]	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediana, mesi (IC 95%)[3]	NR (NR; NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR; NR)
Hazard Ratio rispetto a placebo e ADT (IC 95%)[4]	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
Valore p per il confronto con placebo e ADT[5]	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Tempo alla progressione del PSA[6]			
Numero di eventi (%)[2]	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediana, mesi (IC 95%)[3]	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Hazard Ratio rispetto a placebo e ADT (IC 95%)[4]	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
Valore p per il confronto con placebo e ADT[5]	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Tempo all'inizio di una nuova terapia antineoplastica			
Numero di eventi (%)[7]	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediana, mesi (IC 95%)[3]	NR (NR; NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR; NR)
Hazard Ratio rispetto a placebo e ADT (IC 95%)[4]	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
Valore p per il confronto con placebo e ADT[5]	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Sopravvivenza complessiva[8]			
Numero di eventi (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)

	Enzalutamide e ADT (N = 355)	**Placebo e ADT (N = 358)**	**Enzalutamide come monoterapia (N = 355)**
Mediana, mesi (IC 95%)[3]	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Hazard Ratio rispetto a placebo e ADT (IC 95%)[4]	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
Valore p per il confronto con placebo e ADT[5]	p = 0,0153[9]	--	p = 0,2304[9]

NR = Non raggiunto.

1. Tempo mediano di follow-up di 61 mesi.
2. Basato sull'evento che ha contribuito per primo (progressione radiografica o decesso).
3. Basato sulle stime di Kaplan-Meier.
4. L'Hazard Ratio si basa sul modello di regressione di Cox stratificato per PSA di screening, tempo di raddoppiamento del PSA e terapia ormonale precedente.
5. Il valore di P a due code è basato sul test log-rank stratificato in base al PSA di screening, tempo di raddoppiamento del PSA e terapia ormonale precedente.
6. In base alla progressione del PSA conforme ai criteri del PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*).
7. In base al primo utilizzo post-basale della terapia antineoplastica per il cancro della prostata.
8. In base a un'analisi *ad interim* pre-specificata con data di cut-off dei dati del 31 gennaio 2023 e un tempo mediano di follow-up di 65 mesi.
9. Il risultato non ha soddisfatto il livello pre-specificato di significatività a due code di $p \leq 0,0001$.

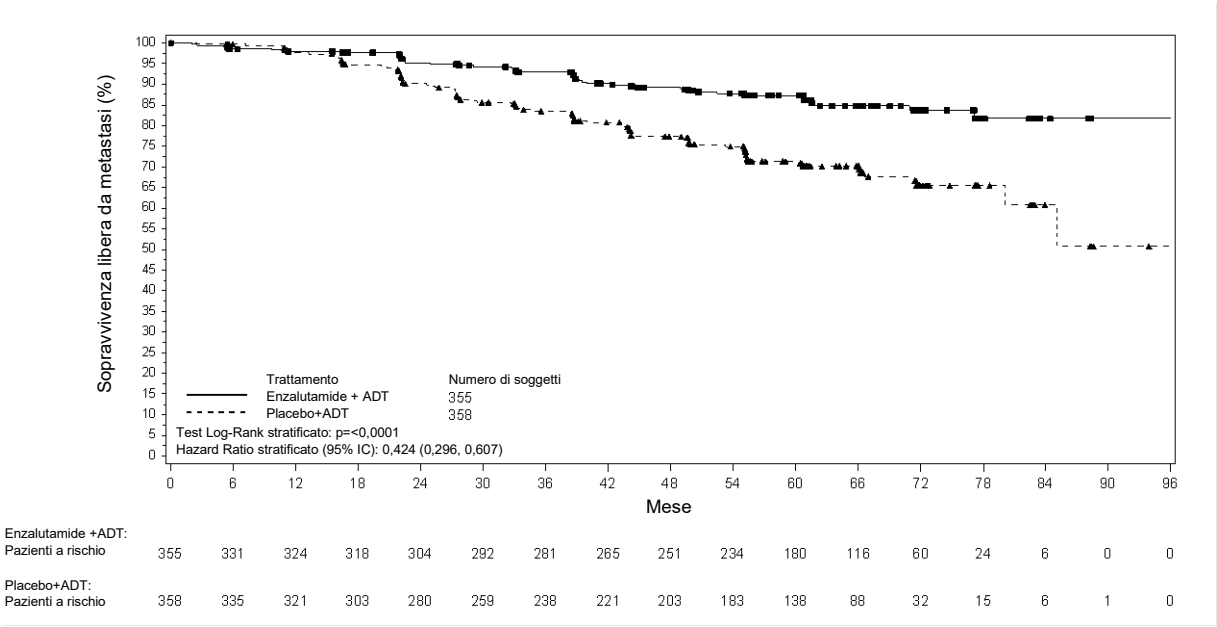


Figura 1: Curve di Kaplan-Meier della MFS nei bracci di trattamento con enzalutamide e ADT vs. placebo e ADT dello studio EMBARK (analisi *intent-to-treat*)

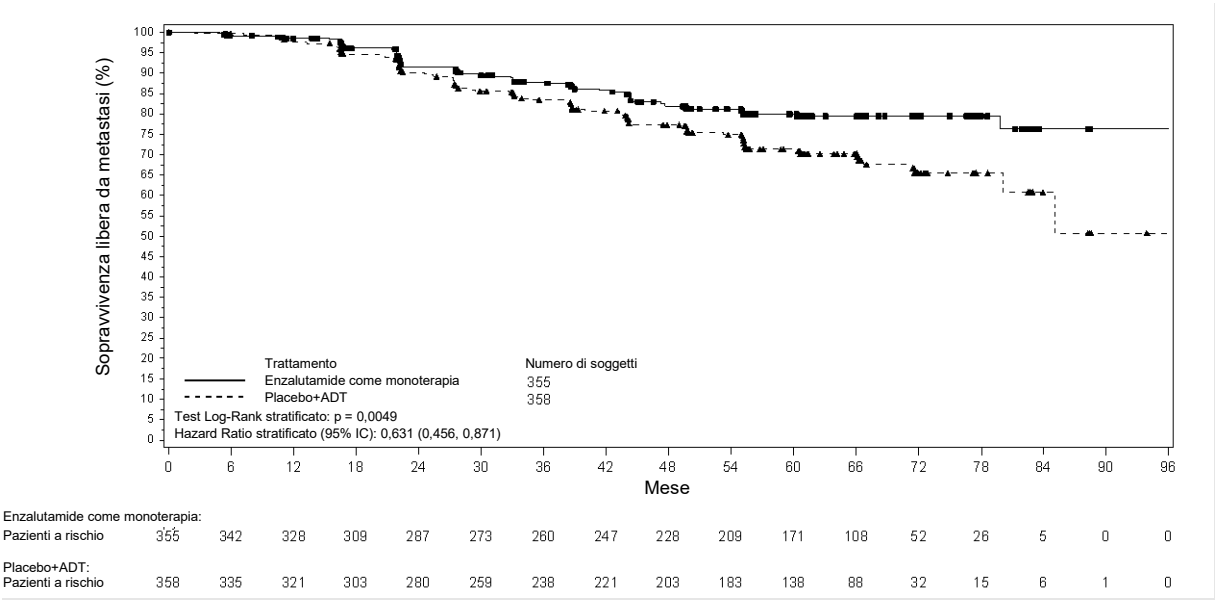


Figura 2: Curve di Kaplan-Meier della MFS nei bracci di trattamento con enzalutamide come monoterapia vs. placebo e ADT dello studio EMBARK (analisi *intent-to-treat*)

Dopo la somministrazione di ADT come enzalutamide e ADT o placebo e ADT, i livelli di testosterone sono diminuiti rapidamente fino a livelli di castrazione e sono rimasti bassi fino all'interruzione del trattamento a 37 settimane. Dopo l'interruzione, i livelli di testosterone sono aumentati gradualmente fino a livelli simili a quelli basali. Alla ripresa del trattamento, sono nuovamente scesi fino a livelli di castrazione. Nel braccio enzalutamide come monoterapia, i livelli di testosterone sono aumentati dopo l'inizio del trattamento e sono tornati a livelli simili a quelli basali all'interruzione del trattamento. Sono nuovamente aumentati dopo la ripresa del trattamento con enzalutamide.

Studio 9785-CL-0335 (ARCHES) (pazienti con HSPC metastatico)

Nello studio ARCHES sono stati arruolati 1150 pazienti con mHSPC, randomizzati 1:1 a ricevere il trattamento con enzalutamide e ADT o placebo e ADT (ADT, definita come trattamento con analogo dell'LHRH o orchiectomia bilaterale). I pazienti hanno ricevuto enzalutamide 160 mg una volta al giorno (N = 574) o placebo (N = 576).

I pazienti con carcinoma prostatico metastatico documentato da scintigrafia ossea positiva (per lesioni ossee) o lesioni metastatiche alla TC o alla risonanza magnetica MRI (per tessuti molli) erano eleggibili. I pazienti la cui diffusione della malattia era limitata ai linfonodi pelvici regionali non erano eleggibili. Era ammesso che i pazienti avessero ricevuto fino a 6 cicli di terapia con docetaxel con la somministrazione del trattamento finale completata entro 2 mesi dal giorno 1 e nessuna evidenza di progressione della malattia durante o dopo il completamento della terapia con docetaxel.
Sono stati esclusi i pazienti con metastasi cerebrali note o sospette o malattia leptomeningea attiva o con anamnesi di convulsioni o qualsiasi condizione che possa predisporre a convulsioni.

Le caratteristiche demografiche e al basale erano ben bilanciate tra i due bracci di trattamento. Alla randomizzazione, l'età mediana era 70 anni in entrambi i bracci del trattamento. La maggior parte dei pazienti nella popolazione totale era caucasica (80,5%); il 13,5% era asiatico e l'1,4% era nero. Il punteggio *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) dello stato di *performance* era pari a 0 per il 78% dei pazienti e pari a 1 per il 22% dei pazienti all'ingresso nello studio. I pazienti sono stati stratificati in base al volume di malattia, da basso ad elevato, e alla precedente terapia con docetaxel per il cancro della prostata. Il trentasette percento dei pazienti aveva un basso volume di malattia e il 63% dei pazienti aveva un alto volume di malattia. L'ottantadue percento dei pazienti non aveva ricevuto una precedente terapia con docetaxel, il 2% aveva ricevuto 1-5 cicli e il 16% aveva ricevuto 6 cicli precedenti. Il trattamento con docetaxel in concomitanza non era consentito.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione radiografica (*radiographic progression-free survival*, rPFS), valutata tramite revisione centralizzata indipendente, definita come il tempo dalla randomizzazione alla prima evidenza obiettiva di progressione radiografica della malattia o decesso (dovuto a qualsiasi causa, dalla randomizzazione fino a un massimo di 24 settimane dopo l'interruzione del farmaco dello studio), qualunque si fosse verificato per primo.

Enzalutamide ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del 61% del rischio di un evento di rPFS in confronto al placebo [HR = 0,39 (IC 95%: 0,30; 0,50); p < 0,0001]. Un risultato consistente in termini di rPFS è stato osservato in pazienti con volume di malattia alto o basso e in pazienti sottoposti o meno a una precedente terapia con docetaxel. Il tempo mediano a un evento di rPFS non è stato raggiunto nel braccio enzalutamide ed è stato di 19,0 mesi (IC 95%: 16,6; 22,2) nel braccio placebo.

Tabella 3: Sommario dei risultati di efficacia nei pazienti trattati con enzalutamide o placebo nello studio ARCHES (analisi *intent-to-treat*)

	Enzalutamide e ADT (N = 574)	**Placebo e ADT (N = 576)**
Sopravvivenza libera da progressione radiografica		
Numero di eventi (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediana, mesi (IC 95%)[1]	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,39 (0,30; 0,50)	
Valore p[2]	p < 0,0001	

NR = Non raggiunto.
1. Calcolato con il metodo di Brookmeyer e Crowley.
2. Stratificato in base al volume della malattia (basso o alto) e all'uso precedente di docetaxel (sì o no).

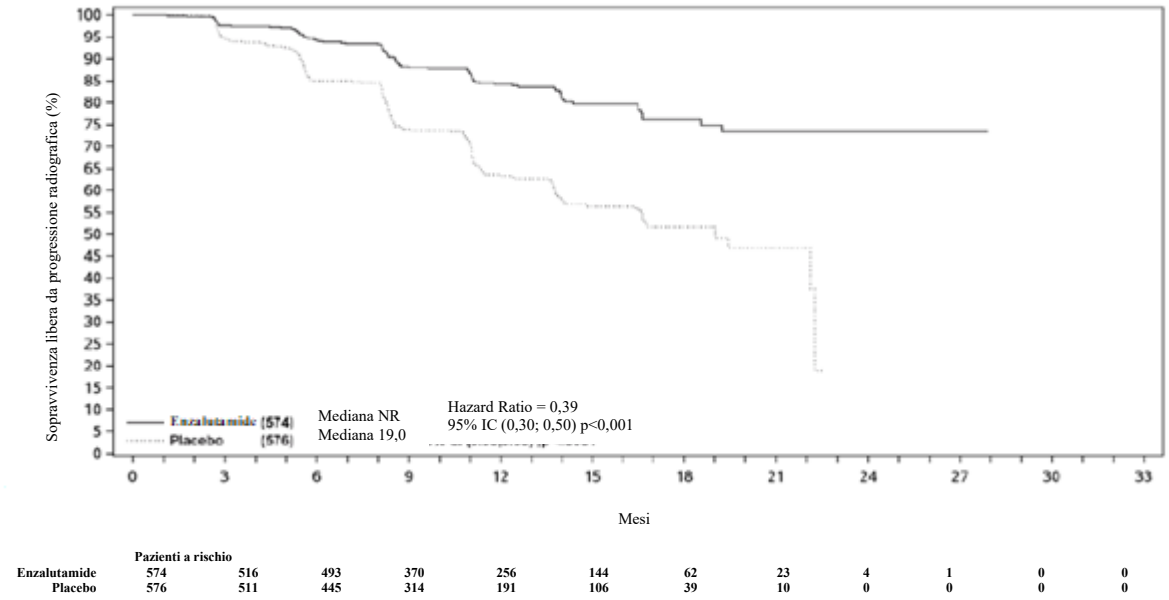


Figura 3: Curva di Kaplan-Meier della rPFS nello studio ARCHES (analisi *intent-to-treat*)

Gli endpoint secondari chiave di efficacia valutati nel corso dello studio hanno incluso il tempo alla progressione del PSA, il tempo all'utilizzo di una nuova terapia antineoplastica, il tasso di PSA non rilevabile (riduzione fino a < 0,2 µg/L), il tasso di risposta obiettiva (RECIST 1.1 in base alla revisione indipendente). Miglioramenti statisticamente significativi nei pazienti trattati con enzalutamide rispetto al placebo sono stati dimostrati per tutti questi endopoint secondari.

Un altro endpoint chiave, secondario, di efficacia, valutato nel corso dello studio è stato la sopravvivenza complessiva. Al momento dell'analisi finale pre-specificata per la sopravvivenza

complessiva, condotta quando sono stati osservati 356 decessi, nel gruppo randomizzato a ricevere enzalutamide rispetto al gruppo randomizzato a ricevere il placebo, è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa del 34% del rischio di morte [HR = 0,66 (IC 95%: 0,53; 0,81), p < 0,0001]. Il tempo mediano per la sopravvivenza complessiva non è stato raggiunto in nessuno dei due gruppi di trattamento. Il tempo mediano di follow-up stimato per tutti i pazienti è stato di 44,6 mesi (vedere Figura 4).

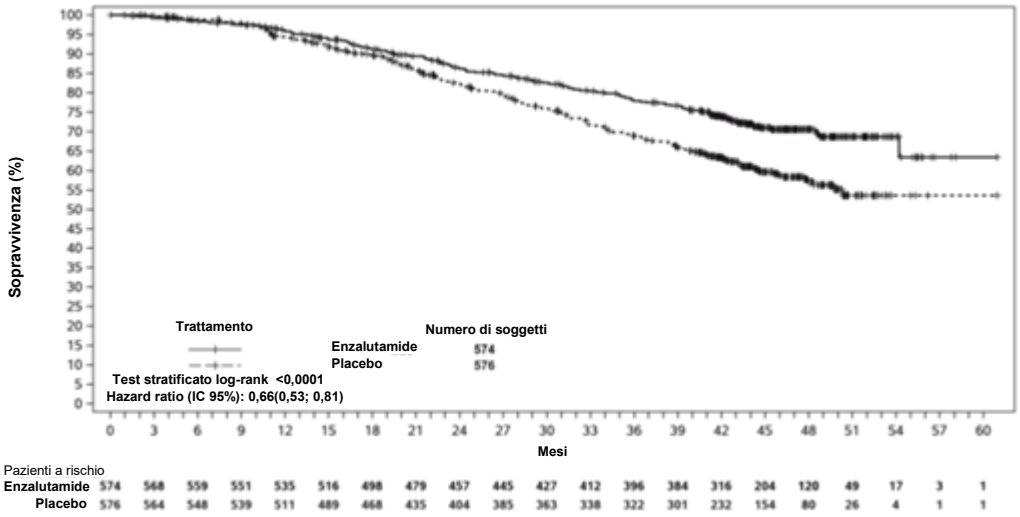


Figura 4: Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza complessiva nello studio ARCHES (analisi *intent-to-treat*)

Studio MDV3100-14 (PROSPER) (pazienti con CRPC non metastatico)

Nello studio PROSPER sono stati arruolati 1401 pazienti con CRPC non metastatico ad alto rischio, asintomatico, che hanno continuato la terapia di deprivazione androgenica (ADT, androgen deprivation therapy; definita come trattamento con analoghi del LHRH o precedente orchiectomia bilaterale). I pazienti dovevano presentare un tempo di raddoppiamento del PSA ≤ 10 mesi, livelli di PSA ≥ 2ng/ml, e l'assenza di metastasi doveva essere confermata da una revisione svolta a livello centrale, in modo indipendente e in cieco (BICR).

Sono stati ammessi pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca da lieve a moderata (NYHA Classe I o II), e pazienti che assumevano medicinali associati all'abbassamento della soglia convulsiva. Sono stati esclusi i pazienti con una precedente storia di convulsioni, una condizione che avrebbe potuto predisporli alle convulsioni, o alcuni trattamenti precedenti per il cancro della prostata (cioè chemioterapia, ketoconazolo, abiraterone acetato, aminoglutetimide e/o enzalutamide).

I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere enzalutamide alla dose di 160mg una volta al giorno (N = 933) o placebo (N = 468). I pazienti sono stati stratificati in base al tempo di raddoppiamento del PSA (PSADT) (< 6 mesi o ≥ 6 mesi) e all'uso di agenti bone-targeting (sì o no).

Le caratteristiche demografiche e al basale tra i due bracci del trattamento erano ben bilanciate. Alla randomizzazione, l'età mediana era 74 anni nel braccio enzalutamide e 73 anni nel braccio placebo. All'interno dello studio, gran parte dei pazienti (circa il 71%) erano caucasici; il 16% erano asiatici e il 2% erano neri. L'81% dei pazienti ha avuto il punteggio di performance ECOG pari a 0 e il 19% dei pazienti ha avuto il punteggio di performance ECOG pari a 1.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da metastasi (metastasis-free-survival, MFS), definito come il tempo a partire dalla randomizzazione fino alla progressione radiografica o al decesso qualunque si fosse verificato per primo entro 112 giorni dal termine del trattamento avvenuto senza evidenze di progressione radiografica. Gli endpoint secondari verificati nel corso dello studio sono stati il tempo di progressione del PSA, il tempo all'utilizzo di una nuova terapia antineoplastica

(TTA), la sopravvivenza complessiva (Overall survival, OS). Endpoint secondari aggiuntivi includevano il tempo al primo utilizzo di chemioterapici citotossici e il tempo di sopravvivenza libera da chemioterapia. Vedere i risultati sotto (Tabella 4).

Enzalutamide ha dimostrato una riduzione del 71% statisticamente significativa rispetto al rischio relativo di progressione radiografica o morte confrontata col placebo [HR = 0,29 (IC 95%: 0,24, 0,35), p < 0,0001]. L'MFS mediana è stata di 36,6 mesi (IC 95%: 33,1, NR) nel braccio enzalutamide rispetto ai 14,7 mesi (IC 95%: 14,2, 15,0) nel braccio placebo. Risultati coerenti in termini di MFS sono stati osservati in tutti i sottogruppi di pazienti pre-specificati, compresi PSADT (< 6 mesi o ≥ 6 mesi), regione demografica (Nord America, Europa, resto del mondo), età (< 75 o ≥ 75 anni), utilizzo precedente di una terapia bone-targeting (sì o no) (vedere Figura 5).

Tabella 4: Sommario dei risultati di efficacia nello studio PROSPER (analisi *intent-to-treat)*

	Enzalutamide (N = 933)	**Placebo (N = 468)**
Endpoint primario		
Sopravvivenza libera da metastasi		
Numero di Eventi (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, mesi (IC 95%)[1]	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Hazard Ratio (IC 95%) [2]	0,29 (0,24; 0,35)	
Valore p[3]	p < 0,0001	
Endpoint chiave secondari di efficacia		
Sopravvivenza complessiva[4]		
Numero di Eventi (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Sopravvivenza mediana, mesi (IC 95%)[1]	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,734 (0,608; 0,885)	
Valore p[3]	p = 0,0011	
Tempo alla progressione del PSA		
Numero di Eventi (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Sopravvivenza mediana, mesi (IC 95%)[1]	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Hazard Ratio (IC 95%) [2]	0,07 (0,05;0,08)	
Valore p[3]	p < 0,0001	
Tempo al primo utilizzo di una nuova terapia antineoplastica		
Numero di Eventi (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Sopravvivenza mediana, mesi (IC 95%)[1]	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Hazard Ratio (IC 95%) [2]	0,21 (0,17; 0,26)	
Valore p[3]	p < 0,0001	

NR= Non raggiunto.

1.Basato sulle stime Kaplan-Meier.

2.HR è basato sul modello di regressione di Cox (in cui il trattamento è l'unica covariata) stratificato per il tempo di raddoppiamento del PSA e l'utilizzo precedente o concomitante con un agente bone-targeting. HR è relativo a placebo e valori <1 sono a favore di enzalutamide.

3.Il valore di P è basato sul test stratificato log-rank in base al tempo di raddoppiamento del PSA (< 6 mesi, ≥ 6 mesi) e l'utilizzo precedente o concomitante di agenti bone-targeting (sì, no).

4.In base a un'analisi *ad interim* pre-specificata con data di cut-off dei dati del 15 ottobre 2019.

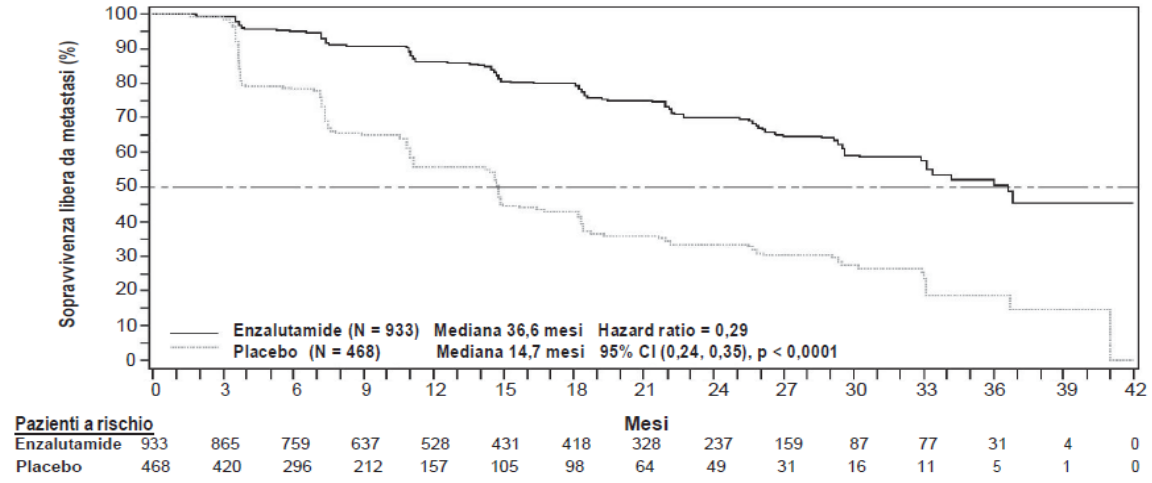


Figura 5: Curve di Kaplan Meier, di sopravvivenza libera da metastasi nello studio PROSPER (analisi *intent-to-treat*)

All'analisi finale per la sopravvivenza complessiva condotta nel momento in cui sono stati osservati 466 decessi, è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza complessiva nei pazienti randomizzati al trattamento con enzalutamide in confronto ai pazienti trattati con il placebo, con una riduzione del 26,6% del rischio di morte [hazard ratio (HR) = 0,734, (IC 95%: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (vedere Figura 6). Il tempo mediano di follow-up è stato di 48,6 e 47,2 mesi per il gruppo enzalutamide ed il gruppo placebo rispettivamente. Il 33% dei pazienti trattati con enzalutamide e il 65% dei pazienti trattati con placebo hanno ricevuto almeno una terapia antineoplastica successiva allo scopo di prolungare la sopravvivenza complessiva.

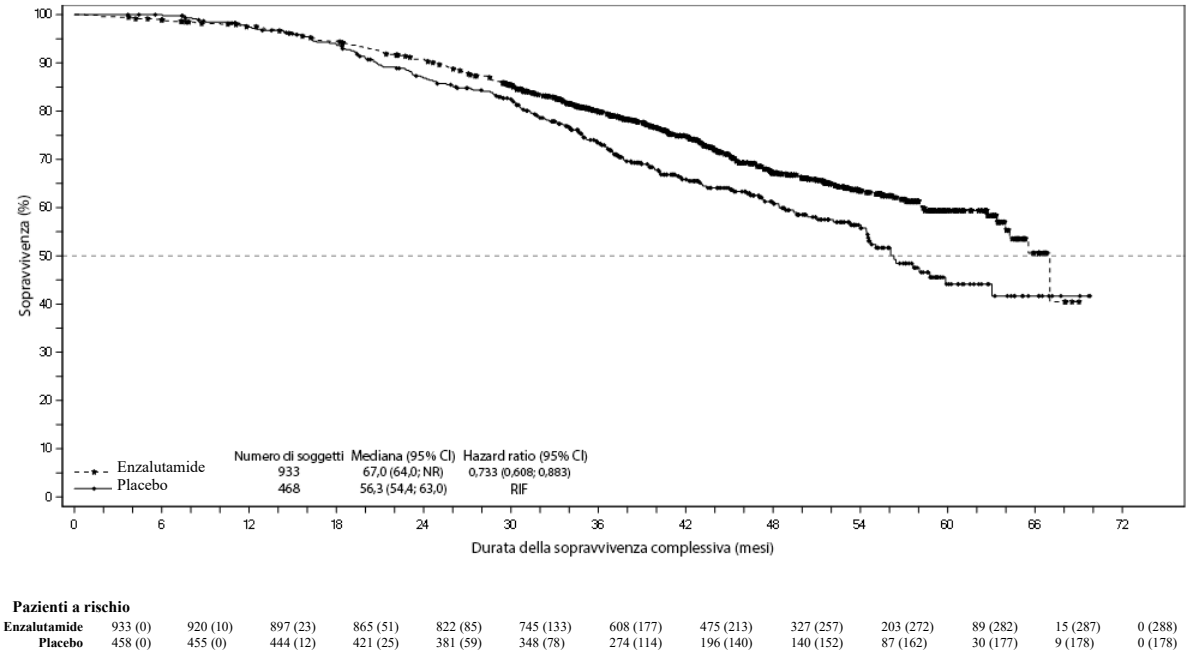


Figura 6: Curve di Kaplan-Meier, di sopravvivenza complessiva nello studio PROSPER (analisi *intent-to-treat*)

Enzalutamide ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del 93% del rischio relativo di progressione del PSA rispetto al placebo [HR = 0,07 (IC 95%: 0,05; 0,08), p < 0,0001]. Il tempo

mediano di progressione del PSA è stato di 37,2 mesi (IC 95%: 33,1; NR) nel braccio enzalutamide rispetto a 3,9 mesi (IC 95%: 3,8; 4,0) nel braccio placebo.

Enzalutamide ha dimostrato un ritardo statisticamente significativo rispetto a placebo nel tempo al primo utilizzo di una nuova terapia antineoplastica [HR = 0,21 (IC 95%: 0,17; 0,26), p < 0,0001].

Il tempo mediano di inizio di una nuova terapia antineoplastica è stato 39,6 mesi (IC 95%: 37,7; NR) nel braccio enzalutamide, rispetto a 17,7 mesi nel braccio placebo (IC 95%: 16,2;19,7) (vedere Figura 7).

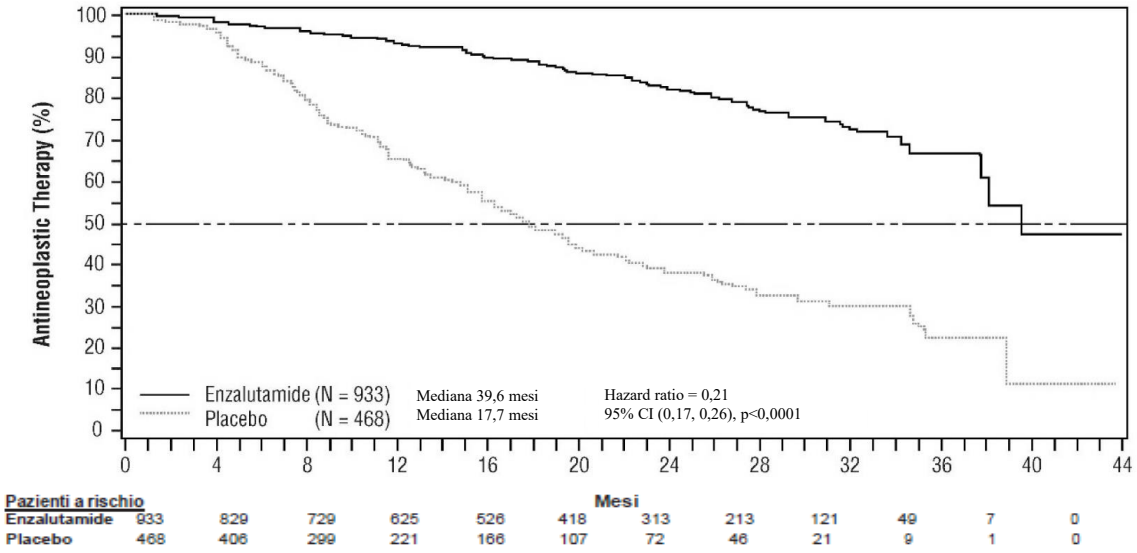


Figura 7: Curve di Kaplan Meier, del tempo di inizio di una nuova terapia antineoplastica nello studio PROSPER (analisi *intent-to-treat*)

Studio MDV3100-09 (STRIVE) (pazienti naïve alla chemioterapia, con CRPC metastatico/non metastatico)

Lo studio STRIVE ha arruolato 396 pazienti con CRPC metastatico o non metastatico che presentavano progressione biochimica o radiografica della malattia nonostante una terapia primaria di deprivazione androgenica e che erano stati randomizzati a ricevere enzalutamide alla dose di 160mg una volta al giorno (N = 198) o bicalutamide alla dose di 50mg una volta al giorno (N =1 98). L'endpoint primario era la PFS definita come tempo dalla randomizzazione alla prima evidenza obiettiva di progressione radiografica, progressione del PSA o decesso nel corso dello studio. La mediana di PFS è stata di 19,4 mesi (IC 95%: 16,5; non raggiunta) nel gruppo enzalutamide rispetto ai 5,7 mesi del gruppo bicalutamide (IC 95%: 5,6; 8,1) [HR = 0,24 (IC 95%: 0,18; 0,32), p < 0,0001]. Un beneficio coerente in termini di PFS di enzalutamide rispetto a bicalutamide è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti predefiniti. Nel sottogruppo dei pazienti non metastatici (N = 139) un totale di 19 pazienti su 70 (27,1%) trattati con enzalutamide e 49 pazienti su 69 (71,0%) trattati con bicalutamide avevano presentato eventi PFS (in totale 68 eventi). L'HR è stato 0,24 (IC 95%: 0,14; 0,42) e il tempo mediano all'insorgenza di un evento PFS non è stato raggiunto nel gruppo enzalutamide rispetto agli 8,6 mesi del gruppo bicalutamide (vedere Figura 8).

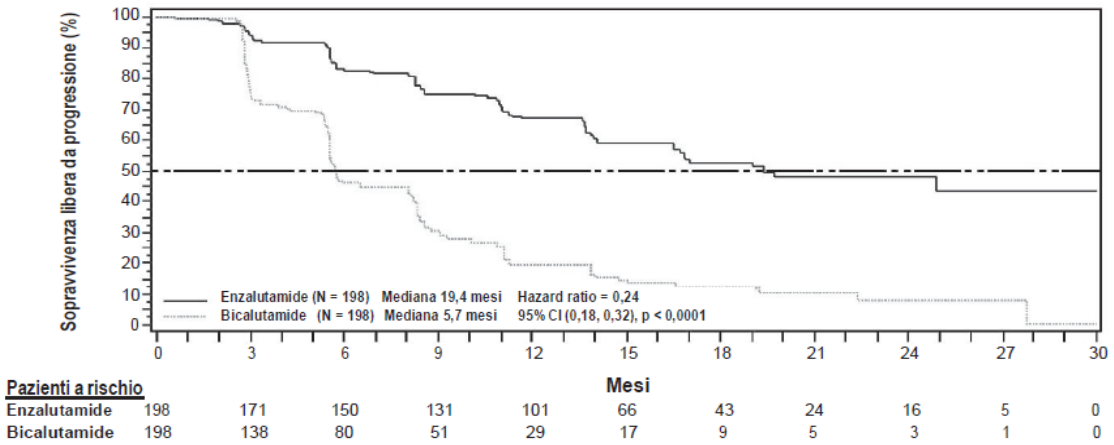


Figura 8: Curve di Kaplan Meier, di sopravvivenza libera da progressione all'interno dello studio STRIVE (analisi *intent-to-treat*)

Studio 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pazienti naïve alla chemioterapia, con CRPC metastatico)

Lo studio TERRAIN ha arruolato 375 pazienti con CRPC metastatico *naïve* alla chemioterapia e alla terapia antiandrogena, che erano stati randomizzati a ricevere enzalutamide alla dose di 160 mg una volta al giorno (N = 184) o bicalutamide alla dose di 50 mg una volta al giorno (N = 191). La PFS mediana è stata 15,7 mesi per i pazienti in trattamento con enzalutamide e 5,8 mesi per i pazienti con bicalutamide [HR = 0,44 (IC 95%: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. La sopravvivenza libera da progressione era stata definita come evidenza obiettiva della progressione radiografica della malattia mediante revisione centralizzata indipendente, eventi scheletrici correlati, nuova terapia antineoplastica o morte per qualsiasi causa, qualunque si fosse verificato per primo. Un consistente beneficio di PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti pre-definiti.

Studio MDV3100-03 (PREVAIL) (pazienti naive alla chemioterapia con CRPC metastatico)

Un totale di 1.717 pazienti asintomatici o lievemente sintomatici, *naive* alla chemioterapia, è stato randomizzato 1:1 a ricevere enzalutamide per via orale a una dose di 160 mg una volta al giorno (N = 872) oppure placebo per via orale una volta al giorno (N = 845). Sono stati inclusi anche pazienti con patologia viscerale, pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca da lieve a moderata (Classe *New York Heart Association*, NYHA, I o II) e pazienti che assumevano medicinali che abbassano la soglia convulsiva. Sono stati esclusi i pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da una patologia che poteva predisporre alle convulsioni e i pazienti con dolore da moderato a severo dovuto al carcinoma prostatico. Il trattamento in studio è stato proseguito fino alla progressione della malattia (evidenza di progressione radiografica, un evento scheletrico o progressione clinica) e all'inizio di una chemioterapia citotossica o di un farmaco sperimentale, oppure fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Le caratteristiche demografiche dei pazienti e le caratteristiche di malattia al basale sono state equilibrate tra i bracci di trattamento. L'età mediana è stata di 71 anni (intervallo 42-93) e la distribuzione razziale è stata la seguente: 77% caucasici, 10% asiatici, 2% neri e 11% di altra etnia o etnia non nota. Il sessantotto percento (68%) dei pazienti presentava un punteggio *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) dello stato di *performance* pari a 0 e il 32% dei pazienti aveva un punteggio ECOG dello stato di *performance* pari a 1. La valutazione del dolore al basale è stata di 0-1 (asintomatici) nel 67% dei pazienti e di 2-3 (lievemente sintomatici) nel 32% dei pazienti, come

definito nel *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF) (il dolore più intenso nelle ultime 24 ore su una scala da 0 a 10). Il 45% circa dei pazienti aveva una patologia misurabile dei tessuti molli all'ingresso nello studio e il 12% dei pazienti presentava metastasi viscerali (polmonari e/o epatiche).

Gli endpoint co-primari di efficacia sono stati la sopravvivenza complessiva e la sopravvivenza libera da progressione radiografica (*radiographic progression-free survival*, rPFS). In aggiunta agli endpoint co-primari, il beneficio è stato determinato anche tramite il tempo all'inizio della chemioterapia citotossica, la migliore risposta complessiva dei tessuti molli, il tempo al primo evento scheletrico, la risposta PSA (riduzione ≥50% in confronto al basale), il tempo alla progressione del PSA e il tempo al peggioramento del punteggio totale FACT-P.

La progressione radiografica è stata determinata tramite acquisizione di immagini sequenziali, come definito in base ai criteri del PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) (per le lesioni ossee) e/o ai criteri RECIST v 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (per le lesioni dei tessuti molli). La rPFS è stata analizzata tramite valutazione radiografica della progressione con revisione centrale.

All'analisi *ad interim* pre-specificata per la sopravvivenza complessiva nel momento in cui sono stati osservati 540 decessi, il trattamento con enzalutamide ha indotto un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza complessiva in confronto al trattamento con placebo, con una riduzione del 29,4% del rischio di decesso [(HR) = 0,706 (IC95%: 0,60; 0,84), p < 0,0001]. Nel momento in cui sono stati osservati 784 decessi, è stata condotta un'analisi aggiornata della sopravvivenza. I risultati di questa analisi erano in accordo con quelli ottenuti dall'analisi *ad interim* (Tabella 5). Nell'analisi aggiornata, il 52% dei pazienti trattati con enzalutamide e l'81% dei pazienti trattati con placebo hanno ricevuto terapie per il cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione allo scopo di prolungare la sopravvivenza complessiva.

Un'analisi finale dei dati dello studio PREVAIL a 5 anni ha mostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza complessiva, che è stato mantenuto nei pazienti trattati con enzalutamide in confronto al placebo [HR = 0,835 (IC 95%: 0,75; 0,93); valore p = 0,0008] nonostante il passaggio del 28% dei pazienti a enzalutamide. Il tasso di OS a 5 anni è stato del 26% per il braccio enzalutamide in confronto al 21% per il braccio placebo.

Tabella 5: Sopravvivenza complessiva dei pazienti trattati con enzalutamide o placebo nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat)*

	Enzalutamide (N = 872)	**Placebo (N = 845)**
Analisi *ad interim* pre-specificata		
Numero di decessi (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Sopravvivenza mediana, mesi (IC 95%)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
Valore p[1]	p < 0,0001	
Hazard Ratio (IC 95%) [2]	0,71 (0,60; 0,84)	
Analisi aggiornata della sopravvivenza		
Numero di decessi (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Sopravvivenza mediana, mesi (IC 95%)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
Valore p[1]	p = 0,0002	
Hazard Ratio (IC 95%) [2]	0,77 (0,67; 0,88)	
Analisi della sopravvivenza a 5 anni		
Numero di decessi (%)	689 (79)	693 (82)
Sopravvivenza mediana, mesi (IC 95%)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
Valore p[1]	p = 0,0008	
Hazard Ratio (IC 95%)[2]	0,835 (0,75; 0,93)	

NR = Non raggiunto.

1.Il valore p è derivato da un *log-rank test* non stratificato.

2.L'Hazard Ratio è derivato da un modello di rischio proporzionale non stratificato. Un HR <1 è a favore di enzalutamide.

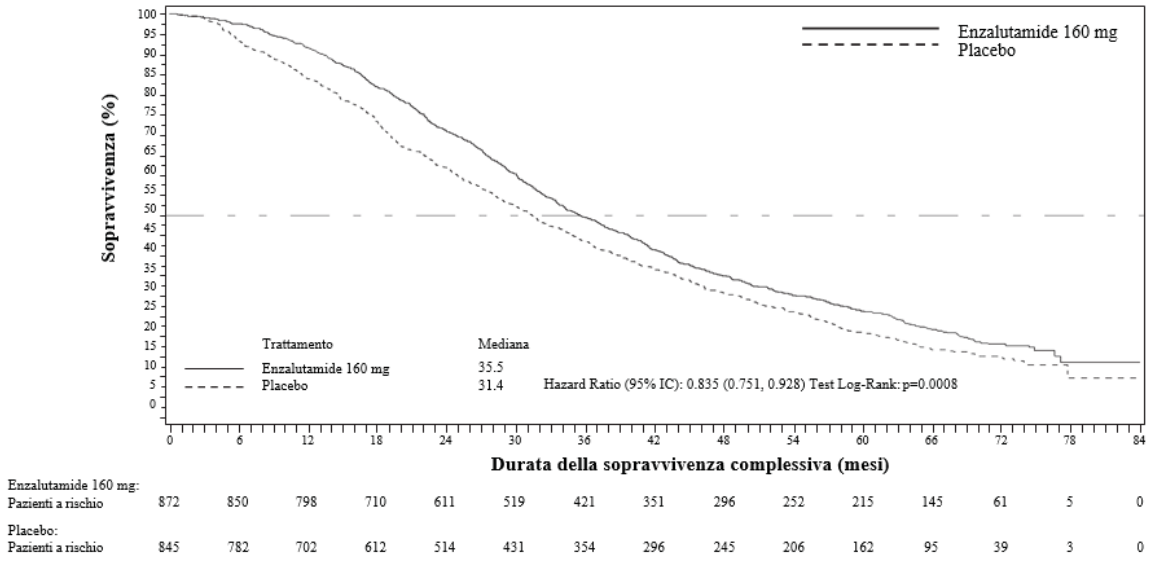


Figura 9: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza complessiva basate sull'analisi della sopravvivenza a 5 anni nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)

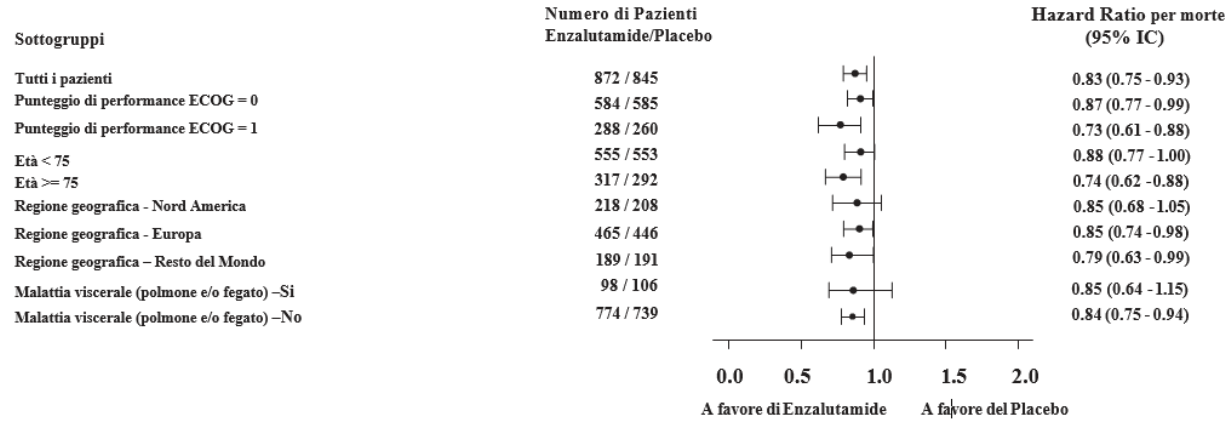
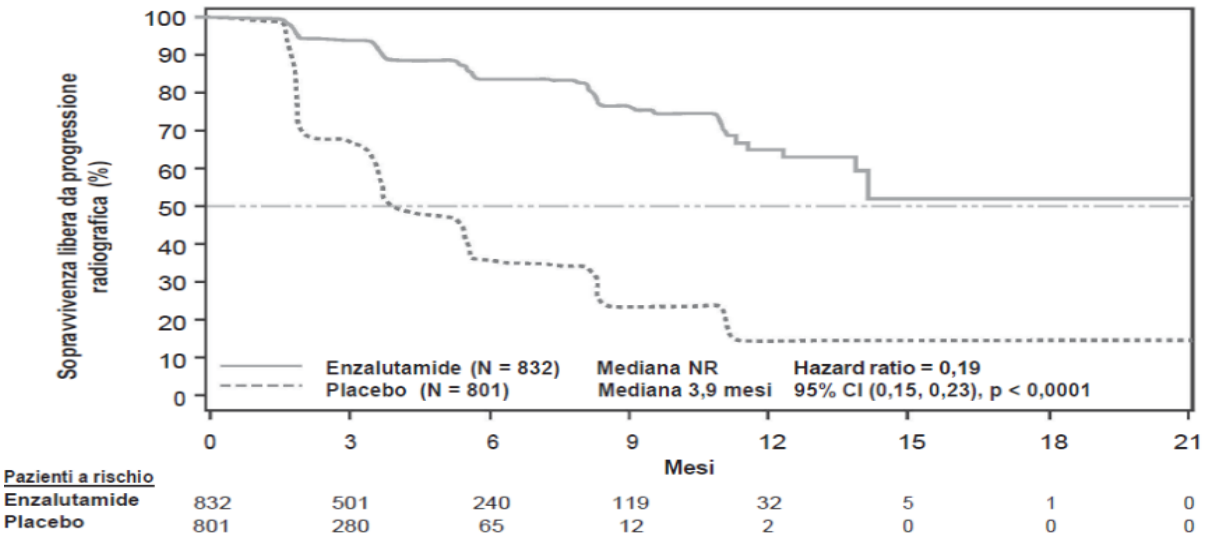


Figura 10: Analisi della sopravvivenza complessiva a 5 anni per sottogruppi: rapporto di rischio (*hazard ratio*) e intervallo di confidenza al 95% nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)

All'analisi pre-specificata della rPFS è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo tra i gruppi di trattamento, con una riduzione dell'81,4% del rischio di progressione radiografica o decesso [HR = 0,19 (IC 95%: 0,15; 0,23), p < 0, 0001]. Centodiciotto (14%) pazienti trattati con enzalutamide e 321 (40%) pazienti trattati con placebo hanno presentato un evento. La rPFS mediana non è stata raggiunta (IC 95%: 13,8; non raggiunto) nel gruppo di trattamento con enzalutamide ed è stata di 3,9 mesi (IC 95%: 3,7; 5,4) nel gruppo di trattamento con placebo (Figura 11). Un beneficio costante in termini di rPFS è stato osservato in tutti i sottogruppi pre-specificati di pazienti (per es. età, *performance* ECOG al basale, PSA e LDH al basale, punteggi di Gleason alla diagnosi e malattia viscerale allo *screening*). Un'analisi pre-specificata di *follow-up* della rPFS, basata sulla valutazione della progressione radiografica da parte dello sperimentatore, ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo tra i gruppi di trattamento, con una riduzione del 69,3% del rischio di progressione radiografica o decesso [HR = 0,31 (IC 95%: 0,27; 0,35), p < 0,0001]. La rPFS mediana è stata di 19,7 mesi nel gruppo enzalutamide e 5,4 mesi nel gruppo placebo.



Al momento dell'analisi primaria erano stati randomizzati 1.633 pazienti.

Figura 11: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione radiografica nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)

In aggiunta agli endpoint co-primari di efficacia, miglioramenti statisticamente significativi sono stati dimostrati anche nei seguenti endpoint definiti in modo prospettico.

Il tempo mediano all'inizio della chemioterapia citotossica è stato di 28,0 mesi per i pazienti che ricevevano enzalutamide e 10,8 mesi per i pazienti che ricevevano un placebo [HR = 0,35, (IC 95%: 0,30; 0,40), p < 0,0001].

La percentuale di pazienti trattati con enzalutamide con malattia misurabile al basale che hanno ottenuto una risposta obiettiva dei tessuti molli è stata del 58,8% (IC 95%: 53,8; 63,7) in confronto al 5,0% (IC 95%: 3,0; 7,7) dei pazienti che ricevevano un placebo. La differenza assoluta in termini di risposta obiettiva dei tessuti molli tra i bracci enzalutamide e placebo è stata del 53,9% (IC 95%: 48,5; 59,1, p<0,0001). Risposte complete sono state segnalate nel 19,7% dei pazienti trattati con enzalutamide in confronto all'1,0% dei pazienti trattati con placebo e risposte parziali sono state segnalate nel 39,1% dei pazienti trattati con enzalutamide in confronto al 3,9% dei pazienti trattati con placebo.

Enzalutamide ha ridotto in misura significativa, pari al 28%, il rischio di evento scheletrico [HR = 0,718 (IC 95%: 0,61; 0,84), p < 0,0001]. Un evento scheletrico è stato definito come una radioterapia o chirurgia ossea dovuta al carcinoma prostatico, una frattura ossea patologica, una compressione della colonna vertebrale o una modifica della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo. L'analisi ha incluso 587 eventi scheletrici, tra cui 389 eventi (66,3%) costituiti da radioterapia ossea, 79 eventi (13,5%) da compressione della colonna vertebrale, 70 eventi (11,9%) da fratture ossee patologiche, 45 eventi (7,6%) da modifiche della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo e 22 eventi (3,7%) da chirurgia ossea.

I pazienti che ricevevano enzalutamide hanno presentato una percentuale di risposta PSA totale (definita come una riduzione ≥ 50% in confronto al basale) significativamente maggiore in confronto ai pazienti che ricevevano un placebo: 78,0% contro 3,5% (differenza = 74,5%, p < 0,0001).

Il tempo mediano alla progressione del PSA in base ai criteri PCWG2 è stato di 11,2 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 2,8 mesi per i pazienti trattati con placebo [HR = 0,17, (IC 95%: 0,15; 0,20), p < 0,0001].

Il trattamento con enzalutamide ha ridotto del 37,5% il rischio di peggioramento di FACT-P in confronto al placebo (p < 0,0001). Il tempo mediano al peggioramento di FACT-P è stato di 11,3 mesi nel gruppo enzalutamide e 5,6 mesi nel gruppo placebo.

Studio CRPC2 (AFFIRM) (pazienti con CRPC metastatico che precedentemente avevano ricevuto una chemioterapia)

L'efficacia e la sicurezza di enzalutamide in pazienti con CRPC metastatico che avevano ricevuto docetaxel e stavano assumendo un analogo dell'LHRH o avevano subito un'orchiectomia sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, multicentrico di fase 3. Un totale di 1199 pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere enzalutamide per via orale alla dose di 160 mg una volta al giorno (N = 800) o placebo una volta al giorno (N = 399). Ai pazienti era consentito ma non richiesto di assumere prednisone (massima dose giornaliera consentita 10 mg di prednisone o equivalente). I pazienti randomizzati in ciascuno dei due bracci dovevano proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia (definita come progressione radiografica confermata della malattia o il verificarsi di eventi a carico dell'apparato scheletrico) e inizio di un nuovo trattamento antineoplastico sistemico, tossicità inaccettabile o sospensione del trattamento.

I seguenti dati demografici e le seguenti caratteristiche della malattia al basale erano bilanciati nei due bracci di trattamento. L'età mediana era pari a 69 anni (range 41-92 anni) con la seguente distribuzione per etnia: i pazienti caucasici rappresentano il 93%, i neri il 4%, gli asiatici l'1% e gli altri gruppi il 2%. Il punteggio ECOG della *performance* era di 0-1 nel 91,5% dei pazienti e 2 nell'8,5% dei pazienti; il 28% ha ottenuto un punteggio alla scala BPI-SF ≥4 (media dell'intensità massima del dolore riferito dal paziente nel corso delle precedenti 24 ore calcolato per sette giorni prima della randomizzazione). La maggior parte dei pazienti (91%) presentava metastasi ossee e nel 23% vi era interessamento viscerale polmonare e/o epatico. All'ingresso nello studio, il 41% dei pazienti randomizzati presentava solo progressione del PSA, mentre il 59% dei pazienti mostrava una progressione radiografica. Il cinquantuno per cento (51%) dei pazienti era trattato con bifosfonati al basale.

Dallo studio AFFIRM sono stati esclusi i pazienti con condizioni mediche che potevano predisporli alle convulsioni (vedere il paragrafo 4.8) e l'assunzione di medicinali che riducono la soglia convulsiva nonché i pazienti affetti da patologie cardiovascolari clinicamente significative, quali ipertensione non controllata, anamnesi recente positiva per infarto del miocardio o angina instabile, insufficienza cardiaca di Classe III o IV NYHA (eccetto i casi con frazione di eiezione ≥45%), aritmie ventricolari clinicamente significative o blocco atrio ventricolare (senza pacemaker permanente).

L'analisi *ad interim* pre-specificata nel protocollo dopo 520 decessi ha evidenziato una superiorità statisticamente significativa della sopravvivenza complessiva (Overall Survival) tra i pazienti trattati con enzalutamide confrontati con quelli trattati con placebo (Tabella 6 e Figure 12 e 13).

Tabella 6: Sopravvivenza complessiva dei pazienti trattati con enzalutamide o placebo nello studio AFFIRM (analisi *intent-to-treat*)

	Enzalutamide (N = 800)	**Placebo (N = 399)**
Decessi (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
Valore p[1]	p < 0,0001	
Hazard ratio (IC 95%)[2]	0,63 (0,53; 0,75)	

NR=Non raggiunto.
1.Il valore p è derivato da un test log-rank stratificato rispetto al punteggio ECOG (0-1 vs. 2) e rispetto al punteggio del dolore medio (<4 vs. ≥4).
2.L'Hazard Ratio è derivato da un modello di rischio proporzionale stratificato. HR <1 favorevole a enzalutamide.

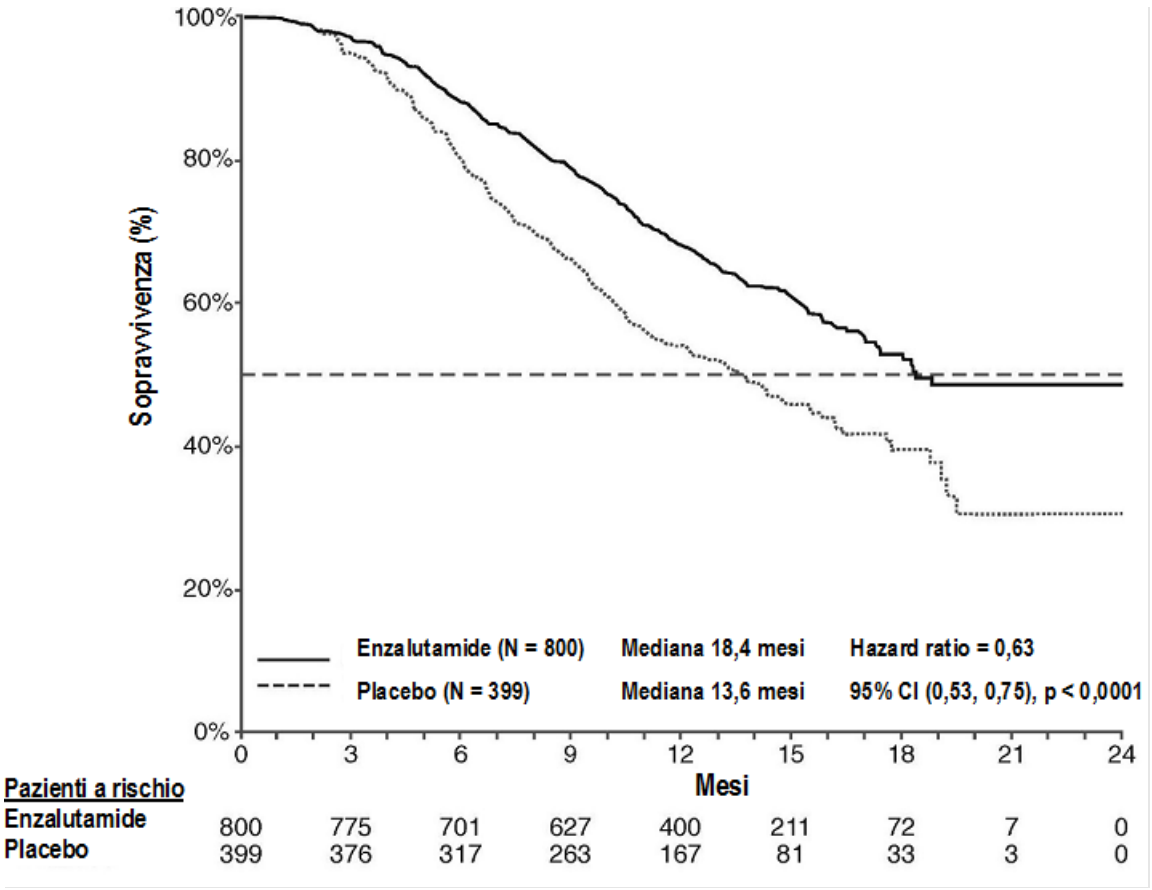
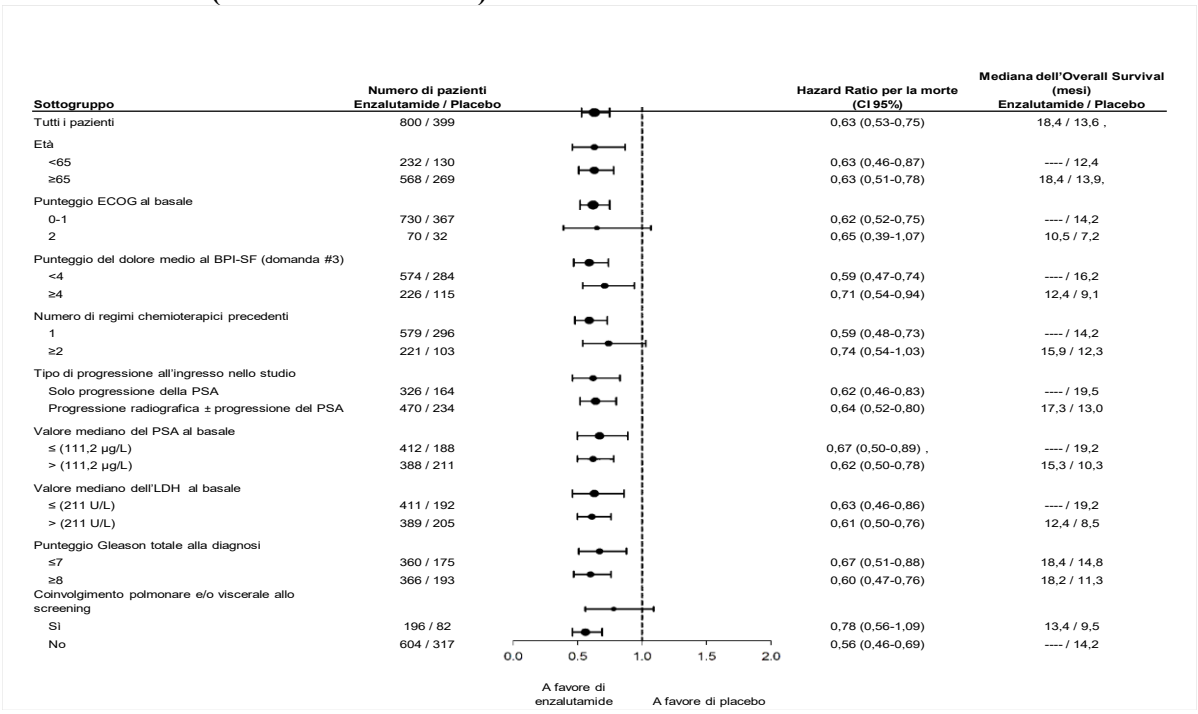


Figura 12: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza complessiva (Overall Survival) nello studio AFFIRM (analisi *intent-to-treat*)



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; PSA: Antigene Prostatico Specifico

Figura 13: Sopravvivenza complessiva (Overall Survival) per sottogruppi nello studio AFFIRM – Hazard Ratio e intervallo di confidenza 95%

Oltre al miglioramento della sopravvivenza complessiva (Overall Survival) osservato, gli endpoint secondari chiave (progressione del PSA, sopravvivenza senza progressione radiografica e tempo d'insorgenza del primo evento a carico dell'apparato scheletrico) erano in favore di enzalutamide e si sono rivelati statisticamente significativi a seguito dell'aggiustamento per l'esecuzione di più test.

La sopravvivenza senza progressione radiografica valutata dallo sperimentatore tramite i criteri RECIST v1.1 per i tessuti molli e la comparsa di 2 o più lesioni ossee alla scintigrafia ossea è stata di 8,3 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 2,9 mesi per i pazienti che hanno ricevuto placebo [HR = 0,40, (IC 95%: 0,35; 0,47), p < 0,0001]. L'analisi ha rilevato 216 decessi senza progressione documentata e 645 eventi con progressione documentata, 303 dei quali (47%) erano dovuti a progressione nei tessuti molli, 268 (42%) a progressione di lesioni ossee e 74 (11%) dovuti sia a lesioni dei tessuti molli sia ossee.

La riduzione confermata del PSA del 50% o del 90% si è verificata rispettivamente nel 54,0% e nel 24,8% dei pazienti trattati con enzalutamide e rispettivamente nell'1,5% e nello 0,9% dei pazienti cui è stato somministrato placebo (p <0,0001). Il tempo mediano alla progressione del PSA è stato di 8,3 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 3,0 mesi per i pazienti cui è stato somministrato placebo [HR = 0,25 (IC 95%: 0,20; 0,30), p <0,0001].

Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento a carico dell'apparato scheletrico è stato di 16,7 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 13,3 mesi per i pazienti cui è stato somministrato placebo [HR = 0,69 (IC 95%: 0,57; 0,84), p <0,0001]. Un evento a carico dell'apparato scheletrico è stato definito come radioterapia o intervento chirurgico alle ossa, frattura ossea patologica, compressione del midollo spinale o variazioni della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo. L'analisi ha rilevato 448 eventi a carico dell'apparato scheletrico, 277 dei quali (62%) riguardavano radiazioni alle ossa, 95 (21%) compressione del midollo spinale, 47 (10%) fratture ossee patologiche, 36 (8%) variazioni della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo e 7 (2%) interventi chirurgici alle ossa.

Studio 9785-CL-0410 (enzalutamide post abiraterone in pazienti con CRPC metastatico)

Lo studio era a braccio singolo in 214 pazienti con progressione di CRPC metastatico che hanno ricevuto enzalutamide (160 mg una volta al giorno) dopo almeno 24 settimane di trattamento con abiraterone acetato più prednisone. La rPFS mediana (sopravvivenza senza progressione radiografica, endpoint primario dello studio) era di 8,1 mesi (IC 95%: 6,1; 8,3). La OS mediana non è stata raggiunta. La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA (definita come diminuzione ≥ 50% rispetto al baseline) è stata del 22,4% (IC 95%: 17,0; 28,6).
Per i 69 pazienti che avevano ricevuto precedentemente la chemioterapia, la rPFS mediana era di 7,9 mesi (IC 95%: 5,5; 10,8). La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA è stata del 23,2% (IC 95%: 13,9; 34,9).
Per i 145 pazienti che non avevano ricevuto precedentemente la chemioterapia, la rPFS mediana era di 8,1 mesi (IC 95%: 5,7; 8,3). La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA è stata del 22,1% (IC 95%: 15,6; 29,7).

Anche se in alcuni pazienti è stata riscontrata una risposta limitata al trattamento con enzalutamide dopo abiraterone, la ragione di questo risultato non è attualmente conosciuta. Il disegno dello studio non poteva identificare i pazienti che avrebbero probabilmente beneficiato del trattamento, né l'ordine in cui enzalutamide e abiraterone dovrebbero essere sequenziati in modo ottimale.

Anziani
Dei 5110 pazienti inclusi negli studi clinici controllati che hanno ricevuto enzalutamide, 3988 pazienti (78%) avevano età pari o superiore ai 65 anni e 1703 pazienti (33%) avevano età pari o superiore ai 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia tra questi pazienti anziani e i pazienti più giovani.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati di studi con enzalutamide in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per quanto riguarda il carcinoma della prostata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Enzalutamide è scarsamente solubile in acqua. La solubilità di enzalutamide è aumentata da macrogolgliceridi caprilocaprilici come emulsionanti / tensioattivi. Negli studi preclinici, l'assorbimento di enzalutamide era aumentato quando enzalutamide era dissolto in macrogolgliceridi caprilocaproilici.

La farmacocinetica di enzalutamide è stata valutata in pazienti affetti da cancro della prostata e in soggetti maschi sani. L'emivita terminale media ($t_{1/2}$) di enzalutamide nei pazienti dopo una singola dose orale è di 5,8 giorni (range tra 2,8 e 10,2 giorni) e lo steady-state viene raggiunto nell'arco di circa un mese. Somministrato giornalmente per via orale, enzalutamide presenta un accumulo di circa 8,3 volte rispetto a una singola dose. Le variazioni giornaliere delle concentrazioni plasmatiche sono ridotte (rapporto picco-valle 1,25). L'eliminazione di enzalutamide avviene principalmente attraverso il metabolismo epatico, con produzione di un metabolita attivo che ha attività pari all'enzalutamide e circola più o meno con la medesima concentrazione plasmatica di enzalutamide.

Assorbimento
L'assorbimento orale delle compresse rivestite con film di enzalutamide è stato valutato in volontari sani di sesso maschile dopo una dose singola di 160 mg di enzalutamide - compresse rivestite con film, mentre per predire il profilo farmacocinetico allo steady-state sono stati utilizzati un modello e una simulazione di farmacocinetica. Sulla base di queste previsioni e di altri dati a supporto, il tempo mediano per raggiungere le massime concentrazioni plasmatiche di enzalutamide (C_{max}) è di 2 ore (range da 0,5 a 6 ore), e i profili farmacocinetici allo steady-state di enzalutamide e del suo metabolita attivo sono simili per la formulazione in compresse rivestite con film e per la formulazione in capsule molli di enzalutamide. Dopo la somministrazione orale della formulazione in capsula molle (enzalutamide 160 mg al giorno) nei pazienti con CRPC metastatico, i valori medi di C_{max} nel plasma allo steady-state per enzalutamide e il suo metabolita attivo sono rispettivamente 16,6 µg /mL (23% coefficiente di variazione [CV]) e 12,7 µg /mL (30 % CV).

Secondo uno studio di bilanciamento di massa condotto sull'uomo, l'assorbimento orale di enzalutamide è stimato essere pari ad almeno l'84,2%. Enzalutamide non è un substrato dei trasportatori di efflusso glicoproteina P (P-gp) o proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP).

Il cibo non ha un effetto clinicamente significativo sul grado di assorbimento. Negli studi clinici enzalutamide è stato somministrato senza alcun accorgimento rispetto al cibo.

Distribuzione
Il volume di distribuzione apparente medio (V/F) di enzalutamide nei pazienti dopo una singola dose orale è pari a 110 L (CV 29%). Il volume di distribuzione di enzalutamide è superiore al volume di acqua corporea totale, indicativo di un'abbondante distribuzione extravascolare. Gli studi nei roditori indicano che enzalutamide e il suo metabolita attivo possono attraversare la barriera ematoencefalica.

Enzalutamide si lega alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina, per il 97-98%. Il metabolita attivo si lega alle proteine plasmatiche per il 95%. *In vitro* non c'è stato spiazzamento dal sito di legame con le proteine plasmatiche tra enzalutamide e altri prodotti medicinali con elevato legame proteico (warfarin, ibuprofene e acido salicilico).

Biotrasformazione
Enzalutamide viene estesamente metabolizzato. Nel plasma umano sono presenti due metaboliti principali: N-desmetil enzalutamide (attivo) e un derivato dell'acido carbossilico (inattivo). Enzalutamide viene metabolizzato dal CYP2C8 e in misura minore dal CYP3A4/5 (vedere

paragrafo 4.5); entrambi svolgono un ruolo nella formazione del metabolita attivo. *In vitro*, N-desmetil enzalutamide è metabolizzato nel metabolita acido carbossilico dalla carbossilesterasi 1, che svolge anche un ruolo secondario nel metabolismo di enzalutamide nel metabolita acido carbossilico. N-desmetil enzalutamide non è stata metabolizzata dagli enzimi CYP *in vitro*.

Nelle condizioni di uso clinico, enzalutamide è un potente induttore del CYP3A4, un induttore moderato del CYP2C9 e del CYP2C19 e non ha effetti clinicamente rilevanti sul CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione
Nei pazienti la clearance apparente media (CL/F) di enzalutamide varia tra 0,520 e 0,564 L/h.

In seguito alla somministrazione orale di ^{14}C-enzalutamide, l'84,6% della radioattività viene recuperato entro 77 giorni post-dose: il 71,0% viene recuperato nelle urine (principalmente come metabolita inattivo, con tracce di enzalutamide e di metabolita attivo), e il 13,6% viene recuperato nelle feci (0,39% della dose come enzalutamide immodificata).

I dati *in vitro* indicano che enzalutamide non è un substrato del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP1B1, OATP1B3), o del trasportatore di cationi organici (OCT1); N-desmetil enzalutamide non è un substrato di P-gp o BCRP.

I dati *in vitro* indicano che enzalutamide e i suoi principali metaboliti a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibiscono i seguenti trasportatori: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 o OAT1.

Linearità
Nell'intervallo di dose 40 - 160 mg non si osservano deviazioni significative rispetto alla proporzionalità della dose. I valori di C_{min} di enzalutamide e del metabolita attivo allo steady-state nei singoli pazienti sono rimasti costanti nel corso di un periodo superiore a un anno di terapia cronica, dimostrando una farmacocinetica lineare una volta raggiunto lo steady-state.

Compromissione renale
Non è stato completato alcuno studio formale con enzalutamide in pazienti affetti da compromissione della funzionalità renale. I pazienti con creatinina sierica >177 µmol/L (2 mg/dL) sono stati esclusi dagli studi clinici. Secondo un'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con valori della clearance della creatinina calcolata (CrCL) ≥ 30 mL/min (stimati con la formula di Cockcroft-Gault). Enzalutamide non è stato valutato nei pazienti con severa compromissione della funzionalità renale (CrCL <30 mL/min) o malattia renale allo stadio finale, pertanto è necessaria cautela quando si trattano questi pazienti. È improbabile che enzalutamide venga eliminato in misura significativa mediante emodialisi intermittente o dialisi peritoneale ambulatoriale continua.

Compromissione epatica
La compromissione epatica non ha un effetto pronunciato sull'esposizione complessiva a enzalutamide o ai suoi metaboliti attivi. Tuttavia, l'emivita di enzalutamide è raddoppiata in pazienti con severa compromissione epatica se confrontati con soggetti sani di controllo (10,4 giorni confrontati con 4,7 giorni), probabilmente in correlazione con una aumentata distribuzione tissutale.

La farmacocinetica di enzalutamide è stata esaminata in soggetti con compromissione della funzionalità epatica lieve (N = 6), moderata (N = 8), o severa (N = 8) al basale (rispettivamente classe Child-Pugh A, B o C) e in 22 soggetti appaiati di controllo con funzionalità epatica normale. Successivamente alla somministrazione di una singola dose orale da 160 mg di enzalutamide, l'AUC e la C_{max} di enzalutamide in soggetti con compromissione epatica lieve aumentano rispettivamente del 5% e del 24%, in soggetti con compromissione epatica moderata l'AUC aumenta del 29% e la C_{max} di enzalutamide diminuisce dell'11%, rispettivamente, e in soggetti con compromissione epatica severa l'AUC aumenta del 5% e la C_{max} di enzalutamide diminuisce del 41%, se confrontate con soggetti sani di controllo. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC in soggetti con compromissione lieve aumenta del 14% e la C_{max} del 19%, rispettivamente, e in soggetti

con compromissione moderata l'AUC aumenta del 14% e la C_{max} diminuisce del 17%, in soggetti con compromissione epatica severa l'AUC aumenta del 34% e la C_{max} diminuisce del 27%, rispettivamente, se confrontati con soggetti sani di controllo.

Etnia
La maggior parte dei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici controllati (>75%) erano caucasici. Sulla base dei dati farmacocinetici ottenuti da studi condotti su pazienti giapponesi e cinesi affetti da carcinoma prostatico, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti in termini di esposizione tra le popolazioni. Non vi sono dati sufficienti per valutare le potenziali differenze nella farmacocinetica di enzalutamide in altre razze.

Anziani
Nell'analisi farmacocinetica su popolazione anziana non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sulla farmacocinetica di enzalutamide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei topi in gravidanza, il trattamento con enzalutamide ha determinato un aumento dell'incidenza delle morti embriofetali e alterazioni esterne e scheletriche. Con enzalutamide non sono stati condotti studi sulla fertilità, tuttavia, in studi su ratti (4 e 26 settimane) e cani (4, 13 e 39 settimane) sono state osservate atrofia, aspermia/ipospermia e ipertrofia/iperplasia nel sistema riproduttivo, in linea con l'attività farmacologica di enzalutamide. Negli studi su topi (4 settimane), ratti (4 e 26 settimane) e cani (4, 13 e 39 settimane), i cambiamenti negli organi riproduttivi associati a enzalutamide sono stati riduzioni del peso degli organi con atrofia della prostata e dell'epididimo. Ipertrofia e/o iperplasia delle cellule di Leydig sono state osservate nel topo (4 settimane) e nel cane (39 settimane). Ulteriori cambiamenti dei tessuti riproduttivi comprendono: ipertrofia/iperplasia dell'ipofisi e atrofia delle vescicole seminali nei ratti e ipospermia testicolare e degenerazione dei tubuli seminiferi nei cani. Differenze di genere sono state osservate nelle ghiandole mammarie dei ratti (atrofia maschile e iperplasia lobulare femminile). I cambiamenti negli organi riproduttivi in entrambe le specie si sono dimostrati coerenti con l'attività farmacologica di enzalutamide e si sono riportati alla norma o parzialmente risolti dopo un periodo di recupero di 8 settimane. In nessuna delle due specie si sono evidenziati altri significativi cambiamenti anatomopatologici o dell'istopatologia in altri sistemi di organi, tra cui il fegato.

Studi in ratte gravide hanno mostrato che enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono trasferiti al feto. Dopo somministrazione orale di ^{14}C-enzalutamide radiomarcata a ratte al giorno 14 della gravidanza alla dose di 30mg/kg (~ 1,9 volte la dose massima indicata per l'uomo), la radioattività massima nel feto è stata raggiunta 4 ore dopo la somministrazione ed era più bassa di quella nel plasma materno, con un rapporto tessuto/plasma di 0,27. La radioattività nel feto è diminuita a 0,08 volte la concentrazione massima, 72 ore dopo la somministrazione.

Studi in ratte in allattamento hanno mostrato che enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono secreti nel latte. Dopo somministrazione orale di ^{14}C-enzalutamide radiomarcata a ratte in allattamento alla dose di 30mg/kg (~ 1,9 volte la dose massima indicata per l'uomo), la radioattività massima nel latte è stata raggiunta 4 ore dopo la somministrazione ed era 3,54 volte superiore a quella nel plasma materno. I risultati degli studi hanno mostrato inoltre che enzalutamide e/o i suoi metaboliti vengono trasferiti ai tessuti del ratto neonato attraverso il latte ed eliminati successivamente.

In una batteria standard di test per la genotossicità *in vitro* e *in vivo*, enzalutamide è risultata negativa. In uno studio di 6 mesi su topi transgenici rasH2, enzalutamide non ha mostrato potenziale carcinogenico (assenza di evidenze neoplastiche) alle dosi fino a 20mg/kg al giorno (AUC_{24h} ~317 µg.h/ml), che risulta in livelli di esposizione plasmatica simili all'esposizione clinica (AUC_{24h} ~322 µg.h/ml) in pazienti mCRPC che ricevevano 160 mg al giorno.

In ratti la somministrazione giornaliera di enzalutamide per due anni ha prodotto un'aumentata incidenza di reperti neoplastici. Questi includevano timoma benigno, fibroadenoma delle ghiandole mammarie, tumori benigni a cellule di Leydig nei testicoli e papilloma dell'urotelio e carcinoma della

vescica urinaria nei maschi; tumore benigno a cellule della granulosa nelle ovaie nelle femmine e adenoma nella *pars distalis* dell'ipofisi in entrambi i sessi. Non si può escludere la rilevanza per l'uomo del timoma, dell'adenoma ipofisario e del fibroadenoma mammario, del papilloma uroteliale e del carcinoma della vescica urinaria.

In vitro enzalutamide non si è rivelato fototossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Ipromellosa acetato succinato
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Enzalutamide Accordpharma compresse rivestite con film 40 mg
- Astuccio in cartone contenente un blister trasparente PVC/PCTFE/-Alu, da 28 compresse. Ogni confezione contiene 112 compresse (4 involucri).
- Il blister trasparente PVC/PCTFE-Alu è disponibile in confezioni con blister perforato per dose unitaria da 28 x 1 compresse in scatola. Le confezioni multiple contengono 112 x 1 compresse (4 confezioni da 28 x 1).

Enzalutamide Accordpharma compresse rivestite con film 80 mg
- Astuccio in cartone contenente un blister trasparente PVC/PCTFE/-Alu, da 14 compresse. Ogni confezione contiene 56 compresse (4 involucri) e 112 compresse (8 involucri).
- Il blister trasparente PVC/PCTFE-Alu è disponibile in confezioni con blister perforato per dose unitaria da 14 x 1 compresse in scatola. Le confezioni multiple contengono 56 x 1 compresse (4 confezioni da 14 x 1) e 112 x 1 compresse (8 confezioni da 14 x 1).

Enzalutamide Accordpharma compresse rivestite con film 160 mg

- Astuccio in cartone contenente un blister trasparente PVC/PCTFE/-Alu, da 14 compresse. Ogni confezione contiene 28 compresse (2 involucri), 56 compresse (4 involucri), 84 compresse (6 involucri) e 112 compresse (8 involucri).
- Il blister trasparente PVC/PCTFE-Alu è disponibile in confezioni con blister perforato per dose unitaria da 14 x 1 compresse in scatola. Le confezioni multiple contengono 28 x 1 compresse (2 confezioni da 14 x 1), 56 x 1 compresse (4 confezioni da 14 x 1), 84 x 1 compresse (6 confezioni da 14 x 1) e 112 x 1 compresse (8 confezioni da 14 x 1).

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Enzalutamide non deve essere manipolato da persone che non siano i pazienti o i loro assistenti. Sulla base del suo meccanismo d'azione e della tossicità embriofetale osservata nei topi, enzalutamide può essere dannoso per un feto in via di sviluppo. Le donne che sono in gravidanza o che potrebbero iniziare una gravidanza non devono manipolare senza protezione, per es. guanti, le compresse di enzalutamide rotte o danneggiate. Vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza. Le compresse rivestite con film non devono essere masticate, tagliate o frantumate.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film

EU/1/25/1990/001 – 112 compresse
EU/1/25/1990/002 – 28 x 1 compresse (dose unitaria)
EU/1/25/1990/003 – 112 x 1 (4 x 28 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)

Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film

EU/1/25/1990/004 – 56 compresse
EU/1/25/1990/005 – 112 compresse
EU/1/25/1990/006 – 14 x 1 compresse (dose unitaria)
EU/1/25/1990/007 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)
EU/1/25/1990/008 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film

EU/1/25/1990/009 – 28 compresse
EU/1/25/1990/010 – 56 compresse
EU/1/25/1990/011 – 84 compresse
EU/1/25/1990/012 – 112 compresse
EU/1/25/1990/013 – 14 x 1 compresse (dose unitaria)
EU/1/25/1990/014 – 28 x 1 (2 x 14 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)
EU/1/25/1990/015 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)

EU/1/25/1990/016 – 84 x 1 (6 x 14 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)
EU/1/25/1990/017 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Paesi Bassi

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

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

Laboratori Fundació Dau
C/C, 12-14
Pol. Ind.Zona Franca,
Barcellona, 08040,
Spagna

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve indicare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto interessato.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

INVOLUCRO SENZA BLUE BOX (INVOLUCRO DI CARTONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film. Componente di confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da deglutire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO [112 compresse rivestite con film (4 involucri da 28 compresse) – contiene Blue Box]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 112 (4 involucri da 28) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (CONFEZIONE CON INVOLUCRO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse
enzalutamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (28 x 1 compresse rivestite con film)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da deglutire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERNA (28 x 1 compresse rivestite con film per confezione multipla – senza Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 x 1 compresse rivestite con film. Componente di confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da deglutire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/003 – 112 x 1 (4 x 28 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO (confezione multipla da 112 x 1 compresse rivestite con film – contiene Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 112 x 1 (4 confezioni da 28 x 1) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse
enzalutamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso orale

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

INVOLUCRO SENZA BLUE BOX (INVOLUCRO DI CARTONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film. Componente di confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da deglutire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO [56 compresse rivestite con film (4 involucri da 14 compresse) – contiene Blue Box]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 56 (4 involucri da 14) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO [112 compresse rivestite con film (8 involucri da 14 compresse) – contiene Blue Box]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 112 (8 involucri da 14) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (CONFEZIONE CON INVOLUCRO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse
enzalutamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (14 x 1 compresse rivestite con film)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da deglutire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERNA (14 x 1 compresse rivestite con film per confezione multipla – senza Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 x 1 compresse rivestite con film. Componente di confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da deglutire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/007 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)
EU/1/25/1990/008 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO (confezione multipla da 56 x 1 compresse rivestite con film – contiene Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 56 x 1 (4 confezioni da 14 x 1) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO (confezione multipla da 112 x 1 compresse rivestite con film – contiene Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 112 x 1 (8 confezioni da 14 x 1) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse
enzalutamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso orale

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

INVOLUCRO SENZA BLUE BOX (INVOLUCRO DI CARTONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film. Componente di confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da deglutire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO [28 compresse rivestite con film (2 involucri da 14 compresse) – contiene Blue Box]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 (2 involucri da 14) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO [56 compresse rivestite con film (4 involucri da 14 compresse) – contiene Blue Box]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 (4 involucri da 14) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO [84 compresse rivestite con film (6 involucri da 14 compresse) – contiene Blue Box]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

84 (6 involucri da 14) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/011

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO [112 compresse rivestite con film (8 involucri da 14 compresse) – contiene Blue Box]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

112 (8 involucri da 14) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (CONFEZIONE CON INVOLUCRO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse
enzalutamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (14 x 1 compresse rivestite con film)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da deglutire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERNA (14 x 1 compresse rivestite con film per confezione multipla – senza Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 x 1 compresse rivestite con film. Componente di confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da deglutire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/014 – 28 x 1 (2 x 14 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)
EU/1/25/1990/015 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)
EU/1/25/1990/016 – 84 x 1 (6 x 14 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)
EU/1/25/1990/017 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) compresse (dose unitaria) (confezione multipla)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO (confezione multipla da 28 x 1 compresse rivestite con film – contiene Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 28 x 1 (2 confezioni da 14 x 1) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/014

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO (confezione multipla da 56 x 1 compresse rivestite con film – contiene Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 56 x 1 (4 confezioni da 14 x 1) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/015

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO (confezione multipla da 84 x 1 compresse rivestite con film – contiene Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 84 x 1 (6 confezioni da 14 x 1) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/016

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO (confezione multipla da 112 x 1 compresse rivestite con film – contiene Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 112 x 1 (8 confezioni da 14 x 1) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Da ingerire intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o che potrebbero diventarlo non devono manipolare Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1990/017

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse
enzalutamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso orale

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film
Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film
Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Enzalutamide Accordpharma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Enzalutamide Accordpharma
3. Come prendere Enzalutamide Accordpharma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enzalutamide Accordpharma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Enzalutamide Accordpharma e a cosa serve

Enzalutamide Accordpharma contiene il principio attivo enzalutamide. Enzalutamide Accordpharma è utilizzato per il trattamento di uomini adulti con cancro della prostata:
- Che non risponde più a una terapia ormonale o al trattamento chirurgico per ridurre il testosterone.

Oppure
- Che si è diffuso ad altre parti del corpo e risponde a una terapia ormonale o al trattamento chirurgico per ridurre il testosterone.

Oppure
- Per chi ha subito una precedente asportazione della prostata o radioterapia e ha un PSA in rapido aumento, ma il cancro non si è diffuso ad altre parti del corpo e risponde a una terapia ormonale per ridurre il testosterone.

Come agisce Enzalutamide Accordpharma
Enzalutamide Accordpharma è un medicinale che agisce bloccando l'attività di ormoni denominati androgeni (come il testosterone). Bloccando gli androgeni, enzalutamide arresta la crescita e la divisione delle cellule del cancro della prostata.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Enzalutamide Accordpharma

Non prenda Enzalutamide Accordpharma
- se è allergico a enzalutamide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è in gravidanza o potrebbe iniziare una gravidanza (vedere 'Gravidanza, allattamento e fertilità').

Avvertenze e precauzioni
Convulsioni
In 6 pazienti su 1.000 trattati con Enzalutamide Accordpharma e in meno di 3 pazienti su 1.000 trattati con placebo sono stati riferiti episodi convulsivi (vedere 'Altri medicinali e Enzalutamide Accordpharma' più avanti e il paragrafo 4, 'Possibili effetti indesiderati').

Se assume un medicinale che può causare convulsioni o aumentare la predisposizione alle convulsioni (vedere 'Altri medicinali e Enzalutamide Accordpharma ', sotto).

Se ha un episodio convulsivo durante il trattamento:
Si rivolga al medico al più presto. Il medico può decidere che lei deve interrompere l'assunzione di enzalutamide.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)
In pazienti trattati con enzalutamide sono stati riportati rari casi di PRES, una rara condizione reversibile che coinvolge il cervello. Se lei ha convulsioni, mal di testa in peggioramento, confusione, cecità o altri problemi alla vista, contatti il medico appena possibile (vedere anche il paragrafo 4 'Possibili effetti indesiderati').

Rischio di nuovi tumori (secondi tumori primari)
Sono stati segnalati nuovi (secondi) tumori tra cui il cancro della vescica e del colon in pazienti trattati con Enzalutamide Accordpharma.

Contatti il medico il prima possibile se nota segni di sanguinamento gastrointestinale, sangue nelle urine o se sente spesso un bisogno urgente di urinare durante l'assunzione di Enzalutamide Accordpharma.

Difficoltà a deglutire correlata alla formulazione del prodotto
Sono stati segnalati casi di pazienti con difficoltà a deglutire questo medicinale, inclusi casi di soffocamento. Le difficoltà di deglutizione e i casi di soffocamento sono stati osservati più comunemente nei pazienti che assumevano le capsule e potrebbero essere correlati alle maggiori dimensioni del prodotto. Deglutire le compresse intere con una quantità sufficiente di acqua.

Si rivolga al medico prima di prendere Enzalutamide Accordpharma:
- se in passato ha sviluppato eruzione cutanea grave o esfoliazione della cute, vescicole e/o ulcere in bocca dopo aver preso Enzalutamide Accordpharma o altri medicinali
- se sta assumendo medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue (per es. warfarin, acenocumarolo, clopidogrel)
- se sta usando un chemioterapico come docetaxel
- se ha problemi al fegato
- se ha problemi ai reni.

Informi il medico se ha una delle seguenti condizioni:
Qualsiasi disturbo del cuore o dei vasi sanguigni, compresi problemi del ritmo cardiaco (aritmie), o se è in trattamento con medicinali per questi disturbi. Il rischio di problemi del ritmo cardiaco può aumentare con l'uso di Enzalutamide Accordpharma.

Se è allergico a enzalutamide, è possibile che si verifichino eruzioni cutanee, o si gonfino viso, lingua, labbra o gola. Se è allergico a enzalutamide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale, non prenda Enzalutamide Accordpharma.

In associazione al trattamento con enzalutamide sono state segnalate eruzione cutanea grave o esfoliazione della cute, vescicole e/o ulcere in bocca, inclusa sindrome di Stevens-Johnson. Interrompa l'uso di enzalutamide e si rivolga immediatamente al medico se nota uno dei sintomi associati a queste reazioni cutanee gravi descritte nel paragrafo 4.

Se è in una delle condizioni elencate sopra o se non è sicuro, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

Bambini e adolescenti
Questo medicinale non deve essere usato da bambini e adolescenti.

Altri medicinali e Enzalutamide Accordpharma
Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Lei deve conoscere i nomi dei medicinali che assume. Tenga con sé un elenco di questi da mostrare al medico quando le viene prescritto un nuovo medicinale. Non deve iniziare o interrompere una terapia prima di parlarne con il medico che le ha prescritto Enzalutamide Accordpharma.

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Se vengono assunti in concomitanza con Enzalutamide Accordpharma, i seguenti medicinali possono aumentare il rischio di convulsioni:

- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento dell'asma e di altre malattie respiratorie (per es. aminofillina, teofillina).
- medicinali utilizzati per il trattamento di alcuni disturbi psichiatrici, quali la depressione e la schizofrenia (per es. clozapina, olanzapina, risperidone, ziprasidone, bupropione, litio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina).
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento del dolore (per es. petidina).

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Questi medicinali possono influenzare l'azione di Enzalutamide Accordpharma, o Enzalutamide Accordpharma può influenzare l'azione di questi medicinali:

È il caso, per esempio, di alcuni medicinali utilizzati per:
- abbassare il colesterolo (per es. gemfibrozil, atorvastatina, simvastatina)
- trattare il dolore (per es. fentanyl, tramadolo)
- trattare il cancro (per es. cabazitaxel)
- trattare l'epilessia (per es. carbamazepina, clonazepam, fenitoina, primidone, valproato)
- trattare alcuni disturbi psichiatrici quali gravi forme di ansia o schizofrenia (per es. diazepam, midazolam, aloperidolo)
- trattare i disturbi del sonno (per es. zolpidem)
- trattare le malattie cardiache o ridurre la pressione arteriosa (per es. bisoprololo, digossina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, propranololo, verapamil)
- trattare gravi malattie di natura infiammatoria (per es. desametasone, prednisolone)
- trattare le infezioni HIV (per es. indinavir, ritonavir)
- trattare le infezioni batteriche (per es. claritromicina, doxiciclina)
- trattare i disturbi alla tiroide (per es. levotiroxina)
- trattare la gotta (per es. colchicina)
- trattare i disturbi dello stomaco (per es. omeprazolo)
- prevenire le malattie cardiache o l'ictus (per es. dabigatran etexilato)
- prevenire il rigetto d'organo (per es. tacrolimus)

Enzalutamide Accordpharma potrebbe interferire con alcuni medicinali usati per trattare problemi del ritmo cardiaco (per es. chinidina, procainamide, amiodarone e sotalolo) o potrebbe aumentare il rischio di problemi del ritmo cardiaco quando viene utilizzato con alcuni medicinali [per es. metadone (utilizzato per alleviare il dolore e nei programmi di disintossicazione dalla tossicodipendenza), moxifloxacina (un antibiotico), antipsicotici (utilizzati per gravi malattie mentali)].

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali sopraelencati. Può essere necessario modificare la dose di Enzalutamide Accordpharma o di qualsiasi altro medicinale che sta assumendo.

Gravidanza, allattamento e fertilità

- **Enzalutamide Accordpharma non è indicato per le donne.** Questo medicinale può causare danni al nascituro o potenziali interruzioni di gravidanza se assunto da donne in gravidanza. Non deve essere assunto da donne che sono in gravidanza, potrebbero iniziare una gravidanza o stanno allattando con latte materno.
- Questo medicinale può avere effetto sulla fertilità maschile.
- Se ha rapporti sessuali con una donna che potrebbe iniziare una gravidanza, utilizzi il profilattico e un altro metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 3 mesi successivi all'interruzione del trattamento. Se ha rapporti sessuali con una donna in gravidanza, utilizzi il profilattico per proteggere il nascituro.
- Se chi accudisce il paziente è una donna, vedere paragrafo 3 'Come prendere Enzalutamide Accordpharma' per le istruzioni d'uso e la manipolazione.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Enzalutamide Accordpharma può alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono state riportate convulsioni in pazienti che assumono Enzalutamide Accordpharma. Se è ad alto rischio di convulsioni, ne parli con il medico.

Enzalutamide Accordpharma contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (meno di 23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Enzalutamide Accordpharma

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose abituale è 160 mg (quattro compresse rivestite con film da 40 mg o due compresse rivestite con film da 80 mg o una compressa rivestita con film da 160 mg), assunte una volta al giorno alla stessa ora.

Assunzione di Enzalutamide Accordpharma
- Deglutire le compresse intere con una quantità sufficiente di acqua.
- Non tagliare, frantumare o masticare le compresse prima di deglutire.
- Enzalutamide Accordpharma può essere assunto con o senza cibo.
- Enzalutamide Accordpharma non deve essere manipolato da persone che non siano il paziente stesso o chi se ne prende cura. Donne che sono in gravidanza o che potrebbero cominciare una gravidanza non devono manipolare le compresse rivestite con film di Enzalutamide Accordpharma rotte o danneggiate senza indossare una protezione, come dei guanti.

Il medico può prescriverle anche altri medicinali durante il trattamento con Enzalutamide Accordpharma.

Se prende più Enzalutamide Accordpharma di quanto deve
Se prende più compresse di quanto prescritto, interrompa il trattamento con Enzalutamide Accordpharma e contatti il medico. Potrebbe essere esposto a un aumentato rischio di convulsioni o di altri effetti indesiderati.

Se dimentica di prendere Enzalutamide Accordpharma
- Se dimentica di prendere Enzalutamide Accordpharma all'ora consueta, assuma la sua dose abituale non appena se ne ricorda.
- Se dimentica di prendere Enzalutamide Accordpharma per l'intera giornata, assuma la sua dose abituale il giorno seguente.
- Se dimentica di prendere Enzalutamide Accordpharma per più di un giorno, ne parli immediatamente con il medico.
- **Non prenda una dose doppia** per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Enzalutamide Accordpharma
Non sospenda questo medicinale se non su richiesta del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Convulsioni
Episodi convulsivi sono stati riferiti in 6 pazienti su 1.000 trattati con Enzalutamide Accordpharma e in meno di 3 pazienti su 1.000 trattati con placebo.

Il rischio di convulsioni è maggiore se assume una dose di questo medicinale superiore a quella raccomandata, se assume altri medicinali o se è esposto a un rischio di convulsioni superiore alla norma.

Se ha un episodio convulsivo, si rivolga al medico al più presto. Il medico può decidere che lei deve interrompere il trattamento con Enzalutamide Accordpharma.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)
In pazienti trattati con Enzalutamide Accordpharma sono stati riportati rari casi di PRES (fino a 1 su 1.000 persone possono essere interessate), una rara condizione reversibile che coinvolge il cervello. Se lei ha convulsioni, mal di testa in peggioramento, confusione, cecità o altri problemi alla vista, contatti il medico appena possibile.

Altri possibili effetti indesiderati sono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)
- Stanchezza, cadute, fratture delle ossa, vampate di calore, pressione del sangue elevata

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- Mal di testa, ansia, pelle secca, prurito, disturbi della memoria, blocco delle arterie del cuore (malattia ischemica cardiaca), aumento di volume della mammella nell'uomo (ginecomastia), dolore al capezzolo, dolorabilità mammaria, sintomi della sindrome delle gambe senza riposo (bisogno incontrollabile di muovere una parte del corpo, in genere le gambe), ridotta concentrazione, smemoratezza, alterazione del senso del gusto, difficoltà a pensare chiaramente

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)
- Allucinazioni, basso numero di globuli bianchi, aumento dei livelli degli enzimi epatici negli esami del sangue (un segno di problemi al fegato)

Effetti indesiderati di frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Dolore muscolare, crampi muscolari, debolezza muscolare, mal di schiena, cambiamenti dell'elettrocardiogramma (ECG) (prolungamento del QT), difficoltà a deglutire questo medicinale, incluso il soffocamento, mal di stomaco inclusa sensazione di malessere (nausea), reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue", con il centro rosso scuro circondato da anelli di colore rosso chiaro (eritema multiforme) o un'altra reazione cutanea grave che presenta chiazze rossastre non in rilievo sul tronco, simili a un bersaglio o circolari, spesso con vescicole centrali, esfoliazione della cute, ulcere di bocca, gola, naso, genitali e occhi, che possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson), eruzione cutanea, malessere (vomito), gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e/o della gola, riduzione del numero delle piastrine del sangue (aumento del rischio di sanguinamento o di lividi), diarrea, appetito ridotto.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Enzalutamide Accordpharma

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Enzalutamide Accordpharma
Il principio attivo è Enzalutamide.
Ciascuna compressa rivestita con film da 40 mg contiene 40 mg di enzalutamide.
Ciascuna compressa rivestita con film da 80 mg contiene 80 mg di enzalutamide.
Ciascuna compressa rivestita con film da 160 mg contiene 160 mg di enzalutamide.

Gli altri componenti delle compresse rivestite con film sono:
- Nucleo della compressa: Ipromellosa acetato succinato, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, silice colloidale anidra, magnesio stearato
- Rivestimento della compressa: Ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Enzalutamide Accordpharma e contenuto della confezione
Enzalutamide Accordpharma 40 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, di colore giallo, rotonde, di 10 mm circa, con inciso "L 1" su un lato e lisce sull'altro lato.
- Ciascuna confezione contiene 112 compresse in 4 blister/involucri da 28 compresse.
- Ciascuna confezione contiene 28 x 1 compresse in blister perforati. Le confezioni multiple con blister perforato contengono 112 x 1 compresse (4 confezioni da 28 x 1).

Enzalutamide Accordpharma 80 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, di colore giallo, ovali, di 17 x 9 mm circa, con inciso "L 2" su un lato e lisce sull'altro lato.
- Ciascuna confezione contiene 56 compresse e 112 compresse in 4 e 8 involucri rispettivamente da 14 compresse.
- Ciascuna confezione contiene 14 x 1 compresse in blister perforati. Le confezioni multiple con blister perforato contengono 56 x 1 compresse (4 confezioni da 14 x 1) e 112 x 1 compresse (8 confezioni da 14 x 1).

Enzalutamide Accordpharma 160 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, di colore giallo, ovali, di 21 x 11 mm circa, con inciso "L 3" su un lato e lisce sull'altro lato.
- Ciascuna confezione contiene 28 compresse, 56 compresse, 84 compresse e 112 compresse in 2, 4 6 e 8 involucri rispettivamente da 14 compresse.
- Ciascuna confezione contiene 14 x 1 compresse in blister perforati. Le confezioni multiple con blister perforato contengono 28 x 1 compresse (2 confezioni da 14 x 1), 56 x 1 compresse (4 confezioni da 14 x 1), 84 x 1 compresse (6 confezioni da 14 x 1) e 112 x 1 compresse (8

confezioni da 14 x 1).

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcellona
Spagna

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Paesi Bassi

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

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

Laboratori Fundació Dau
C/C, 12-14
Pol. Ind.Zona Franca,
Barcellona, 08040,
Spagna

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Altre fonti di informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.