

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotās tabletes
Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotas tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotās tabletes
Katra apvalkotā tablete satur 40 mg enzalutamīda (*enzalutamidum*).

Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
Katra apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda (*enzalutamidum*) .

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes
Katra apvalkotā tablete satur 160 mg enzalutamīda (*enzalutamidum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tabletes).

Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotās tabletes
Dzeltenas krāsas, aptuveni 10 mm lielas, apaļas formas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē ir iespiests uzraksts “L 1”, bet otra puse ir gluda.

Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
Dzeltenas krāsas, aptuveni 17 x 9 mm lielas, ovālas formas apvalkotās tabletes kurām vienā pusē ir iespiests uzraksts “L 2”, bet otra puse ir gluda..

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes
Dzeltenas krāsas, aptuveni 21 x 11 mm lielas, ovālas formas apvalkotās tabletes kurām vienā pusē ir iespiests uzraksts “L 3”, bet otra puse ir gluda.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Enzalutamide Accordpharma ir indicētas:

- kā monoterapija vai kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju pieaugušu vīriešu ar augsta riska bioķīmiski recidivējoša (BCR – *biochemical recurrent*) pret hormoniem jutīga nemetastātiska prostatas vēža (nmHSPC – *non-metastatic hormone sensitive prostate cancer*) ārstēšanai, kuri nav piemēroti glābšanas staru terapijai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju pret hormoniem jutīga metastātiska prostatas vēža (mHSPC – *metastatic hormone sensitive prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- augsta riska, nemetastātiska, pret kastrāciju rezidenta prostatas vēža (CRPC – *castration-resistant prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- metastātiska CRPC ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kuriem nav simptomu vai ir viegli izteikti simptomi pēc nesekmīgas androgēnu deprivācijas terapijas, un kuriem ķīmijterapija vēl nav klīniski indicēta (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- metastātiska CRPC ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kuriem slimība progresējusi docetaksela terapijas laikā vai pēc tās.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar enzalutamīdu ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam-speciālistam ar pieredzi prostatas vēža medikamentozā ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 160 mg enzalutamīda (četras 40 mg apvalkotās tabletes vai divas 80 mg apvalkotās tabletes, vai viena 160 mg apvalkota tablete) vienreizējas iekšķīgi lietojamas dienas devas veidā.

Pacientiem ar CRPC vai mHSPC, kuriem nav veikta ķirurģiska kastrācija, ārstēšanas laikā jāturpina medicīniska kastrācija ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHRH – *luteinising hormone-releasing hormone*) analogu.

Pacientus ar augsta riska BCR nmHSPC var ārstēt ar enzalutamīdu ar LHRH analogu vai bez tā. Pacientiem, kuri saņem enzalutamīdu ar LHRH analogu vai bez tā, ārstēšanu var pārtraukt, ja PSA nav nosakāms ($< 0,2$ ng/ml) pēc terapijas 36. nedēļas. Ārstēšana jāatsāk, kad PSA rādītājs paaugstinās līdz $\geq 2,0$ ng/ml pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi radikāla prostatektomija, vai $\geq 5,0$ ng/ml pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi primārā staru terapija. Ja PSA ir nosakāms ($\geq 0,2$ ng/ml) pēc 36 nedēļu terapijas, ārstēšana ir jāturpina (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja pacients aizmirst lietot enzalutamīda devu parastajā laikā, nozīmētā deva ir jālieto pēc iespējas tuvāk parastajam laikam. Ja pacients aizmirst lietot devu visas dienas laikā, ārstēšana jāatsāk nākamajā dienā, lietojot parasto dienas devu.

Ja pacientam rodas ≥ 3 . pakāpes toksicitāte vai nepanesama nevēlama blakusparādība, devas lietošana jāpārtrauc uz vienu nedēļu vai tik ilgi, kamēr simptomi samazinās līdz ≤ 2 . pakāpei, pēc tam jāatsāk lietošana tādā pašā vai samazinātā devā (120 mg vai 80 mg), ja tas ir pamatoti.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem

Ja iespējams, jāizvairās no spēcīgu CYP2C8 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas. Ja pacientam vienlaicīgi jālieto spēcīgs CYP2C8 inhibitors, enzalutamīda deva ir jāsamazina līdz 80 mg vienu reizi dienā. Ja spēcīga CYP2C8 inhibitora vienlaicīga lietošana tiek pārtraukta, jāatsāk lietot iepriekšējā enzalutamīda deva, kāda lietota pirms spēcīga CYP2C8 inhibitora lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja enzalutamīda eliminācijas pusperioda pagarināšanos (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Enzalutamīds nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā, jo zāles ir indicētas CRPC, mHSPC vai augsta riska BCR nmHSPC ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem.

Lietošanas veids

Enzalutamide Accordpharma paredzētas iekšķīgai lietošanai. Apvalkotās tabletes nedrīkst griezt, sasmalcināt vai košļāt, tās jānorij veselas, uzdzerot pietiekamu daudzumu ūdens, un tās var lietot pēc ēšanas vai tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ājām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sievietes, kurām ir vai varētu iestāties grūtniecība (skatīt 4.6. un 6.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krampju risks

Enzalutamīda lietošana ir saistīta ar krampju rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lēmums par ārstēšanas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās krampji, jāpieņem individuāli.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms

Saņemti reti ziņojumi par atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu (PRES – *Posterior reversible encephalopathy syndrome*) pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu (skatīt 4.8. apakšpunktu). PRES ir rets, atgriezenisks, neiroloģisks traucējums, kas var rasties pēkšņi un izpausties ar tādiem simptomiem kā krampji, galvassāpes, apjukums, aklums vai citi redzes un neiroloģiskie traucējumi ar vai bez vienlaicīgas hipertensijas. PRES diagnoze jāapstiprina ar smadzeņu vizualizācijas izmeklējumu, vēlams ar magnētiskās rezonanses izmeklējumu (MRI-magnetic resonance imaging). Pacientiem, kuriem attīstās PRES, ieteicams pārtraukt ārstēšanu ar enzalutamīdu.

Sekundāri primārie ļaundabīgie audzēji

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu, ziņoja par sekundāriem primāriem ļaundabīgiem audzējiem. 3. fāzes klīnisko pētījumu laikā visbiežāk ziņotie notikumi ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem, un biežāk nekā placebo grupai, bija urīnpūšļa audzējs (0,3%), resnās zarnas adenokarcinoma (0,2%), pārejas šūnu karcinoma (0,2%) un ļaundabīga melanoma (0,2%).

Pacienti ir jāinformē, ka gadījumā, ja viņiem, ārstēšanas ar enzalutamīdu laikā rodas kuņģa un zarnu trakta asiņošanas pazīmes, makroskopiskā hematūrija vai citi simptomi, piemēram, dizūrija vai neatliekama vajadzība urinēt, nekavējoties jāvērsas pie ārsta.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Enzalutamīds ir spēcīgs enzīmu inducētājs un var izraisīt daudzu vienlaicīgi lietoto zāļu efektivitātes zudumu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpēc, uzsākot terapiju ar enzalutamīdu, jāpārskata visas vienlaicīgi lietojamās zāles. Jāizvairās no enzalutamīda vienlaicīgas lietošanas ar zālēm, kas ir daudzu metabolisma enzīmu vai transportieru jutīgie substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu), ja to terapeitiskā ietekme pacientam ir ļoti svarīga un ja devas pielāgošana, pamatojoties uz iedarbības vai koncentrācijas plazmā kontroli, ir sarežģīta.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar varfarīnu un kumarīna tipa antikoagulantiem. Ja enzalutamīdu lieto vienlaicīgi ar CYP2C9 metabolizētu antikoagulantu (piemēram, varfarīnu vai acenokumarolu), papildus jākontrolē Starptautiskais standartizētais koeficients (INR-*International Normalised Ratio*) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir jāievēro piesardzība, jo enzalutamīds šajā pacientu populācijā nav pētīts.

Smagi aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja enzalutamīda eliminācijas pusperioda pagarināšanos, iespējams paaugstinātas izkliedes audos dēļ. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma. Tomēr ir sagaidāma laika līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai pagarināšanās, un laiks,

līdz tiek sasniegta maksimāla farmakoloģiskā iedarbība, kā arī enzīma indukcijas sākuma un samazināšanās laiks (skatīt 4.5. apakšpunktu) var pagarināties.

Nesena kardiovaskulāra slimība

3. fāzes pētījumos netika iekļauti pacienti ar nesenu miokarda infarktu (pēdējo 6 mēnešu laikā) vai nestabilu stenokardiju (pēdējo 3 mēnešu laikā), III vai IV pakāpes sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (NYHA) klasifikācijas, izņemot tad, ja kreisā kambara izsviedes frakcija (LVEF) $\geq 45\%$, bradikardiju vai nekontrolētu hipertensiju. Tas ir jāņem vērā, ja enzalutamīdu nozīmē šādiem pacientiem.

Androgēnu deprivācijas terapija var pagarināt QT intervālu

Pacientiem ar QT intervāla pagarināšanos anamnēzē vai ar QT intervāla pagarināšanās riska faktoriem, un pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas spēj izraisīt QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu), pirms uzsākt ārstēšanu ar enzalutamīdu ir jāizvērtē ieguvumu/riska attiecība, ieskaitot *Torsade de pointes* iespējamību.

Lietošana ar ķīmijterapiju

Enzalutamīda un citotoksiskas ķīmijterapijas vienlaicīgas lietošanas drošums un efektivitāte nav noteikti. Enzalutamīda vienlaicīgai lietošanai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz intravenozi ievadīta docetaksela farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu), taču nevar izslēgt docetaksela izraisītas neitropēnijas sastopamības palielināšanos.

Smagas ādas reakcijas

Ārstēšanas laikā ar enzalutamīdu ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SCAR - *Severe cutaneous adverse reactions*), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS- *Stevens-Johnson syndrome*), kas var būt dzīvībai bīstams vai letāls.

Nozīmējot zāles, pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem, un uzmanīgi jāuzrauga, vai nerodas ādas reakcijas.

Ja pazīmes un simptomi liecina par šādu reakciju, enzalutamīda lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana (ja piemērojams).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Enzalutamīda lietošanas laikā tika novērotas paaugstinātas jutības reakcijas, kas citu starpā, izpaudās ar šādiem simptomiem: izsitumi vai sejas, mēles, lūpu vai rīkles tūska (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Enzalutamīda monoterapija pacientiem ar augsta riska BCR nmHSPC

Pētījuma EMBARK rezultāti liecina, ka enzalutamīds monoterapijas veidā un kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju nav līdzvērtīgas ārstēšanas iespēja pacientiem ar augsta riska BCR nmHSPC (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Enzalutamīda lietošanu kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju uzskata par vēlamu ārstēšanas iespēju, izņemot gadījumus, kad androgēnu deprivācijas terapijas pievienošana var izraisīt nepieņemamu toksicitāti vai risku.

Ar zāļu formu saistīta disfāģija

Ir ziņots par pacientiem, kuriem ir apgrūtināta enzalutamīda norīšana, tai skaitā ziņots par aizrīšanos. Par apgrūtinātu rīšanu un aizrīšanās gadījumiem galvenokārt ziņoja saistībā ar kapsulas zāļu formu, kas var būt saistīts ar lielāku zāļu formas izmēru. Pacientiem jāiesaka norīt tabletes veselas, uzdzerot pietiekami daudz ūdens.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (mazāk nekā 23 mg) katrā apvalkotā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā citu zāļu ietekme uz enzalutamīda iedarbību

CYP2C8 inhibitori

CYP2C8 ir svarīga nozīme enzalutamīda eliminācijā un tā aktīvā metabolīta veidošanā. Pēc spēcīga CYP2C8 inhibitora gemfibrozila (600 mg divreiz dienā) iekšķīgas lietošanas veseliem vīriešiem, enzalutamīda laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinājās par 326%, bet $C_{\max}$ samazinājās par 18%. Saskaitot nesaistīto enzalutamīdu un nesaistīto aktīvo metabolītu, AUC palielinājās par 77%, bet $C_{\max}$ samazinājās par 19%. Ir jāizvairās no spēcīgu CYP2C8 inhibitoru (piem., gemfibrozila) lietošanas vai arī enzalutamīda terapijas laikā tie jālieto piesardzīgi. Ja pacientam vienlaicīgi jālieto spēcīgs CYP2C8 inhibitors, enzalutamīda deva ir jāsamazina līdz 80 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

CYP3A4 ir maza nozīme enzalutamīda metabolismā. Pēc spēcīga CYP3A4 inhibitora itrakonazola (200 mg vienu reizi dienā) iekšķīgas lietošanas veseliem vīriešiem, enzalutamīda laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinājās par 41%, bet $C_{\max}$ nemainījās. Saskaitot nesaistīto enzalutamīdu un nesaistīto aktīvo metabolītu, AUC palielinājās par 27%, bet $C_{\max}$ joprojām nemainījās. Ja enzalutamīdu lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoriem, devas pielāgošana nav nepieciešama.

CYP2C8 un CYP3A4 inducētāji

Pēc vidēji spēcīga CYP2C8 un spēcīga CYP3A4 inducētāja (piem., rifampicīna) (600 mg vienu reizi dienā) iekšķīgas lietošanas veseliem vīriešiem, enzalutamīda un tā aktīva metabolīta laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) samazinājās par 37%, bet $C_{\max}$ nemainījās. Ja enzalutamīdu lieto vienlaicīgi ar CYP2C8 vai CYP3A4 inducētājiem, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Iespējamā enzalutamīda ietekme uz citu zāļu iedarbību

Enzīmu inducēšana

Enzalutamīds ir spēcīgs enzīmu inducētājs un tas palielina daudzu enzīmu un transportieru sintēzi; tāpēc ir sagaidāma mijiedarbība ar daudzām citām zālēm, kas ir šo enzīmu un transportieru substrāti. Koncentrācijas samazināšanās plazmā var būt nozīmīga un var izraisīt klīniskās iedarbības samazināšanos vai zudumu. Pastāv arī paaugstināts aktīvo metabolītu veidošanās risks. Enzīmi, kurus var inducēt, ir CYP3A aknās un zarnās, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 un uridīna 5'-difosfo-glikuronoziltransferāze (UGTs — glikuronīdu konjugējošie enzīmi). Dažus transportierus var arī inducēt, piemēram, ar vairāku zāļu rezistenci saistīto proteīnu 2 (MRP2) un organisko anjonu transportējošo polipeptīdu 1B1 (OATP1B1).

In vivo pētījumi liecina, ka enzalutamīds ir spēcīgs CYP3A4 inducētājs un mērens CYP2C9 un CYP2C19 inducētājs. Vienlaicīga enzalutamīda (160 mg vienu reizi dienā) lietošana ar vienreizēju iekšķīgi lietojamu jutīgu CYP substrātu devu pacientiem ar prostatas vēzi izraisīja midazolāma (CYP3A4 substrāta) AUC samazināšanos par 86%, S varfarīna (CYP2C9 substrāta) AUC samazināšanos par 56% un omeprazola (CYP2C19 substrāta) AUC samazināšanos par 70%. UGT1A1 arī var tikt inducēts. Klīniskajā pētījumā pacientiem ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi enzalutamīdam (160 mg vienu reizi dienā) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz intravenozi ievadīta docetaksela (75 mg/m² infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) farmakokinētiku. Docetaksela AUC samazinājās par 12 % [vidējais ģeometriskais rādītājs (GMR - *geometric mean ratio*) = 0,882 (90% TI: 0,767; 1,02)], bet $C_{\max}$ pazeminājās par 4 % [GMR = 0,963 (90% TI: 0,834; 1,11)].

Sagaidāma mijiedarbība ar noteiktām zālēm, kas tiek eliminētas metabolisma vai aktīvas transportēšanas ceļā. Ja to terapeitiskā ietekme pacientam ir ļoti svarīga un devas pielāgošana, pamatojoties uz iedarbības vai koncentrācijas plazmā kontroli, ir sarežģīta, šīs zāles nedrīkst lietot vai tās jālieto piesardzīgi. Pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar enzīmu inducētājiem, aknu bojājumu risks pēc paracetamola lietošanas ir paredzams augstāks.

Zāļu grupas, kuras var tikt ietekmētas, ietver, bet neaprobežojas ar šādām:

- pretsāpju līdzekļi (piem., fentanils, tramadols);
- antibiotikas (piem., klaritromicīns, doksiciklīns);
- pretvēža līdzekļi (piem., kabazitaksels);
- pretepilepsijas līdzekļi (piem., karbamazepīns, klonazepāms, fenitoīns, primidons, valproiskābe);
- antipsihotiskie līdzekļi (piem., haloperidols);
- antitrombotiskie līdzekļi (piem., acenokumarols, varfarīns, klopidoģrels);
- bēta blokatori (piem., bisoprolols, propranolols);
- kalcija kanālu blokatori (piem., diltiazems, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns, verapamils);
- sirds glikozīdi (piem., digoksīns);
- kortikosteroīdi (piem., deksametazons, prednizolons);
- HIV pretvīrusu līdzekļi (piem., indinavīrs, ritonavīrs);
- miega līdzekļi (piem., diazepāms, midazolāms, zolpidēms);
- imūnsupresanti (piem., takrolīms);
- protonu sūkņa inhibitori (piem., omeprazols);
- CYP3A4 metabolizēti statīni (piem., atorvastatīns, simvastatīns);
- vairogdziedzera līdzekļi (piem., levotiroksīns).

Pilns enzalutamīda inducēšanas potenciāls var neparādīties aptuveni līdz 1 mēnesim pēc terapijas uzsākšanas, kad tiek sasniegta enzalutamīda līdzsvara koncentrācija plazmā, lai gan neliela inducējoša iedarbība var parādīties ātrāk. Pacienti, kuri lieto zāles – CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 vai UGT1A1 substrātus, jānovērtē iespējamais farmakoloģiskās iedarbības zudums (vai iedarbības pastiprināšanās gadījumos, kad veidojas aktīvie metabolīti) enzalutamīda terapijas pirmā mēneša laikā, un attiecīgi jāapsver devas pielāgošana. Ņemot vērā enzalutamīda garo eliminācijas pusperiodu (5,8 dienas, skatīt 5.2. apakšpunktu), iedarbība uz enzīmiem var ilgt vienu mēnesi vai ilgāk pēc enzalutamīda lietošanas pārtraukšanas. Ja tiek pārtraukta terapija ar enzalutamīdu, var būt nepieciešama vienlaicīgi lietoto zāļu devas pakāpeniska samazināšana.

CYP1A2 un CYP2C8 substrāti

Enzalutamīds (160 mg vienu reizi dienā) neizraisīja klīniski būtiskas izmaiņas kofeīna (CYP1A2 substrāta) vai pioglitazona (CYP2C8 substrāta) AUC vai C_{max} . Pioglitazona AUC palielinājās par 20%, bet C_{max} samazinājās par 18%. Kofeīna AUC un C_{max} samazinājās attiecīgi par 11% un 4%. Lietojot CYP1A2 vai CYP2C8 substrātu vienlaicīgi ar enzalutamīdu, deva nav jāpielāgo.

P-gp substrāti

In vitro dati liecina, ka enzalutamīds var būt izplūdes transportproteīna P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors. Pētījumā pacientiem ar prostatas vēzi, kuri pirms enzalutamīda lietošanas un vienlaicīgi ar tā lietošanu (vienlaicīga lietošana ilga vismaz 55 dienas, lietojot 160 mg enzalutamīda vienu reizi dienā) saņēma vienu iekšķīgi lietojamu marķiera P-gp substrāta digoksīna devu, līdzsvara koncentrācijā novēroja enzalutamīda vieglu inhibējošu ietekmi uz P-gp. Digoksīna līmenis plazmā tika mērīts, izmantojot validētu šķidruma hromatogrāfijas-masspektrometrijas testu. Digoksīna AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi par 33% un 17%. Zāles ar šauru terapeitiskās darbības platumu, kas ir P-gp substrāti (piem., kolhicīns, dabigatrāna eteksilāts, digoksīns), jālieto piesardzīgi, ja tās tiek nozīmētas vienlaicīgi ar enzalutamīdu, kā arī var būt nepieciešama devas pielāgošana, lai uzturētu optimālu koncentrāciju plazmā.

Ietekme uz laboratorijas testiem

Ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem, neatkarīgi no ārstēšanas ar digoksīnu, ir konstatēti nepatiesi paaugstināti digoksīna līmeņa plazmā rezultāti, nosakot ar hemiluminiscences mikrodaļiņu imūntestu (CMIA - *chemiluminescent microparticle immunoassay*). Tādēļ ar CMIA iegūtie digoksīna līmeņa plazmā rezultāti jāinterpretē piesardzīgi un jāapstiprina ar cita veida testu pirms jebkādam digoksīna devas izmaiņām.

BCRP substrāti

Līdzsvara koncentrācijā enzalutamīds neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas attiecībā uz marķiera krūts vēža rezistences proteīna (BCRP – *breast cancer resistance protein*) substrāta rosuvastatīna iedarbību pacientiem ar prostatas vēzi, kuri pirms enzalutamīda lietošanas un vienlaicīgi ar tā lietošanu (vienlaicīga lietošana ilga vismaz 55 dienas, lietojot 160 mg enzalutamīda vienu reizi dienā) saņēma vienu iekšķīgi lietojamu rosuvastatīna devu. Rosuvastatīna AUC samazinājās par 14%, kamēr C_{max} palielinājās par 6%. Ja BCRP substrāts tiek lietots vienlaicīgi ar enzalutamīdu, deva nav jāpielāgo.

MRP2, OAT3 un OCT1 substrāti

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nevar izslēgt MRP2 (zarnās), kā arī organisko anjonu transportiera 3 (OAT3) un organisko katjonu transportiera 1 (OCT1) inhibīciju (sistēmisku). Teorētiski ir iespējama arī šo transportieru inducēšana, un izrietošā ietekme pagaidām nav zināma.

Zāles, kas pagarina QT intervālu

Tā kā androgēnu deprivācijas terapija var pagarināt QT intervālu, rūpīgi jāizvērtē enzalutamīda lietošana vienlaicīgi ar zālēm, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu, vai zālēm, kas izraisa *Torsades de pointes*, tādām kā IA klases (piem., hinidīns, dizopiramīds) vai III klases (piem., amiodarons, sotalols, dofetilīds, ibutilīds) antiaritmiskie līdzekļi, kā arī ar metadonu, moksifloksacīnu, antipsihotiskajiem līdzekļiem, utt. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Uztura ietekme uz enzalutamīda iedarbību

Uzturam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz enzalutamīda iedarbības apjomu. Klīniskajos pētījumos enzalutamīds tika lietots neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Datu par enzalutamīda lietošanu grūtniecības laikā nav, un šīs zāles nav paredzētas lietošanai sievietēm ar reproduktīvo potenciālu. Šīs zāles, ja tās lieto grūtniecības laikā, var nodarīt kaitējumu nedzimušajam bērnam vai potenciāli izraisīt grūtniecības pārtraukšanos (skatīt 4.3., 5.3. un 6.6. apakšpunktu).

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Nav zināms, vai enzalutamīds vai tā metabolīti atrodas sēklas šķidrumā. Ja pacientam ir dzimumattiecības ar grūtnieci, ārstēšanas laikā ar enzalutamīdu un 3 mēnešus pēc ārstēšanas ir jālieto prezervatīvs. Ja pacientam ir dzimumattiecības ar sievieti ar reproduktīvo potenciālu, terapijas laikā un 3 mēnešus pēc tās ir jālieto prezervatīvs un cita efektīva kontracepcijas metode. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Enzalutamīds nav paredzēts lietošanai sievietēm. Enzalutamīds ir kontrindicēts sievietēm, kurām ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt 4.3., 5.3. un 6.6. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Enzalutamīds nav paredzēts lietošanai sievietēm. Nav zināms, vai enzalutamīds izdalās cilvēka pienā. Enzalutamīds un/vai tā metabolīti izdalās žurku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka enzalutamīds ietekmēja žurku un suņu tēviņu reproduktīvo sistēmu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enzalutamīds var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo ir ziņots par psihiskiem un neiroloģiskiem gadījumiem, tajā skaitā krampjiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir jābrīdina par iespējamo psihisko vai neiroloģisko notikumu risku, vadot transportlīdzekļus

vai apkalpojot mehānismus. Pētījumi, lai novērtētu enzalutamīda ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir astēnija/nogurums, karstuma viļņi, hipertensija, kaulu lūzumi un kritieni. Citas svarīgas nevēlamās blakusparādības ietver išēmisko sirds slimību un krampjus.

Krampjus novēroja 0,6% ar enzalutamīdu ārstēto pacientu, 0,1% ar placebo ārstēto pacientu un 0,3% ar bicalutamīdu ārstēto pacientu.

Ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem retos gadījumos ziņots par atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ar enzalutamīdu ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas tālāk atbilstoši to biežumam. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Kontrolētos klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā konstatētās nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība un tās biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk: leukopēnija, neitropēnija Nav zināms*: trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināms*: sejas tūska, mēles tūska, lūpu tūska, rīkles tūska
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Nav zināms*: samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Bieži: trauksme Retāk: redzes halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: galvassāpes, atmiņas traucējumi, amnēzija, uzmanības traucējumi, disgeizija, nemierīgo kāju sindroms, kognitīvie traucējumi Retāk: krampji [‡] Nav zināms*: mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži: išēmiskā sirds slimība [†] Nav zināms*: QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: karstuma viļņi, hipertensija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Nav zināms*: disfāģija [∞] , slikta dūša, vemšana, caureja
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk: paaugstināts aknu enzīmu līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: sausa āda, nieze Nav zināms*: daudzformu eritēma, Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS), izsitumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži: lūzumi [‡] Nav zināms*: mialģija, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, muguras sāpes
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži: ginekomastija, krūtsgala sāpes [#] , krūšu jutīgums [#]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži: astēnija, nogurums
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītās komplikācijas	Ļoti bieži: kritieni

* Spontāni ziņojumi pēcreģistrācijas periodā.

‡ “Krampju” novērtēšana šaurā standartizētā MedDRA aptaujā (*SMOs – standardized MedDRA queries*), tai skaitā krampji, *grand mal* krampji, kompleksi parciāli krampji, parciāli krampji un *status epilepticus*. Tas ietver retus krampju ar komplikācijām gadījumus, kas izraisa nāvi.

† “Miokarda infarkta” un “Citu išēmisku sirds slimību” novērtēšana šaurā standartizētā MedDRA aptaujā, iekļaujot vēlamos terminus, kurus novēroja vismaz diviem pacientiem 3. fāzes randomizētajos placebo kontrolētajos pētījumos: stenokardija, koronāro artēriju slimība, miokarda infarkts, akūts miokarda infarkts, akūts koronārais sindroms, nestabila stenokardija, miokarda išēmija un koronāro artēriju ateroskleroze.

‡ Iekļauj visus vēlamos terminus ar vārdu kaulu “lūzums”.

Blakusparādības ar enzalutamīda monoterapiju.

∞ Ir ziņots par disfāģiju, tai skaitā aizrīšanās gadījumiem. Par abiem gadījumiem galvenokārt ziņoja saistībā ar kapsulas zāļu formu, kas var būt saistīts ar lielāku zāļu formas izmēru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Krampji

Kontrolētajos klīniskajos pētījumos krampjus novēroja 31 pacientam (0,6%) no 5110 pacientiem, kuri vienu reizi dienā saņēma 160 mg enzalutamīda, turklāt krampji radās arī četriem pacientiem (0,1%) placebo grupā un vienam pacientam (0,3%), kurš saņēma bikalutamīdu. Šķiet, ka deva ir svarīgs krampju riska prognostisks faktors, kā tas atspoguļots preklīniskajos datos un devas paaugstināšanas pētījuma datos. Kontrolētajos klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar krampjiem anamnēzē vai krampju attīstības riska faktoriem.

9785-CL-0403 (UPWARD) vienas grupas pētījumā, lai novērtētu krampju sastopamību pacientiem ar krampjus predisponējošiem faktoriem (no kuriem 1,6% bija krampji anamnēzē), 8 no 366 (2,2%) pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, novēroja krampjus. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 9,3 mēneši.

Mehānisms, kā enzalutamīds var pazemināt krampju sliekšni, nav zināms, bet, iespējams, ir saistīts ar *in vitro* pētījumu datiem, kas liecina, ka enzalutamīds un tā aktīvais metabolīts saistās ar GABA regulētu hlorīda kanālu un var inhibēt tā aktivitāti.

Išēmiskā sirds slimība

Randomizētajos placebo kontrolētajos klīniskajos pētījumos išēmisko sirds slimību novēroja 3,5% pacientu, kuri saņēma enzalutamīdu ar androgēnu deprivācijas terapiju (ADT - *androgen deprivation therapy*), salīdzinot ar 2% pacientu, kuri saņēma placebo ar ADT. Četrpadsmit (0,4%) ar enzalutamīdu plus ADT ārstētiem pacientiem un 3 (0,1%) ar placebo plus ADT ārstētiem pacientiem attīstījās išēmiska sirds slimība ar letālu iznākumu.

EMBARC pētījumā išēmiskā sirds slimība radās 5,4% pacientu, kuri bija ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un 9% pacientu, kuri bija ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju. Išēmiskā sirds slimība ar letālu iznākumu nebija nevienam no pacientiem, kuri bija ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un tā attīstījās vienam (0,3%) pacientam, kurš bija ārstēts ar enzalutamīda monoterapiju.

Ginekomastija

EMBARC pētījumā ginekomastija (visas pakāpes) tika novērota 29 no 353 pacientiem (8,2%), kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un 159 no 354 pacientiem (44,9%), kuri tika ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju. 3. pakāpes vai augstākas pakāpes ginekomastija netika novērota nevienam no pacientiem, kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un tika novērota 3 pacientiem (0,8%), kuri bija ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju.

Krūtsgala sāpes

EMBARC pētījumā krūtsgala sāpes (visas pakāpes) tika novērotas 11 no 353 pacientiem (3,1%), kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un 54 no 354 pacientiem (15,3%), kuri tika ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju. 3. pakāpes vai augstākas pakāpes krūtsgala sāpes netika novērotas nevienam no pacientiem, kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu vai ar enzalutamīda monoterapiju.

Krūšu jutīgums

EMBARC pētījumā krūšu jutīgums (visas pakāpes) tika novērots 5 no 353 pacientiem (1,4%), kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un 51 no 354 pacientiem (14,4%), kuri bija ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju. 3. pakāpes vai augstākas pakāpes krūšu jutīgums netika novērots nevienam no pacientiem, kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu vai ar enzalutamīda monoterapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Enzalutamīdam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā enzalutamīda terapija ir jāpārtrauc un jāuzsāk vispārīgi atbalstoši pasākumi, ņemot vērā 5,8 dienu eliminācijas pusperiodu. Pēc pārdozēšanas pacientiem var būt paaugstināts krampju risks.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hormonu antagonisti un līdzīgas vielas, antiandrogēni, ATK kods: L02BB04.

Darbības mehānisms

Ir zināms, ka prostatas vēzis ir jutīgs pret androgēniem un reaģē uz androgēnu receptoru signālu inhibēšanu. Lai gan androgēna līmenis serumā ir zems vai pat nav nosakāms, androgēnu receptoru signāli turpina veicināt slimības progresēšanu. Audzēja šūnu attīstības stimulācijai caur androgēnu receptoru ir nepieciešama kodola lokalizācija un saistīšanās ar DNS. Enzalutamīds ir spēcīgs androgēnu receptoru signālu inhibitors, kas bloķē vairākus soļus androgēnu receptoru signālu ceļā. Enzalutamīds konkurētspējīgi inhibē androgēnu saistīšanos ar androgēnu receptoriem, un tā rezultātā, inhibē aktivizēto receptoru kodolu translokāciju un aktivizētā androgēnu receptora saistīšanos ar DNS pat androgēnu receptora hiperekspresijas gadījumā un prostatas vēža šūnās, kas rezistentas pret antiandrogēniem. Terapija ar enzalutamīdu samazina prostatas vēža šūnu augšanu un var izraisīt vēža šūnu bojāeju un audzēja regresiju. Preklīniskos pētījumos enzalutamīds neuzrāda androgēnu receptoru agonista aktivitāti.

Farmakodinamiskā iedarbība

3. fāzes klīniskajā pētījumā (AFFIRM) pacientiem, kuri iepriekš docetaksela terapija bija nesekmīga, 54% pacientu, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, salīdzinot ar 1,5% pacientu, kuri saņēma placebo, PSA līmenis pazeminājās par 50%, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju.

Citā 3. fāzes klīniskajā pētījumā (PREVAIL) pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju un kuri saņēma enzalutamīdu, bija būtiski augstāks kopējās PSA atbildes reakcijas rādītājs (definēts kā samazinājums par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo, 78,0%, salīdzinot ar 3,5% (starpība = 74,5%, $p < 0,0001$).

2. fāzes klīniskajā pētījumā (TERRAIN), pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju un kuri saņēma enzalutamīdu, bija būtiski augstāks kopējās PSA atbildes reakcijas rādītājs (definēts kā samazināšanās par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma bicalutamīdu, 82,1%, salīdzinot ar 20,9% (starpība = 61,2%, $p < 0,0001$).

Vienas grupas pētījumā (9785-CL-0410) pacientiem, kuri iepriekš vismaz 24 nedēļas bija ārstēti ar abirateronu (kombinācijā ar prednizonu), PSA līmeņa pazemināšanās par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem bija 22,4%. Atbilstoši iepriekšējai ķīmijterapijai anamnēzē, pacientu procentuālais īpatsvars ar PSA līmeņa pazemināšanos par $\geq 50\%$ bija 22,1% un 23,2% pacientu attiecīgi grupās bez iepriekšējas ķīmijterapijas un ar iepriekšēju ķīmijterapiju.

Nemetastātiska un metastātiska CRPC MDV3100-09 klīniskajā pētījumā (STRIVE) pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, novēroja būtiski augstāku kopējās apstiprinātās PSA atbildes reakcijas rādītāju (definēts kā samazināšanās par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma bicalutamīdu, 81,3% salīdzinājumā ar 31,3% (starpība = 50,0%, $p < 0,0001$).

Nemetastātiska CRPC MDV3100-14 klīniskajā pētījumā (PROSPER), pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, novēroja būtiski augstāku apstiprinātās PSA atbildes reakcijas rādītāju (definēts kā samazināšanās par $\geq 50\%$, salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo, 76,3% salīdzinājumā ar 2,4% (starpība = 73,9%, $p < 0,0001$).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Enzalutamīda efektivitāte tika pierādīta trijos randomizētajos, placebo kontrolētajos, daudzcentru 3. fāzes klīniskajos pētījumos [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] pacientiem ar progresējošu prostatas vēzi, kuriem slimība progresēja, lietojot androgēnu deprivācijas terapiju [LHRH analogus vai pēc abpusējas orhektomijas]. PREVAIL pētījumā piedalījās pacienti ar metastātisku CRPC, kuri iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju, turpretim AFFIRM pētījumā piedalījās pacienti ar metastātisku CRPC, kuri iepriekš saņēma docetakselu; un PROSPER pētījumā piedalījās pacienti ar nemetastātisku CRPC. Efektivitāte pacientiem ar mHSPC tika pierādīta arī vienā randomizētajā, placebo kontrolētajā, daudzcentru 3. fāzes klīniskajā pētījumā [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Citā randomizētajā, placebo kontrolētajā daudzcentru, 3. fāzes klīniskajā pētījumā [MDV3100-13 (EMBARC)] tika pierādīta efektivitāte pacientiem ar augsta riska BCR nmHSPC. Visi pacienti tika ārstēti ar LHRH analogu vai tiem bija veikta abpusēja orhektomija, ja nav norādīts citādi.

Aktīvās terapijas grupās enzalutamīdu nozīmēja iekšķīgi 160 mg devā vienu reizi dienā. Piecos klīniskajos pētījumos (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM un PREVAIL) pacienti kontroles grupā saņēma placebo un pacientiem nebija nepieciešams lietot prednizonu.

PSA koncentrācijas izmaiņas serumā ne vienmēr prognozē klīnisko ieguvumu. Tādēļ piecos pētījumos pacientiem bija ieteikts turpināt lietot noteiktās pētāmās terapijas, līdz tika sasniegti aprakstīti katram pētījumam noteiktie apturēšanas vai pārtraukšanas kritēriji.

MDV3100-13 (EMBARC) pētījums (pacienti ar augsta riska BCR nemetastātisku HSPC)

EMBARC pētījumā piedalījās 1068 pacienti ar augsta riska BCR nmHSPC, kuri tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu ārstēšanu ar enzalutamīdu iekšķīgi, lietojot 160 mg devu vienu reizi dienā vienlaicīgi ar ADT (N = 355), enzalutamīdu iekšķīgi, lietojot 160 mg devu vienu reizi dienā kā atklātu monoterapiju (N = 355) vai placebo iekšķīgi vienu reizi dienā vienlaicīgi ar ADT (N = 358) (ADT definēta kā leiprolīds). Visiem pacientiem tika veikta iepriekšējā galīgā terapija ar radikālo prostatektomiju vai staru terapiju (tostarp brahiterapiju), vai abas ārstnieciskos nolūkos. Pacientiem bija nepieciešams nemetastātiskās slimības apstiprinājums ar maskētu, neatkarīgu centrālo pārskatu (BICR – *blinded independent central review*) un bija jābūt augsta riska bioķīmiskam recidīvam (definēts kā PSA dubultošanās laiks ≤ 9 mēneši). Pacientiem bija arī jābūt PSA vērtībām ≥ 1 ng/ml, ja viņiem iepriekš bija veikta radikāla prostatektomija (ar staru terapiju vai bez tās) kā primārā terapija prostatas vēža ārstēšanai, vai PSA vērtības vismaz 2 ng/ml virs zemāka līmeņa, ja viņiem iepriekš bija veikta tikai staru terapija. Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem anamnēzē iepriekš bija veikta prostatektomija un kuri bija piemēroti kandidāti glābšanas staru terapijai pēc pētnieka vērtējuma.

Pacienti tika stratificēti pēc PSA rādītāja atlases laikā (≤ 10 ng/ml salīdzinājumā ar > 10 ng/ml), PSA dubultošanās laika (≤ 3 mēneši salīdzinājumā ar > 3 mēnešiem līdz ≤ 9 mēnešiem) un iepriekšējās hormonālās terapijas (ar iepriekšējo hormonālo terapiju salīdzinājumā bez iepriekšējās hormonālās terapijas). Pacientiem, kuriem PSA vērtības nebija nosakāmas ($< 0,2$ ng/ml) 36. nedēļā, ārstēšana tika apturēta 37. nedēļā un pēc tam atkārtoti atsākta, kad PSA vērtības paaugstinājās līdz $\geq 2,0$ ng/ml pacientiem ar iepriekšēju prostatektomiju vai $\geq 5,0$ ng/ml pacientiem bez iepriekšējas prostatektomijas. Pacientiem, kuriem PSA vērtības bija nosakāmas 36. nedēļā ($\geq 0,2$ ng/ml), ārstēšanu turpināja bez apturēšanas līdz pastāvīgas ārstēšanas pārtraukšanas kritēriju sasniegšanai. Ārstēšana tika neatgriezeniski pārtraukta, kad radioloģiska progresēšana tika apstiprināta ar centrālo pārskatu pēc sākotnējās vietējās interpretācijas.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi bija labi līdzsvaroti starp trim ārstēšanas grupām. Kopējā vecuma mediāna randomizācijas brīdī bija 69 gadi (diapazons: no 49,0 līdz 93,0). Lielākā daļa pacientu kopējā populācijā bija baltās rases pacienti (83,2%); 7,3% bija aziātu rases pacienti, un 4,4%

bija melnās rases pacienti. PSA dubultošanās laika mediāna bija 4,9 mēneši. Septiņdesmit četriem procentiem pacientu iepriekš bija veikta galīgā terapija ar radikālo prostatektomiju, 75% pacientu iepriekš bija veikta staru terapija (tai skaitā brahiterapija), un 49% pacientu iepriekš bija veikti abu terapiju veidi. Trīsdesmit diviem procentiem pacientu bija Glīsona indekss ≥ 8 . Pētījuma sākumā 92% pacientu Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas funkcionālā stāvokļa (ECOG PS – *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) novērtējums bija 0, un 8% pacientu tas bija 1.

Dzīvildze bez metastāzēm (MFS – *metastasis-free survival*) pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu enzalutamīdu ar ADT, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu placebo ar ADT, bija primārais mērķa kritērijs. Dzīvildze bez metastāzēm tika definēta kā laiks no randomizācijas līdz radioloģiskai progresēšanai vai nāvei pētījuma laikā, atkarībā no tā, kurš no tiem notika pirmais.

Daudzkārtīgi pārbaudītie sekundārie mērķa kritēriji, kas tika novērtēti, bija laiks līdz PSA progresēšanai, laiks līdz pirmajai pretaudzēju terapijas uzsākšanai un kopējā dzīvildze. Cits daudzkārtīgi pārbaudītais sekundārais mērķa kritērijs bija MFS pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu enzalutamīda monoterapiju, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu placebo ar ADT.

Enzalutamīds plus ADT un kā monoterapija uzrādīja statistiski nozīmīgu MFS uzlabošanu salīdzinājumā ar placebo plus ADT. Galvenie efektivitātes rezultāti ir uzrādīti 2. tabulā.

2. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu plus ADT, placebo ar ADT vai ar enzalutamīda monoterapiju, EMBARK pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

	Enzalutamīds ar ADT (N = 355)	Placebo ar ADT (N = 358)	Enzalutamīda monoterapija (N = 355)
Dzīvildze bez metastāzēm¹			
Gadījumu skaits (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediāna, mēneši (95% TI) ³	NS (NS, NS)	NS (85,1; NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība relatīvi placebo ar ADT (95% TI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
<i>p</i> - vērtība salīdzināšanai ar placebo ar ADT ⁵	<i>p</i> < 0,0001	--	<i>p</i> = 0,0049
Laiks līdz PSA progresēšanai⁶			
Gadījumu skaits (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediāna, mēneši (95% TI) ³	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība relatīvi placebo ar ADT (95% TI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
<i>p</i> - vērtība salīdzināšanai ar placebo ar ADT ⁵	<i>p</i> < 0,0001	--	<i>p</i> < 0,0001
Laiks līdz jaunas pretaudzēju terapijas uzsākšanai			
Gadījumu skaits (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediāna, mēneši (95% TI) ³	NS (NS, NS)	76,2 (71,3; NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība relatīvi placebo ar ADT (95% TI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
<i>p</i> - vērtība salīdzināšanai ar placebo ar ADT ⁵	<i>p</i> < 0,0001	--	<i>p</i> < 0,0001
Kopējā dzīvildze⁸			
Gadījumu skaits (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)

	Enzalutamīds ar ADT (N = 355)	Placebo ar ADT (N = 358)	Enzalutamīda monoterapija (N = 355)
Mediāna, mēneši (95% TI) ³	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība relatīvi placebo ar ADT (95% TI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
<i>p</i> - vērtība salīdzināšanai ar placebo ar ADT ⁵	<i>p</i> = 0,0153 ⁹	--	<i>p</i> = 0,2304 ⁹

NS = Nav sasniegts.

1. Novērošanas laika mediāna — 61 mēnesis.

2. Pamatojoties uz visagrāko veicinošo notikumu (radioloģiska progresēšana vai nāve).

3. Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķiniem.

4. Riska attiecība ir balstīta uz Koksa (*Cox*) regresijas modeli, kas stratificēts pēc PSA rādītāja atlases laikā, PSA dubultošanās laika vai iepriekšējās hormonālas terapijas.

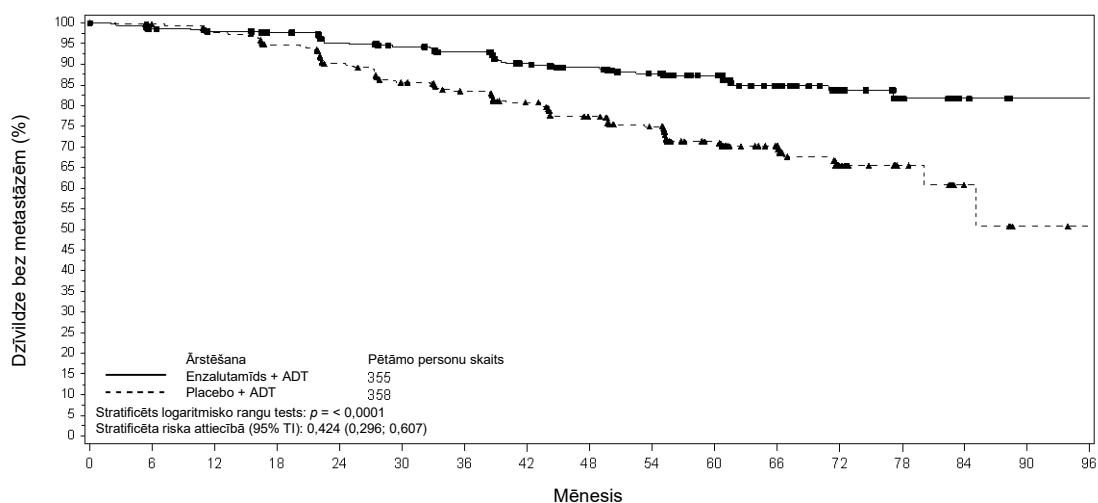
5. Divpusējā *p* - vērtība ir balstīta uz stratificētu *log-rank* testu pēc PSA rādītāja atlases laikā, PSA dubultošanās laika vai iepriekšējās hormonālas terapijas.

6. Pamatojoties uz PSA progresēšanu atbilstoši Priekšdziedzera vēža klīnisko pētījumu 2. darba grupas (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) kritērijiem.

7. Pamatojoties uz pirmo prostatas vēža pretaudzēju terapijas lietošanu pēc sākotnējā stāvokļa.

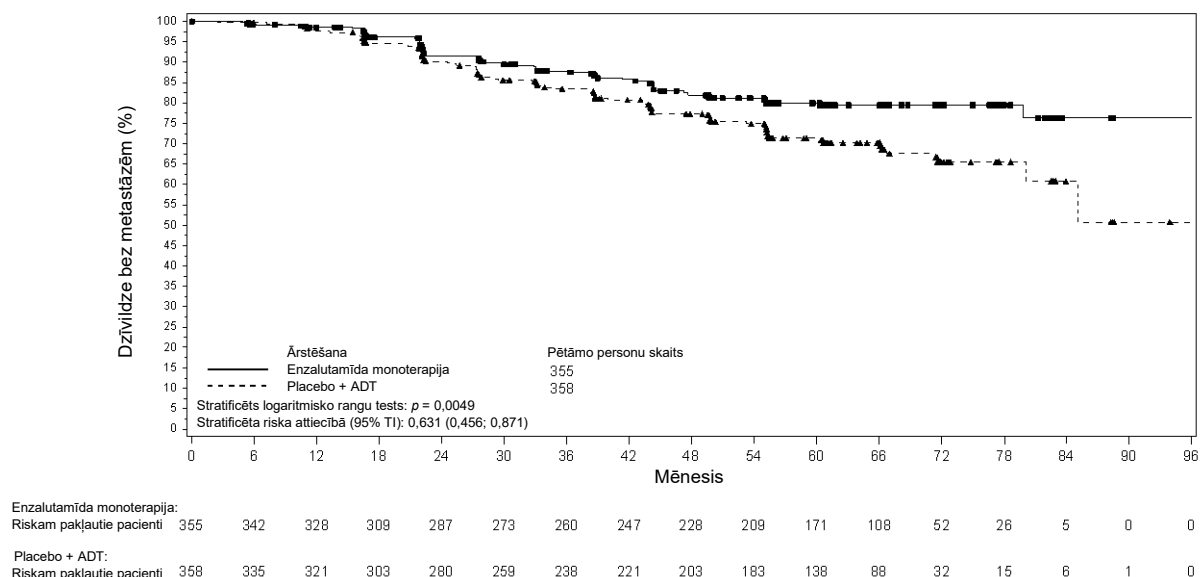
8. Pamatojoties uz iepriekš noteikto starpposma analīzi ar datu apkopošanas datumu 2023. gada 31. janvārī un novērošanas laika mediānu — 65 mēneši.

9. Rezultāts neatbilda iepriekš noteiktajam divpusējam nozīmīguma līmenim $p \leq 0,0001$.



Enzalutamīds + ADT:																			
Riskam pakļautie pacienti	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0		
Placebo + ADT:																			
Riskam pakļautie pacienti	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0		

1. attēls. MFS Kaplana-Meijera līkne enzalutamīda ar ADT grupā salīdzinājumā ar placebo ar ADT grupu EMBARK pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



2. attēls. MFS Kaplana-Meijera līkne enzalutamīda monoterapijas grupā salīdzinājumā ar placebo ar ADT grupu EMBARK pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

Pēc ADT (enzalutamīds ar ADT vai placebo ar ADT) ievadīšanas, testosterona līmenis strauji pazeminājās līdz kastrācijas līmenim un saglabājās zemā līmenī līdz ārstēšanas pārtraukšanai 37. nedēļā. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas testosterona līmenis pakāpeniski paaugstinājās līdz gandrīz sākotnējam līmenim. Pēc ārstēšanas atsākšanas tas atkal pazeminājās līdz kastrācijas līmenim. Enzalutamīda monoterapijas grupā testosterona līmenis paaugstinājās pēc ārstēšanas uzsākšanas un atgriezās sākotnējā stāvokļa līmenī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tas atkal paaugstinājās pēc ārstēšanas ar enzalutamīdu atsākšanas.

9785-CL-0335 (ARCHES) pētījums (pacienti ar metastātisku HSPC)

ARCHES pētījumā piedalījās 1150 pacienti ar mHSPC, kuri bija randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu ārstēšanu ar enzalutamīdu ar ADT vai placebo ar ADT (ADT definēta kā LHRH analogs vai abpusēja orhektomija). Pacienti saņēma 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā (N = 574) vai placebo (N = 576).

Piemēroti bija pacienti ar metastātisku prostatas vēzi, kuru dokumentēja pēc pozitīvas atrades kaulu skenēšanā (kaulu bojājumiem) vai metastātiskiem bojājumiem datortomogrāfijā (CT - *computed tomography*) vai MRI (mīkstajiem audiem). Pacienti, kuriem slimības izplatība aprobežojās ar iegurņa limfmezgliem, nebija piemēroti. Pacientiem bija atļauts saņemt līdz 6 docetaksela terapijas cikliem ar pēdējo terapijas lietošanas reizi 2 mēnešu laikā no 1. dienas un bez slimības progresēšanas pierādījumiem docetaksela terapijas laikā vai pēc tās pabeigšanas. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar zināmām metastāzēm galvas smadzenēs vai ar aizdomām par tām, vai aktīvu leptomeningeālu slimību, vai ar krampjiem vai jebkādiem stāvokļiem, kuri var veicināt krampjus, anamnēzē.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi bija labi līdzsvaroti abās ārstēšanas grupās. Vecuma mediāna randomizācijas brīdī bija 70 gadi abās ārstēšanas grupās. Lielākā daļa pacientu kopējā populācijā bija baltās rases pacienti (80,5%); 13,5% bija aziātu rases pacienti un 1,4% bija melnās rases pacienti. Pētījumā sākumā 78% pacientu Austrumu onkoloģijas sadarbības grupas funkcionālā stāvokļa (ECOG PS) novērtējums bija 0, un 22% pacientu tas bija 1. Pacienti tika stratificēti pēc maza vs liela slimības apjoma un iepriekšējās docetaksela terapijas prostatas vēža ārstēšanai. Trīsdesmit septiņiem procentiem pacientu bija mazs slimības apjoms un 63% pacientu bija liels slimības apjoms. Astoņdesmit divi procenti pacientu pirms tam nebija saņēmuši docetaksela

terapiju, 2% bija saņēmuši no 1 līdz 5 cikliem un 16% bija saņēmuši 6 iepriekšējus ciklus. Ārstēšana ar vienlaicīgi lietotu docetakselu nebija atļauta.

Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS - *radiographic progression-free survival*), pamatojoties uz neatkarīgu centrālo pārskatu, bija primārais mērķa kritērijs, definēts kā laiks no randomizācijas līdz pirmajam objektīvajam radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas pierādījumam vai nāvei (jebkāda iemesla dēļ no randomizācijas līdz 24 nedēļām pēc pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas), atkarībā no tā, kurš no tiem notika pirmais.

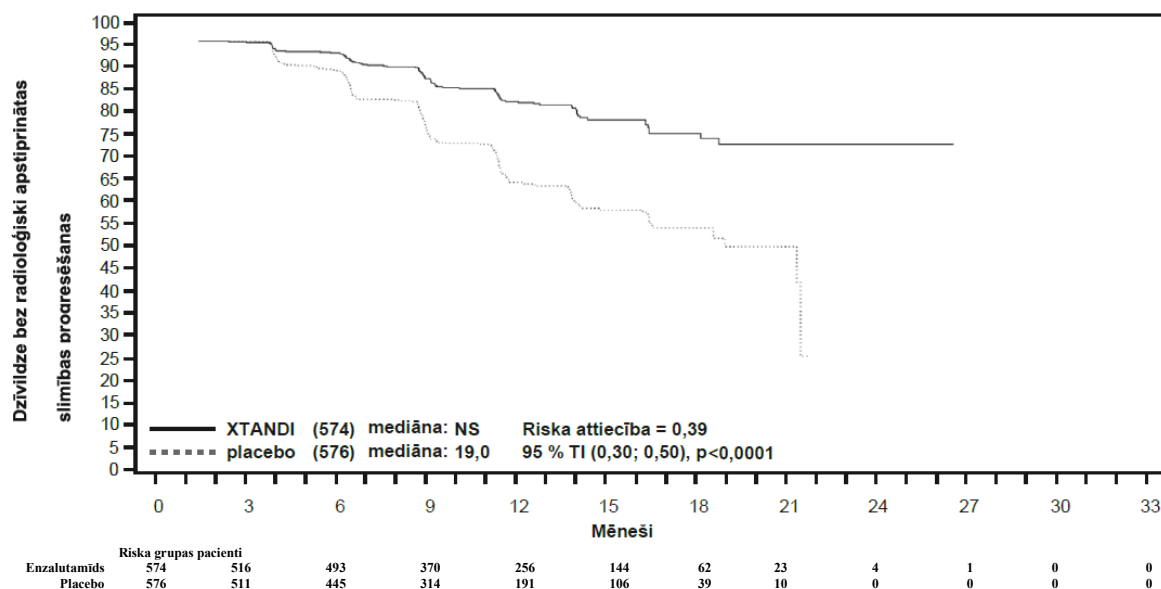
Enzalutamīds uzrādīja statistiski nozīmīgu rPFS notikuma riska samazinājumu par 61%, salīdzinot ar placebo [RA = 0,39 (95% TI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Atbilstošus rPFS rezultātus novēroja pacientiem ar lielu vs mazu slimības apjomu un pacientiem ar iepriekšēju docetaksela terapiju vai bez tās. Laika mediāna līdz rPFS notikumam netika sasniegta enzalutamīda grupā un bija 19,0 mēneši (95% TI: 16,6; 22,2) placebo grupā.

3. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums pacientiem, kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu vai placebo ARCHES pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

	Enzalutamīds ar ADT (N = 574)	Placebo ar ADT (N = 576)
Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas		
Gadījumu skaits (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediāna, mēneši (95% TI) ¹	NS	19,0 (16,6; 22,2)
Riska attiecība (95% TI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
p - vērtība ²	$p < 0,0001$	

NS = Nav sasniegts.

1. Aprēķināts, lietojot Brukmeijera–Kroulija (*Brookmeyer-Crowley*) metodi.
2. Stratificēts pēc slimības apjoma (mazs vs liels) un iepriekšējas docetaksela lietošanas (jā vai nē).

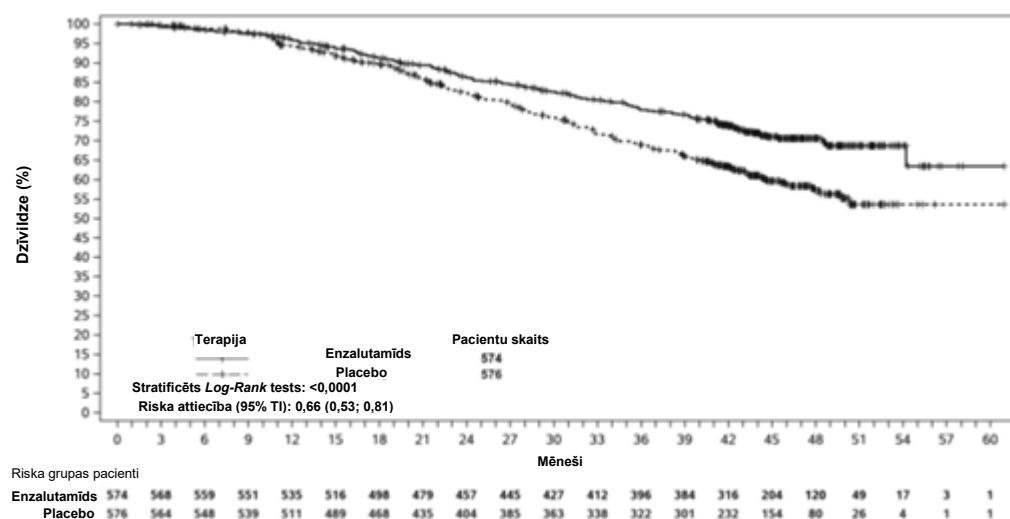


3. attēls. rPFS Kaplana-Meijera līkne ARCHES pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

Galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji, kurus novērtēja pētījumā, ietvēra laiku līdz PSA progresēšanai, laiku līdz jaunas pretaudzēju terapijas uzsākšanai, nenosākamam PSA līmeni (samazināšanās līdz $< 0,2 \mu\text{g/l}$) un objektīvo atbildes reakcijas rādītāju (RECIST 1.1., pamatojoties uz

neatkarīgo pārskatu). Salīdzinot ar placebo, pacientiem, kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu, novēroja visu šo sekundāro mērķa kritēriju statistiski nozīmīgu uzlabošanos,.

Cits galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs, kas tika novērtēts pētījumā, bija kopējā dzīvildze. Iepriekš norādītajā kopējās dzīvildzes galīgajā analizē, kas veikta pēc 356 nāves gadījumiem, statistiski nozīmīgs 34% samazinājums nāves gadījumu skaitā tika demonstrēts grupā, kas randomizēta saņemt enzalutamīdu, salīdzinot ar grupu, kas randomizēta saņemt placebo [RA = 0,66, (95% TI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Kopējās dzīvildzes laika mediāna netika sasniegta nevienā ārstēšanas grupā. Aprēķinātā novērošanas laika mediāna visiem pacientiem bija 44,6 mēneši (4. attēls).



4. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne ARCHES pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

MDV3100-14 (PROSPER) pētījums (pacienti ar nemetastātisku CRPC)

PROSPER pētījumā piedalījās 1401 pacients ar bezsimptomu, augsta riska, nemetastātisku CRPC, kas turpināja androgēnu deprivācijas terapiju (ADT; definētu kā LHRH analogu vai viņiem iepriekš bija veikta abpusēja orhektomija). Pacienti bija nepieciešams, lai PSA dubultošanās laiks ir ≤ 10 mēneši, PSA ≥ 2 ng/ml un nemetastātiskās slimības apstiprinājums ar maskētu, neatkarīgu centrālo pārskatu (BICR – *blinded independent central review*).

Pētījumā iekļāva pacientus ar vieglu vai vidēji smagu sirds mazspēju (NYHA I vai II klase) anamnēzē un pacientus, kuri lietoja zāles, kas pazemina krampju sliekšni. Pacienti ar krampjiem anamnēzē, stāvokli, kas var veicināt krampjus, vai ar noteiktu iepriekšēju prostatas vēža terapiju (piem., ķīmijterapijas, ketokonazols, abiraterona acetāts, aminoglutetimīds un/vai enzalutamīds) pētījumā netika iekļauti.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā (N = 933), vai placebo (N= 468). Pacienti tika stratificēti pēc prostatas specifiskā antigēna (PSA – *prostate specific antigen*) dubultošanās laika (PSADT - *prostate specific antigen doubling time*) (< 6 mēneši vai ≥ 6 mēnešiem) un kaulu mērķterapijas lietošanas (jā vai nē).

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi bija labi līdzsvaroti abās ārstēšanas grupās. Vecuma mediāna randomizācijas brīdī bija 74 gadi enzalutamīda grupā un 73 gadi placebo grupā. Lielākā daļa pacientu (aptuveni 71%) pētījumā bija baltās rases pacienti; 16% bija aziātu rases pacienti un 2% bija melnās rases pacienti. Astoņdesmit vienam procentam (81%) pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0, un 19% pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 1.

Dzīvildze bez metastāzēm (MFS – *metastasis-free survival*) bija primārais mērķa kritērijs, kas definēts kā laiks no randomizācijas līdz radioloģiski apstiprinātai slimības progresēšanai vai nāvei 112 dienu

laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas, atkarībā no tā, kurš no tiem notika pirmais. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji, kurus novērtēja pētījumā, bija laiks līdz PSA progresēšanai, laiks līdz pirmajai pretaudzēju terapijas uzsākšanai (*TTA - time to first use of new antineoplastic therapy*), kopējā dzīvildze (*OS – overall survival*). Papildus sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz pirmajai citotoksiskās ķīmijterapijas uzsākšanai un dzīvildze bez ķīmijterapijas. Skatīt rezultātus zemāk (4. tabulā).

Enzalutamīds uzrādīja statistiski nozīmīgu radioloģiskas progresēšanas vai nāves relatīvā riska samazināšanos par 71%, salīdzinot ar placebo [RA = 0,29 (95% TI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. MFS mediāna bija 36,6 mēneši (95% TI: 33,1; NS) enzalutamīda grupā, salīdzinot ar 14,7 mēnešiem (95% TI: 14,2; 15,0) placebo grupā. Atbilstošus MFS rezultātus novēroja arī visās iepriekš noteiktās pacientu apakšgrupās, tai skaitā PSADT (< 6 mēneši vai ≥ 6 mēnešiem), demogrāfiskajos reģionos (Ziemeļamerikā, Eiropā, pārējā pasaulē), vecuma grupās (< 75 vai ≥ 75), kaulu mērķa terapijas lietošana (jā vai nē) (skatīt 5. attēlu).

4. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums PROSPER pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

	Enzalutamīds (N = 933)	Placebo (N = 468)
Primārais mērķa kritērijs		
Dzīvildze bez metastāzēm		
Gadījumu skaits (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediāna, mēneši (95% TI) ¹	36,6 (33,1; NS)	14,7 (14,2; 15,0)
Riska attiecība (95% TI) ^{Error! Reference source not found.}	0,29 (0,24; 0,35)	
p - vērtība ^{Error! Reference source not found.}	p < 0,0001	
Kopējā dzīvildze ⁴		
Gadījumu skaits (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediāna, mēneši (95% TI) ¹	67,0 (64,0; NS)	56,3 (54,4; 63,0)
Riska attiecība (95% TI) ^{Error! Reference source not found.}	0,734 (0,608; 0,885)	
p - vērtība ^{Error! Reference source not found.}	p = 0,0011	
Galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Laiks līdz PSA progresēšanai		
Gadījumu skaits (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediāna, mēneši (95% TI) ^{Error! Reference source not found.}	37,2 (33,1; NS)	3,9 (3,8; 4,0)
Riska attiecība (95% TI) ^{Error! Reference source not found.}	0,07 (0,05; 0,08)	
p - vērtība ^{Error! Reference source not found.}	p < 0,0001	
Laiks līdz pirmajai jaunai pretaudzēju terapijas uzsākšanai		
Gadījumu skaits (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediāna, mēneši (95% TI) ^{Error! Reference source not found.}	39,6 (37,7; NS)	17,7 (16,2; 19,7)
Riska attiecība (95% TI) ^{Error! Reference source not found.}	0,21 (0,17; 0,26)	
p - vērtība ^{Error! Reference source not found.}	p < 0,0001	

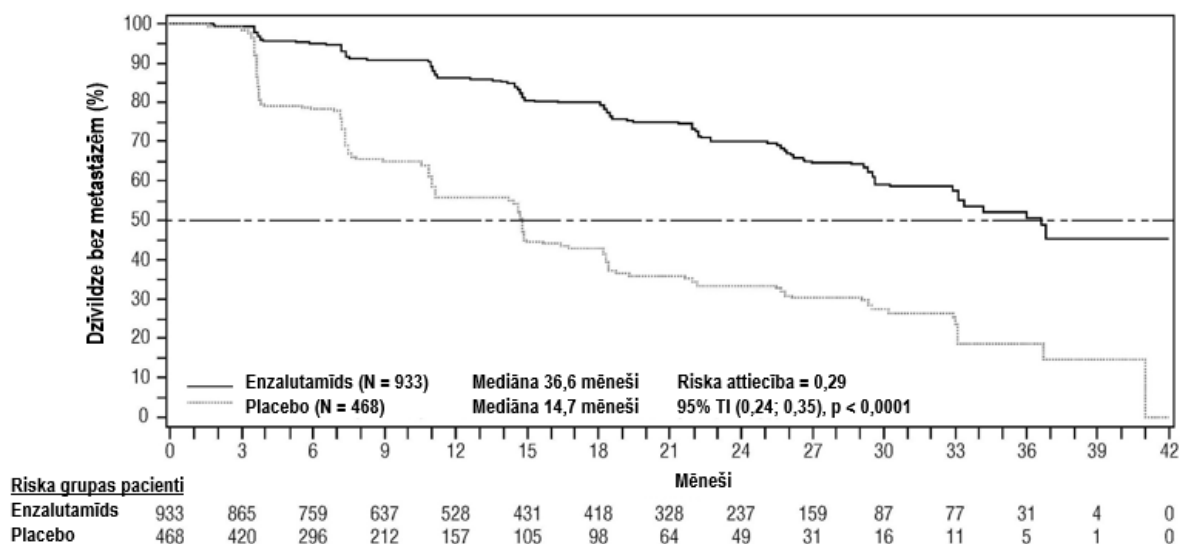
NS = Nav sasniegts.

1. Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķiniem.

2. RA noteikta ar Cox regresijas modeli (ar ārstēšanu, kā vienīgo kovariātu), kas stratificēts pēc PSA dubultošanās laika un kaulu mērķa terapijas iepriekšējas vai vienlaicīgas lietošanas. RA salīdzinājumā ar placebo ir < 1, kas liecina par labu enzalutamīdam.

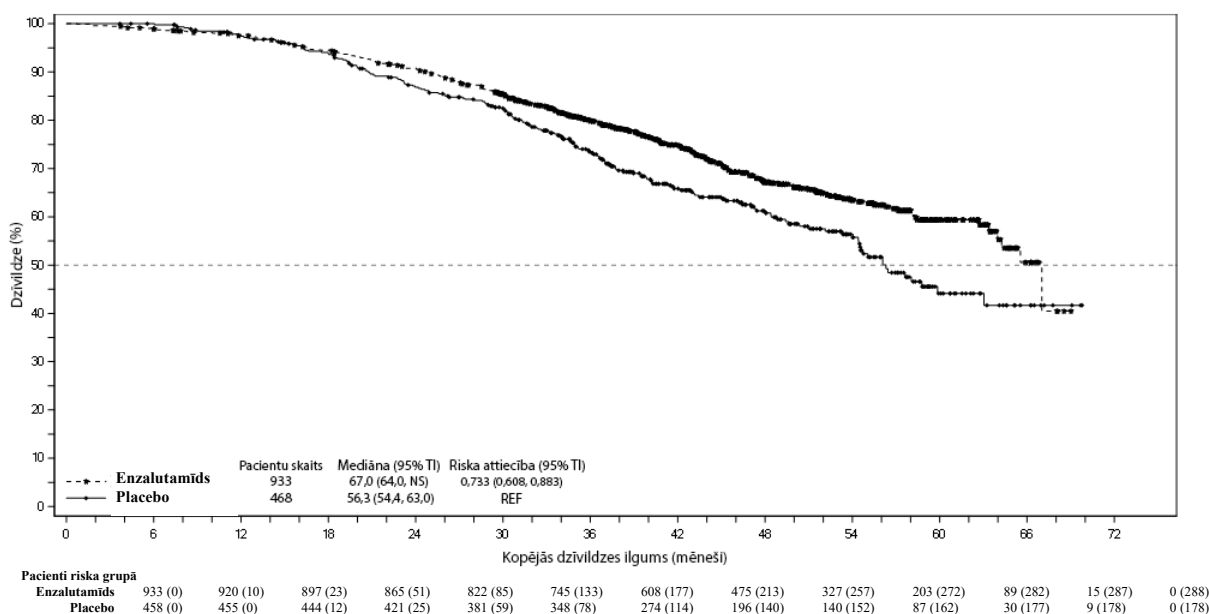
p - vērtība ir atvasināta no stratificētā *log-rank* testa pēc PSA dubultošanās laika (< 6 mēneši, ≥ 6 mēneši) un kaulu mērķa terapijas iepriekšējas vai vienlaicīgas lietošanas (jā, nē).

4. Pamatojoties uz iepriekš noteiktām starpposma analīzēm ar datu apkopošanas beigu datumu 2019. gada 15. oktobris.



5. attēls. Dzīvildzes bez metastāzēm Kaplana-Meijera līkne PROSPER pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

Kopējās dzīvildzes galīgajā analīzē, kas tika veikta brīdī, kad bija novēroti 466 nāves gadījumi, pacientiem, kuri tika randomizēti saņemt enzalutamīdu, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika randomizēti saņemt placebo, bija statistiski nozīmīga kopējās dzīvildzes uzlabošanās ar nāves iestāšanās riska samazināšanos par 26,6% [riska attiecība (RA) = 0,734, (95% TI: 0,608; 0,885), $p = 0,0011$] (skatīt 6. attēlu). Novērošanas laika mediāna bija attiecīgi 48,6 enzalutamīda un 47,2 mēneši placebo grupā. Trīsdesmit trīs procentu ar enzalutamīdu ārstēto pacientu un 65% ar placebo ārstēto pacientu saņēma vismaz vienu sekojošu pretaudzēju terapiju, kas var pagarināt kopējo dzīvildzi.

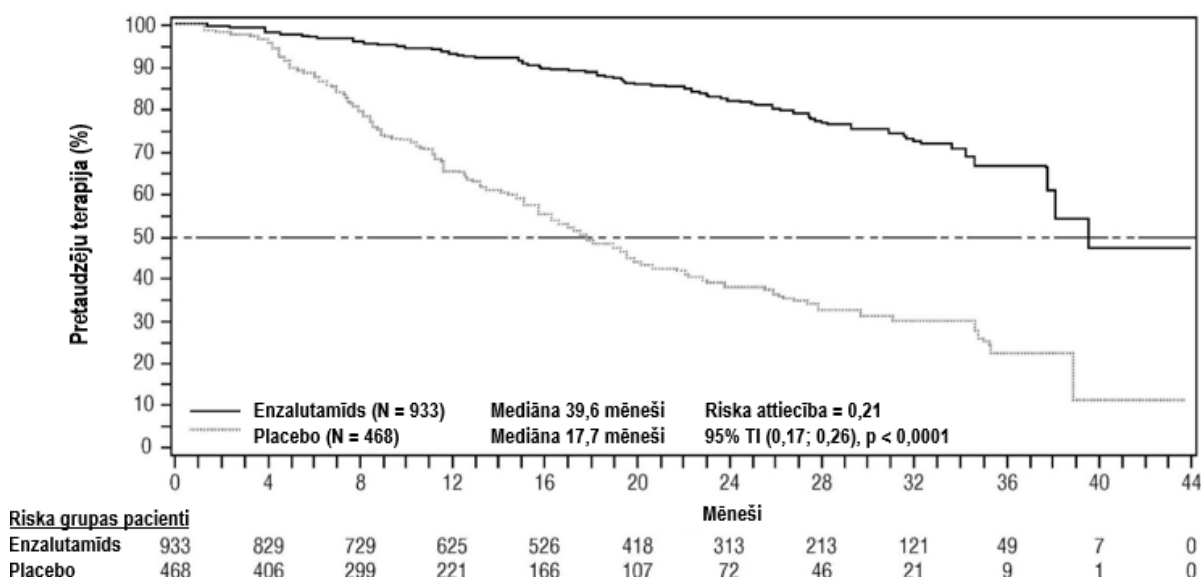


6. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne PROSPER pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

Enzalutamīds uzrādīja statistiski nozīmīgu PSA progresēšanas relatīvā riska samazināšanos par 93%, salīdzinot ar placebo [RA = 0,07 (95% TI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Laika mediāna līdz PSA

progresēšanai bija 37,2 mēneši (95% TI: 33,1; NS) enzalutamīda grupā, salīdzinot ar 3,9 mēnešiem (95% TI: 3,8; 4,0) placebo grupā.

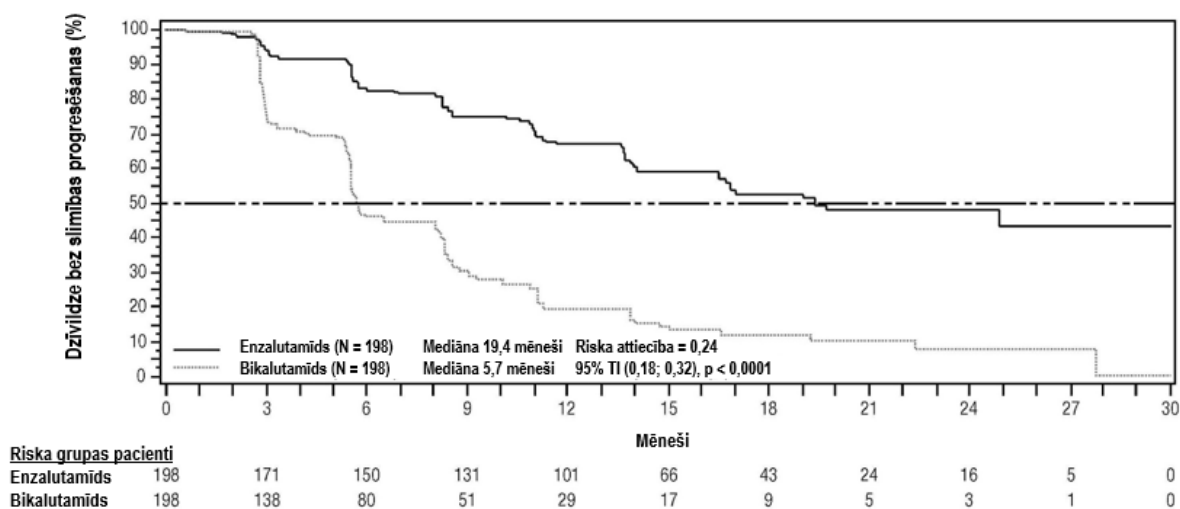
Enzalutamīds uzrādīja statistiski nozīmīgu laika pagarināšanos līdz pirmajai jaunai pretaudzēju terapijas uzsākšanai, salīdzinot ar placebo [RA = 0,21 (95% TI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Laika mediāna līdz pirmajai jaunai pretaudzēju terapijas uzsākšanai bija 39,6 mēneši (95% TI: 37,7; NS) enzalutamīda grupā, salīdzinot ar 17,7 mēnešiem (95% TI: 16,2; 19,7) placebo grupā (skatīt 7. attēlu).



7. attēls. Laika līdz pirmajai jaunai pretaudzēju terapijas uzsākšanai Kaplana-Meijera līkne PROSPER pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

MDV3100-09 (STRIVE) pētījums (pacienti ar nemetastātisku/metastātisku CRPC, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju)

STRIVE pētījumā piedalījās 396 pacienti ar nemetastātisku vai metastātisku CRPC, kuriem seroloģiski vai radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana, neskatoties uz primāru androgēnu deprivācijas terapiju un kuri bija randomizēti, lai saņemtu 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā ($n = 198$) vai 50 mg bikalutamīda devu vienu reizi dienā ($n = 198$). Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS - *progression-free survival*) bija primārais mērķa kritērijs definēts kā laiks no randomizācijas līdz radioloģiskās progresēšanas pirmajam objektīvajam pierādījumam, PSA progresēšanai vai nāvei pētījuma laikā. PFS mediāna bija 19,4 mēneši (95% TI: 16,5; nav sasniegts) enzalutamīda grupā, salīdzinot ar 5,7 mēnešiem (95% TI: 5,6; 8,1) bikalutamīda grupā [RA = 0,24 (95% TI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Enzalutamīda pastāvīgu pārkumu par bikalutamīdu dzīvildzē bez slimības progresēšanas (PFS) novēroja visās iepriekš noteiktās pacientu apakšgrupās. Nemetastātiskās slimības apakšgrupā ($n = 139$) kopumā 19 no 70 (27,1%) pacientiem, kuri ārstējās ar enzalutamīdu, un 49 no 69 (71,0%) pacientiem, kuri tika ārstēti ar bikalutamīdu, novēroja PFS gadījumus (kopumā 68 gadījumi). Riska attiecība bija 0,24 (95% TI: 0,14; 0,42) un laika mediāna līdz PFS gadījumam enzalutamīda grupā netika sasniegta, salīdzinot ar 8,6 mēnešiem bikalutamīda grupā (skatīt 8. attēlu).



8. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera likne STRIVE pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

9785-CL-0222 (TERRAIN) pētījums (pacienti ar metastātisku CRPC, kuris iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju)

TERRAIN pētījumā piedalījās 375 pacienti ar metastātisku CRPC, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju un antiandrogēnu terapiju, un kuri tika randomizēti, lai saņemtu vai nu 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā ($n = 184$), vai 50 mg bikalutamīda devu vienu reizi dienā ($n = 191$). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 15,7 mēneši pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, salīdzinot ar 5,8 mēnešiem pacientiem, kuri saņēma bikalutamīdu [RA = 0,44 (95% TI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Dzīvildze bez slimības progresēšanas definēta kā objektīvi pierādīta radioloģiska slimības progresēšana saskaņā ar neatkarīgo centrālo pārskatu, ar skeletu saistītu notikumu rašanās, jaunas pretaudzēju terapijas uzsākšana vai jebkāda cēloņa nāve, atkarībā no tā, kas notika pirmais. Atbilstošu dzīvildzi bez slimības progresēšanas novēroja visās iepriekš noteiktajās pacientu apakšgrupās.

MDV3100-03 (PREVAIL) pētījums (pacienti ar metastātisku CRPC, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju)

Kopumā 1717 pacienti bez simptomiem vai ar viegli izteiktiem simptomiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju, tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu 160 mg iekšķīgi lietojama enzalutamīda devu vienu reizi dienā ($n = 872$), vai iekšķīgi lietojamu placebo vienu reizi dienā ($n = 845$). Pētījumā iekļāva pacientus ar viscerālu slimību, pacientus ar vieglu un vidēji smagu sirds mazspēju (NYHA I vai II klase) anamnēzē un pacientus, kuri lietoja zāles, kas pazemina krampju sliksni. Pacienti ar krampjiem anamnēzē vai stāvokli, kas var veicināt krampjus, un pacienti ar vidēji stiprām vai stiprām sāpēm, prostatas vēža dēļ, netika iekļauti pētījumā. Pētījuma terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai (radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana, ar skeletu saistīts notikums vai slimības klīniska progresēšana) un līdz citotoksiskas ķīmijterapijas vai pētāmo zāļu lietošanas uzsākšanai, vai līdz nepieņemamai toksicitātei.

Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi bija labi līdzsvaroti abās ārstēšanas grupās. Vecuma mediāna bija 71 gads (diapazonā no 42 līdz 93 gadiem) un sadalījums starp rasēm bija šāds: 77% baltās rases pacienti, 10% aziātu rases pacienti, 2% melnās rases pacienti un 11% citas vai nezināmas rases pacienti. Sešdesmit astoņiem procentiem (68%) pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0, un 32% pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 1. Sākotnējā sāpju līmeņa novērtējums pēc apstiprinātas Īsās sāpju novērtēšanas skalas (BPI-SF - *Brief Pain Inventory Short Form*) (stiprākās sāpes pēdējo 24 stundu laikā skalā no 0 līdz 10) bija 0. - 1. (bez simptomiem) 67% pacientu un 2. - 3. (ar viegli izteiktiem simptomiem) 32% pacientu. Aptuveni 45%

pacientu bija izmērāma mīksto audu slimība iekļaušanas brīdī pētījumā un 12% pacientu bija viscerālas metastāzes (plaušās un/vai aknās).

Kombinētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze un dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS - *radiographic progression-free survival*). Papildus kombinētajiem primārajiem mērķa kritērijiem ieguvuma novērtēšanai izmantoja arī laiku līdz citotoksiskas ķīmijterapijas uzsākšanai, labāko vispārējo mīksto audu atbildes reakciju, laiku līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam, PSA atbildes reakciju (samazināšanās par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), laiku līdz PSA progresēšanai un laiku līdz FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktināšanās brīdim.

Radioloģiski apstiprinātu slimības progresēšanu novērtēja, izmantojot prostatas vēža klīnisko pētījumu 2.darba grupas (PCWG2 - *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) kritērijiem atbilstošus secīgi veiktus attēldiagnostikos izmeklējumus (kaulu bojājumiem) un/vai Norobežotu audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas (RECIST v 1.1- *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kritērijus (mīksto audu bojājumiem). rPFS analīzē izmantoja centralizēti pārskatītu slimības progresēšanas radioloģisko novērtējumu.

Iepriekš noteiktajā kopējās dzīvildzes starpposmu analīzē, kuru veica pēc tam, kad bija novēroti 540 nāves gadījumi, novēroja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes uzlabošanos ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo ārstētiem pacientiem, samazinot nāves risku par 29,4% [RA = 0,706 (95% TI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Pēc 784 nāves gadījumu novērošanas tika atjaunināta dzīvildzes analīze. Šīs analīzes rezultāti bija līdzīgi starpposmu analīzes rezultātiem (5. tabula). Atjauninātajā analīzē 52% ar enzalutamīdu ārstēto pacientu un 81% ar placebo ārstēto pacientu saņēma turpmākas terapijas metastātiska, pret kastrāciju rezistenta prostatas vēža ārstēšanai, kas varēja pagarināt kopējo dzīvildzi.

5 gadu PREVAIL datu galīgā analīze uzrādīja statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes pieauguma saglabāšanos ar enzalutamīdu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo [RA = 0,835; (95% TI: 0,75; 0,93); p - vērtība = 0,0008], neskatoties uz to, ka 28% pacientu no placebo grupas pārgāja enzalutamīda terapiju. 5 gadu kopējās dzīvildzes rādītājs bija 26% enzalutamīda grupā, salīdzinot ar 21% placebo grupā.

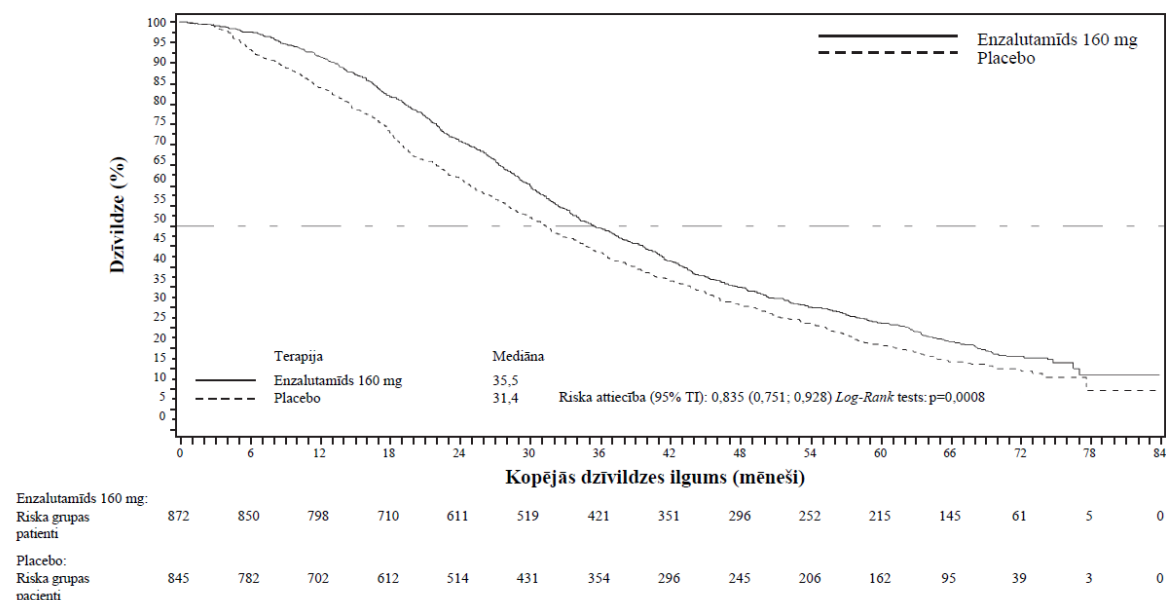
5. tabula. Kopējā dzīvildze ar enzalutamīdu vai placebo ārstētiem pacientiem PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

	Enzalutamīds (N = 872)	Placebo (N = 845)
Iepriekš noteiktā starpposmu analīze		
Nāves gadījumu skaits (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	32,4 (30,1; NS)	30,2 (28,0; NS)
<i>p</i> - vērtība ¹	<i>p</i> < 0,0001	
Riska attiecība (95% TI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Atjauninātā dzīvildzes analīze		
Nāves gadījumu skaits (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	35,3 (32,2; NS)	31,3 (28,8; 34,2)
<i>p</i> - vērtība ¹	<i>p</i> = 0,0002	
Riska attiecība (95% TI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
5 gadu dzīvildzes analīze		
Nāves gadījumu skaits (%)	689 (79)	693 (82)
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
<i>p</i> - vērtība ¹	<i>p</i> = 0,0008	
Riska attiecība (95% TI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

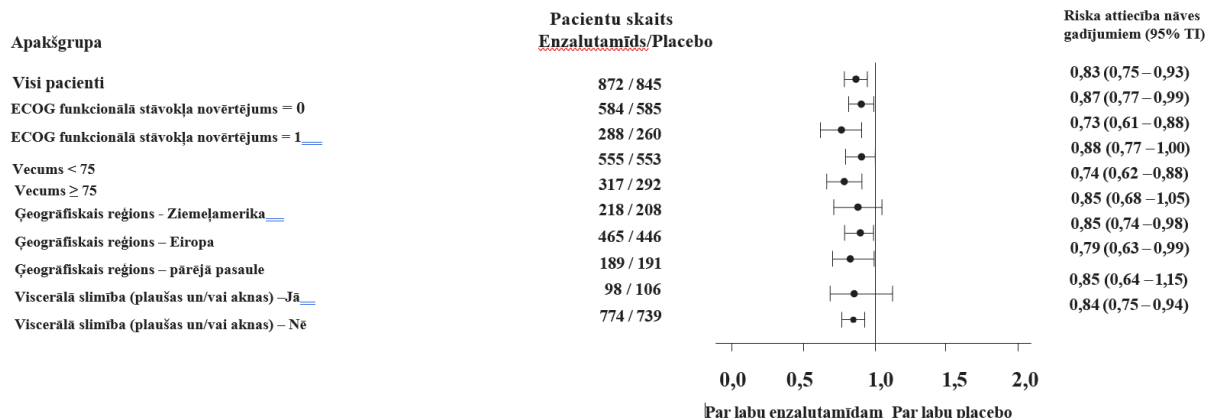
NS – nav sasniegts.

1. p - vērtība ir atvasināta no nestratificētā *log-rank* testa.

2. Riska attiecība ir atvasināta no nestratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība < 1 liecina par labu enzalutamīdam.

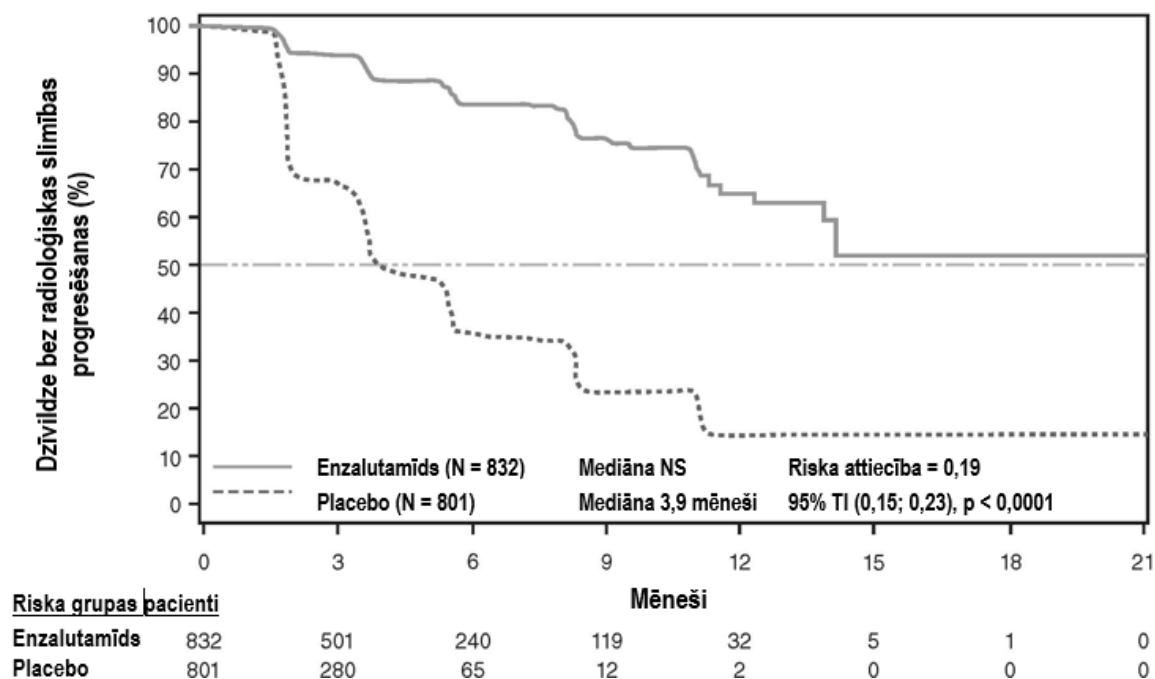


9. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līknes, pamatojoties uz 5 gadu dzīvildzes analīzi PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



10. attēls. 5 gadu kopējās dzīvildzes analīze pa apakšgrupām: riska attiecība un 95% ticamības intervāls PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

Iepriekš noteiktā rPFS analīzē pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos starp ārstēšanas grupām ar radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas riska samazināšanos vai nāves riska samazināšanos par 81,4% [RA = 0,19 (95% TI: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Notikumu novēroja simts astoņpadsmit (14%) ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem un 321 (40%) ar placebo ārstētiem pacientiem. rPFS mediāna netika sasniegta (95% TI: 13,8, nav sasniegts) enzalutamīda terapijas grupā, bet placebo terapijas grupā tā bija 3,9 mēneši (95% TI: 3,7; 5,4) (11. attēls). Konsekventu rPFS ieguvumu novēroja visās iepriekš noteiktajās pacientu apakšgrupās (piem., pēc vecuma, sākotnējā ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma, PSA un LDH līmeņa pētījuma sākumā, Glīsona indeksa diagnozes noteikšanas brīdī un viscerālā slimība skrīninga laikā). Iepriekš noteiktajā novērošanas rPFS analīzē, pamatojoties uz pētnieka veikto radioloģiski apstiprinātas progresēšanas novērtējumu, pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos ārstēšanas grupās ar radioloģiski apstiprinātu progresēšanas riska samazināšanos vai nāves riska samazināšanos par 69,3% [RA = 0,31 (95% TI: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. rPFS mediāna bija 19,7 mēneši enzalutamīda grupā un 5,4 mēneši placebo grupā.



Primārās analīzes brīdī bija randomizēti 1633 pacienti.

11. attēls. Dzīvildzes bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līknes PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

Papildus kombinētajiem primārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem statistiski nozīmīgu uzlabošanos novēroja arī attiecībā uz turpmāk minētajiem prospektīvi definētajiem mērķa kritērijiem.

Laika mediāna līdz citotoksiskas ķīmijterapijas uzsākšanai bija 28,0 mēneši pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, un 10,8 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo [RA = 0,35 (95% TI: 0,30; 0,40), $p < 0,0001$].

Ar enzalutamīdu ārstētu pacientu īpatsvars ar izmērāmu slimību pētījuma sākumā un objektīvu mīksto audu atbildes reakciju bija 58,8% (95% TI: 53,8; 63,7), salīdzinot ar 5,0% (95% TI: 3,0; 7,7) pacientu, kuri saņēma placebo. Objektīvās mīksto audu atbildes reakcijas absolūtā starpība starp enzalutamīda un placebo grupu bija [53,9% (95% TI: 48,5; 59,1), $p < 0,0001$]. Par pilnīgu atbildes reakciju ziņoja 19,7% ar enzalutamīdu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,0% ar placebo ārstēto pacientu, un par daļēju atbildes reakciju ziņoja 39,1% ar enzalutamīdu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,9% ar placebo ārstēto pacientu.

Enzalutamīds būtiski samazināja pirmā ar skeletu saistītā notikuma risku par 28% [RA = 0,718 (95% TI: 0,61; 0,84), $p < 0,0001$]. Ar skeletu saistītais notikums tika definēts kā kaulu staru terapija vai kaulu ķirurģiska operācija prostatas vēža gadījumā, patoloģisks kaulu lūzums, muguras smadzeņu kompresija vai pretaudzēju terapijas maiņa kaulu sāpju ārstēšanai. Analīzē tika iekļauti 587 ar skeletu saistītie notikumi, no kuriem 389 notikumi (66,3%) bija kaulu staru terapija, 79 notikumi (13,5%) bija muguras smadzeņu kompresija, 70 notikumi (11,9%) bija patoloģisks kaulu lūzums, 45 notikumi (7,6%) bija pretaudzēju terapijas maiņa kaulu sāpju ārstēšanai un 22 notikumi (3,7%) bija kaulu ķirurģiska operācija.

Pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, bija nozīmīgi augstāks kopējās PSA atbildes reakcijas rādītājs (ko definēja kā samazināšanos par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, 78,0%, salīdzinot ar 3,5% (starpība = 74,5%, $p < 0,0001$).

Laika mediāna līdz PSA progresēšanai atbilstoši PCWG2 kritērijiem bija 11,2 mēneši pacientiem, kuri bija ārstēti ar enzalutamīdu, un 2,8 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo [RA = 0,17 (95% TI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Ārstēšana ar enzalutamīdu par 37,5% samazināja FACT-P rādītāju pasliktināšanās risku salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,0001$). Laika mediāna līdz FACT-P rādītāju pasliktinājumam bija 11,3 mēneši enzalutamīda grupā un 5,6 mēneši placebo grupā.

CRPC2 (AFFIRM) pētījums (pacienti ar metastātisku CRPC, kuri iepriekš saņēma ķīmijterapiju)

Enzalutamīda efektivitāte un drošums pacientiem ar metastātisku CRPC, kuri bija saņēmuši docetakselu un lietoja LHRH analogu vai kuriem bija veikta orhektomija, tika novērtēta randomizētā, placebo kontrolētā, daudzcentru 3. fāzes klīniskajā pētījumā. Kopumā 1 199 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu 160 mg iekšķīgi lietojama enzalutamīda devu vienu reizi dienā (N = 800), vai placebo vienu reizi dienā (N = 399). Prednizona lietošana pacientiem bija atļauta, bet ne obligāta (maksimālā atļautā prednizona vai līdzvērtīgu zāļu deva bija 10 mg vienu reizi dienā). Pacienti, kuri randomizēti kādā no grupām, turpināja ārstēšanu līdz slimības progresēšanai (definēta kā radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana vai ar skeletu saistīta notikumarašanās) un jaunas sistēmiskas pretaudzēju terapijas uzsākšanai, nepieņemamai toksicitātei vai daļības pētījumā pārtraukšanai.

Tālāk norādītie pacientu demogrāfiskie un slimības raksturojuma sākotnējā stāvokļa rādītāji bija līdzsvaroti starp ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 69 gadi (diapazonā 41 – 92) un sadalījums pēc rasēm bija 93% baltās rases pacientu, 4% melnās rases pacientu, 1% aziātu rases pacientu un 2% citas rases pacientu. ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0. – 1. — 91,5% pacientu un 2. — 8,5%

pacientu; 28% Īsās sāpju novērtējuma skalas vidējais punktu skaits bija ≥ 4 (pacienta ziņoto stiprāko sāpju vidējā vērtība iepriekšējo 24 stundu laikā, kas aprēķināta septiņām dienām pirms randomizēšanas). Vairumam (91%) pacientu bija metastāzes kaulos, un 23% bija viscerālas metastāzes plaušās un/vai aknās. Pētījuma sākumā 41% randomizēto pacientu bija tikai PSA progresēšana, bet 59% pacientu bija radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana. Piecdesmit viens procents (51%) pacientu pētījuma sākumā lietoja bisfosfonātus.

AFFIRM pētījumā netika iekļauti pacienti ar medicīnisku stāvokli, kas var veicināt krampjus (skatīt 4.8. apakšpunktu), un pacienti, kuri lietoja zāles, kas pazemina krampju sliekšni, kā arī pacienti ar klīniski nozīmīgu kardiovaskulāro slimību, piemēram, nekontrolētu hipertensiju, nesen pārciestu miokarda infarktu vai nestabilu stenokardiju, III vai IV pakāpes sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (NYHA) klasifikācijas (ja vien izsviedes frakcija nebija $\geq 45\%$), klīniski nozīmīgu sirds aritmiju vai AV blokādi (bez pastāvīga elektrokardiostimulatora).

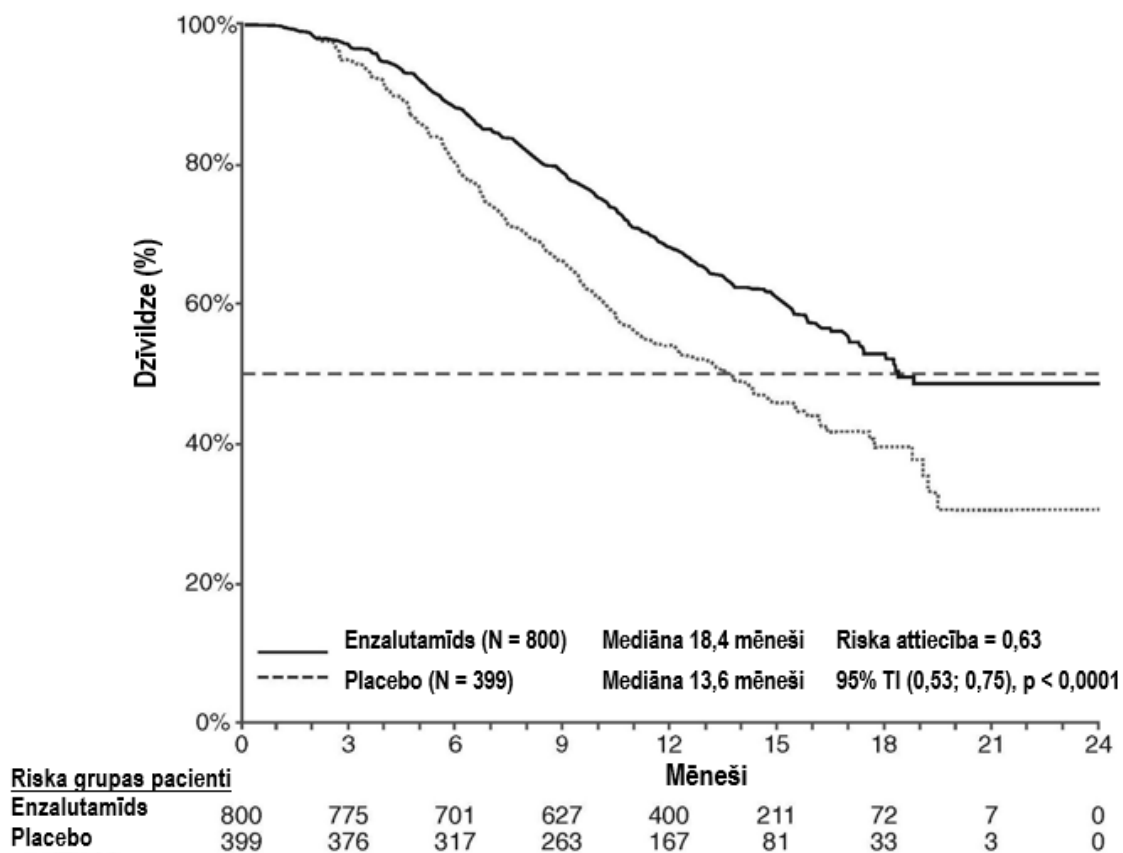
Iepriekš plānotā protokola starpposmu analīzē, kuru veica pēc tam, kad bija novēroti 520 nāves gadījumi, konstatēja statistiski ticamu labāku kopējo dzīvildzi pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, salīdzinājumā ar placebo (6. tabula un 12. un 13. attēls).

6. tabula. AFFIRM pētījumā ar enzalutamīdu vai placebo ārstēto pacientu kopējā dzīvildze (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

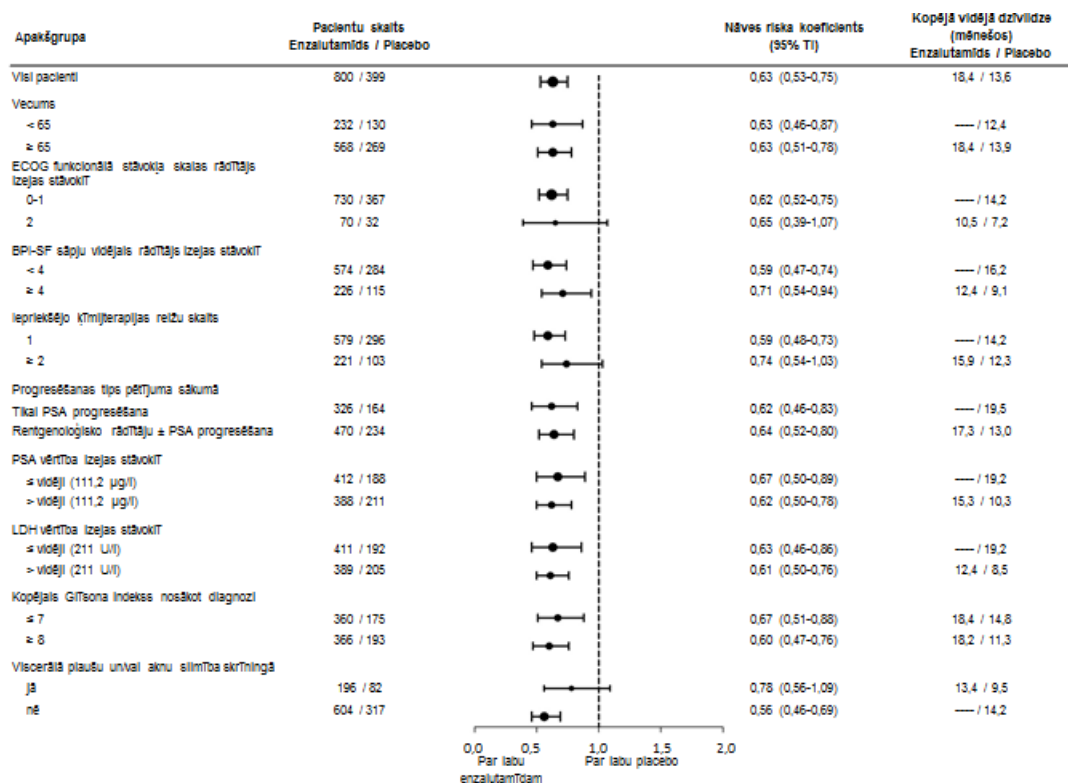
	Enzalutamīds (N = 800)	Placebo (N = 399)
Nāves gadījumi (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	18,4 (17,3; NS)	13,6 (11,3; 15,8)
p - vērtība ¹	$p < 0,0001$	
Riska attiecība (95% TI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NS – nav sasniegts.

1. p - vērtība noteikta *log-rank* testā, kas stratificēts pēc ECOG funkcionālā stāvokļa skalas rādītāja (0 - 1, salīdzinot ar 2) un vidējā sāpju skalas rādītāja (< 4 salīdzinot ar ≥ 4).
2. Riska attiecība noteikta ar stratificēto proporcionālā riska modeli. Riska attiecība < 1 liecina par labu enzalutamīdam.



12. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līknes AFFIRM pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



ECOG: Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupa; BPI-SF: īsā sāpju novērtējuma skala; PSA: prostatas specifiskais antigēns.

13. attēls. Kopējā dzīvildze pa apakšgrupām AFFIRM pētījumā – riska attiecība un 95% ticamības intervāls

Papildus novērotajam kopējās dzīvildzes rādītāju uzlabojumam, galvenie sekundārie mērķa kritēriji (PSA progresēšana, dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas un laiks līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam) liecināja par labu enzalutamīdam un rezultāti bija statistiski ticami pēc koriģēšanas atbilstoši vairākkārtējai testēšanai.

Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas pēc pētnieka novērtējuma, izmantojot RECIST v 1.1 mīkstajiem audiem un 2 vai vairāku kaulu bojājumu parādīšanos kaulu skenēšanā, bija 8,3 mēneši pacientiem, kuri bija ārstēti ar enzalutamīdu, un 2,9 mēneši pacientiem, kuri bija ārstēti ar placebo [RA = 0,40 (95% TI: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. Analīze ietvēra 216 nāves gadījumus bez dokumentētas progresēšanas un 645 dokumentētus progresēšanas gadījumus, no kuriem 303 (47%) bija mīksto audu progresēšanas dēļ, 268 (42%) bija kaulu bojājumu progresēšanas dēļ un 74 (11%) bija gan mīksto audu, gan kaulu bojājumu progresēšanas dēļ.

Apstiprināta PSA samazināšanās par 50% vai 90% attiecīgi 54,0% un 24,8% pacientu, kuri bija ārstēti ar enzalutamīdu, un attiecīgi 1,5% un 0,9% pacientu, kuri saņēma placebo ($p < 0,0001$). Laika mediāna līdz PSA progresēšanai bija 8,3 mēneši pacientiem, kuri bija ārstēti ar enzalutamīdu, un 3 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar placebo [RA = 0,25 (95% TI: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

Laika mediāna līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam bija 16,7 mēneši pacientiem, kuri bija ārstēti ar enzalutamīdu, un 13,3 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar placebo [RA = 0,69 (95% TI: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. Ar skeletu saistītais notikums tika definēts kā kaulu staru terapija vai operācija, patoloģisks kaulu lūzums, muguras smadzeņu kompresija vai pretaudzēju terapijas maiņa kaulu sāpju ārstēšanai. Analīzē tika iekļauti 448 ar skeletu saistītie notikumi, no kuriem 277 notikumi (62%) bija kaulu staru terapija, 95 notikumi (21%) bija muguras smadzeņu kompresija, 47 notikumi (10%) bija patoloģisks kaulu lūzums, 36 notikumi (8%) bija pretaudzēju terapijas maiņa kaulu sāpju ārstēšanai un 7 notikumi (2%) bija kaulu operācija.

Vienas grupas pētījumā piedalījās 214 pacienti ar progresējošu metastātisku CRPC, kuri saņēma enzalutamīdu (160 mg vienu reizi dienā) pēc vismaz 24 nedēļu ilgās abiraterona acetāta ar prednizonu terapijas. rPFS mediāna (radioloģiski apstiprināta dzīvildze bez slimības progresēšanas, pētījuma primārais mērķa kritērijs) bija 8,1 mēnesis (95% TI: 6,1; 8,3). Kopējās dzīvildzes mediāna netika sasniegta. PSA atbildes reakcijas radītājs (noteikts kā samazināšanās par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem) bija 22,4% (95% TI: 17,0; 28,6). 69 pacientiem, kas iepriekš saņēma ķīmijterapiju, rPFS mediāna bija 7,9 mēneši (95% TI: 5,5; 10,8). PSA atbildes reakcijas radītājs bija 23,2% (95% TI: 13,9; 34,9). 145 pacientiem bez iepriekšējas ķīmijterapijas rPFS mediāna bija 8,1 mēnesis (95% TI: 5,7; 8,3). PSA atbildes reakcijas radītājs bija 22,1% (95% TI: 15,6; 29,7).

Lai gan dažiem pacientiem, kuri ar enzalutamīdu tika ārstēti pēc abiraterona lietošanas, novēroja ierobežotu atbildes reakciju, cēlonis šai atradei pagaidām nav skaidrs. Pētījuma dizains neidentificē ne pacientus, kuriem var būt ieguvums, ne optimālu enzalutamīda un abiraterona lietošanas shēmu.

Gados vecāki cilvēki

No 5110 pacientiem, kuri kontrolētajos klīniskajos pētījumos saņēma enzalutamīdu, 3988 pacienti (78%) bija 65 gadus veci vai vecāki, un 1703 pacienti (33%) bija 75 gadus veci vai vecāki. Kopumā šiem gados vecākiem pacientiem nenovēroja nekādas drošuma vai efektivitātes atšķirības no jaunākiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus enzalutamīdam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās prostatas vēža gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Enzalutamīds vāji šķīst ūdenī. Enzalutamīda šķīdība tiek palielināta ar kaprila/kaprīna makrogolglicerīdiem kā emulgatoru/virsmas aktīvo vielu. Preklīniskos pētījumos enzalutamīda uzsūkšanos palielināja, izšķīdinot to kaprila/kaprīna makrogolglicerīdos.

Enzalutamīda farmakokinētiskās īpašības tika novērtētas pacientiem ar prostatas vēzi un veseliem vīriešiem. Enzalutamīda vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) pacientiem pēc vienas iekšķīgi lietotas devas ir 5,8 dienas (diapazonā no 2,8 līdz 10,2 dienām), un līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta aptuveni viena mēneša laikā. Lietojot iekšķīgi vienu reizi dienā, enzalutamīds uzkrājas aptuveni 8,3 reizes vairāk, salīdzinot ar vienas devas lietošanu. Koncentrācijas plazmā ikdienas svārstības ir nelielas (maksimālās un minimālās koncentrācijas attiecība ir 1,25). Enzalutamīda klīrenss galvenokārt notiek aknu metabolisma ceļā, izstrādājot aktīvu metabolītu, kas ir tikpat aktīvs kā enzalutamīds un cirkulē plazmā aptuveni tādā pašā koncentrācijā kā enzalutamīds.

Uzsūkšanās

Enzalutamīda apvalkoto tablešu perorālā uzsūkšanās tika novērtēta veseliem brīvprātīgajiem vīriešiem pēc vienas 160 mg enzalutamīda apvalkoto tablešu devas lietošanas, un lai prognozētu farmakokinētisko profilu līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, tika izmantota farmakokinētiskā modelēšana un simulēšana. Pamatojoties uz šīm prognozēm un citiem papildu datiem, laika mediāna, lai sasniegtu enzalutamīda maksimālo koncentrāciju (C_{max}) plazmā, ir 2 stundas (diapazonā no 0,5 līdz 6 stundām), un enzalutamīda un tā aktīvā metabolīta farmakokinētiskie profili līdzsvara koncentrācijā ir līdzīgi apvalkoto tablešu un enzalutamīda mīksto kapsulu zāļu formas profiliem. Pēc mīkstās kapsulas zāļu formas (enzalutamīds 160 mg vienu reizi dienā) iekšķīgas lietošanas pacientiem ar metastātisku CRPC enzalutamīda un tā aktīvā metabolīta C_{max} vidējās vērtības plazmā līdzsvara stāvoklī ir attiecīgi 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23% mainības koeficients [CV]) un 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30% CV).

Pamatojoties uz masas līdzsvara pētījumu cilvēkiem, enzalutamīda uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas ir novērtēta kā vismaz 84,2%. Enzalutamīds nav transportproteīna P-glikoproteīna vai BCRP substrāts.

Pārtikai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz uzsūkšanās apjomu. Klīniskajos pētījumos enzalutamīds tika lietots neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Enzalutamīda vidējais šķietamās izklijes tilpums (V/F) pacientiem pēc vienas devas iekšķīgas lietošanas ir 110 l (29% CV). Enzalutamīda izklijes tilpums ir lielāks nekā kopējais ūdens tilpums organismā, kas liecina par plašu izklijedi ārpus asinsvadiem. Pētījumos ar grauzējiem pierādīts, ka enzalutamīds un tā aktīvais metabolīts var šķērsot hematoencefālisko barjeru.

97% – 98% enzalutamīda saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt albumīnu. 95% aktīvā metabolīta saistās ar plazmas proteīniem. *In vitro* nenovēroja izspiešanu no saistīšanās ar proteīniem starp enzalutamīdu un citām zālēm ar augstu saistīšanās spēju ar proteīniem (varfarīnu, ibuprofēnu un acetilsalicilskābi).

Biotransformācija

Enzalutamīds tiek plaši metabolizēts. Cilvēka plazmā ir divi galvenie metabolīti: N-desmetilenzalutamīds (aktīvais) un karboksilskābes atvasinājums (neaktīvais). Enzalutamīdu metabolizē CYP2C8 un mazākā apjomā CYP3A4/5 (skatīt 4.5. apakšpunktu), kam abiem ir loma aktīvā metabolīta veidošanā. *In vitro* N-desmetilenzalutamīds tiek metabolizēts līdz karbonskābes metabolītam, piedaloties karboksilesterāzei 1, kurai ir neliela loma arī enzalutamīda metabolizēšanā līdz karbonskābes metabolītam. *In vitro* CYP enzīmi nemetabolizēja N-desmetilenzalutamīdu.

Klīniskās lietošanas apstākļos enzalutamīds ir spēcīgs CYP3A4 inducētājs, vidēji spēcīgs CYP2C9 un CYP2C19 inducētājs, un tam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz CYP2C8 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Enzalutamīda vidējais šķietamais klīrenss (CL/F) pacientiem ir diapazonā no 0,520 līdz 0,564 l/h.

Pēc ¹⁴C-enzalutamīda iekšķīgas lietošanas 84,6% radioaktivitātes konstatē 77 dienas pēc devas lietošanas: 71,0% konstatē urīnā (galvenokārt neaktīva metabolīta veidā ar enzalutamīda un aktīvā metabolīta zīmēm), un 13,6% konstatē fecēs (0,39% no devas neizmainīta enzalutamīda veidā).

In vitro dati liecina, ka enzalutamīds nav OATP1B1, OATP1B3 vai OCT1 substrāts, bet N-desmetilenzalutamīds nav P-gp vai BCRP substrāts.

In vitro dati liecina, ka enzalutamīds un tā galvenie metabolīti klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinhibē šādus transportierus: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 vai OAT1.

Linearitāte

Devu diapazonā no 40 līdz 160 mg netiek novērotas ievērojamas novirzes no devas proporcionalitātes. Enzalutamīda un aktīvā metabolīta līdzsvara koncentrācijas C_{min} vērtības katram individuālajam pacientiem paliek nemainīgas vairāk nekā vienu gadu ilgstošas terapijas laikā, uzrādot laika-lineāru farmakokinētiku, kad ir sasniegta līdzsvara koncentrācija.

Nieru darbības traucējumi

Oficiāls pētījums par nieru darbības traucējumu ietekmi uz enzalutamīdu nav veikts. Pacienti ar seruma kreatinīnu > 177 μmol/l (2 mg/dl) netika iekļauti klīniskajos pētījumos. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar aprēķinātām kreatinīna klīrensa (CrCL) vērtībām ≥ 30 ml/min (novērtēts pēc Kokrofta-Golta formulas) devas pielāgošana nav nepieciešama. Enzalutamīds nav novērtēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā. Šo pacientu ārstēšanā ieteicams ievērot piesardzību. Maz ticams,

ka enzalutamīds tiks ievērojami izvadīts ar intermitējošu hemodialīzi vai nepārtrauktu ambulatoro peritoneālo dialīzi.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumiem nav izteiktas ietekmes uz enzalutamīda vai tā aktīva metabolīta kopējo iedarbību. Tomēr enzalutamīda eliminācijas pusperiods bija divreiz garāks pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar veselu cilvēku kontroles grupu (10,4 dienas salīdzinot ar 4,7 dienām), iespējams palielinātas izkļiedes audos dēļ.

Enzalutamīda farmakokinētika tika pētīta pacientiem ar viegliem (N = 6), vidēji smagiem (N = 8) vai smagiem (N = 8) aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A, B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) sākotnējā stāvoklī un 22 atbilstošiem kontroles pacientiem ar normālu aknu darbību. Pēc vienas 160 mg enzalutamīda devas iekšķīgas lietošanas enzalutamīda AUC un C_{max} pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 5% un 24%, enzalutamīda AUC un C_{max} pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 29% un samazinājās par 11%, un enzalutamīda AUC un C_{max} pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 5% un samazinājās par 41%, salīdzinājumā ar veselīgiem pacientiem. Saskaitot nesaistīto enzalutamīdu un nesaistīto aktīvo metabolītu, AUC un C_{max} pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 14% un 19%, AUC un C_{max} pacientiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 14% un samazinājās par 17%, un AUC un C_{max} pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 34% un samazinājās par 27%, salīdzinājumā ar veselām kontroles grupas personām.

Rase

Vairums pacientu (> 75%) kontrolētos klīniskajos pētījumos bija baltās rases pacienti. Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem no japāņu un ķīniešu pacientu ar prostatas vēzi pētījumiem, klīniski nozīmīgas iedarbības atšķirības populāciju vidū nav. Dati, lai novērtētu iespējamās enzalutamīda farmakokinētikas atšķirības citu rasu pacientiem, nav pietiekami.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecāku cilvēku populācijas farmakokinētikas analīzē nenovēroja klīniski nozīmīgu vecuma ietekmi uz enzalutamīda farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Enzalutamīda terapija grūsnām pelēm izraisīja palielinātu embriofetālas nāves un ārēju, kā arī skeleta izmaiņu sastopamību. Pētījumi par enzalutamīda ietekmi uz fertilitāti nav veikti, bet pētījumos ar žurkām (4 un 26 nedēļas) un suņiem (4, 13 un 39 nedēļas) reproduktīvajā sistēmā tika konstatēta atrofija, aspermija/hipospermija un hipertrofija/hiperplāzija, kas atbilst enzalutamīda farmakoloģiskajai iedarbībai. Pētījumos ar pelēm (4 nedēļas), žurkām (4 un 26 nedēļas) un suņiem (4, 13 un 39 nedēļas) ar enzalutamīdu saistīto reproduktīvo orgānu izmaiņas bija orgānu svara samazināšanās ar prostatas un sēklinieka piedēkļa atrofiju. Pelēm (4 nedēļas) un suņiem (39 nedēļas) novēroja *Leidīngā* šūnu hipertrofiju un/vai hiperplāziju. Papildu izmaiņas reproduktīvajos audos bija hipofīzes hipertrofija/hiperplāzija un atrofija sēklas pūslīšos žurkām un sēklinieku hipospermija un sēklinieku kanāliņu deģenerācija suņiem. Žurku piena dziedzeros novēroja dzimuma atšķirības (atrofija tēviņiem un daiviņu hiperplāzija mātītēm). Izmaiņas reproduktīvajos orgānos abām sugām bija atbilstošas enzalutamīda farmakoloģiskajai aktivitātei un pilnīgi vai daļēji atgriezeniskas pēc 8 nedēļu atveseļošanās perioda. Nevienā citā orgānu sistēmā, tajā skaitā aknās, nevienai no sugām nebija citu nozīmīgu izmaiņu klīniskajā patoloģijā vai histopatoloģijā.

Pētījumi ar grūsnām žurkām uzrādīja, ka enzalutamīds un/vai tā metabolīti nokļūst auglī. Pēc radioaktīvi iezīmēta ^{14}C -enzalutamīda iekšķīgas lietošanas 30 mg/kg devā (kas ir apmēram 1,9 reizes lielāka par cilvēkam paredzēto maksimālo devu) žurkām 14. grūsnības dienā, maksimālā radioaktivitāte auglim tika sasniegta 4 stundu laikā pēc lietošanas un bija zemāka nekā mātes plazmā ar audu/plazmas attiecību 0,27. Radioaktivitāte auglim samazinājās 0,08 reizes no maksimālās koncentrācijas 72 stundu laikā pēc lietošanas.

Pētījumi ar žurkām laktācijas periodā uzrādīja, ka enzalutamīds un/vai tā metabolīti izdalās žurku pienā. Pēc radioaktīvi iezīmēta ^{14}C -enzalutamīda iekšķīgas lietošanas 30 mg/kg devā (kas ir apmēram 1,9 reizes lielāka par cilvēkam paredzēto maksimālo devu) žurkām laktācijas periodā maksimāla radioaktivitāte pienā tika sasniegta 4 stundu laikā pēc lietošanas un bija 3,54 reizes augstāka nekā mātes plazmā. Pētījuma rezultāti arī uzrādīja, ka enzalutamīds un/vai tā metabolīti ar pienu nokļūst žurku mazuļu audos un pēc tam tiek eliminēti.

In vitro un *in vivo* standarta testu sērijās enzalutamīds neuzrādīja genotoksicitāti. 6 mēnešu ilgā pētījumā ar rasH2 transgēnām pelēm enzalutamīds neuzrādīja karcinogēnu potenciālu (neoplastiskās atrades nekonstatēja), lietojot devas līdz pat 20 mg/kg dienā ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g.h/ml}$), kā rezultātā iedarbības līmenis plazmā bija līdzīgs klīniskajai iedarbībai ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g.h/ml}$) pacientiem ar mCRPC, kuri saņēma 160 mg dienā.

Žurkām, kuras divu gadu garumā saņēma enzalutamīda dienas devu, palielinājās neoplastiskās atrades sastopamība. Tostarp labdabīga timoma, krūts dziedzeru fibroadenoma, labdabīgi Leidiga šūnu audzēji sēkliniekos un urotēlija papiloma un urīnpūšļa karcinoma tēviņiem; labdabīga olnīcu granulozo šūnu audzējs mātītēm un hipofīzes distālās daļas adenoma abiem dzimumiem. Nevar izslēgt timomas, hipofīzes adenomas un krūts dziedzeru fibroadenomas, kā arī urotēlija papilomas un urīnpūšļa karcinomas nozīmīgumu cilvēkiem.

Enzalutamīds nebija fototoksisks *in vitro*.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Hipromelozes acetāta sukcināts

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols (E1521)

Talks (E553b)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotās tabletes

- Kartona maciņš ar caurspīdīgu PVH/PHTFE/alumīnija blisteri ar 28 tabletēm. Katrā kartona kastītē ir 112 tabletes (4 maciņi).
- Caurspīdīgs PVH/PHTFE/ alumīnija blisteris ir pieejams dozējamu vienību krusteniski perforētā blistera iepakojumā ar 28 x 1 tableti kartona kastītē. Vairāku kastīšu iepakojumos ir 112 x 1 tablete (4 iepakojumi pa 28 x 1 tabletei).

Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes

- Kartona maciņš ar caurspīdīgu PVH/PHTFE/alumīnija blisteri ar 14 tabletēm. Katrā kartona kastītē ir 56 tabletes (4 maciņi) un 112 tabletes (8 maciņi).
- Caurspīdīgs PVH/PHTFE/ alumīnija blisteris ir pieejams dozējamu vienību krusteniski perforētā blistera iepakojumā ar 14 x 1 tableti kartona kastītē. Vairāku kastīšu iepakojumos ir 56 x 1 tablete (4 iepakojumi pa 14 x 1 tabletei) un 112 x 1 tablete (8 iepakojumi pa 14 x 1 tabletei).

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotas tabletes

- Kartona maciņš ar caurspīdīgu PVH/PHTFE/alumīnija blisteri ar 14 tabletēm. Katrā kartona kastītē ir 28 tabletes (2 maciņi), 56 tabletes (4 maciņi), 84 tabletes (6 maciņi) un 112 tabletes (8 maciņi).
- Caurspīdīgs PVH/PHTFE/ alumīnija blisteris ir pieejams dozējamu vienību krusteniski perforētā blistera iepakojumā ar 14 x 1 tableti kartona kastītē. Vairāku kastīšu iepakojumos ir 28 x 1 tablete (2 iepakojumi pa 14 x 1 tabletei), 56 x 1 tablete (4 iepakojumi pa 14 x 1 tabletei), 84 x 1 tablete (6 iepakojumi pa 14 x 1 tabletei) un 112 x 1 tablete (8 iepakojumi pa 14 x 1 tabletei).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ar enzalutamīdu nedrīkst rīkoties personas, izņemot pacientu vai viņa aprūpētājus. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un pelēm novērotu embriofetālo toksicitāti, enzalutamīds var kaitēt augļa attīstībai. Sievietes, kuras ir grūtnieces vai kurām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar salauztām vai bojātām enzalutamīda tabletēm bez aizsardzības, piem., cimdiem. Skatīt 5.3. apakšpunktu "Preklīniskie dati par drošumu". Apvalkotās tabletes nedrīkst košļāt, griezt vai sasmalcināt.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotās tabletes

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

EU/1/25/1990/002 - 28 x 1 tablete (dozējama vienība)

EU/1/25/1990/003 - 112 x 1 (4 x 28 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)

Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes

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

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

EU/1/25/1990/006 - 14 x 1 tablete (dozējama vienība)

EU/1/25/1990/007 - 56 x 1 (4 x 14 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/25/1990/008 - 112 x 1 (8 x 14 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes

EU/1/25/1990/009 - 28 tabletes
EU/1/25/1990/010 - 56 tabletes
EU/1/25/1990/011 - 84 tabletes
EU/1/25/1990/012 - 112 tabletes
EU/1/25/1990/013 - 14 x 1 tablete (dozējama vienība)
EU/1/25/1990/014 - 28 x 1 (2 x 14 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/25/1990/015 - 56 x 1 (4 x 14 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/25/1990/016 - 84 x 1 (6 x 14 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/25/1990/017 - 112 x 1 (8 x 14 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese. .

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MACIŅŠ BEZ BLUE BOX (KARTONA MACIŅŠ)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdziem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE [112 apvalkotas tabletes (4 maciņi, katrs satur 28 tabletes) – satur Blue Box]

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 (4 maciņi, katrs satur 28) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS (MACIŅA IEPAKOJUMS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 40 mg **tabletes**
enzalutamidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. PARTIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE (28 x 1 apvalkotas tabletes)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotas tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg enzalutamīda.

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KARTONA KASTĪTE (28 x 1 apvalkotās tabletes Multipakai - bez Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/003 – 112 x 1 (4 x 28 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzatulamide Accordpharma 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE (Multipaka, kas satur 112 x 1 apvalkotās tabletes - ar Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 x 1 (4 iepakojumi, katrs satur 28 x 1) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 40 mg tabletes
enzalutamidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**MACIŅŠ BEZ BLUE BOX (KARTONA MACIŅŠ)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Norīt veselu.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

P.
O.
T.
C.
P.
S.
SV.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst sīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE [56 apvalkotas tabletes (4 maciņi, katrs satur 14 tabletes)- ar Blue Box]

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 56 (4 maciņi, katrs satur 14) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE [112 apvalkotas tabletes (8 maciņi, katrs satur 14 tabletes)- ar Blue Box]

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 (8 maciņi, katrs satur 14) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS (MACIŅA IEPAKOJUMS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharm 80 mg **tabletes**
enzalutamidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE (14 x 1 apvalkotas tabletes)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**IEKŠĒJĀ KARTONA KASTĪTE (14 x 1 apvalkotas tabletes multipakai – bez Blue Box)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/007 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/25/1990/008 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE (Multipaka, kas satur 56 x 1 apvalkotās tabletes – ar Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 56 x 1 (4 iepakojumi, katrs satur 14 x 1) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE (Multipaka, kas satur 112 x 1 apvalkotas tabletes – ar Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 x 1 (8 iepakojumi, katrs satur 14 x 1) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 80 mg tabletes
enzalutamidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MACIŅŠ BEZ BLUE BOX (KARTONA MACIŅŠ)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

P.
O.
T.
C.
P.
S.
SV.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE [28 apvalkotas tabletes (2 maciņi, katrs satur 14 tabletes)- ar Blue Box]

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 (2 maciņi, katrs satur 14) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE [56 apvalkotas tabletes (4 maciņi, katrs satur 14 tabletes)- ar Blue Box]

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 (4 maciņi, katrs satur 14) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE [84 apvalkotas tabletes (6 maciņi, katrs satur 14 tabletes)- ar Blue Box]

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

84 (6 maciņi, katrs satur 14) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/011

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE (112 apvalkotas tabletes (8 maciņi, katrs satur 14 tabletes)- ar Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

112 (8 maciņi, katrs satur 14) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS (MACIŅA IEPAKOJUMS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharm 160 mg *tabletes*
enzalutamidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE (14 x 1 apvalkotas tabletes)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/013

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**IEKŠĒJĀ KARTONA KASTĪTE (14 x 1 apvalkotas tabletes multipakai – bez Blue Box)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 x 1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/014 – 28 x 1 (2 x 14 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/25/1990/015 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/25/1990/016 – 84 x 1 (6 x 14 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)
EU/1/25/1990/017 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) tablete (dozējama vienība) (vairāku kastīšu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE (Multipaka, kas satur 28 x 1 apvalkotas tabletes – ar Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 28 x 1 (2 iepakojumi, katrs satur 14 x 1) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkotoies ar Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/014

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE (Multipaka, kas satur 56 x 1 apvalkotas tabletes – ar Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 56 x 1 (4 iepakojumi, katrs satur 14 x 1) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/015

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE (Multipaka, kas satur 84 x 1 apvalkotas tabletes – ar Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 84 x 1 (6 iepakojumi, katrs satur 14 x 1) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/016

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE (Multipaka, kas satur 112 x 1 apvalkotas tabletes – ar Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 x 1 (8 iepakojumi, katrs satur 14 x 1) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sievietes, kurām ir vai var iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotajām tabletēm bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Visas neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1990/017

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enzalutamide Accordpharma 160 mg tabletes
enzalutamidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotās tabletes Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes *enzalutamidum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Enzalutamide Accordpharma un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Enzalutamide Accordpharma lietošanas
3. Kā lietot Enzalutamide Accordpharma
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enzalutamide Accordpharma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Enzalutamide Accordpharma un kādam nolūkam to lieto

Enzalutamide Accordpharma satur aktīvo vielu enzalutamīdu. Enzalutamide Accordpharma lieto priekšdziedzera vēža ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem:

- ja vairs nav atbildes reakcijas uz hormonu terapiju vai ķirurģisku terapiju, lai samazinātu testosterona līmeni, vai
- ja vēzis izplatījies uz citām ķermeņa daļām un ir atbildes reakcija uz hormonu terapiju vai ķirurģisko terapiju, lai samazinātu testosterona līmeni, vai
- kuriem iepriekš ir izoperēts priekšdziedzeris vai bijusi apstarošana un kuriem strauji paaugstinājās PSA līmenis, bet vēzis nav izplatījies citās ķermeņa daļās, un kuriem ir atbildes reakcija uz hormonu terapiju, lai pazeminātu testosterona līmeni.

Kā Enzalutamide Accordpharma darbojas

Enzalutamide Accordpharma ir zāles, kas darbojas bloķējot hormonu, ko sauc par androgēniem (piem., testosterona), darbību. Bloķējot androgēnus, enzalutamīds aptur priekšdziedzera vēža šūnu attīstību un dalīšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Enzalutamide Accordpharma lietošanas

Nelietojiet Enzalutamide Accordpharma šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret enzalutamīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt “Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krampji

Par krampjiem ziņoja 6 no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja enzalutamīdu, un mazāk nekā 3 no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja placebo (skatīt “Citas zāles un Enzalutamide Accordpharma” tālāk tekstā un 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”).

Ja Jūs lietojat zāles, kas var izraisīt krampjus, vai kas palielina krampju iespējamību (skatīt zemāk

“Citas zāles un Enzalutamide Accordpharma”).

Ja Jums ir krampji ārstēšanas laikā

Pēc iespējas drīzāk apmeklējiet ārstu. Ārsts var pieņemt lēmumu, ka Jums jāpārtrauc lietot enzalutamīds.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES*)

Par pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, saņemti reti ziņojumi par PRES – retu, atgriezenisku stāvokli, kas skar smadzenes. Ja Jums ir krampji, pastiprinās galvassāpes, ir apjukums, aklums vai citas redzes izmaiņas, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu (skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Jauna audzēja attīstības risks (sekundāri primāri ļaundabīgi audzēji)

Saņemti ziņojumi par jaunu (sekundāru) audzēju attīstību, tostarp urīnpūšļa un resnās zarnas audzējiem ar Enzalutamide Accordpharma ārstētiem pacientiem.

Nekavējoties griezieties pie ārsta, ja Jums rodas kuņģa un zarnu trakta asiņošanas pazīmes, asinis urīnā vai bieži jūtat neatliekamu vajadzību urinēt, lietojot Enzalutamide Accordpharma.

Ar zāļu formu saistīta apgrūtināta norīšana

Ir ziņots par pacientiem, kuriem ir apgrūtināta šo zāļu norīšana, tai skaitā ziņots par aizrīšanos. Apgrūtināta norīšana vai aizrīšanās gadījumi biežāk tika novēroti pacientiem, kuri lietoja kapsulas, kas var būt saistīts ar lielāku zāļu farmaceitiskās formas izmēru. Norijiet tabletes veselās, uzdzerot pietiekami daudz ūdens.

Pirms Enzalutamide Accordpharma lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums jebkad ir bijuši smagi ādas izsitumi vai ādas lobīšanās, čulgu veidošanās un/vai čūlas mutes dobumā pēc Enzalutamide Accordpharma vai citu zāļu lietošanas;
- ja Jūs lietojat zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos (piem., varfarīnu, acenokumarolu, klopidoģrelu);
- ja Jūs lietojat ķīmijterapijas zāles, piemēram, docetakselu;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkas no tālāk minētā:

jebkāda sirds vai asinsvadu patoloģija, tajā skaitā sirds darbības ritma traucējumi (aritmija) vai saņemāt zāles šī stāvokļa ārstēšanai. Lietojot Enzalutamide Accordpharma, sirds darbības ritma traucējumu risks var palielināties.

Ja Jums ir alerģija pret enzalutamīdu, iespējami izsitumi vai sejas, mēles, lūpu vai rīkles tūska. Ja Jums ir alerģija pret enzalutamīdu vai jebkuru citu šo zāļu sastāvdaļu, nelietojiet Enzalutamide Accordpharma.

Saistībā ar enzalutamīda terapiju ziņots par nopietniem izsitumiem uz ādas vai ādas lobīšanos, čulgu veidošanos un/vai čūlām mutes dobumā, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson syndrome, SJS*). Nekavējoties pārtrauciet enzalutamīda lietošanu un meklējiet medicīnisko palīdzību, ja pamanāt kādu no 4. punktā aprakstītajiem simptomiem saistībā ar šīm nopietnajām ādas reakcijām.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Enzalutamide Accordpharma

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums jāzina zāļu nosaukumi, kuras lietojat. Nēsājiēt līdzī zāļu sarakstu, lai varētu tās uzrādīt ārstam, kad Jums tiek parakstītas jaunas zāles. Jūs nedrīkst sākt un pārtraukt nevienu zāļu lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu, kas nozīmēja Enzalutamide Accordpharma.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Enzalutamide Accordpharma, tās var paaugstināt krampju risku:

- noteiktas zāles, ko lieto astmas vai citu elpceļu slimību ārstēšanai (piem., aminofilīns, teofilīns);
- zāles, ko lieto konkrētu psihisku traucējumu, piemēram, depresijas un šizofrēnijas, ārstēšanai (piem., klozapīns, olanzapīns, risperidons, ziprazidons, bupropions, litija sāls, hlorpromazīns, mesoridazīns, tioridazīns, amitriptilīns, dezipramīns, doksepīns, imipramīns, maprotilīns, mirtazapīns);
- noteiktas pretsāpju zāles (piem., petidīns).

Pastāstiet ārstam, ja lietojat tālāk norādītās zāles. Šīs zāles var ietekmēt Enzalutamide Accordpharma iedarbību vai Enzalutamide Accordpharma var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Tās ietver noteiktas zāles, kuras lieto, lai:

- pazeminātu holesterīna līmeni (piem., gemfibrozils, atorvastatīns, simvastatīns);
- ārstētu sāpes (piem., fentanils, tramadols);
- ārstētu vēzi (piem., kabazitaksels);
- ārstētu epilepsiju (piem., karbamazepīns, klonazepāms, fenitoīns, primidons, valproiskābe);
- ārstētu noteiktus psihiskus stāvokļus, piemēram, spēcīgu nemieru vai šizofrēniju (piem., diazepāms, midazolāms, haloperidols);
- ārstētu miega traucējumus (piem., zolpidēms);
- ārstētu sirds stāvokļus vai pazeminātu asinsspiedienu (piem., bisoprolols, digoksīns, diltiazēms, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns, propranolols, verapamils);
- ārstētu nopietnu ar iekaisumu saistītu slimību (piem., deksametazons, prednizolons);
- ārstētu HIV infekciju (piem., indinavīrs, ritonavīrs);
- ārstētu bakteriālu infekciju (piem., klaritromicīns, doksiciklīns);
- ārstētu vairogdziedzera darbības traucējumus (piem., levotiroksīns);
- ārstētu podagru (piem., kolhicīns);
- ārstētu kuņģa darbības traucējumus (piem., omeprazols);
- novērstu sirds stāvokļus vai trieku (piem., dabigatrāna eteksilāts);
- novērstu orgānu tremi (piem., takrolīms).

Enzalutamide Accordpharma var mijiedarboties ar zālēm, kas tiek lietotas, lai ārstētu sirdsdarbības ritma traucējumus (piem., hinīnu, prokaīnamīdu, amiodaronu un sotalolu), vai var palielināt sirdsdarbības ritma traucējumu risku, lietojot vienlaicīgi ar dažām zālēm [piem., metadonu (lieto sāpju atvieglošanai un kā detoksikācijas programmas ietvaros, lai ārstētu atkarību no narkotikām), moksifloksacīnu (antibiotika), antipsihotiskiem līdzekļiem (lieto nopietnu garīgo slimību ārstēšanai)].

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no iepriekš norādītajām zālēm. Iespējams, ka būs jāmaina Enzalutamide Accordpharma vai citu lietoto zāļu deva.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- **Enzalutamide Accordpharma nav paredzēts lietošanai sievietēm.** Šīs zāles var nodarīt kaitējumu vēl nedzimušajam bērnam vai, iespējams, izraisīt grūtniecības pārtraukšanos, ja tās lieto sievietes, kurām ir grūtniecība. Šīs zāles nedrīkst lietot grūtnieces, sievietes, kurām var būt grūtniecība vai kuras baro bērnu ar krūti.
- Šīs zāles, iespējams, var ietekmēt vīriešu fertilitāti.
- Ja Jums ir dzimumattiecības ar sievieti, kurai var būt grūtniecība, šo zāļu lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas lietojiet prezervatīvu un citu efektīvu kontracepcijas metodi. Ja Jums ir dzimumattiecības ar sievieti, kurai ir grūtniecība, lietojiet prezervatīvu, lai pasargātu vēl nedzimušo bērnu.
- Sievietes-aprūpētājas - par rīkošanos un lietošanu skatīt 3. punktu "Kā lietot Enzalutamide

Accordpharma”.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Enzalutamide Accordpharma var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri lietoja Enzalutamide Accordpharma. Ja Jums ir paaugstināts krampju attīstības risks, konsultējieties ar ārstu.

Enzalutamide Accordpharma satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (mazāk nekā 23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Enzalutamide Accordpharma

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Parastā deva ir 160 mg (četras 40 mg apvalkotās tabletes vai divas 80 mg apvalkotās tabletes, vai viena 160 mg apvalkotā tablete), ko lieto vienu reizi dienā vienā un tajā pašā laikā.

Enzalutamide Accordpharma lietošana

- Norijiet tabletes veselas, uzdzerot pietiekami daudz ūdens.
- Pirms tablešu norīšanas negrieziet, nesasmalciniet vai nekošļājiet tās.
- Enzalutamide Accordpharma var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Ar Enzalutamide Accordpharma nedrīkst rīkoties citas personas, izņemot pacientu vai viņa aprūpētājus. Grūtnieces vai sievietes, kurām varētu iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar salauztām vai bojātām Enzalutamide Accordpharma tabletēm bez aizsardzības līdzekļiem, piemēram, cimdiem.

Enzalutamide Accordpharma lietošanas laikā ārsts var izrakstīt arī citas zāles.

Ja esat lietojis Enzalutamide Accordpharma vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu, nekā noteikts, pārtrauciet Enzalutamide Accordpharma lietošanu un konsultējieties ar ārstu. Jums var paaugstināties krampju vai citu blakusparādību risks.

Ja esat aizmirsis lietot Enzalutamide Accordpharma

- Ja esat aizmirsis lietot Enzalutamide Accordpharma ierastajā laikā, lietojiet parasto devu, tiklīdz atceraties.
- Ja esat aizmirsis lietot Enzalutamide Accordpharma devu visas dienas laikā, lietojiet parasto devu nākamajā dienā.
- Ja esat aizmirsis lietot Enzalutamide Accordpharma ilgāk par vienu dienu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- **Nelietojiet dubultu devu**, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Enzalutamide Accordpharma

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja to nav norādījis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Krampji

Par krampjiem ziņoja 6 no katriem 1 000 cilvēkiem, kuri lietoja Enzalutamide Accordpharma, un mazāk nekā 3 no katriem 1 000 cilvēkiem, kuri lietoja placebo.

Krampji visdrīzāk var rasties, ja esat lietojis devu, kas lielāka par šo zāļu ieteikto devu, ja lietojat citas noteiktas zāles vai ja Jums ir augstāks krampju attīstības risks, nekā parasti.

Ja Jums ir krampji, pēc iespējas drīzāk apmeklējiet ārstu. Ārsts var pieņemt lēmumu, ka Jums jāpārtrauc lietot Enzalutamide Accordpharma.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES)

Saņemti reti (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 1 000) ziņojumi par atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu –rets, atgriezenisks stāvoklis, kas skar smadzenes, pacientiem, kuri ārstēti ar Enzalutamide Accordpharma. Ja Jums ir krampji, pastiprinās galvassāpes, ir apjukums, aklums vai citas redzes izmaiņas, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Citas iespējamās blakusparādības ir šādas:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Nogurums, kritieni, kaulu lūzumi, karstuma viļņi, augsts asinsspiediens.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes, trauksmes sajūta, sausa āda, nieze, atmiņas traucējumi, sirds artēriju aizsprostojums (išēmiskā sirds slimība), krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem (ginekomastija), krūtsgala sāpes, krūšu jutīgums, nemierīgo kāju sindroma (nekontrolējama vēlēšanās kustināt ķermeņa daļu, parasti kāju) simptomi, samazinātas koncentrēšanās spējas, aizmāršība, izmainīta garšas sajūta, apgrūtināta skaidra domāšana.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Halucinācijas, zems balto asins šūnu skaits, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asins analīzēs (aknu problēmu pazīme).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Muskuļu sāpes, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, muguras sāpes, izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG) (QT intervāla pagarināšanās), apgrūtināta šo zāļu norīšana, tai skaitā aizrīšanās, kuņģa darbības traucējumi, tajā skaitā slikta dūša, ādas reakcija, kas izraisa uz ādas sarkanus plankumus vai pūslīšus, kuri var izskatīties kā mērķis vai “bulļa acs” ar tumši sarkanu centru, ko apņem blāvi sarkani gredzeni (daudzformu eritēma), vai cita nopietna ādas reakcija ar sarkaniem, nepaceltiem, mērķim līdzīgiem vai apaļiem plankumiem uz rumpja, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanās, čūlas mutes dobumā, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīm, pirms kuriem var būt drudzis vai gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms), izsitumi, vemšana, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles tūska, trombocītu skaita samazināšanās (kas paaugstina asiņošanas un zilumu veidošanās risku), caureja, samazināta ēstgriba.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Enzalutamide Accordpharma

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Enzalutamide Accordpharma satur

Aktīvā viela ir enzalutamīds.

Katra Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotā tablete satur 40 mg enzalutamīda.

Katra Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda.

Katra Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotā tablete satur 160 mg enzalutamīda.

Citas apvalkotās tabletes sastāvdaļas:

- tabletes kodols: hipromelozes acetāta sukcināts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs, koloidālais bezūdens silīcijs dioksīds, magnija stearāts;
- tabletes apvalks: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols (E1521), talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Enzalutamide Accordpharma ārējais izskats un iepakojums

Enzalutamide Accordpharma 40 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, aptuveni 10 mm lielas, apaļas formas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu "L 1" vienā pusē un gludas otrā pusē.

- Katrā kartona kastītē ir 112 tabletes 4 maciņos ar blisteriem, kur katrā ir 28 tabletes.
- Katrā kartona kastītē ir 28 x 1 tablete krusteniski perforētā blistera iepakojumā. Vairāku kastīšu iepakojumos ar krusteniski perforētiem blisteriem ir 112 x 1 tablete (4 iepakojumi, katrs satur 28 x 1 tableti).

Enzalutamide Accordpharma 80 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, aptuveni 17 x 9 mm lielas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu "L 2" vienā pusē un gludas otrā pusē.

- Katrā kartona kastītē ir 56 tabletes un 112 tabletes attiecīgi 4 un 8 maciņos, kur katrā ir 14 tabletes.
- Katrā kartona kastītē ir 14 x 1 tablete krusteniski perforētā blistera iepakojumā. Vairāku kastīšu iepakojumos ar krusteniski perforētiem blisteriem ir 56 x 1 tablete (4 iepakojumi, katrs satur 14 x 1 tableti) un 112 x 1 tablete (8 iepakojumi, katrs satur 14 x 1 tableti).

Enzalutamide Accordpharma 160 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, aptuveni 21 x 11 mm lielas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu "L 3" vienā pusē un gludas otrā pusē.

- Katrā kartona kastītē ir 28 tabletes, 56 tabletes, 84 tabletes un 112 tabletes attiecīgi 2, 4, 6 un 8 maciņos, kur katrā ir 14 tabletes.
- Katrā kartona kastītē ir 14 x 1 tablete krusteniski perforētā blistera iepakojumā. Vairāku kastīšu iepakojumos ar krusteniski perforētiem blisteriem ir 28 x 1 tablete (2 iepakojumi, katrs satur 14 x 1 tableti), 56 x 1 tablete (4 iepakojumi, katrs satur 14 x 1 tableti), 84 x 1 tablete (6 iepakojumi, katrs satur 14 x 1 tableti) un 112 x 1 tablete (8 iepakojumi, katrs satur 14 x 1 tableti).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª Planta

08039 Barcelona

Spānija

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Lutomińska 50,

95-200, Pabianice, Polija

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.