

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita
Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' enzalutamide.

Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' enzalutamide.

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pilloli).

Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksija b'rita sofor, tondi u b'daqs ta' madwar 10 mm, imnaqqxa b'"L 1" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksija b'rita sofor, f'forma ovali u b'daqs ta' madwar 17 X 9 mm, imnaqqxa b'"L 2" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksija b'rita sofor, f'forma ovali u b'daqs ta' madwar 21 X 11 mm, imnaqqxa b'"L 3" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Enzalutamide Accordpharma hu indikat:

- bħala monoterapija jew flimkien ma' terapija tal-privazzjoni tal-androġen għat-trattament ta' rġiel adulti b'kanċer mhux metastatiku tal-prostata sensittiv għall-ormoni (nmHSPC, *non-metastatic hormone sensitive prostate cancer*) b'rikorrenza bijokimika (BCR, *biochemical recurrent*) ta' riskju għoli li mhumiex adattati għal radjoterapija ta' salvataġġ (ara sezzjoni 5.1).
- flimkien ma' terapija tal-privazzjoni tal-androġen għat-trattament ta' rġiel adulti b'kanċer metastatiku tal-prostata sensittiv għall-ormoni (mHSPC, *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) (ara sezzjoni 5.1).
- għat-trattament ta' rġiel adulti b'kanċer mhux metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (CRPC) ta' riskju għoli (ara sezzjoni 5.1).
- għat-trattament tal-kanċer metastatiku CRPC f'irġiel adulti li huma asintomatiċi jew xi ffit sintomatiċi wara l-falliment tat-terapija tal-privazzjoni ta' androġeni li fihom il-kimoterapija għadha mhijiex klinikament indikata (ara sezzjoni 5.1).

- għat-trattament tal-kanċer metastatiku CRPC f'irġiel adulti li l-marda tagħhom tkun żviluppat waqt jew wara terapija b'docetaxel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'enzalutamide għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobba speċjalisti b'esperjenza fit-trattament medika ta' kanċer tal-prostata.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 160 mg ta' enzalutamide (erba' pilloli miksija b'rita ta' 40 mg jew żewġ pilloli miksija b'rita ta' 80 mg jew pillola waħda miksija b'rita ta' 160 mg) b'hala doża waħda orali kuljum.

Kastrazzjoni medika b'analogu ta' ormon li jerhi ormon luteinising (LHRH) għandha titkompla matul it-trattament ta' pazjenti b'CRPC jew b'mHSPC li ma jkunux ikkstrati b'mod kirurgiku.

Pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli jistgħu jiġu ttrattati b'enzalutamide b'analogu ta' LHRH jew mingħajru. Għal pazjenti li jirċievu enzalutamide b'analogu ta' LHRH jew mingħajru, it-trattament jista' jiġi sospiż jekk il-PSA ma jistax jitkejjel (< 0.2 ng/mL) wara 36 ġimgħa ta' terapija. It-trattament għandu jinbeda mill-ġdid meta l-PSA jiżdied għal ≥ 2.0 ng/mL għal pazjenti li kellhom tnehhija radikali tal-prostata preċedenti jew ≥ 5.0 ng/mL għal pazjenti li rċievu terapija primarja bir-radjazzjoni preċedenti. Jekk il-PSA jista' jitkejjel (≥ 0.2 ng/mL), wara 36 ġimgħa ta' terapija, it-trattament għandu jitkompla (ara sezzjoni 5.1).

Jekk pazjent jonqos milli jiehu enzalutamide fil-hin li suppost, id-doża preskritta għandha tittiehed kemm jista' jkun viċin il-hin li suppost ittiedet. Jekk pazjent jonqos milli jiehu d-doża għal ġurnata shiħa, it-trattament għandha titkompla fil-jum ta' wara bid-doża li tittiehed is-soltu kuljum.

Jekk pazjent jesperjenza tossiċità ta' Grad ≥ 3 jew reazzjoni avversa intollerabbli, id-doża għandha titwaqqaf għal ġimgħa jew sakemm is-sintomi jitjiebu għal Grad ≤ 2 , imbagħad titkompla bl-istess doża jew b'doża mnaqqs (120 mg jew 80 mg) jekk meħtieġ.

L-użu flimkien ma' inibituri qawwi ta' CYP2C8

L-użu flimkien ta' inibituri qawwi ta' CYP2C8 għandu jiġi evitat jekk possibbli. Jekk ikun irid jiġi koamministrat inibitur qawwi ta' CYP2C8 lill-pazjenti, id-doża ta' enzalutamide għandha titnaqqas għal 80 mg darba kuljum. Jekk il-koamministrazzjoni tal-inibitur qawwi ta' CYP2C8 titwaqqaf, id-doża ta' enzalutamide għandha tiġi rranġata lura lejn dik użata qabel ma beda jintuża l-inibitur qawwi ta' CYP2C8 (ara sezzjoni 4.5).

Anzjani

Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għal pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew sever (Child-Pugh Klassi A, B jew C rispettivament). Madankollu, għet osservata żieda fil-half-life ta' enzalutamide f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Hija rakkomandata kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Enzalutamide fil-popolazzjoni pedjatrika m'għandux użu rilevanti fl-indikazzjoni għat-trattament tal-kanċer CRPC, mHSPC, jew nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli f'irġiel adulti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Enzalutamide Accordpharma huwa għal użu orali. Il-pilloli miksija b'rita m'għandhomx jinqasmu, jitfarrku jew jintmagħdu, iżda għandhom jinbelgħu shaħ ma' ammont suffiċjenti ta' ilma, u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Nisa tqal jew li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjonijiet 4.6 u 6.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Riskju ta' aċċessjoni

L-użu ta' enzalutamide għe assoċjat ma' aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8). Id-deċiżjoni li titkompla t-trattament f'pazjenti li jiżviluppaw aċċessjonijiet għandha tittieħed każ każ.

Sindromu tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri

Kien hemm rapporti rari ta' Sindromu tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri

(PRES) f'pazjenti li qed jirċievu enzalutamide (ara sezzjoni 4.8). PRES huwa diżordni newroloġiku rari u reversibbli, li jista' jippreżenta sintomi li jiżviluppaw fi żmien qasir inkluż aċċessjoni, uġiġħ ta' ras, konfużjoni, nuqqas ta' vista, u disturbu newroloġiċi u viżwali oħra, b'ipertensjoni assoċjata jew mingħajrha. Dijanjosi ta' PRES tehtieg konferma mill-immaġni tal-moħħ, preferibbilment immaġni b'reżonanza manjetika (MRI). It-twaqqif ta' enzalutamide f'pazjenti li jiżviluppaw PRES huwa rakkomandat.

Tumuri Malinni Primarji Oħrajn

Fl-istudji kliniċi ġew irrappurtati każijiet ta' tumuri malinni primarji oħrajn f'pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide. Fi studji kliniċi ta' fażi 3, l-avvenimenti avversi irrappurtati bl-aktar mod frekwenti f'pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide, u oġġla mill-plaċebo, kienu kanċer fil-bużżeġa tal-awrina (0.3%), adenokarċinoma tal-kolon (0.2%), karċinoma taċ-ċelluli transitorji (0.2%) u melanoma malinna (0.2%).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu minnufih l-attenzjoni tat-tabib tagħhom jekk jinnotaw l-iżvilupp ta' sinjali ta' ħruġ ta' demm gastrointestinali, ematurja makroskopika, jew sintomi oħra bħal disurja, jew urġenza biex wieħed jagħmel l-awrina waqt it-trattament b'enzalutamide.

L-użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Enzalutamide huwa induttur potenti tal-enzimi u jista' jwassal biex tintilef l-effikaċja ta' diversi prodotti mediċinali li jintużaw komunement (ara l-eżempji fis-sezzjoni 4.5). Għaldaqstant għandha ssir reviżjoni tal-prodotti mediċinali użati flimkien meta tinbeda t-trattament b'enzalutamide. L-użu ta' enzalutamide flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati sensittivi ta' ħafna enzimi jew trasportaturi metabolizzanti (ara sezzjoni 4.5) għandu b'mod ġenerali jiġi evitat jekk l-effett terapewtiku tagħhom huwa importanti ħafna għall-pazjent, u jekk l-aġġustamenti tad-doża ma jkunux jistgħu jsiru faċilment abbażi tal-monitoraġġ tal-effikaċja jew il-konċentrazzjonijiet tal-plażma.

Għandha tiġi evitata l-koamministrazzjoni ma' warfarina u antikoagulanti bħal coumarin. Jekk enzalutamide jiġi koamministrat ma' antikoagulant metabolizzat minn CYP2C9 (bħal pereżempju warfarina jew acenocoumarol), għandu jitwettaq monitoraġġ addizzjonali tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-kliewi

Hija meħtieġa kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever ladarba enzalutamide ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Indeboliment tal-fwied sever

Giet osservata żieda fil-*half-life* ta' enzalutamide f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever, possibbilment relatati ma' żieda fid-distribuzzjoni tat-tessuti. Ir-rilevanza klinika ta' din l-osservazzjoni tibqa' mhux magħrufa. Żmien imtawwal biex tilhaq konċentrazzjonijiet fi stat stabbli huwa madankollu antiċipat u l-hin għal effett farmakoloġiku massimu, kif ukoll il-hin għall-bidu u għat-tnaqqis tal-induzzjoni tal-enzimi (ara sezzjoni 4.5) jista' jiżdied.

Mard kardjovaskulari riċenti

L-istudji ta' fażi 3 eskudew pazjenti b'infart mijokardijaku riċenti (fl-aħħar 6 xhur) jew anġina mhux stabbli riċenti (fl-aħħar 3 xhur), insuffiċjenza tal-qalb meqjusa mill-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA) bħala Klassi III jew IV ħlief jekk it-Tfigħ 'il Barra mill-Ventrikolu tax-Xellug (LVEF) $\geq 45\%$, bradikardija jew pressjoni għolja mhux kontrollata. Dan għandu jiġi kkunsidrat jekk enzalutamide jingħata b'riċetta lil dawn il-pazjenti.

Terapija bi privazzjoni tal-androġen tista' ttawwal l-intervall tal-QT

F'pazjenti bi storja ta' jew fatturi ta' riskju għal titwil tal-QT u f'pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali konkomitanti li jistgħu jtawlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5) it-tobba għandhom jevalwaw il-proporzjon ta' riskju-benefiċċju, inkluż il-potenzjal għal Torsade de pointes qabel ma jinbeda enzalutamide.

L-użu mal-kimoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu ta' enzalutamide flimkien mal-kimoterapija ċitotossika ma ġewx determinati. Il-koamministrazzjoni ta' enzalutamide m'għandha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel mogħti ġol-vini (ara sezzjoni 4.5); madankollu, żieda fl-okkorrenza ta' newtopenija indotta minn docetaxel ma tistax tiġi eskluża.

Reazzjonijiet severi tal-ġilda

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*), inkluż is-sindromu ta' Stevens-Johnson, li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, ġew irrappurtati bit-trattament b'enzalutamide.

Meta jingħataw ir-riċetta, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi u mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda.

Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu din ir-reazzjoni, enzalutamide għandu jiġi rtirat immedjatament u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv xieraq.

Reazzjonijiet ipersensittivi

Reazzjonijiet ipersensittivi kkawżati minn sintomi inklużi, imma mhux limitati għal, raxx, jew edema tal-wiċċ, tal-ilsien, tax-xoffa jew farinġjali, ġew osservati ma' enzalutamide (ara sezzjoni 4.8).

Enzalutamide bħala monoterapija f'pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli

Ir-riżultati tal-istudju EMBARK jissuġġerixxu li enzalutamide bħala monoterapija u flimkien ma' terapija tal-privazzjoni tal-androġen mhumieq għażliet ta' trattament ekwivalenti f'pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Enzalutamide flimkien ma' terapija tal-privazzjoni tal-androġen huwa meqjus bħala l-għażla ta' trattament preferuta ħlief għal każijiet fejn iż-żieda ta' terapija tal-privazzjoni tal-androġen tista' tirriżulta f'tossicità mhux aċċettabbli jew riskju.

Disfaġja relatata mal-formulazzjoni tal-prodott

Kien hemm rapporti ta' pazjenti li esperjenzaw diffikultà biex jibilgħu enzalutamide, inkluż rapporti ta' fgar. Id-diffikultà biex tibra' u l-avvenimenti ta' fgar kienu fil-biċċa l-kbira rrapportati bil-formulazzjoni tal-kapsula, li jista' jkun relatat ma' daqs ikbar tal-prodott. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jibilgħu l-pilloli shaħ b'ammont suffiċjenti ta' ilma.

Eċċipjenti

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (anqas minn 23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Il-potenzjal li prodotti mediċinali oħra jaffettwaw l-esponimenti għal enzalutamide

Inibituri ta' CYP2C8

CYP2C8 għandu rwol importanti fl-eliminazzjoni ta' enzalutamide u fil-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu. Wara l-amministrazzjoni orali tal-inibitur qawwi ta' CYP2C8 gemfibrozil (600 mg darbtejn kuljum) lil individwi rġiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide żdiedet bi 326% filwaqt li $s-C_{max}$ ta' enzalutamide naqas bi 18%. Għall-ammont totali ta' enzalutamide mhux magħqud flimkien mal-metabolit attiv mhux magħqud, l-AUC żdiedet b'77% filwaqt li $s-C_{max}$ naqas b'19%. Inibituri qawwija (eż. gemfibrozil) ta' CYP2C8 għandhom jiġu evitati jew użati b'kawtela matul it-trattament b'enzalutamide. Jekk il-pazjenti jkollhom jiġu koamministrati inibitur qawwi ta' CYP2C8, id-doża ta' enzalutamide għandha titnaqqas għal 80 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri ta' CYP3A4

CYP3A4 għandu rwol żgħir fil-metaboliżmu ta' enzalutamide. Wara l-amministrazzjoni orali tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 - itraconazole (200 mg darba kuljum) - lil individwi rġiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide żdiedet b'41% filwaqt li $s-C_{max}$ ma nbidilx. Għall-ammont totali ta' enzalutamide mhux magħqud flimkien mal-metabolit attiv mhux magħqud, l-AUC żdiedet b'27% filwaqt li $s-C_{max}$ għal darba oħra ma nbidilx. Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża meta enzalutamide jiġi koamministrat ma' inibituri ta' CYP3A4.

Indutturi ta' CYP2C8 u CYP3A4

Wara li l-induttur moderat CYP2C8 u l-induttur qawwi CYP3A4 ta' rifampin (600mg darba kuljum) ġew mogħtija mill-ħalq lil individwi rġiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide flimkien mal-metabolit attiv naqas b'37% filwaqt li C_{max} baqa' ma nbidilx. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ meta enzalutamide jingħata flimkien ma' indutturi ta' CYP2C8 jew CYP3A4.

Il-potenzjal ta' enzalutamide li jaffettwa l-esponimenti għal prodotti mediċinali oħra

Induzzjoni ta' enzimi

Enzalutamide huwa induttur potenti tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' ħafna enzimi u trasportaturi; għalhekk, interazzjoni ma' ħafna prodotti mediċinali komuni li huma substrati tal-enzimi jew trasportaturi hija mistennija. It-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma jista' jkun sostanzjali, u jista' jwassal għal telf jew tnaqqis tal-effett kliniku. Hemm ukoll ir-riskju ta' żieda fil-formazzjoni ta' metaboliti attivi. L-enzimi li jistgħu jiġu indotti jinkludu CYP3A fil-fwied u l-imsaren, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, u uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGTs - enzimi ta' konjugazzjoni ma' glucuronide). Xi trasportaturi jistgħu wkoll jiġu indotti, eż. il-proteina ta' rezistenza għal mediċini multipli 2 (MRP2) u l-polyptide li tittrasporta anjoni organiċi 1B1 (OATP1B1).

Studji *in vivo* wrew li enzalutamide huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u induttur moderat ta' CYP2C9 u CYP2C19. Il-koamministrazzjoni ta' enzalutamide (160 mg darba kuljum) b'doži orali individwali ta' substrati CYP sensitivi f'pazjenti b'kanċer tal-prostata wasslet għal tnaqqis ta' 86% fl-AUC ta' midazolam (substrat ta' CYP3A4), tnaqqis ta' 56% fl-AUC tal-warfarina-S (substrat ta' CYP2C9), u tnaqqis ta' 70% fl-AUC ta' omeprazole (substrat ta' CYP2C19). Jista' jkun li ġie indott ukoll UGT1A1. Fi studju kliniku f'pazjenti b'CRPC metastatiku, enzalutamide (160 mg darba kuljum) ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel mogħti għol-vini (75 mg/m² permezz ta' infużjoni kull 3 ġimgħat). L-AUC ta' docetaxel naqset bi 12% [proporzjon medju ġeometriku (GMR) = 0.882 (CI ta' 90%: 0.767, 1.02)] waqt li $s-C_{max}$ naqas b'4% [GMR = 0.963 (CI ta' 90%: 0.834, 1.11)].

Huma mistennija interazzjonijiet ma' ċerti prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz tal-metabolizmu jew it-trasport attiv. Jekk l-effett terapewtiku tagħhom huwa importanti ħafna għall-pazjent, u l-aġġustamenti tad-doża ma jsirux faċilment abbażi tal-monitoraġġ tal-effikaċja jew il-konċentrazzjonijiet tal-plażma, dawn il-prodotti mediċinali għandhom jiġu evitati jew użati b'kawtela. Huwa suspettat li r-riskju ta' ħsara fil-fwied wara amministrazzjoni ta' paracetamol ikun oghla f'pazjenti li fl-istess hin ikunu qegħdin jiġu ktrattamenti b'indutturi tal-enzimi.

Gruppi ta' prodotti mediċinali li jistgħu jiġu affettwati jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:

- Analgeziċi (eż. fentanyl, tramadol)
- Antibijotiċi (eż. clarithromycin, doxycycline)
- Aġenti kontra l-kanċer (eż. cabazitaxel)
- Antiepilettiċi (eż. carbamazepine, clonazepam, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Antipsikotiċi (eż. haloperidol)
- Antitrombotiċi (eż. acenocoumarol, warfarina, clopidogrel)
- Imblokkaturi beta (eż. bisoprolol, propranolol)
- Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (eż. diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil)
- Glikosidi kardijaċi (eż. digoxin)
- Kortikosteroidi (eż. dexamethasone, prednisolone)
- Antivirali għall-HIV (eż. indinavir, ritonavir)
- Ipnotiċi (eż. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosoppressant (eż. tacrolimus)
- Inibitur tal-pompa tal-protoni (eż. omeprazole)
- Statins immetabolizzati minn CYP3A4 (eż. atorvastatine, simvastatin)
- Aġenti tat-tirojde (eż. levothyroxine)

Il-potenzjal ta' induzzjoni sħiħa ta' enzalutamide jista' ma jintlaħaqx qabel bejn wieħed u ieħor xahar mill-bidu tat-trattament, meta jintlaħqu konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' enzalutamide, għalkemm xi effetti tal-induzzjoni jistgħu jimmanifestaw ruħhom qabel. Pazjenti li jkun qegħdin jidher prodott mediċinali li huma substrati ta' CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1 għandhom jiġu evalwati għal possibbiltà ta' telf ta' effetti farmakoloġiċi (jew żieda tal-effetti f'każijiet fejn jiġu ffurmata metaboliti attivi) matul l-ewwel xahar tat-trattament b'enzalutamide u l-aġġustament tad-doża għandu jiġi kkunsidrat b'ħafna xieraq. Jekk jiġi kkunsidrat l-*half-life* twil ta' enzalutamide (5.8 ijiem, ara sezzjoni 5.2), l-effetti fuq l-enzimi jistgħu jipersistu għal xahar jew iktar wara li jitwaqqaf enzalutamide. Tnaqqis gradwali tad-doża tal-prodott mediċinali li jkun qegħdin jidher fl-istess hin jista' jkun meħtieġ meta titwaqqaf it-trattament b'enzalutamide.

Substrati ta' CYP1A2 u CYP2C8

Enzalutamide (160 mg darba kuljum) ma kkawżax bidla klinikament rilevanti fl-AUC jew fis- C_{max} tal-kaffeina (substrat ta' CYP1A2) jew pioglitazone (substrat ta' CYP2C8). L-AUC ta' pioglitazone żdied b'20% filwaqt li s- C_{max} naqqas bi 18%. L-AUC u s- C_{max} tal-kaffeina naqqas b'11% u 4%, rispettivament. Mhuwa indikat ebda aġġustament tad-doża meta substrat ta' CYP1A2 jew CYP2C8 jiġi koamministrat ma' enzalutamide.

Substrati ta' P-gp

Data in vitro tindika li enzalutamide jista' jkun inibitur tat-trasportatur tal-effluss P-gp. Kien osservat effett inibitorju ħafif ta' enzalutamide fuq P-gp fi stat fiss fi studju f'pazjenti b'kanċer tal-prostata li rċievew doża orali waħda ta' digoxin b'ħafna substrat ta' P-gp sonda qabel u fl-istess hin ma' enzalutamide (għoti fl-istess hin segwit b'mill-inqas 55 jum ta' dożaġġ ta' darba kuljum ta' 160 mg enzalutamide). Il-livelli ta' digoxin fil-plażma tkejlju bl-użu ta' assaġġ validat ta' kromatografija likwida-spettrometrija tal-massa f'tandem. L-AUC u s- C_{max} ta' digoxin żdiedu b'33% u 17%, rispettivament. Prodotti mediċinali b' medda terapewtika dejqa li huma substrati għal P-gp (eż. colchicine, dabigatran etexilate, digoxin) għandhom jintużaw b'kawtela meta jiġu amministrati flimkien ma' enzalutamide u jista' jkun hemm bżonn aġġustament tad-doża biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Interferenza fit-Test fil-Laboratorju

Ġew identifikati riżultati b'livell ta' digoxin fil-plażma għoli b'mod falz bl-immunoassagg tal-mikropartikuli kimiluminixxenti (CMIA, *chemiluminescent microparticle immunoassay*) f'pazjenti ttrattati b'enzalutamide, indipendentement minn jekk kinux ittrattati b'digoxin. Għalhekk, ir-riżultati tal-livelli t' digoxin fil-plażma miksuba minn CMIA għandhom jiġu interpretati b'kawtela u kkonfermati minn tip ieħor ta' assagg qabel ma tittiehed kwalunkwe azzjoni b'dożi ta' digoxin.

Substrati ta' BCRP

Fi stat fiss, enzalutamide ma kkawżax bidla klinikament sinifikanti fl-esponiment għal rosuvastatin bħala substrat tal-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*) sonda f'pazjenti b'kanċer tal-prostata li rċievew doża orali waħda ta' rosuvastatin qabel u fl-istess ħin ma' enzalutamide (għoti fl-istess ħin segwit b'mill-inqas 55 jum ta' dożagg ta' darba kuljum ta' 160 mg enzalutamide). L-AUC ta' rosuvastatin żdiedet b'14% filwaqt li $s-C_{max}$ naqas b'6%. Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta substrat ta' BCRP jingħata flimkien ma' enzalutamide.

Substrati ta' MRP2, OAT3 u OCT1

Abbażi tad-*data in vitro*, l-inibizzjoni ta' MRP2 (fl-intestin), kif ukoll tat-trasportatur-3 tal-anijoni organiku (OAT3) u ta' trasportatur katjoniku organiku 1 (OCT1) (sistematikament), ma tistax tiġi eskluża. Teoretikament, l-induzzjoni ta' dawn it-trasportaturi hija possibbli wkoll, u attwalment l-effett nett mhuwiex magħruf.

Prodotti mediċinali li jtawlu l-intervall tal-QT

Peress li trattament bi privazzjoni tal-androġen tista' ttawwal l-intervall tal-QT, l-użu konkometanti ta' enzalutamide ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QT jew prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal Torsade de pointes bħal klassi IA (eż. quinidine, disopyramide) jew klassi III (eż. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) prodotti mediċinali antiarritmiċi, methadone, moxifloxacin, antipsikotiċi, eċċ., għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

L-effett tal-ikel fuq l-esponimenti għal enzalutamide

L-ikel m'għandu ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-livell tal-esponiment għal enzalutamide. Fil-provi kliniċi, enzalutamide ġie amministrat mingħajr ma ngħata każ tal-ikel.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

M'hemm ebda *data* umana dwar l-użu ta' enzalutamide fit-tqala u dan il-prodott mediċinali mhux qiegħed għal użu f'nisa li jistgħu joħorġu tqal. Din il-mediċina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija li għadha ma twelddix jew telf potenzjali tat-tqala jekk tittiehed minn nisa li huma tqal (ara sezzjonijiet 4.3, 5.3, u 6.6).

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Mhuwiex magħruf jekk enzalutamide jew il-metaboliti tiegħu jinstabux fis-semen. Għandu jintuża kondom waqt itl-trattament u għal 3 xhur wara li tispicċa t-trattament b'enzalutamide jekk il-pazjent ikollu attività sesswali ma' mara tqila. Jekk il-pazjent jagħmel attività sesswali ma' mara li tista' toħroġ tqila, għandu jintuża kondom u metodu ieħor ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal 3 xhur wara li tispicċa t-trattament. Studji fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

Enzalutamide mhux qiegħed għal użu fin-nisa. Enzalutamide huwa kontraindikata f'nisa li huma tqal jew li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjonijiet 4.3, 5.3, u 6.6).

Treddigh

Enzalutamide mhux qiegħed għal użu fin-nisa. Mhuwiex magħruf jekk enzalutamide huwiex preżenti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-ħalib tal-firien (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

Studji fuq l-annimali wrew li enzalutamide affettwa s-sistema riproduttiva f'firien u klieb irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Enzalutamide jista' jkollu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni peress li ġew irrappurtati episodji psikjatriċi u newroloġiċi inkluż aċċessjoni (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati dwar ir-riskju potenzjali li jesperjenzaw episodju psikjatriku jew newroloġiku waqt li jsuqu jew iħaddmu magni. Ma twettqu ebda studji biex jiġu evalwati l-effetti ta' enzalutamide fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni huma astenja/għeja kbira, fwawar jaħarqu, pressjoni għolja, ksur, u waqgħat. Reazzjonijiet avversi importanti ohra jinkludu mard tal-qalb iskemiku u aċċessjoni.

Aċċessjonijiet seħħew f'0.6% tal-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide, 0.1% tal-pazjenti ktrattamentti bil-placebo u 0.3% tal-pazjenti ktrattamentti b'bicalutamide.

Każijiet rari tas-sindromu tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'enzalutamide (ara sezzjoni 4.4).

Is-sindromu ta' Stevens-Johnson ġie rrappurtat bit-trattament b'enzalutamide (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma mnizzlin hawn taht skont il-kategorija tal-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bir-reazzjonijiet l-aktar serji ppreżentati l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi identifikati fil-provi kliniċi kkontrollati u wara t-tqeghid fis-suq

Klassifika tas-sistema tal-organi MedDRA	Reazzjoni avversa u frekwenza
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Mhux komuni: lewkopenija, newtrogenija Mhux magħruf*: tromboċitopenija
Disturbi fis-sistema immunitarja	Mhux magħruf*: edema tal-wiċċ, edema tal-ilsien, edema tax-xoffa u edema faringeali
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Mhux magħruf*: nuqqas ta' aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni: ansjetà Mhux komuni: alluċinazzjonijiet viżivi.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni: uġiġħ ta' ras, indeboliment tal-memorja, amnesija, disturb fl-attenzjoni, dysgeusia, sindrome tas-saqajn bla kwiet, disturb konjittiv Mhux komuni: aċċessjoni Mhux magħruf*: sindromu tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri.
Disturbi fil-qalb	Komuni: mard tal-qalb iskemiku [†] Mhux magħruf*: titwil tal-QT (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna: fwawar, pressjoni għolja
Disturbi gastro-intestinali	Mhux magħruf*: disfaġġja [∞] , dardir, rimettar, dijareja.
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni: żieda fl-enzimi tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni: ġilda xotta, ħakk Mhux magħruf*: eritema multiformi, is-sindromu ta' Stevens-Johnson, raxx
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna: ksur [‡] Mhux magħruf*: majalgja, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar.
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni: ġinekomastija, uġiġħ fil-beżżula [#] , sensittività fis-sider [#]
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna: astenja, għeja
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni ħafna: waqgħa

* Rapporti spontani minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

‡ Kif evalwat minn SMQs dojq ta' 'Konvulżjonijiet' inklużi konvulżjoni, konvulżjoni grand mal, aċċessjonijiet parzjali kumplessi, aċċessjonijiet parzjali, u status ta' epilepticus. Dawn jinkludu każijiet rari ta' aċċessjoni b'komplikazzjonijiet li jwasslu għall-mewt.

† Kif evalwat minn SMQs dojq ta' 'Infart Mijokardijaku' u 'Mard tal-Qalb Iskemiku Ichor' inklużi t-termini ppreferuti li ġejjin osservati f'tal-inqas żewġ pazjenti fi studji ta' fażi 3 kkontrollati bi placebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali: angina pectoris, mard tal-arterja koronarja, infarti mijokardijaki, infart mijokardijaku akut, sindrome koronarju akut, angina li mhix stabbli, iskemija mijokardijaka, u arterjosklerożi tal-arterja koronarja.

‡ Jinkludi t-termini ppreferuti kollha għall-kelma 'ksur' fl-għadam.

Reazzjonijiet avversi għal enzalutamide bħala monoterapija.

∞ Kien hemm rapporti ta' disfaġġja, inklużi rapporti ta' fgar. Iz-żewġ tipi ta' avvenimenti kienu fil-biċċa l-kbira rrapportati bil-formulazzjoni tal-kapsula, li jista' jkun relatat ma' daqs ikbar tal-prodott (ara sezzjoni 4.4).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Aċċessjoni

Fl-istudji kliniċi ikkontrollati, 31 pazjent (0.6%) kellhom aċċessjoni minn 5 110 pazjent iktrattamentti b'doża ta' kuljum ta' 160 mg ta' enzalutamide, filwaqt li erba' pazjenti (0.1%) li kienu qed jirċievu placebo u pazjent wieħed (0.3%) li qed jirċievi bicalutamide, kellhom aċċessjoni. Id-doża tidher li hi habbar importanti tar-riskju ta' aċċessjoni, kif rifless minn *data* preklinika, u *data* minn studju dwar eskalazzjoni tad-doża. Fl-istudji kliniċi kkontrollati, il-pazjenti li kellhom aċċessjoni fil-passat jew fatturi ta' riskju ġew esklużi.

Fl-istudju b'parti waħda 9785-CL-0403 (UPWARD) biex tiġi evalwata l-inċidenza ta' aċċessjoni f'pazjenti b'fatturi li jippredisponuhom għal aċċessjonijiet (li minnhom 1.6% kellhom passat ta' aċċessjonijiet), 8 mit-366 (2.2%) pazjent iktrattamentti b'enzalutamide kellhom aċċessjoni. Iż-żmien medjan tat-trattament kien 9.3 xhur.

Il-mekkaniżmu li bih enzalutamide jista' jżid il-limitu ta' aċċessjoni mhux magħruf iżda jista' jkun relatat ma' *data* minn studji *in vitro* li juru li enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħu jintrabtu ma' u jistgħu jinibixxu l-attività tal-kanal tal-kloru gated b'GABA.

Mard tal-Qalb Iskemiku

Fi studju kliniċi kkontrollati bi placebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, mard tal-qalb iskemiku seħh f'3.5% tal-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide u ADT, meta mqabbla ma' 2% tal-pazjenti ktrattamentti bi placebo u ADT.

Erbatax-il pazjent (0.4%) iktrattamentti b'enzalutamide u ADT u 3 (0.1%) pazjenti ktrattamentti bi placebo u ADT kellhom avveniment ta' mard iskemiku ta' qalb li wassal għall-mewt.

Fl-istudju EMBARK, il-mard tal-qalb iskemiku seħh f'5.4% tal-pazjenti ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u f'9% tal-pazjenti ttrattati b'enzalutamide bħala monoterapija. L-ebda pazjent ittrattat b'enzalutamide u leuprolide ma kellu avveniment ta' mard tal-qalb iskemiku u pazjent wieħed (0.3%) ittrattat b'enzalutamide bħala monoterapija kellu avveniment ta' mard tal-qalb iskemiku li wassal għall-mewt.

Ġinekomastija

Fl-istudju EMBARK, il-ġinekomastija (il-grad i kollha) ġiet osservata f'29 pazjent minn 353 pazjent (8.2%) li kienu ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u f'159 pazjent minn 354 pazjent (44.9%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bħala monoterapija. Ġinekomastija ta' Grad 3 jew ogħla ma ġiet osservata fl-ebda pazjent li kien ittrattat b'enzalutamide u leuprolide, u ġiet osservata fi 3 pazjenti (0.8%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bħala monoterapija.

Ugħigh fil-beżżula

Fl-istudju EMBARK, l-ugħigh fil-beżżula (il-grad i kollha) kien osservat fi 11 minn 353 pazjent (3.1%) li kienu ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u 54 mit-354 pazjent (15.3%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bħala monoterapija. Ugħigh fil-beżżula ta' Grad 3 jew ogħla ma kien osservat fl-ebda pazjent li kien ittrattat b'enzalutamide u leuprolide jew b'enzalutamide bħala monoterapija.

Sensittività fis-sider

Fl-istudju EMBARK, is-sensittività fis-sider (il-grad i kollha) kien osservat f'5 minn 353 pazjent (1.4%) li kienu ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u 51 mit-354 pazjent (14.4%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bħala monoterapija. Sensittività fis-sider ta' Grad 3 jew ogħla ma kienet osservata fl-ebda pazjent li kien ittrattat b'enzalutamide u leuprolide jew b'enzalutamide bħala monoterapija.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali immiżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm ebda antidotu għal enzalutamide. F'każ ta' doża eċċessiva, it-trattament b'enzalutamide għandha titwaqqaf u għandhom jinbdew il-miżuri ġenerali ta' appoġġ b'kunsiderazzjoni tal-*half-life* ta' 5.8 ijiem. Il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju ikbar ta' aċċessjonijiet wara doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antagonisti tal-ormoni u sustanzi relatati, sustanzi antiandroġeni, Kodiċi ATC: L02BB04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-kanċer tal-prostata huwa magħruf li huwa sensitiv għall-androġen u jirrispondi għall-inibizzjoni tas-sinjalar tar-riċettur tal-androġen. Minkejja livelli baxxi jew saħansitra livelli li ma jistgħux jitkejlu ta' androġen fis-serum, is-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen ikompli jippromwovi l-progressjoni tal-marda. L-istimulazzjoni tat-tkabbir ta' ċelluli ta' tumur permezz tar-riċettur tal-androġen teħtieġ lokalizzazzjoni nukleari u twaħħil mad-DNA. Enzalutamide huwa inibitur potenti tas-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen li jibblokka diversi stadji fir-rotta tas-sinjalar tar-riċettur tal-androġen. Enzalutamide jinibixxi b'mod kompetittiv it-twaħħil ta' androġeni ma' riċetturi tal-androġen, u konsegwentement jinibixxi t-traslokazzjoni nukleari ta' riċetturi attivati u jinibixxi l-assoċjazzjoni tar-riċettur tal-androġen attivat mad-DNA anki fil-kuntest ta' ammont eċċessiv tar-riċettur tal-androġen u fiċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata reżistenti għall-antiandroġeni. It-trattament b'enzalutamide tnaqqas it-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata u tista' tinduci l-mewt taċ-ċellula tal-kanċer u r-rigress tat-tumur. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, enzalutamide m'għandux l-attività agonista tar-riċettur tal-androġen.

Effetti farmakodinamiċi

Fi prova klinika tal-fażi 3 (AFFIRM) ta' pazjenti li fuqhom diġà ma ħadmitx il-kimoterapija b'docetaxel, 54% tal-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide, kontra 1.5% tal-pazjenti li rċiew placebo, kellhom tal-anqas tnaqqis ta' 50% mil-linja bażi fil-livelli ta' PSA.

Fi prova klinika oħra tal-fażi 3 (PREVAIL) fuq pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat, il-pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide wrew rata ta' rispons totali għall-PSA oghla b'mod sinifikanti (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li rċiew placebo, 78.0% kontra 3.5% (differenza = 74.5%, $p < 0.0001$).

Fi prova klinika tal-fażi 2 (TERRAIN) fuq pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat, il-pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide wrew rata ta' rispons totali għall-PSA oghla b'mod sinifikanti (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi) meta mqabbla ma' pazjenti li rċiew bicalutamide, 82.1% kontra 20.9% (differenza = 61.2%, $p < 0.0001$).

Fi prova b'parti waħda (9785-CL-0410) fuq pazjenti preċedentement iktrattamentti b'mill-inqas 24 ġimgħa ta' abiraterone (flimkien ma' prednisone), 22.4% kellhom tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi fil-livelli ta' PSA. Abbażi tal-istorja medika ta' kimoterapija, il-proporzjon tar-riżultati ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-livelli ta' PSA kienu 22.1% u 23.2%, għall-grupp ta' pazjenti li ma rċiewx kimoterapija fil-passat u għall-grupp ta' pazjenti li kienu rċiew kimoterapija fil-passat, rispettivament.

Fil-prova klinika MDV3100-09 (STRIVE) ta' CRPC mhux metastatiku u metastatiku, il-pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide wrew rata ta' rispons ikkonfermat totali għall-PSA sinifikament oghla (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li rċiew bicalutamide, 81.3% kontra 31.3% (differenza = 50.0%, $p < 0.0001$).

Fil-prova klinika MDV3100-14 (PROSPER) ta' CRPC mhux metastatiku, il-pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide wrew rata ta' rispons ikkonfermat għall-PSA sinifikament oghla (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li rċievew placebo, 76.3% kontra 2.4% (differenza = 73.9%, $p < 0.0001$).

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' enzalutamide għet stabbilita fi tliet studji kliniċi ta' fażi 3, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentriċi, ikkontrollati bi placebo [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] ta' pazjenti b'kanċer progressiv tal-prostata li kellhom progressjoni tal-marda fuq terapija tal-privazzjoni tal-androġen [analogu ta' LHRH jew wara orkijektomija bilaterali]. L-istudju PREVAIL irreġistra pazjenti b'CRPC metastatiku li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat; filwaqt li l-istudju AFFIRM irreġistra pazjenti b'CRPC metastatiku li rċievew docetaxel fil-passat; u l-istudju PROSPER irreġistra pazjenti b'CRPC mhux metastatiku. L-effikaċja f'pazjenti b'mHSPC għet stabbilita fi studju kliniku multiċentriku ta' fażi 3 ikkontrollat bi placebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Studju kliniku multiċentriku ieħor ta' fażi 3 ikkontrollat bi placebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali [MDV3100-13 (EMBARC)] stabbilixxa l-effikaċja f'pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli. Il-pazjenti kollha ġew iktrattamentti b'analogu ta' LHRH jew kellhom orkektomija bilaterali, sakemm ma jkunx indikat mod ieħor.

Fil-partijiet tal-istudju dwar it-trattament attiv, enzalutamide ngħata mill-ħalq f'doża ta' 160 mg kuljum. Fil-hames studji kliniċi (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM u PREVAIL), il-pazjenti rċievew placebo fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll u l-pazjenti ma kinux obbligati, li jieħdu prednisone.

Tibdil fil-konċentrazzjoni ta' PSA fis-serum indipendentement, mhux dejjem ibassar benefiċċju kliniku. Għalhekk, fil-hames studji, kien rakkomandat li l-pazjenti jinżammu fuq il-kuri tal-istudju tagħhom sakemm intlaħqu kriterji għas-suspensjoni jew għat-twaqqif kif speċifikat hawn taħt għal kull studju.

Studju MDV3100-13 (EMBARC) (pazjenti b'HSPC mhux metastatiku b'BCR ta' riskju għoli)

L-istudju EMBARK irreġistra 1 068 pazjent b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli li ntgħażlu b'mod każwali 1:1:1 biex jirċievu t-trattament b'enzalutamide b'mod orali f'doża ta' 160 mg darba kuljum fl-istess ħin ma' ADT (N = 355), enzalutamide b'mod orali f'doża ta' 160 mg darba kuljum bħala monoterapija open-label (N = 355), jew placebo b'mod orali darba kuljum fl-istess ħin ma' ADT (N = 358) (ADT definita bħala leuprolide). Il-pazjenti kollha kienu rċievew terapija definittiva preċedenti bi tneħħija radikali tal-prostata jew radjoterapija (inkluża l-brakiterapija) jew it-tnejn li huma, b'intenzjoni ta' fejqan. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom konferma ta' marda mhux metastatika permezz ta' revizjoni ċentrali indipendenti blinded (BICR, *blinded independent central review*), u rikorrenza bijokimika ta' riskju għoli (definita minn żmien ta' rduppar tal-PSA ≤ 9 xhur). Il-pazjenti kienu wkoll meħtieġa li jkollhom valuri tal-PSA ≥ 1 ng/mL jekk kellhom tneħħija radikali tal-prostata preċedenti (bir-radjoterapija jew mingħajrha) bħala t-trattament primarju għall-kanċer tal-prostata, jew valuri tal-PSA mill-inqas 2 ng/mL 'il fuq mill-inqas ammont jekk irċievew radjoterapija preċedenti biss. Pazjenti li kellhom tneħħija tal-prostata preċedenti u kienu kandidati adattati għar-radjoterapija ta' salvataġġ kif determinat mill-investigatur ġew esklużi mill-istudju.

Il-pazjenti kienu stratifikati skont l-iscreening tal-PSA (≤ 10 ng/mL vs. > 10 ng/mL), iż-żmien ta' rduppar tal-PSA (≤ 3 xhur vs. > 3 xhur sa ≤ 9 xhur), u terapija tal-ormoni preċedenti (terapija tal-ormoni preċedenti vs. ebda terapija tal-ormoni preċedenti). Għal pazjenti li l-valuri tal-PSA tagħhom ma setgħux jitkejlu (< 0.2 ng/mL) f'gimgha 36, it-trattament ġie sospiż f'gimgha 37 u nbeda mill-ġdid meta l-valuri tal-PSA żdiedu għal ≥ 2.0 ng/mL għal pazjenti bi tneħħija tal-prostata preċedenti jew ≥ 5.0 ng/mL għal pazjenti mingħajr tneħħija tal-prostata preċedenti. Għal pazjenti li l-valuri tal-PSA tagħhom ma setgħux jitkejlu f'gimgha 36 (≥ 0.2 ng/mL), it-trattament tkompla mingħajr suspensjoni sakemm intlaħqu l-kriterji għat-twaqqif tat-trattament b'mod permanenti. It-trattament twaqqaf b'mod

permanenti meta l-iżvilupp tal-progressjoni radjografika ġie kkonfermat mir-revizjoni ċentrali wara l-qari lokali inizjali.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn it-tliet gruppi ta' trattament. L-età medjana globali fl-għażla każwali kienet ta' 69 sena (medda: 49.0 – 93.0). Il-maġġoranza tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali kienu Kawkasi (83.2%), 7.3% kienu Asjatiċi, u 4.4% kienu Suwed. Iż-żmien medjan ta' rduppar tal-PSA kien ta' 4.9 xhur. Erbgha u sebghin fil-mija tal-pazjenti rċiewew terapija definittiva preċedenti bi tneħħija radikali tal-prostata, 75% tal-pazjenti rċiewew terapija preċedenti bir-radjuoterapija (inluża l-brakiterapija), u 49% tal-pazjenti rċiewew terapija preċedenti bit-tnejn li huma. Tnejn u tletin fil-mija tal-pazjenti kellhom punteġġ Gleason ta' ≥ 8 . Il-punteġġ tal-Istatus ta' Prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiva tal-Lvant (ECOG PS, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) kien 0 għal 92% tal-pazjenti u 1 għal 8% tal-pazjenti meta ngħaqdu fl-istudju.

Is-sopravivenza mingħajr metastasi (MFS, *Metastasis-free survival*) f'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu enzalutamide u ADT meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-placebo u ADT kienet il-punt aħhari primarju. Is-sopravivenza mingħajr metastasi kienet definita bħala ż-żmien mill-għażla każwali għall-progressjoni radjografika jew mewt fl-istudju, skont liema seħhet l-ewwel.

Il-punti aħharin sekondarji ttestjati għall-multipliċità li ġew evalwati kienu ż-żmien għall-progressjoni tal-PSA, iż-żmien għall-ewwel użu ta' terapija antineoplastika, u sopravivenza globali. Punt aħhari sekondarju ttestjat għall-multipliċità ieħor kien l-MFS f'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu enzalutamide bħala monoterapija meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-placebo u ADT.

Enzalutamide u ADT u enzalutamide bħala monoterapija wera titjib statistikament sinifikanti fl-MFS meta mqabbel mal-placebo u ADT. Ir-rizultati ewlenin tal-effikaċja huma pprezentati f'Tabella 2.

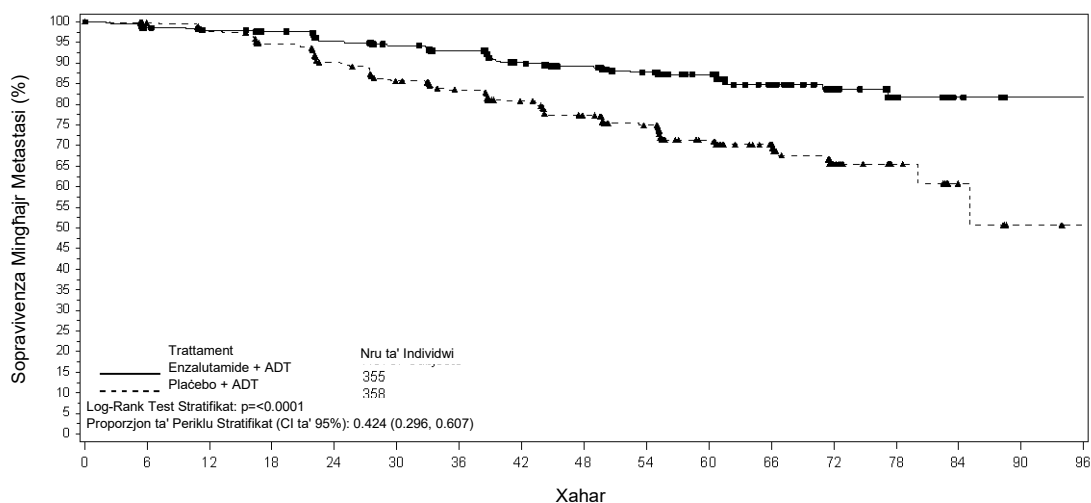
Tabella 2: Sommarju tar-rizultati tal-effikaċja f'pazjenti ttrattati jew b'enzalutamide u ADT, jew bi placebo u ADT, jew b'enzalutamide bħala monoterapija, fl-istudju EMBARK (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

	Enzalutamide u ADT (N=355)	Placebo u ADT (N=358)	Enzalutamide bħala Monoterapija (N=355)
Sopravivenza mingħajr Metastasi¹			
Numru ta' avvenimenti (%) ²	45 (12.7)	92 (25.7)	63 (17.7)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ³	NR (NR, NR)	NR (85.1, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta' periklu relattiv għall-Placebo u ADT (CI ta' 95%) ⁴	0.42 (0.30, 0.61)	--	0.63 (0.46, 0.87)
Valur-P għal paragun mal- Placebo u ADT ⁵	p < 0.0001	--	p = 0.0049
Żmien għall-Progressjoni tal-PSA⁶			
Numru ta' avvenimenti (%) ²	8 (2.3)	93 (26.0)	37 (10.4)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta' periklu relattiv għall-Placebo u ADT (CI ta' 95%) ⁴	0.07 (0.03, 0.14)	--	0.33 (0.23, 0.49)

	Enzalutamide u ADT (N=355)	Plaċebo u ADT (N=358)	Enzalutamide bħala Monoterapija (N=355)
Valur-P għal paragun mal-Plaċebo u ADT ⁵	p < 0.0001	--	p < 0.0001
Żmien għall-Bidu ta' Terapija Antineoplastika Ġdida			
Numru ta' avvenimenti (%) ⁷	58 (16.3)	140 (39.1)	84 (23.7)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ³	NR (NR, NR)	76.2 (71.3, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta' periklu relattiv għall-Plaċebo u ADT (CI ta' 95%) ⁴	0.36 (0.26, 0.49)	--	0.54 (0.41, 0.71)
Valur-P għal paragun mal-Plaċebo u ADT ⁵	p < 0.0001	--	p < 0.0001
Sopravivenza Globali⁸			
Numru ta' avvenimenti (%)	33 (9.3)	55 (15.4)	42 (11.8)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta' periklu relattiv għall-Plaċebo u ADT (CI ta' 95%) ⁴	0.59 (0.38, 0.91)	--	0.78 (0.52, 1.17)
Valur-P għal paragun mal-Plaċebo u ADT ⁵	p = 0.0153 ⁹	--	p = 0.2304 ⁹

NR = Ma ntlahaqx.

1. Żmien ta' segwitu medjan ta' 61 xahar.
2. Abbażi tal-avveniment ta' kontribut li jsehh l-aktar kmieni (progressjoni radjografika jew mewt).
3. Ibbażat fuq stimi Kaplan-Meier.
4. Il-Proporzjon ta' Periklu huwa bbażat fuq mudell ta' rigressjoni Cox stratifikat skont l-iscreening tal-PSA, iż-żmien ta' rduppar tal-PSA, u terapija tal-ormoni preċedenti.
5. Il-valur-P b'żewġ naħat huwa bbażat fuq log-rank test stratifikat skont l-iscreening tal-PSA, iż-żmien ta' rduppar tal-PSA, u terapija tal-ormoni preċedenti.
6. Abbażi tal-Progressjoni tal-PSA konformi mal-kriterji tal-Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
7. Abbażi tal-ewwel użu wara l-linja bażi ta' terapija antineoplastika għall-kanċer tal-prostata.
8. Abbażi ta' analiżi interim speċifikata minn qabel b'data ta' meta waqfet tingabar id-*data* tal-31 ta' Jannar 2023 u żmien ta' segwitu medjan ta' 65 xahar.
9. Ir-riżultat ma lahaqx il-livell ta' sinifikanza b'żewġ naħat speċifikat minn qabel ta' p ≤ 0.0001.



Enzalutamide + ADT: Pazjenti f'Riskju	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Plaċebo + ADT: Pazjenti f'Riskju	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier tal-MFS fil-partijiet tal-istudju dwar it-trattament b'Enzalutamide u ADT vs. Placebo u ADT tal-istudju EMBARK (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

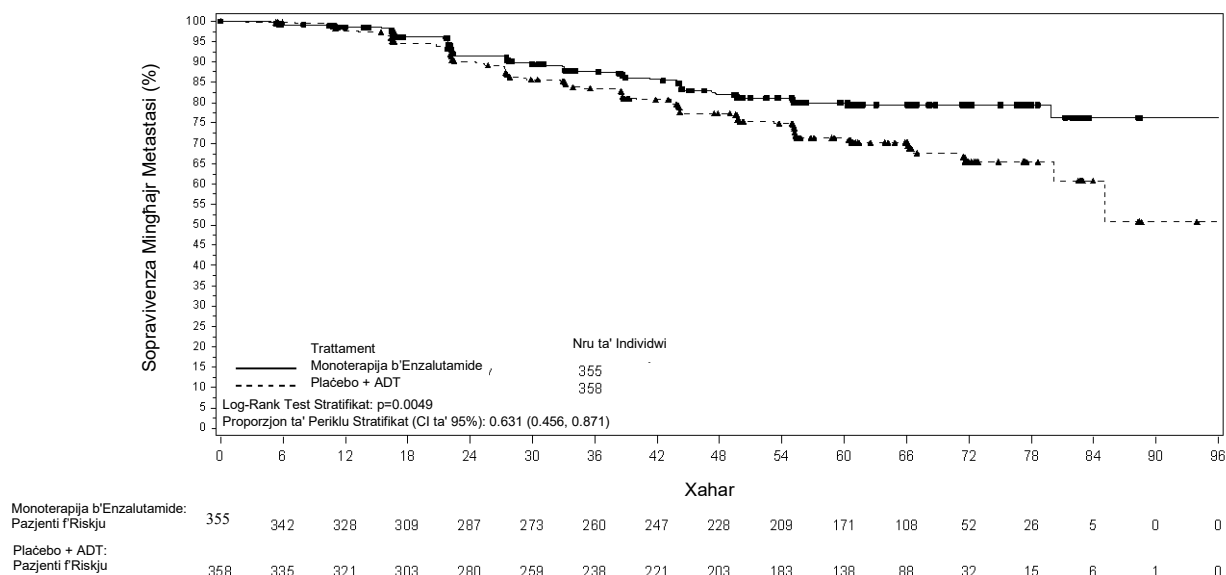


Figura 2: Kurvi Kaplan-Meier tal-MFS fil-partijiet tal-istudju dwar it-trattament b'Enzalutamide bħala Monoterapija vs. Placebo u ADT tal-istudju EMBARK (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

Wara l-ghoti ta' ADT bħala enzalutamide flimkien ma' ADT jew placebo flimkien ma' ADT, il-livelli tat-testosteron niżlu rapidament għal-livelli ta' kastrazzjoni u baqgħu baxxi sakemm it-trattament ġie interrott wara 37 ġimgħa. Wara l-interruzzjoni, il-livelli tat-testosteron telgħu rapidament għal-livelli qrib il-linja bażi. Meta reġa' nbeda t-trattament, reġgħu niżlu għal-livelli ta' kastrazzjoni. Fil-grupp ta' enzalutamide bħala monoterapija, il-livelli tat-testosteron żdiedu wara li nbeda t-trattament u marru lura għal-livelli tal-linja bażi hekk kif ġie interrott it-trattament. Dawn reġgħu żdiedu wara li t-trattament b'enzalutamide reġa' nbeda.

Studju 9785-CL-0335 (ARCHES) (pazjenti b'HSPC metastatiku)

L-istudju ARCHES kellu rreġistrati 1,150 pazjent b'mHSPC li ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu trattament jew b'enzalutamide u ADT jew bi placebo u ADT (ADT definita bħala analoga ta' LHRH jew orkijektomija bilaterali). Il-pazjenti rċewu 160 mg enzalutamide darba kuljum (N = 574) jew placebo (N = 576).

Kienu elegibbli pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata dokumentat bi skan tal-għadam pożittiv (għall-mard fl-għadam) jew leżjonijiet metastatiċi f'CT jew MRI skan (għat-tessut artab). Pazjenti li kellhom tifrix tal-marda li kien limitat għall-glandoli limfatiċi fiż-żona pelvika ma kinux elegibbli. Il-pazjenti thallew jirċievu sa 6 ċikli ta' terapija b'docetaxel, l-aħħar ghotja tat-trattament ngħatat fi żmien xahrejn minn jum 1 u mingħajr ebda evidenza ta' progressjoni tal-marda matul jew wara li tlestiet it-terapija b'docetaxel.

Pazjenti b'metastasi tal-mohħ jew marda leptomeningeali attiva magħrufa jew suspettata, jew bi storja medika ta' aċċessjoni jew kwalunkwe kontribuzzjoni li tista' tiddisponi l-pazjent għal aċċessjoni, ġew esklużi.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-età medjana fl-għażla każwali kienet ta' 70 sena fiż-żewġ gruppi tat-trattament. Il-maġġoranza tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali kienu Kawkasi (80.5%); 13.5% kienu Asjatiċi u 1.4% kienu Suwed. Il-punteġġ tal-Istatus ta' Prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkologija Kooperattiva tal-Lvant (ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) kien 0 għal 78% tal-pazjenti u 1 għal 22% tal-pazjenti meta ngħaqdu fl-istudju.

Il-pazjenti kienu stratifikati minn volum baxx kontra volum għoli ta' mard u terapija minn qabel ta' docetaxel għall-kanċer tal-prostata. Sebgha u tletin fil-mija tal-pazjenti kellhom volum baxx ta' mard u 63% tal-pazjenti kellhom volum għoli ta' mard. Tnejn u tmenin fil-mija tal-pazjenti ma kinux irċewew terapija ta' docetaxel minn qabel, 2% irċewew i1-5 ċikli u 16% irċewew 6 ċikli preċedenti. It-trattament b' docetaxel fl-istess hin ma kinitx permessa.

Is-sopravivenza radjografika mingħajr progressjoni (rPFS, *Radiographic progression-free survival*), abbażi ta' reviżjoni ċentrali indipendenti, kienet il-punt aħhari primarju definit bħala ż-żmien minn meta saret l-għażla każwali għall-ewwel evidenza oġġettiva ta' progressjoni ta' mard radjografiku jew mewt (minhabba kwalunkwe kawża minn meta saret l-għażla każwali sa 24 ġimgha mit-twaqqif tal-medicina tal-istudju), skont liema sehhiet l-ewwel.

Enzalutamide wera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 61% fir-riskju ta' avveniment tal-rPFS meta mqabbel ma' placebo [HR = 0.39 (CI ta' 95%: 0.30, 0.50); $p < 0.0001$]. Ġew osservati riżultati konsistenti tal-rPFS f'pazjenti b'volum għoli jew baxx tal-marda u f'pazjenti li rċewew u ma rċewewx terapija b' docetaxel fil-passat. Il-hin medjan għal avveniment tal-rPFS ma ntlahaqx fil-parti ta' enzalutamide u kien ta' 19.0-il xahar (CI ta' 95%: 16.6, 22.2) fil-parti tal-placebo.

Tabella 3: Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti ktrattamenti jew b'enzalutamide jew bi placebo fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tiktrattament)

	Enzalutamide u ADT (N = 574)	Placebo u ADT (N = 576)
Punt Aħhari Primarju		
Sopravivenza Radjografika Mingħajr Progressjoni		
Numru ta' avvenimenti (%)	91 (15.9)	201 (34.9)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	NR	19.0 (16.6, 22.2)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.39 (0.30, 0.50)	
Valur p ²	$p < 0.0001$	

NR = Ma ntlahaqx.

1. Il-kejl sar bil-metodu ta' Brookmeyer u Crowley.

2. Stratifikat/a skont il-volum tal-marda (baxx vs għoli) u l-użu ta' docetaxel fil-passat (iva jew le).

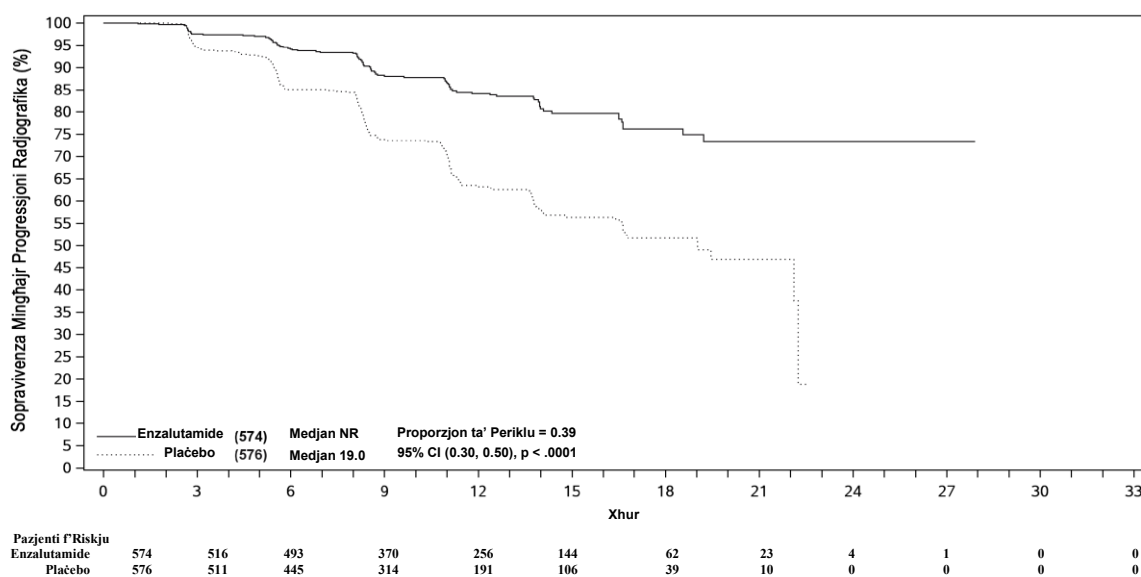


Figura 3: Kurva Kaplan-Meier tal-rPFS fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

L-endpoints sekondarji ewlenin tal-effikaċja evalwati fl-istudju kienu kienu l-hin għall-progressjoni ta' PSA, il-hin biex tibda terapija antineoplastika ġdida, rata ta' PSA li ma tinstabx (tnaqqis għal $< 0.2 \mu\text{g/L}$), u rata ta' rispons oġġettiv (RECIST 1.1 ibbażat fuq reviżjoni indipendenti). Titjib statistikament sinifikanti f'pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide meta mqabbel ma' placebo ntweraw għal dawn l-endpoints sekondarji kollha.

Punt aħħari sekondarju ewlieni tal-effikaċja iehor li gie evalwat fl-istudju kien is-sopravivenza globali. Fl-analiżi finali speċifikata minn qabel għas-sopravivenza globali, li twettqet meta ġew osservati 356 mewta, intweraw tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 34% fir-riskju ta' mewt fil-grupp fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu enzalutamide meta mqabbel mal-grupp fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-placebo [HR = 0.66, (95% CI: 0.53; 0.81), $p < 0.0001$]. Iż-żmien medjan għas-sopravivenza globali ma ntlahaq fl-ebda grupp ta' trattament. Iż-żmien medjan ta' segwitu stmat għall-pazjenti kollha kien ta' 44.6 xhur (ara Figura 4).

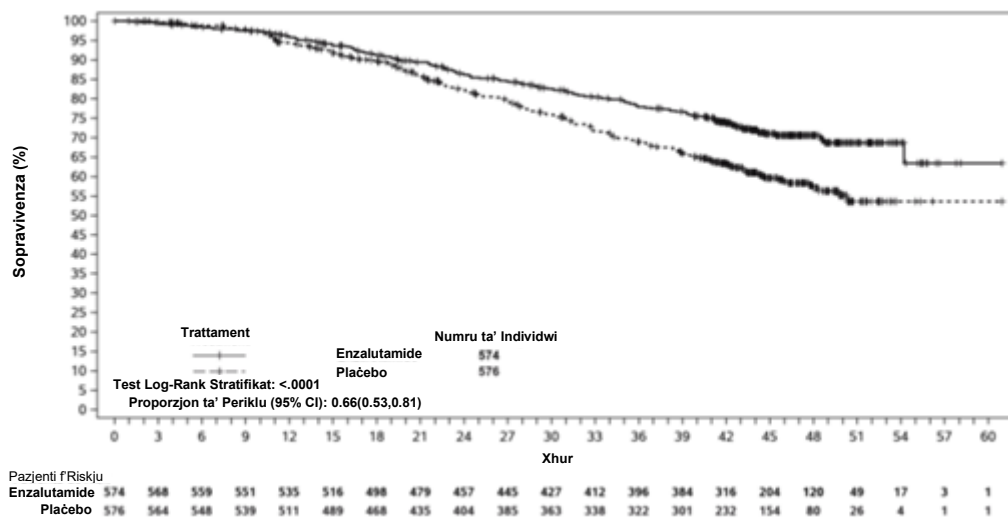


Figura 4: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

Studju MDV3100-14 (PROSPER) (pazjenti b'CRPC mhux metastatiku)

L-istudju PROSPER kellu rreġistrati 1401 pazjent b'CRPC asintomatiku, ta' riskju għoli u mhux metastatiku li komplew bit-terapija ta' privazzjoni tal-androġen (ADT; definita bħala analoġu LHRH jew orkiettomija bilaterali preċedenti). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom żmien ta' rduppar tal-PSA ≤ 10 xhur, PSA ≥ 2 ng/mL, u konferma ta' marda mhux metastatika permezz ta' reviżjoni ċentrali indipendenti blinded (BICR, blinded independent central review).

Pazjenti bi storja medika ta' insuffiċjenza tal-qalb minn hafifa sa moderata (NYHA Klassi I jew II), u pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali assoċjati mat-tnaqqis tal-limitu ta' aċċessjonijiet kienu permissi. Pazjenti bi storja medika fil-passat ta' aċċessjoni, kundizzjoni li tista' tippredisponi aċċessjoni, jew ċerti trattamenti preċedenti għall-kanċer tal-prostata (jiġifieri, kimoterapija, ketoconazole, abiraterone acetate, aminoglutethimide u/jew enzalutamide), ġew esklużi.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu jew doża ta' 160 mg enzalutamide darba kuljum (N = 933) jew placebo (N = 468). Il-pazjenti ġew maqsuma skont il-ħin ta' Rduppar tal-Antiġen Speċifiku tal-Prostata (PSA) (PSADT) (< 6 xhur jew ≥ 6 months) u l-użu ta' aġenti b'mira fuq l-għadam (iva jew le).

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-età medjana fl-għażla każwali kienet ta' 74 sena fil-grupp ta' enzalutamide u 73 sena fil-grupp tal-placebo. Il-parti l-kbira tal-pazjenti (madwar 71%) fl-istudju kienu Kawkasi; 16% kienu Asjatiċi u 2%

kienu Suwed. Wiehed u tmenin fil-mija (81%) tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 u 19% tal-pazjenti kellhom stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 1.

Is-sopravivenza mingħajr metastasi (MFS, Metastasis-free survival) kienet il-punt aħhari primarju definit bħala ż-żmien mill-ghażla b'mod każwali sal-progressjoni radjografika jew mewt fi żmien 112-il jum mit-twaqqif tat-trattament mingħajr evidenza ta' progressjoni radjografika, skont liema ssehh l-ewwel. Punti aħharin sekondarji ewlenin assessjati fl-istudju kienu ż-żmien għall-progressjoni tal-PSA, iż-żmien għall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastiċi ġdida (TTA), u s-sopravivenza globali (OS). Punti aħharin sekondarji oħra jinkludu ż-żmien sal-ewwel użu ta' kimoterapija ċitotossika u s-sopravivenza mingħajr kimoterapija. Ara r-riżultati hawn taht (Tabella 4).

Enzalutamide wera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 71% fir-riskju relattiv ta' progressjoni radjografika jew mewt meta mqabbel ma' placebo [HR = 0.29 (CI ta' 95%: 0.24, 0.35), $p < 0.0001$]. L-MFS medjana kienet ta' 36.6 xhur (CI ta' 95%: 33.1, NR) fil-grupp ta' enzalutamide kontra 14.7 xhur (CI ta' 95%: 14.2, 15.0) fil-grupp tal-placebo. Riżultati konsistenti tal-MFS ġew osservati wkoll fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti speċifikati minn qabel li jinkludu PSADT (< 6 xhur jew ≥ 6 xhur), reġjun demografiku (l-Amerka ta' Fuq, l-Ewropa, il-bqija tad-dinja), età (< 75 jew ≥ 75), u l-użu preċedenti ta' agent b'mira fuq l-ghadam (iva jew le) (ara Figura 5).

Tabella 4: Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

	Enzalutamide (N = 933)	Plaċebo (N = 468)
Punt Ahhari Primarju		
Sopravivenza minghajr metastasi		
Numru ta' Avvenimenti (%)	219 (23.5)	228 (48.7)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	36.6 (33.1, NR)	14.7 (14.2, 15.0)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ^{Error!} <i>Reference source not found.</i> ²	0.29 (0.24, 0.35)	
Valur-P ^{Error! Reference source not found.}	p < 0.0001	
Punti Ahharin Sekondarji Ewlenin tal-Effikaċja		
Sopravivenza Globali ⁴		
Numru ta' Avvenimenti (%)	288 (30.9)	178 (38.0)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	67.0 (64.0, NR)	56.3 (54.4, 63.0)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ²	0.734 (0.608, 0.885)	
Valur-P ³	p = 0.0011	
Żmien għall-progressjoni tal-PSA		
Numru ta' Avvenimenti (%)	208 (22.3)	324 (69.2)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ^{Error! Reference source not found.} ¹	37.2 (33.1, NR)	3.9 (3.8, 4.0)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ^{Error!} <i>Reference source not found.</i> ²	0.07 (0.05, 0.08)	
Valur-P ^{Error! Reference source not found.}	p < 0.0001	
Żmien għall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastiċi ġdida		
Numru ta' Avvenimenti (%)	142 (15.2)	226 (48.3)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ^{Error! Reference source not found.} ¹	39.6 (37.7, NR)	17.7 (16.2, 19.7)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ^{Error!} <i>Reference source not found.</i> ²	0.21 (0.17, 0.26)	
Valur-P ^{Error! Reference source not found.}	p < 0.0001	

NR = Ma ntlahaqx.

1. Ibbażat fuq stimi Kaplan-Meier.

2. HR huwa bbażat fuq mudell ta' rigressjoni Cox (bit-trattament ikun l-unika kovarjant) isseparat biż-żmien ta' rduppar tal-PSA u l-użu preċedenti jew fl-istess hin ta' agent b'mira fuq l-ghadam. L-HR huwa relattiv għall-placebo $b' < 1$ favur enzalutamide.

- Il-valur-P huwa bbażat fuq log-rank test sseparat skont iż-żmien ta' rduppar tal-PSA (< 6 xhur, ≥ 6 xhur) u l-użu preċedenti jew fl-istess hin ta' aġent b'mira fuq l-għadam (iva, le).
- Ibbażat fuq analiżi interim speċifikata minn qabel b'data li baqqgħet tingabar sal-15 ta' Ottubru 2019.

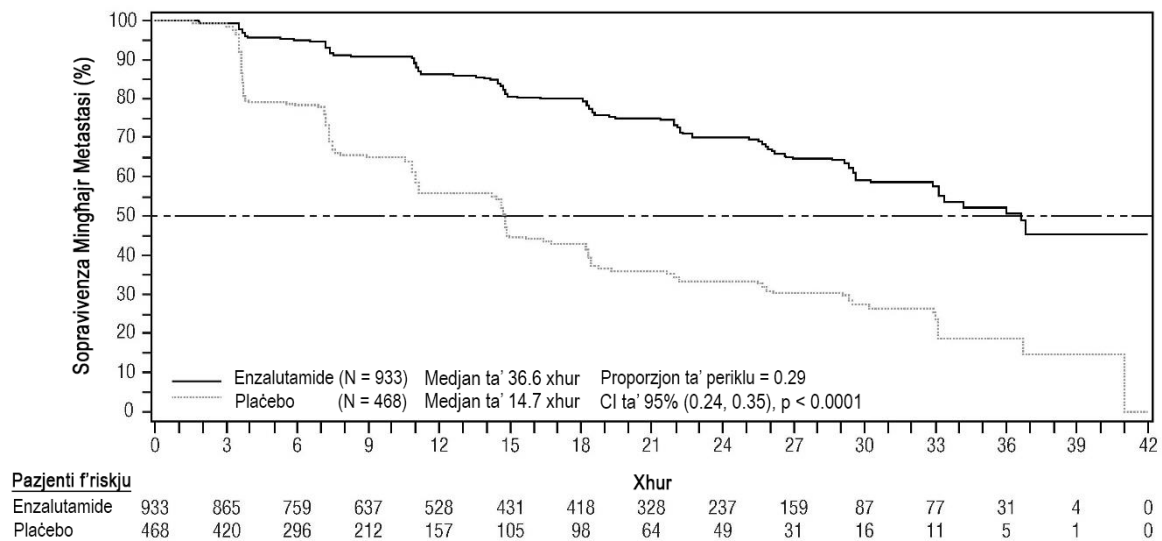


Figura 5: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr metastasi fl-istudju PROSPER (analiżi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

Fl-analiżi finali għas-sopravivenza globali, li saret meta ġew osservati 466 mewt, intwera titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali f'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu enzalutamide meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu placebo, bi tnaqqis ta' 26.6% fir-riskju ta' mewt [proporzjon ta' periklu (HR) = 0.734, (95% CI: 0.608; 0.885), $p = 0.0011$] (ara Figura 6). Iż-żmien medjan ta' follow-up kien ta' 48.6 u 47.2 xhur, rispettivament. Tlieta u tletin fil-mija tal-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide u 65% tal-pazjenti ktrattamentti bil-placebo rċievew mill-inqas terapija antineoplastika sussegwenti waħda li tista' ttawwal is-sopravivenza globali.

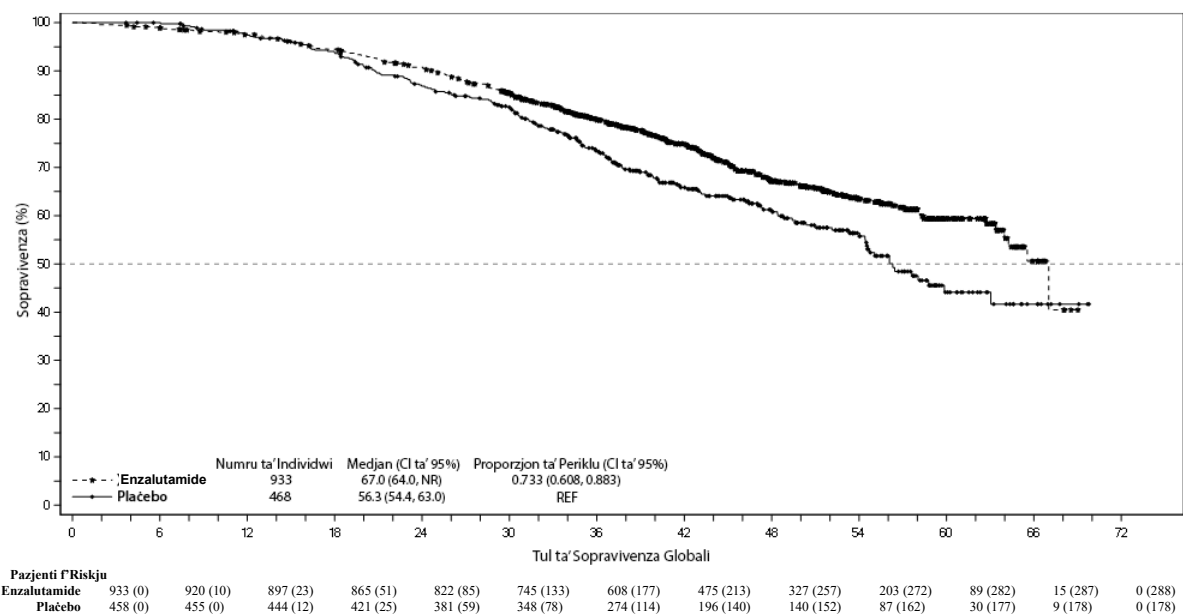


Figura 6: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju PROSPER (analiżi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

Enzalutamide wera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 93% fir-riskju relattiv ta' progressjoni tal-PSA meta mqabbel ma' placebo [HR = 0.07 (CI ta' 95%: 0.05, 0.08), $p < 0.0001$]. Iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-PSA kien ta' 37.2 xhur (CI ta' 95%: 33.1, NR) fil-grupp ta' enzalutamide kontra 3.9 xhur (CI ta' 95%: 3.8, 4.0) fil-grupp tal-placebo.

Enzalutamide wera dewmien statistikament sinifikanti fiż-żmien għall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastiċi ġdida meta mqabbel ma' placebo [HR = 0.21 (CI ta' 95%: 0.17, 0.26), $p < 0.0001$]. Iż-żmien medjan għall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastiċi ġdida kien 39.6 xhur (CI ta' 95%: 37.7, NR) fil-grupp ta' enzalutamide kontra 17.7 xhur (CI ta' 95%: 16.2, 19.7) fil-grupp tal-placebo (ara Figura 7).

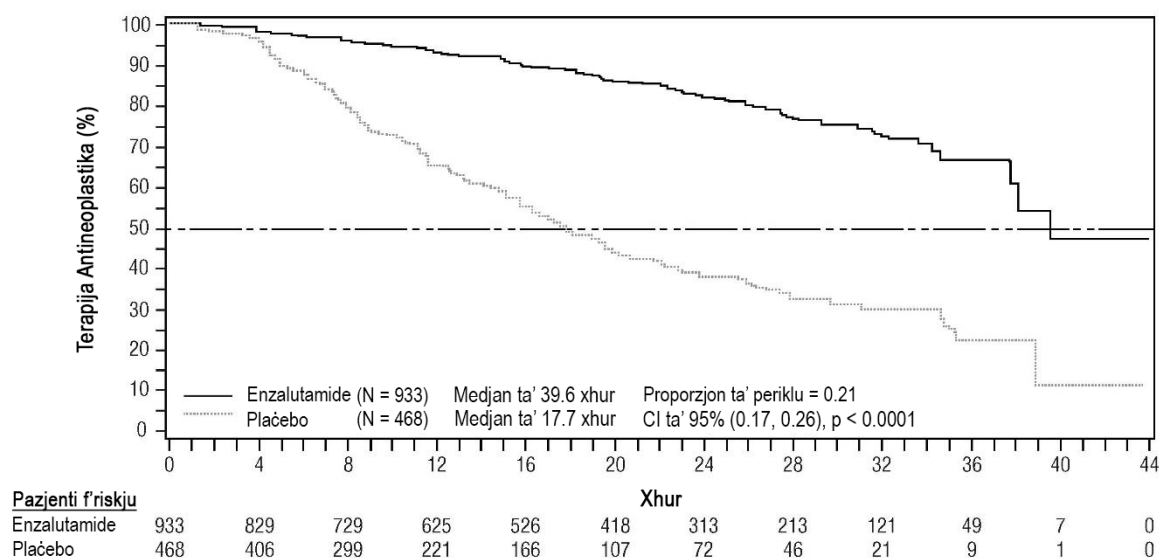


Figura 7: Kurvi Kaplan-Meier taż-żmien għall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastiċi ġdida fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

Studju MDV3100-09 (STRIVE) (pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija b'CRPC mhux metastatiku/metastatiku)

L-istudju STRIVE kellu rreġistrati 396 pazjent b'CRPC mhux metastatiku jew metastatiku li kellhom progressjoni ta' mard seroloġiku jew radjografiku minkejja t-terapija ta' privazzjoni tal-androġen primarju u li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew enzalutamide f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 198) jew bicalutamide f'doża ta' 50 mg darba kuljum (N = 198). Il-PFS kien il-punt aħhari primarju definit bħala ż-żmien mill-għażla b'mod każwali għall-ewwel evidenza ogġettiva ta' progressjoni radjografika, progressjoni tal-PSA, jew mewt fl-istudju. Il-PFS medjana ta' 19.4 xhur (CI ta' 95%: 16.5, ma ntlaħaqx) fil-grupp ta' enzalutamide kontra 5.7 xhur (CI ta' 95%: 5.6, 8.1) fil-grupp ta' bicalutamide [HR = 0.24 (CI ta' 95%: 0.18, 0.32), $p < 0.0001$]. Għe osservat benefiċċju konsistenti fuq il-PFS b'enzalutamide kontra bicalutamide fis-sottogruppi tal-pazjenti kollha speċifikati minn qabel. Għas-sottogrupp li mhux metastatiku (N = 139) total ta' 19 minn 70 (27.1%) pazjent ikrattamentt b'enzalutamide u 49 minn 69 (71.0%) pazjent ikrattamentt b'bicalutamide kellhom avvenimenti ta' PFS (68 avveniment b'kollox). Il-proporzjon ta' periklu kien 0.24 (CI ta' 95%: 0.14, 0.42) u ż-żmien medjan għal avveniment ta' PFS ma ntlaħaqx fil-grupp ta' enzalutamide kontra 8.6 xhur fil-grupp ta' bicalutamide (ara Figura 8).

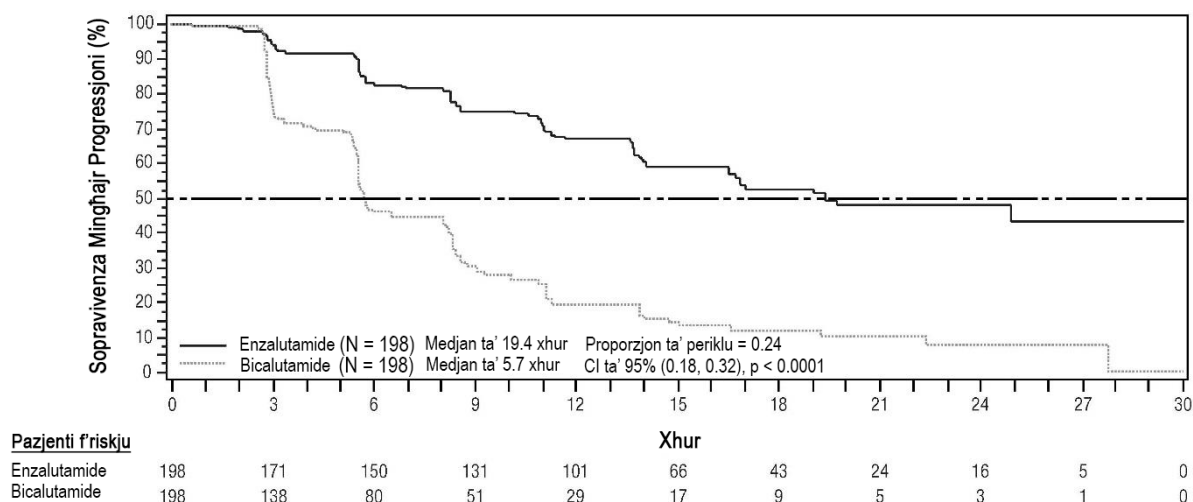


Figura 8: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni fl-istudju STRIVE (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

Studju 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija b'CRPC metastatiku)

L-istudju TERRAIN kellu rreġistrati 375 pazjent li qatt ma ħadu kimoterapija u terapija antiandroġen b'CRPC metastatiku li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew enzalutamide f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 184) jew bicalutamide f'doża ta' 50 mg darba kuljum (N = 191). Il-PFS medjana kienet 15.7 xhur għal pazjenti fuq enzalutamide kontra 5.8 xhur għal pazjenti fuq bicalutamide [HR = 0.44 (CI ta' 95%: 0.34, 0.57, $p < 0.0001$)]. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni kienet definita bħala evidenza ogġettiva ta' progressjoni ta' mard radjografiku minn revizjoni ċentrali indipendenti, avvenimenti relatati mal-iskelettu, bidu ta' terapija b'antineoplastiċi ġdida jew mewt minn kwalunkwe kawża, skont liema jsehh l-ewwel. Ġie osservat benefiċċju konsistenti fuq il-PFS fis-sottogruppi tal-pazjenti kollha speċifikati minn qabel.

Studju MDV3100-03 (PREVAIL) (pazjenti b'CRCP metastatiku li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat)

Total ta' 1717-il pazjent, li qatt ma ħadu l-kimoterapija fil-passat, asintomatiċi jew bi ftit sintomi, intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew enzalutamide b'mod orali f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 872) jew placebo b'mod orali darba kuljum (N = 845). Pazjenti b'mard vixxerali, pazjenti bi storja medika ta' insuffiċjenza tal-qalb minn hafifa sa moderata (NYHA Klassi I jew II), u pazjenti li jkunu qed jiehdu prodotti mediċinali assoċjati mat-tnaqqis tal-limitu ta' aċċessjonijiet kienu permessi. Pazjenti bi storja medika fil-passat ta' aċċessjoni jew kundizzjoni li tista' tippredisponi aċċessjoni, u pazjenti b'uġiġ moderat jew sever minn kancer tal-prostata, ġew esklużi. It-trattament tal-istudju kompliet sal-progressjoni tal-marda (evidenza ta' progressjoni radjografika, avveniment relatat mal-iskelettu, jew progressjoni klinika) u l-bidu ta' jew kimoterapija ċitotossika jew mediċina investigattiva, jew sa meta sehhet tossiċità inaċċettabbli.

Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-marda kienu bbilanċjati bejn il-partijiet tal-istudju dwar it-trattament. Il-medjan tal-età kien ta' 71 sena (medda ta' 42 - 93) u d-distribuzzjoni razzjali kienet 77% Kawkasi, 10% Asjatiċi, 2% Suwed u 11% razez oħrajn jew mhux magħrufa. Tmienja u sittin fil-mija (68%) tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0, u 32% tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 1. L-evalwazzjoni tal-uġiġ fil-linja bażi kienet ta' 0 - 1 (asintomatika) f'67% tal-pazjenti u 2 - 3 (ftit sintomatika) fi 32% tal-pazjenti kif definita mill-Formula Qasira tal-Inventarju Qasir tal-Uġiġ (Brief Pain Inventory Short Form) (l-aħar uġiġ matul l-aħħar 24 siegħa fuq skala minn 0 sa 10). Madwar 45% tal-pazjenti kellhom mard tat-tessut artab li seta' jitkejjel mad-dhul fl-istudju, u 12% tal-pazjenti kellhom metastasijiet vixxerali (tal-pulmun u/jew tal-fwied).

Il-punti ahħarin tal-effikaċja koprimarja kienu sopravivenza globali u sopravivenza radjografika mingħajr progressjoni (rPFS). Minbarra l-punti ahħarin koprimarji, il-benefiċċju ġie evalwat ukoll billi ntuża ż-żmien sal-bidu tal-kimoterapija ċitotossika, l-aħjar rispons globali tat-tessut artab, żmien għall-ewwel avveniment relatat mal-iskelettru, rispons tal-PSA (tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), iż-żmien għall-progressjoni PSA, u ż-żmien għal degradazzjoni tal-punteġġ totali FACT-P.

Il-progressjoni radjografika ġiet evalwata bl-użu ta' studji b'immagni sekwenzjali kif definit mill-kriterji tal-Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (għal leżjonijiet tal-għadam) u/jew kriterji tar-Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) (għal leżjonijiet tat-tessut artab). L-analiżi ta' rPFS utilizzat evalwazzjoni tal-progressjoni radjografika riveduta ċentralment.

Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel għas-sopravivenza globali meta ġew osservati 540 każ ta' mewt, it-trattament b'enzalutamide uriet titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali meta mqabbla mat-trattament bil-plaċebo bi tnaqqis ta' 29.4% fir-riskju ta' mewt [HR = 0.706 (CI ta' 95%: 0.60; 0.84), $p < 0.0001$]. Analizi aġġornata tas-sopravivenza twettqet meta ġew osservati 784 każ ta' mewt. Ir-riżultati minn din l-analiżi kienu konsistenti ma' daww mill-analiżi interim (Tabella 5). Fl-analiżi aġġornata 52% tal-pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide u 81% tal-pazjenti trattati bil-plaċebo kienu rċivew terapija sussegwenti għal CRPC metastatiku li jistgħu jgħawlu s-sopravivenza globali.

Analizi finali tad-data ta' 5 snin ta' PREVAIL uriet li nżammet żieda statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali fil-pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide meta mqabbla mal-plaċebo [HR = 0.835, (CI ta' 95%: 0.75, 0.93); valur $p = 0.0008$] minkejja li 28% tal-pazjenti qelbu mill-plaċebo għal enzalutamide. Ir-rata tal-OS ta' 5 snin kienet ta' 26% għall-parti ta' enzalutamide meta mqabbla ma' 21% għall-parti tal-plaċebo.

Tabella 5: Sopravivenza globali ta' pazjenti ktrattamenti b'jew enzalutamide jew bi plaċebo fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tiktrattament)

	Enzalutamide (N = 872)	Plaċebo (N = 845)
Analizi interim speċifikata minn qabel		
Numru ta' mwiet (%)	241 (27.6%)	299 (35.4%)
Medjan ta' sopravivenza, xhur (CI ta' 95%)	32.4 (30.1, NR)	30.2 (28.0, NR)
Valur p ¹	p < 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.71 (0.60, 0.84)	
Analizi ta' sopravivenza aġġornata		
Numru ta' mwiet (%)	368 (42.2%)	416 (49.2%)
Medjan ta' sopravivenza, xhur (CI ta' 95%)	35.3 (32.2, NR)	31.3 (28.8, 34.2)
Valur p ¹	p = 0.0002	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.77 (0.67, 0.88)	
Analizi ta' sopravivenza wara 5 snin		
Numru ta' mwiet (%)	689 (79)	693 (82)
Medjan ta' sopravivenza, xhur (CI ta' 95%)	35.5 (33.5, 38.0)	31.4 (28.9, 33.8)
Valur p ¹	p = 0.0008	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.835 (0.75, 0.93)	

NR = Ma ntlahaqx.

1. Il-valur p inkiseb minn log-rank test mhux stratifikat

2. Il-Proporzjon ta' Periklu nkiseb minn mudell ta' perikli proporzjonali mhux stratifikat. Proporzjon ta' Periklu < 1 jiffavorixxi enzalutamide

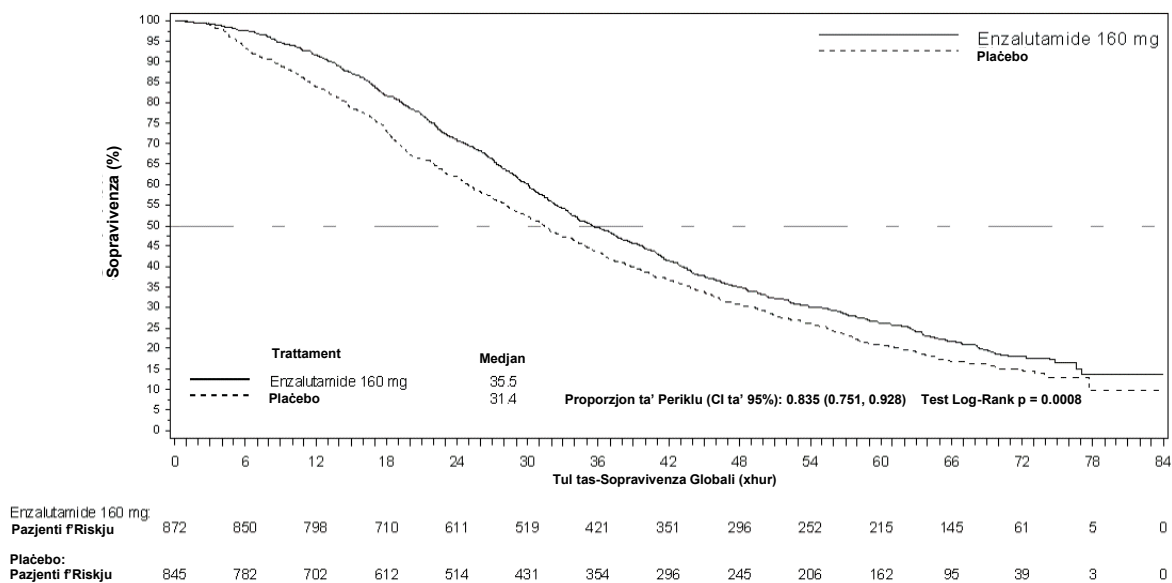


Figura 9: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali bbażati fuq analiżi tas-sopravivenza wara 5 snin fl-istudju PREVAIL (analiżi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

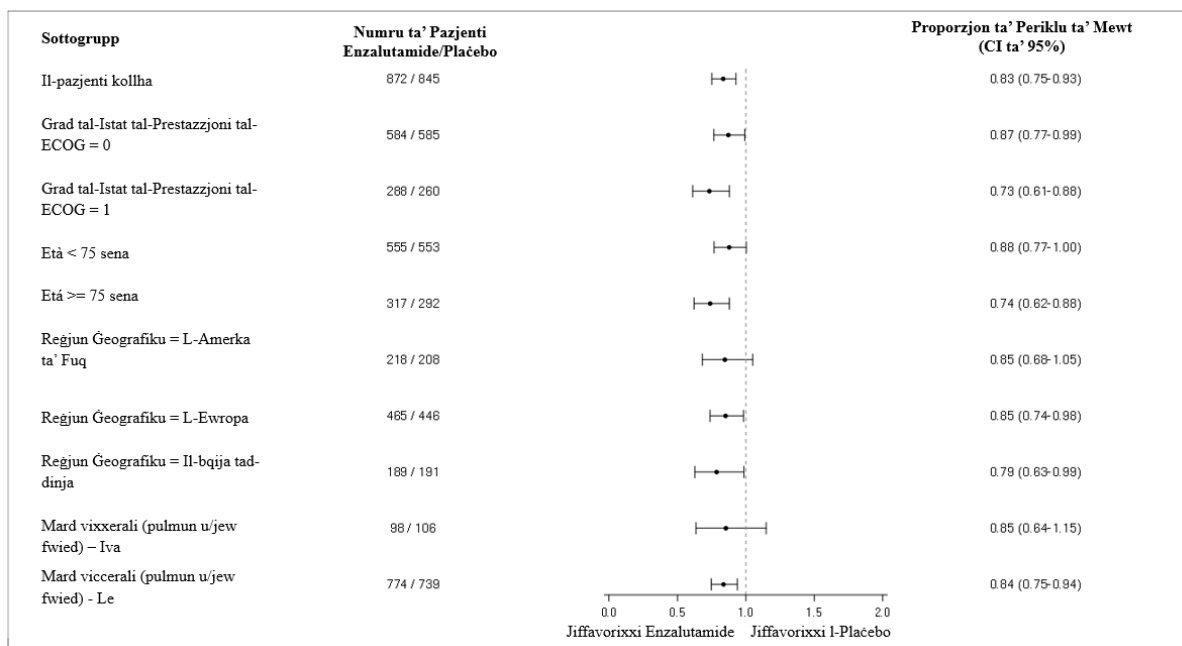
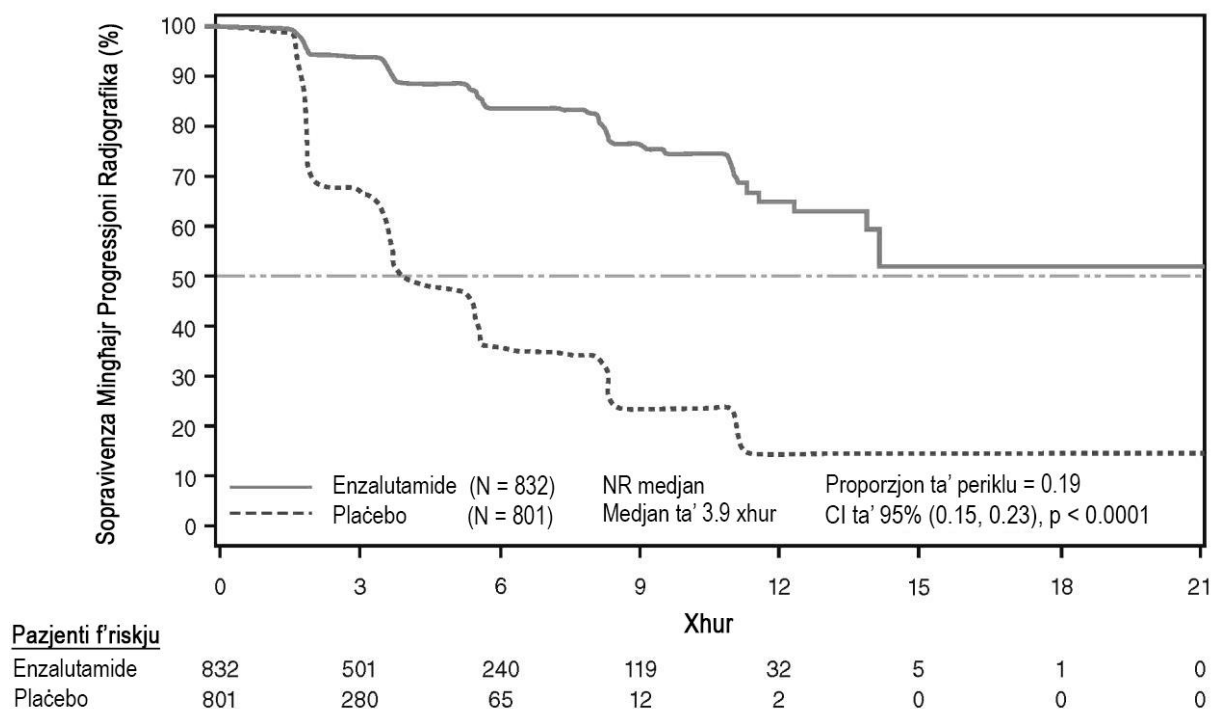


Figura 10: Analizi tas-sopravivenza wara 5 snin globali skont is-sottogrupp: Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95% fl-istudju PREVAIL (analiżi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

Fl-analiżi rPFS speċifikata minn qabel, intwera tiġib statistikament sinifikanti bejn il-gruppi ta' trattament b'nuqqas ta' 81.4% fir-riskju ta' progressjoni radjografika jew mewt [HR = 0.19 (CI ta' 95%: 0.15, 0.23), $p < 0.0001$]. Mija u tmintax il-pazjent (14%) iktrattamentti b'enzalutamide u 321 (40%) tal-pazjenti ktrattamentti bil-placebo kellhom avveniment. L-rPFS medjan ma ntlahaqx (CI ta' 95%: 13.8, mhux milhuq) fil-grupp iktrattamentt b'enzalutamide, u kien ta' 3.9 xhur (CI ta' 95%: 3.7, 5.4) fil-grupp iktrattamentt bil-placebo (Figura 11). Benefiċċju rPFS konsistenti ġie osservat fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti speċifikati minn qabel (eż. età, prestazzjoni ECOG fil-linja bażi, PSA u LDH fil-linja bażi, il-punteġġ Gleason meta saret id-dijanjosi, u mard vixxerali fl-iscreening). Analizi follow-up tal-rPFS speċifikata minn qabel ibbażata fuq l-evalwazzjoni tal-investigatur tal-progressjoni radjografika, uriet tiġib statistikament sinifikanti bejn il-gruppi tat-trattament b'nuqqas ta' 69.3% fir-

riskju ta' progressjoni radjografika jew mewt [HR = 0.31 (CI ta' 95%: 0.27, 0.35), $p < 0.0001$]. L-rPFS medjan kien ta' 19.7 xhur fil-grupp ta' enzalutamide u 5.4 xhur fil-grupp tal-plaċebo.



Fiz-żmien tal-analiżi primarja kien hemm 1633 pazjent magħżula b'mod każwali.

Figura 11: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza minghajr progressjoni radjografika fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

Flimkien mal-punti aħharin koprimarji tal-effikaċja, intwera wkoll titjib statistikament sinifikanti fil-punti aħharin li ġejjin definiti b'mod prospettiv.

Il-medjan taż-żmien sal-bidu tal-kimoterapija ċitotossika kien ta' 28.0 xahar għal pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide, u ta' 10.8 xhur għal pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo [HR = 0.35 (CI ta' 95%: 0.30, 0.40), $p < 0.0001$].

Il-proporzjon ta' pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide b'mard li jitkejjel fil-linja bażi li kellhom rispons ogġettiv ta' tessut artab kien ta' 58.8% (CI ta' 95%: 53.8, 63.7) meta mqabbla ma' 5.0% (CI ta' 95%: 3.0, 7.7) ta' pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. Id-differenza assoluta fir-rispons ogġettiv tat-tessut artab bejn il-partijiet tal-istudju dwar enzalutamide u plaċebo kienet ta' [53.9% (CI ta' 95%: 48.5, 59.1), $p < 0.0001$]. Ir-risponsi kompleti ġew irrappurtati f'19.7% tal-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide meta mqabbla ma' 1.0% tal-pazjenti ktrattamentti bil-plaċebo, u risponsi parzjali ġew irrappurtati f'39.1% tal-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide kontra 3.9% tal-pazjenti ktrattamentti bil-plaċebo.

Enzalutamide naqqas b'mod sinifikanti r-riskju tal-ewwel avveniment relatat mal-iskelettru bi 28% [HR = 0.718 (CI ta' 95%: 0.61, 0.84) $p < 0.0001$]. Avveniment relatat mal-iskelettru ġie definit bħala terapija bir-radjazzjoni jew operazzjoni fl-għadam għal kanċer tal-prostata, ksur patoloġiku tal-għadam, kompressjoni tas-sinla, jew bidla tat-terapija antineoplastika biex tiktrattament wġiħ fl-għadam. L-analiżi inkludiet 587 avveniment relatati mal-iskelettru, li minnhom 389 avveniment (66.3%) kienu radjazzjoni lill-għadam, 79 avveniment (13.5%) kienu kompressjoni tas-sinla, 70 avveniment (11.9%) kien ksur patoloġiku tal-għadam, 45 avveniment (7.6%) kien bidla fit-terapija

antineoplastika biex tiktrattament wġiġh fl-għadam, u 22 avveniment (3.7%) kien operazzjoni fl-għadam.

Pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide urew rata totali ta' rispons għall-PSA oġġla b'mod sinifikanti (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li rċiewu placebo, 78.0% kontra 3.5% (differenza = 74.5%, $p < 0.0001$).

Il-medjan taż-żmien sal-progressjoni PSA skont il-kriterji PCWG2 kien ta' 11.2 xhur għal pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide, u 2.8 xhur għall-pazjenti li rċiewu placebo [HR=0.17, (CI ta' 95%: 0.15, 0.20), $p < 0.0001$].

It-trattament b'enzalutamide naqqset ir-riskju ta' degradazzjoni FACT-P b'37.5% meta mqabbla ma' placebo ($p < 0.0001$). Iż-żmien medjan għad-degradazzjoni f'FACT-P kien ta' 11.3 xhur fil-grupp ta' enzalutamide u 5.6 xhur fil-grupp tal-placebo.

Studju CRPC2 (AFFIRM) (pazjenti b'CRPC metastatiku li rċiewu kimoterapija fil-passat)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' enzalutamide f'pazjenti b'kanċer metastatiku CRPC li rċiewu docetaxel u li kienu qed jużaw analoġu ta' LHRH jew li ġew sottoposti għal orkijektomija ġew ivvalutati f'prova klinika, multiċentrika ta' fażi 3, ikkontrollata bi placebo, fejn il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali. Total ta' 1,199 pazjent ġew magħżula b'mod każwali 2:1 biex jirċievu jew enzalutamide oralment f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 800) jew placebo darba kuljum (N = 399). Il-pazjenti thallew jiehdu prednisone għalkemm ma kellhomx bżonn jagħmlu dan (id-doża massima permessa kuljum kienet 10 mg prednisone jew ekwivalenti tiegħu). Il-pazjenti magħżula b'mod każwali f'kull waħda minn dawn iż-żewġ partijiet kellhom ikompli t-trattament sal-progressjoni tal-marda (definita bħala progressjoni radjografika kkonfermata jew il-fatt li jitfaċċa każ b'rabta skeletrika) u l-bidu ta' trattament antineoplastika sistemika ġdida, tossiċità inaċċettabbli, jew twaqqif (withdrawal).

Il-karatteristiċi demografiċi tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi li ġejjin ġew ibbilanċjati bejn il-partijiet tat-trattament. L-età medjana kienet 69 sena (fil-medda ta' 41 - 92) u d-distribuzzjoni razzjali kienet 93% Kawkasi, 4% Suwed, 1% Asjatiċi, u 2% Ohrajn. Il-punteġġ ta' prestazzjoni tal-ECOG kien 0 - 1 f'91.5% tal-pazjenti u 2 f'8.5% tal-pazjenti; 28% kellhom punteġġ medjan fuq l-Inventarju Qasir tal-Uġiġh (Brief Pain Inventory) ta' ≥ 4 (medjan tal-agħar uġiġh irrappurtat mill-pazjent fuq l-24 siegħa preċedenti kkalkulat fuq sebat ijiem qabel saret l-għażla b'mod każwali). Il-biċċa l-kbira (91%) tal-pazjenti kellhom metastasi fl-għadam u 23% kellhom involviment vixxerali tal-pulmun u/jew tal-fwied. Meta nġhaqdu fl-istudju, 41% tal-pazjenti magħżula b'mod każwali kellhom progressjoni tal-PSA biss, filwaqt li 59% tal-pazjenti kellhom progressjoni radjografika. Wiehed u hamsin fil-mija (51%) tal-pazjenti kienu qed jiehdu bisfosfonati fil-linja bażi.

L-istudju AFFIRM eskluda pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi li jistgħu jippredisponuhom għal aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8) u prodotti mediċinali magħrufa li jżidu l-limitu ta' aċċessjoni, kif ukoll mard kardjovaskolari klinikament sinifikanti bħal pressjoni għolja mhux ikkontrollata, passat riċenti ta' infart mijokardijaku jew aġina mhux stabbli, insuffiċjenza tal-qalb meqjusa mill-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA) bħala Klassi III jew IV (sakemm il-porzjon mitfugħ 'il barra ma kienx $\geq 45\%$), aritmija tal-ventrikulu klinikament sinifikanti jew imblokk AV (mingħajr pacemaker permanenti).

L-analiżi interim speċifikata minn qabel fil-protokoll wara 520 mewta wriet superjorità statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali f'pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide meta mqabbla ma' placebo (Tabella 6 u Figuri 12 u 13).

Tabella 6: Sopravivenza globali ta' pazjenti ktrattamentti jew b'enzalutamide jew bi placebo fl-istudju AFFIRM (analizi b'intenzjoni li tiktrattament)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Imwiet (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
Sopravivenza medja (xhur) (CI ta' 95%)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
Valur p ¹	p < 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.63 (0.53, 0.75)	

NR = Ma Ntlaħaqx.

1. Il-valur P inkiseb minn log rank test isseparat skont il-punteġġ ta' stat ta' prestazzjoni ECOG (0-1 vs. 2) u l-punteġġ ta' wġiħ medju (< 4 vs ≥ 4)
2. Il-Proporzjon ta' Periklu nkiseb minn mudell ta' perikli proporzjonali stratifikat. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi enzalutamide

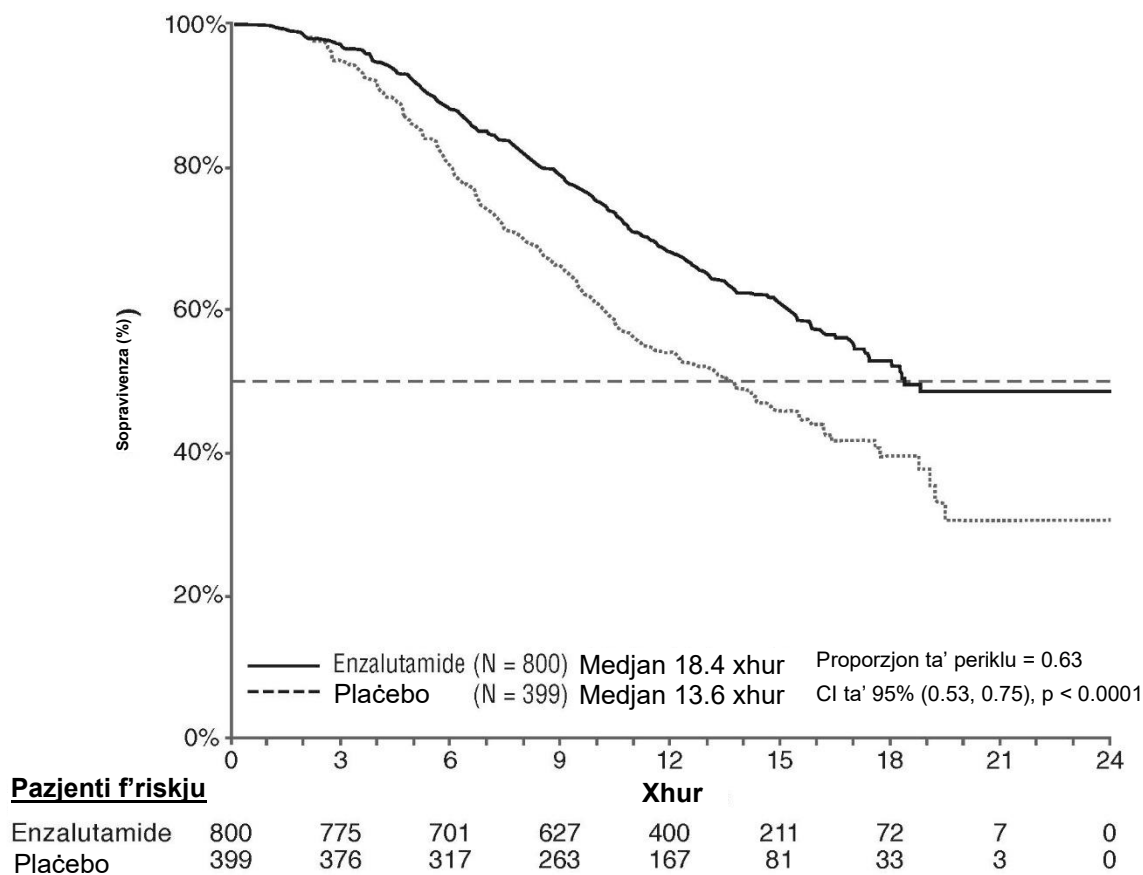
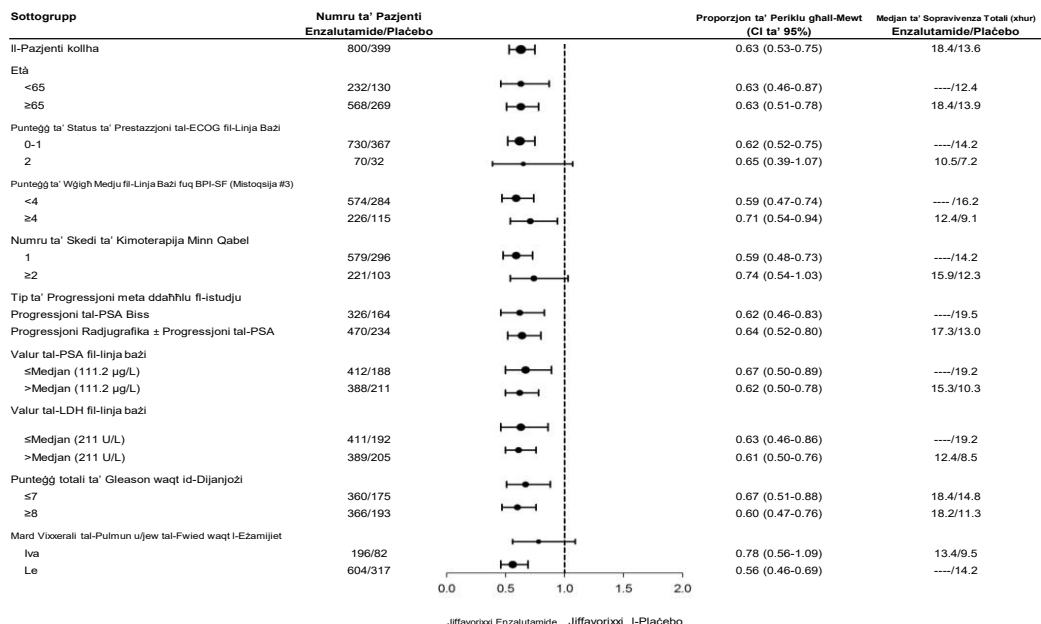


Figura 12: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju AFFIRM (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)



ECOG: Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiva tal-Lvant; BPI-SF: Inventarju Qasir tal-Ugħigh-Formola Qasira; PSA: Antigen Speċifiku għall-Prostata

Figura 13: Sopravivenza globali skont is-sottogrupp fl-istudju AFFIRM – Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95%

Minbarra t-titjib li ġie osservat fis-sopravivenza globali, il-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin (il-progressjoni tal-PSA, is-sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika u l-hin sal-ewwel każ b'rabta skeletrika) kienu jiffavorixxu enzalutamide u kienu statistikament sinifikanti wara l-aġġustament għal ittestjar multiplu.

Is-sopravivenza radjografika mingħajr progressjoni, kif ivvalutata mill-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1 għat-tessut artab u d-dehra ta' 2 leżjonijiet fl-għadam jew aktar fl-iskan tal-għadam, kienet 8.3 xhur għall-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide u 2.9 xhur għall-pazjenti li rċiew placebo [HR = 0.40, CI ta' 95%: 0.35, 0.47], $p < 0.0001$]. L-analiżi kienet tinvolvi 216-il mewt mingħajr progressjoni dokumentata u 645 każ ta' progressjoni dokumentata, li minnhom 303 (47%) kienu dovuti għal progressjoni fit-tessut artab, 268 (42%) kienu dovuti għal progressjoni tal-leżjonijiet fl-għadam u 74 (11%) kienu dovuti kemm għat-tessut artab kif ukoll għal-leżjonijiet fl-għadam.

It-tnaqqis ikkonfermat fil-PSA ta' 50% jew 90% kien 54.0% u 24.8%, rispettivament, għall-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide u 1.5% u 0.9%, rispettivament, għall-pazjenti li rċiew placebo ($p < 0.0001$). Iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-PSA kien 8.3 xhur għall-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide u 3.0 xhur għall-pazjenti li rċiew placebo [HR = 0.25, CI ta' 95%: 0.20, 0.30], $p < 0.0001$].

Iż-żmien medjan għall-ewwel każ b'rabta skeletrika kien 16.7 xhur għall-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide u 13.3-il xhur għall-pazjenti li rċiew placebo [HR = 0.69, CI ta' 95%: 0.57, 0.84], $p < 0.0001$]. Każ b'rabta skeletrika ġie definit bħala terapija ta' radjazzjoni jew operazzjoni fl-għadam, ksur patoloġiku tal-għadam, kompressjoni tas-sinsla tad-dahar jew bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi ktrattamentt l-uġiħ fl-għadam. L-analiżi kienet tinvolvi 448 każ b'rabta skeletrika, li minnhom 277 każ (62%) kienu radjazzjoni fl-għadam, 95 każ (21%) kienu kompressjoni tas-sinsla tad-dahar, 47 każ (10%) kienu ksur patoloġiku tal-għadam, 36 każ (8%) kienu bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi ktrattamentt l-uġiħ fl-għadam, u 7 każijiet (2%) kienu operazzjoni fl-għadam.

Studju 9785-CL-0410 (enzalutamide wara abiraterone f'pazjenti b'CRPC metastatiku)

L-istudju kien studju b'parti waħda fuq 214-il pazjent b'CRPC metastatiku li kien qed javvanza u li kienu qed jirċievu enzalutamide (160 mg darba kuljum) wara mill-inqas 24 ġimgha ta' trattament b'abiraterone acetate flimkien ma' prednisone. L-rPFS medjan (is-sopravivenza radjoloġika mingħajr progressjoni, il-punt aħħari primarju tal-istudju) kien 8.1 xhur (CI ta' 95%: 6.1, 8.3). L-OS medjan ma ntlahaqx. Ir-rispons PSA (definit bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi) kien 22.4% (CI ta' 95%: 17.0, 28.6). Għad-69 pazjent li preċedentement kienu rċiew kimoterapija, l-rPFS medjan kien 7.9 xhur (CI ta' 95%: 5.5, 10.8). Ir-rispons PSA kien 23.2% (CI ta' 95%: 13.9, 34.9). Għall-145 pazjent li ma kinux irċiew kimoterapija fil-passat, l-rPFS medjan kien 8.1 xhur (CI ta' 95%: 5.7, 8.3). Ir-rispons PSA kien 22.1% (CI ta' 95%: 15.6, 29.7).

Għalkemm f'xi pazjenti kien hemm rispons limitat għat-trattament b'enzalutamide wara abiraterone, ir-raġuni wara din is-sejba attwalment mhijiex magħrufa. It-tfassil tal-istudju la seta' jidentifika liema huma l-pazjenti li x'aktarx jibbenefikaw, u lanqas f'liema ordni l-aħjar jittiehdu enzalutamide u abiraterone.

Anzjani

Mill-5 110 pazjent fil-provi kliniċi kkontrollati li rċiew enzalutamide, 3 988 pazjent (78%) kellhom 65 sena jew aktar u 1 703 pazjent (33%) kellhom 75 sena u aktar. Ma ġew osservati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn dawn il-pazjenti anzjani u pazjenti iżgħar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'enzalutamide f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karċinoma tal-prostata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Enzalutamide ma tantx idub fl-ilma. Is-solubbiltà ta' enzalutamide tiżdied b'caprylocaproyl macrogolglycerides bħala emulsifier/surfactant. Fi studji prekliniċi, l-assorbiment ta' enzalutamide żdied meta mdewweb f'caprylocaproyl macrogolglycerides.

Il-farmakokinetika ta' enzalutamide giet evalwata f'pazjenti bil-kanċer tal-prostata u f'individwi rġiel b'saħħithom. Il-*half-life* terminali medju ($t_{1/2}$) għal enzalutamide f'pazjenti wara doża orali waħda hija 5.8 ijiem (medda ta' bejn 2.8 u 10.2 ijiem), u l-istat fiss jintlaħaq f'temp ta' madwar xahar. B'amministrazzjoni orali ta' kuljum, enzalutamide jakkumula madwar 8.3 darbiet iktar meta mqabbel ma' doża waħda. Il-varjazzjonijiet ta' kuljum fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma huma ftit (proporzjon massimu sal-minimu ta' 1.25). It-tneħħija ta' enzalutamide ssir prinċipalment permezz tal-metabolizmu tal-fwied, li jipproduċi metabolit attiv li huwa attiv daqs enzalutamide u jiċċirkola b'madwar l-istess konċentrazzjoni tal-plażma bħal enzalutamide.

Assorbiment

L-assorbiment orali tal-pilloli enzalutamide miksija b'rita ġie evalwat f'voluntiera rġiel b'saħħithom wara doża waħda ta' 160 mg ta' enzalutamide – pilloli miksija b'rita, u mmudellar farmakokinetiku u simulazzjoni ntużaw biex ibassru l-profil farmakokinetiku fl-istat fiss. Ibbażat fuq dan it-tbassir, kif ukoll fuq *data* oħra ta' appoġġ, il-ħin medjan biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi (C_{max}) ta' enzalutamide fil-plażma hu ta' sagħtejn (medda minn 0.5 sa 6 sigħat), u l-profil farmakokinetiċi ta' enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħu fl-istat fiss huma simili għall-pilloli miksija b'rita u l-formulazzjoni tal-kapsuli rotob ta' enzalutamide. Wara l-ġhoti orali tal-formulazzjoni tal-kapsuli rotob (Enzalutamide 160 mg kuljum) f'pazjenti b'CRPC metastatiku, il-medja tal-valuri tas- C_{max} fil-plażma fl-istat fiss għal enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħu huma ta' 16.6 µg/mL (23% CV) u 12.7 µg/mL (30% CV), rispettivament.

Abbażi ta' studju tal-bilanċ tal-massa fil-bniedem, huwa stmat li l-assorbiment orali ta' enzalutamide jammonta għal mill-inqas 84.2%. Enzalutamide mhuwiex substrat tat-trasportatur tal-effluss P-gp jew BCRP.

L-ikel m'għandu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-livell ta' assorbiment. Fi provi kliniċi, enzalutamide ġie amministrat mingħajr ma ngħata każ tal-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum medju evidenti tad-distribuzzjoni (V/F) ta' enzalutamide f'pazjenti wara doża orali waħda huwa 110 L (CV ta' 29%). Il-volum ta' distribuzzjoni ta' enzalutamide huwa ikbar mill-volum tal-ilma totali fil-ġisem, u dan jindika distribuzzjoni ekstravaskulari estensiva. Studji f'annimali gerriema jindikaw li enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħu jistgħu jaqsmu l-ostaklu ta' bejn id-demmi u l-moħħ.

Bejn 97% u 98% ta' enzalutamide jehel mal-proteini fil-plażma, prinċipalment albumin. 95% tal-metabolit attiv jehel mal-proteini fil-plażma. Ma kien hemm l-ebda spostament tat-twaħħil tal-proteina bejn enzalutamide u prodotti mediċinali li jehlu ħafna (warfarin, ibuprofen u salicylic acid) *in vitro*.

Bijotrasformazzjoni

Enzalutamide jiġi metabolizzat b'mod estensiv. Hemm żewġ metaboliti ewlenin fil-plażma umana: N-desmethyl enzalutamide (attiv) u derivattiv ta' carboxylic acid (mhux attiv). Enzalutamide jiġi metabolizzat minn CYP2C8 u xi ftit inqas minn CYP3A4/5 (ara sezzjoni 4.5), u t-tnejn li huma għadhom rwol fil-formazzjoni tal-metabolit attiv. *In vitro*, N-desmethyl enzalutamide jiġi metabolizzat għall-metabolit carboxylic acid minn carboxylesterase 1, li għandu wkoll rwol minuri fil-metabolizmu ta' enzalutamide għall-metabolit carboxylic acid. N-desmethyl enzalutamide ma ġiex metabolizzat minn CYPs *in vitro*.

F'kundizzjonijiet ta' użu kliniku, enzalutamide huwa induttur qawwi ta' CYP3A4, induttur moderat ta' CYP2C9 u CYP2C19, u m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq CYP2C8 (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

It-tneħħija apparenti medja (CL/F) ta' enzalutamide fil-pazjenti tvarja minn 0.520 sa 0.564 L/siegħa.

Wara l-amministrazzjoni orali ta' ^{14}C -enzalutamide, instabet 84.6% tar-radjoattività sa 77 jum wara t-teħid tad-doża: 71.0% nstabet fl-awrina (prinċipalment bħala l-metabolit mhux attiv, bi traċċi żgħar ħafna ta' enzalutamide u l-metabolit attiv), u 13.6% nstabet fl-ippurgar (0.39% tad-doża bħala enzalutamide mhux mibdul).

Id-*data in vitro* tindika li enzalutamide mhuwiex substrat għal OATP1B1, OATP1B3 jew OCT; u N-desmethylen enzalutamide mhuwiex substrat għal P-gp jew BCRP.

Id-*data in vitro* tindika li enzalutamide u l-metaboliti ewlenin tiegħu ma jinibixxux it-trasportaturi li ġejjin f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 jew OAT1.

Linearità

Ma ġew osservati ebda devjazzjonijiet maġġuri mill-proporzjonalità tad-doża fuq il-medda tad-doża bejn 40 u 160 mg. Il-valuri ta' $C_{\min}$ fl-istat fiss ta' enzalutamide u l-metabolit attiv f'pazjenti individwali baqgħu kostanti għal aktar minn sena ta' terapija kronika, u dan juri farmakokinetika lineari fiż-żmien ladarba jintlaħaq l-istat fiss.

Indeboliment tal-kliwi

Ma twettaq ebda studju formali tal-indeboliment tal-kliwi għal enzalutamide. Pazjenti bi kreatinina fis-serum $> 177 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għall-pazjenti b'valuri ta' tneħħija tal-kreatinina kkalkulata (CrCL) $\geq 30 \text{ mL/min}$ (stmati bil-formula Cockcroft u Gault). Enzalutamide ma ġiex evalwat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$) jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadiju, u hija rakkomandata kawtela meta jiġu ktrattamentti dawn il-pazjenti. Mhuwiex probabbli li enzalutamide jitneħħa b'mod sinifikanti b'emodjalizi intermittenti jew dijaliżi peritoneali ambulatorja kontinwa.

Indeboliment tal-fwied

L-indeboliment tal-fwied ma kellux effett qawwi fuq l-esponiment totali għal enzalutamide jew il-metabolit attiv tiegħu. Madankollu, il-*half-life* ta' enzalutamide irdoppjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li servew bħala kontroll (10.4 ijiem meta mqabbla ma' 4.7 ijiem), possibbilment relatat ma' distribuzzjoni akbar fit-tessuti.

Il-farmakokinetika ta' enzalutamide ġiet eżaminata f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif ($N = 6$), moderat ($N = 8$) jew sever ($N = 8$) fil-linja bażi (Child-Pugh Klassi A, B jew C, rispettivament) u fi 22 individwu mqabbla ma' individwi minn gruppi differnti b'karatteristiċi simili b'funzjoni tal-fwied normali. Wara doża orali waħda ta' 160 mg ta' enzalutamide, l-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ għal enzalutamide f'individwi b'indeboliment ħafif żdiedu b'5% u 24% rispettivament, u l-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ ta' enzalutamide f'individwi b'indeboliment moderat żdied b'29% u naqas bi 11% rispettivament, u l-AUC u $C_{\max}$ ta' enzalutamide f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever żdied b'5% u naqas b'41%, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li servew bħala kontroll. Għall-ammont totali ta' enzalutamide mhux imwaħħal u l-metabolit attiv mhux imwaħħal, l-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ f'individwi b'indeboliment ħafif żdiedu b'14% u 19% rispettivament l-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ f'individwi b'indeboliment moderat żdiedet b'14% u naqas bi 17%, rispettivament, u l-AUC u $C_{\max}$ tal-enzalutamide f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever żdied b'34% u naqas b'27% rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li servew bħala kontroll.

Razza

Il-parti l-kbira tal-pazjenti fl-istudji kliniċi kkontrollati ($> 75\%$) kienu Kawkasi. Abbażi ta' *data* farmakokinetika minn studji f'pazjenti Ġappuniżi u Ċiniżi bil-kanċer tal-prostata, ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament rilevanti fl-esponiment bejn il-popolazzjonijiet. M'hemmx *data* biżżejjed biex tevalwa d-differenzi potenzjali fil-farmakokinetika ta' enzalutamide f'razez oħrajn.

Anzjani

Ma għe osservat l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq il-farmakokinetika ta' enzalutamide fl-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni anzjana.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

It-trattament b'enzalutamide ta' grieden tqal irriżultat f'żieda fl-inċidenza ta' mwiet embrijofetali u tibdil estern u skeletriku. L-istudji dwar il-fertilità ma twettqux b'enzalutamide, iżda fl-istudji fil-firien (4 u 26 ġimgha) u l-klieb (4, 13 u 39 ġimgha), ġew innutati atrofiya, aspermija/ipospermija, u ipertrofiya/iperplażija fis-sistema riproduttiva, f'konformità mal-attività farmakoloġika ta' enzalutamide. Fl-istudji fil-grieden (4 ġimghat), firien (4 u 26 ġimgha) u l-klieb (4, 13, u 39 ġimgha), il-bidliet fl-organi riproduttivi assoċjati ma' enzalutamide kienu jikkonsistu fi tnaqqis fil-piż tal-organu, b'atrofiya tal-prostata u tal-epididimi. Ipertrofiya u/jew iperplażija taċ-ċelluli Leydig ġew osservati fil-grieden (4 ġimghat) u fil-klieb (39 ġimgha). Bidliet addizzjonali fit-tessuti riproduttivi kienu jinkludu ipertrofiya/iperplażija tal-glandola pitwitarja u atrofiya fl-infaġet seminali fil-firien u ipospermija fit-testikoli u degenerazzjoni tat-tubulu seminiferuż fil-klieb. Għet innutata differenza bejn is-sessi fil-glandoli mammarji tal-firien (atrofiya fil-firien irġiel u iperplażija lobulari fil-firien nisa). Il-bidliet fl-organi riproduttivi fiż-żewġ speċi kienu konsistenti mal-attività farmakoloġika ta' enzalutamide u treġġgħu lura jew fiequ parzjalment wara perjodu ta' rkupru ta' 8 ġimghat. Ma kien hemm ebda bidla importanti oħra fil-patoloġija klinika jew l-istopatoloġija fi kwalunkwe sistema oħra tal-organi, inkluż il-fwied, fiż-żewġ speċijiet.

Studji f'firien li kienu tqal urew li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jiġu ttrasferiti lill-feti. Wara l-ġhoti orali ta' ^{14}C -enzalutamide radjotikkettat lil firien fl-14-il jum tat-tqala f'doża ta' 30 mg/kg (~ 1.9 darbiet tad-doża massima indikata fil-bnedmin), ir-radjoattività massima fil-fetu ntlahqet 4 sigħat wara l-ġhoti u kienet aktar baxxa minn dik fil-plażma materna bi proporzjon ta' tessut/plażma ta' 0.27. Ir-radjoattività fil-fetu naqset għal 0.08 darbiet tal-koncentrazzjoni massima 72 siegħa wara l-ġhoti.

Studji f'firien li kienu jreddgħu wrew li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jitnehhew fil-halib tal-firien. Wara l-ġhoti orali ta' ^{14}C -enzalutamide radjotikkettat lil firien li kienu qed ireddgħu f'doża ta' 30 mg/kg (~ 1.9 darbiet tad-doża massima indikata fil-bnedmin), ir-radjoattività massima fil-halib intlahqet 4 sigħat wara l-ġhoti u kienet sa 3.54 darbiet oghla minn dik fil-plażma materna. Ir-riżultati tal-istudju wrew ukoll li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jiġu ttrasferiti lit-tessuti tal-frieh tal-firien permezz tal-halib, u sussegwentement jiġu eliminati.

Enzalutamide ttestja negattiv għal ġenotossicità f'batterija standard ta' testijiet *in vitro* u *in vivo*. Fi studju ta' 6 xhur fi grieden transġeniċi rasH2, enzalutamide ma wera l-ebda potenzjal karċinoġeniku (nuqqas ta' sejbiet neoplastiċi) f'doži sa 20 mg/kg kuljum ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$), li rriżultaw f'livelli ta' esponiment fil-plażma simili għall-esponiment kliniku ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) f'pazjenti b'mCRPC li kienu qed jirċievu 160 mg kuljum.

L-ġhoti ta' dożaġġ ta' enzalutamide kuljum lill-firien għal sentejn ipproduċa inċidenza miżjuda ta' sejbiet neoplastiċi. Dawn kienu jinkludu timoma beninna, fibroadenoma fil-glandoli mammarji, tumuri beninni taċ-ċelluli Leydig fit-testikoli, papilloma fl-urotelju u karċinoma tal-bużżieqa tal-awrina fl-irġiel, tumuri beninni taċ-ċelluli granulosa tal-ovarji fin-nisa u adenoma tal-pars distalis pitwitarja fiż-żewġ sessi. Ir-rilevanza fil-bniedem ta' timoma, adenoma pitwitarja u fibroadenoma tal-glandoli mammarji, kif ukoll papilloma tal-urotelju u karċinoma tal-bużżieqa tal-awrina, ma tistax tiġi eskluża.

Enzalutamide ma kienx fototossiku *in vitro*.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Hypromellose acetate succinate
Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)
Diossidu tat-titanju (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

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

Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita

- Kartiera tal-kartun li tinkorpora folja trasparenti tal-PVC/PCTFE-Alu bi 28 pillola. Kull kartuna fiha 112-il pillola (4 kartieri).
- Il-folja trasparenti tal-PVC/PCTFE-Alu hija disponibbli f'pakkett bil-folji mtaqqab b'mod trasversali għal kull doża waħda ta' 28 x 1 pillola f'kartuna. Il-pakketti multipli fihom 112 x 1 pillola (4 pakketti ta' 28 x 1).

Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita

- Kartiera tal-kartun li tinkorpora folja trasparenti tal-PVC/PCTFE-Alu b'14-il pillola. Kull kartuna fiha 56 pillola (4 kartieri) u 112-il pillola (8 kartieri).
- Il-folja trasparenti tal-PVC/PCTFE-Alu hija disponibbli f'pakkett bil-folji mtaqqab b'mod trasversali għal kull doża waħda ta' 14 x 1 pillola f'kartuna. Il-pakketti multipli fihom 56 x 1 pillola (4 pakketti ta' 14 x 1) u 112 x 1 pillola (8 pakketti ta' 14 x 1).

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita

- Kartiera tal-kartun li tinkorpora folja trasparenti tal-PVC/PCTFE-Alu b'14-il pillola. Kull kartuna fiha 28 pillola (2 kartieri), 56 pillola (4 kartieri), 84 pillola (6 kartieri) u 112-il pillola (8 kartieri).
- Il-folja trasparenti tal-PVC/PCTFE-Alu hija disponibbli f'pakkett bil-folji mtaqqab b'mod trasversali għal kull doża waħda ta' 14 x 1 pillola f'kartuna. Il-pakketti multipli fihom 28 x 1 pillola (2 pakketti ta' 14 x 1), 56 x 1 pillola (4 pakketti ta' 14 x 1), 84 x 1 pillola (6 pakketti ta' 14 x 1) u 112 x 1 pillola (8 pakketti ta' 14 x 1).

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Enzalutamide m'għandux jintmess minn persuni hlief il-pazjent jew dawk li jieħdu hsiebu. Abbażi ta' dan il-mekkanizmu ta' azzjoni u t-tossicità embrijofetali li giet osservat fil-ġrieden, enzalutamide jista' jagħmel il-hsara lil fetu li qed jiżviluppa. Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu kapsuli ta' enzalutamide li jkunu miftuhin jew li jkollhom xi hsara mingħajr protezzjoni, eż. ingwanti. Ara sezzjoni 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/25/1990/001 – 112-il pillola
EU/1/25/1990/002 – 28 x 1 pillola (doża wahda)
EU/1/25/1990/003 – 112 x 1 (4 x 28 x 1) pillola (doża wahda) (pakkett multiplu)

Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/25/1990/004 – 56 pillola
EU/1/25/1990/005 – 112-il pillola
EU/1/25/1990/006 – 14 x 1 pillola (doża wahda)
EU/1/25/1990/007 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) pillola (doża wahda) (pakkett multiplu)
EU/1/25/1990/008 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) pillola (doża wahda) (pakkett multiplu)

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/25/1990/009 – 28 pillola
EU/1/25/1990/010 – 56 pillola
EU/1/25/1990/011 – 84 pillola
EU/1/25/1990/012 – 112-il pillola
EU/1/25/1990/013 – 14 x 1 pillola (doża wahda)
EU/1/25/1990/014 – 28 x 1 (2 x 14 x 1) pillola (doża wahda) (pakkett multiplu)
EU/1/25/1990/015 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) pillola (doża wahda) (pakkett multiplu)
EU/1/25/1990/016 – 84 x 1 (6 x 14 x 1) pillola (doża wahda) (pakkett multiplu)
EU/1/25/1990/017 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) pillola (doża wahda) (pakkett multiplu)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, l-Olanda

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

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-gestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTIERA MINGHAJR KAXXA BLU (KARTIERA TAL-KARTUNA)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

TNE
TLI
ERB
HAM
ĠIM
SIB
HAD

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA [112-il pillola miksija b'rita (4 kartieri ta' 28 pillola) – fiha Kaxxa Blu]****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 112-il (4 kartieri ta' 28) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA (PAKKETT TA' KARTIERI)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli
enzalutamide

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (28 x 1 pillola miksija b'rita)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA (28 x 1 pillola miksija b'rita għall-pakkett multiplu – mingħajr Kaxxa Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/003 – 112 x 1 (4 x 28 x 1) pillola (doża waħda) (pakkett multiplu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (pakkett multiplu ta' 112 x 1 pilloli miksija b'rita – fiha Kaxxa Blu)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 112 x 1 (4 pakketti ta' 28 x 1) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli
enzalutamide

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTIERA MINGHAJR KAXXA BLU (KARTIERA TAL-KARTUNA)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

TNE
TLI
ERB
HAM
ĠIM
SIB
HAD

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/004 – 56 pillola
EU/1/25/1990/005 – 112-il pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA [56 pillola miksija b'rita (4 kartieri ta' 14-il pillola) – fiha Kaxxa Blu]****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 56 (4 kartieri ta' 14) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA [112-il pillola miksija b'rita (8 kartieri ta' 14-il pillola) – fiha Kaxxa Blu]

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 112-il (8 kartieri ta' 14) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA (PAKKETT TA' KARTIERI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli
enzalutamide

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (14 x 1 pillola miksija b'rita)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA (14 x 1 pillola miksija b'rita għall-pakkett multiplu - mingħajr Kaxxa Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/007 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) pillola (doża waħda) (pakkett multiplu)
EU/1/25/1990/008 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) pillola (doża waħda) (pakkett multiplu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (pakkett multiplu ta' 56 x 1 pilloli miksija b'rita – fiha Kaxxa Blu)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 56 x 1 (4 pakketti ta' 14 x 1) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (pakkett multiplu ta' 112 x 1 pilloli miksija b'rita – fiha Kaxxa Blu)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 112 x 1 (8 pakketti ta' 14 x 1) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli
enzalutamide

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTIERA MINGHAJR KAXXA BLU (KARTIERA TAL-KARTUNA)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

TNE
TLI
ERB
HAM
ĠIM
SIB
HAD

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/009 – 28 pillola
EU/1/25/1990/010 – 56 pillola
EU/1/25/1990/011 – 84 pillola
EU/1/25/1990/012 – 112-il pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA [28 pillola miksija b'rita (2 kartieri ta' 14-il pillola) – fiha Kaxxa Blu]****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 (2 kartieri ta' 14) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA [56 pillola miksija b'rita (4 kartieri ta' 14-il pillola) – fiha Kaxxa Blu]****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 (4 kartieri ta' 14) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA [84 pillola miksija b'rita (6 kartieri ta' 14-il pillola) – fiha Kaxxa Blu]****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

84 (6 kartieri ta' 14) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (112-il pillola miksija b'rita (8 kartieri ta' 14-il pillola) – fiha Kaxxa Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

112-il (8 kartieri ta' 14) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJA (PAKKETT TA' KARTIERI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli
enzalutamide

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (14 x 1 pillola miksija b'rita)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/013

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA (14 x 1 pillola miksija b'rita għall-pakkett multiplu - mingħajr Kaxxa Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/014 – 8 x 1 (2 x 14 x 1) pillola (doża waħda) (pakkett multiplu)
EU/1/25/1990/015 – 56 x 1 (4 x 14 x 1) pillola (doża waħda) (pakkett multiplu)
EU/1/25/1990/016 – 84 x 1 (6 x 14 x 1) pillola (doża waħda) (pakkett multiplu)
EU/1/25/1990/017 – 112 x 1 (8 x 14 x 1) pillola (doża waħda) (pakkett multiplu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (pakkett multiplu ta' 28 x 1 pilloli miksija b'rita – fiha Kaxxa Blu)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 28 x 1 (2 pakketti ta' 14 x 1) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/014

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (pakkett multiplu ta' 56 x 1 pilloli miksija b'rita – fiha Kaxxa Blu)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 56 x 1 (4 pakketti ta' 14 x 1) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/015

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (pakkett multiplu ta' 84 x 1 pilloli miksija b'rita – fiha Kaxxa Blu)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 84 x 1 (6 pakketti ta' 14 x 1) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/016

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (pakkett multiplu ta' 112 x 1 pilloli miksija b'rita – fiha Kaxxa Blu)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 112 x 1 (8 pakketti ta' 14 x 1) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Għandha tinbela' shiha.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

EU/1/25/1990/017

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Accordpharma 160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli
enzalutamide

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Enzalutamide Accordpharma 40 mg pilloli miksija b'rita
Enzalutamide Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
Enzalutamide Accordpharma 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Enzalutamide Accordpharma u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Enzalutamide Accordpharma
3. Kif għandek tiehu Enzalutamide Accordpharma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Enzalutamide Accordpharma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Enzalutamide Accordpharma u għalxiex jintuza

Enzalutamide Accordpharma fih is-sustanza attiva enzalutamide. Enzalutamide Accordpharma jintuza biex jiġi ktrattament l-irġiel adulti bil-kanċer tal-prostata:

- Li m'għadux jirrispondi għal terapija bl-ormoni jew għal trattament kirurġiku biex jitbaxxa t-testosterone

Jew

- Li nfirixx għal partijiet oħra tal-ġisem u jirrispondi għal terapija bl-ormoni jew għal trattament kirurġiku biex jitbaxxa t-testosterone.

Jew

- Li kellhom tneħħija tal-prostata jew irċiew radjazzjoni preċedenti u għandhom PSA li qed jiżdied b'mod rapidu, iżda l-kanċer ma nfirixx għal partijiet oħra tal-ġisem u jirrispondi għal terapija tal-ormoni biex jitbaxxa t-testosteron

Kif jahdem Enzalutamide Accordpharma

Enzalutamide Accordpharma huwa medicina li taħdem billi timblokka l-attività ta' ormoni msejha androgeni (bħal testosterone). Billi jimblokka l-androgeni, enzalutamide jwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata milli jikbru u jimmultiplikaw.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Enzalutamide Accordpharma

Tihux Enzalutamide Accordpharma

- jekk inti allergiku għal enzalutamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- Jekk inti tqila jew tista' toħroġ tqila (ara 'Tqala, treddiġh u fertilità').

Twissijiet u prekawzjonijiet

Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati f' 6 minn kull 1,000 persuna li jiehdu enzalutamide, u f' inqas minn 3 minn kull 1,000 li kienu qed jiehdu placebo (ara 'Mediċini oħra u Enzalutamide Accordpharma' hawn taħt u sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

Jekk qed tiehu mediċina li tista' tikkawża aċċessjonijiet jew li tista' żżid is-suxxettibbiltà għall-aċċessjonijiet (ara 'Mediċini oħra u Enzalutamide Accordpharma' hawn taħt).

Jekk ikollok aċċessjoni matul it-trattament:

Kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti għandek tieqaf tiehu enzalutamide.

Sindromu tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES)

Kien hemm rapporti rari ta' PRES, kundizzjoni rari u reversibbli li tinvolvi l-moħħ, f'pazjenti li qed jirċievu enzalutamide. Jekk ikollok aċċessjoni, uġiħ ta' ras li jmur għall-aġġar, konfużjoni, nuqqas ta' vista jew problemi oħra relatati mal-vista, kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli. (Ara ukoll Sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli')

Riskju ta' kanċers ġodda (tumuri malinni primarji oħrajn)

Kien hemm rapporti ta' kanċers ġodda (oħrajn) inkluż kanċer tal-bużżieqa tal-awrina u tal-kolon f'pazjenti ktrattamenti b'Enzalutamide Accordpharma.

Ara lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk tinnota sinjali ta' ħruġ ta' demm gastrointestinali, demm fl-awrina, jew thoss htieġa frekwenti u urġenti li tagħmel l-awrina meta tkun qed tiehu Enzalutamide Accordpharma.

Diffikultà biex tibla' relatata mal-formulazzjoni tal-prodott

Kien hemm rapporti ta' pazjenti li esperjenzaw diffikultà biex jibilgħu din il-mediċina, inkluż rapporti ta' fgar. Id-diffikultà biex tibla' jew l-avvenimenti ta' fgar kienu aktar komunement osservati f'pazjenti li jirċievu l-kapsuli, li jista' jkun relatat ma' daqs ikbar tal-prodott. Ibla' l-pilloli shaħ ma' ammont suffiċjenti ta' ilma.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Enzalutamide Accordpharma

- Jekk qatt żviluppajt raxx tal-ġilda jew tqaxxir tal-ġilda sever, infafet u/jew feriti fil-ħalq wara li ħadt Enzalutamide Accordpharma jew mediċini oħra
- Jekk qed tiehu mediċini li jipprevjenu l-emboli tad-demm (eż. warfarina, acenocoumarol, clopidogrel)
- Jekk tuża kimoterapija bħal docetaxel
- Jekk għandek problemi fil-fwied
- Jekk għandek problemi fil-kliewi

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi wieħed minn dawn li ġejjin:

Kull kundizzjoni tal-qalb jew arterja, inklużi problemi fir-ritmu tal-qalb (aritmija), jew qed tiġi ttrattat b'mediċini għal dawn il-kundizzjonijiet. Ir-riskju ta' problemi fir-ritmu tal-qalb jista' jżid meta tiehu Enzalutamide Accordpharma.

Jekk inti allergiku għal enzalutamide, dan jista' jwassal għal raxx jew nefha fil-wiċċ, fl-ilsien, fix-xufftejn jew fil-gerżuma. Jekk inti allergiku għal enzalutamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina, tihux Enzalutamide Accordpharma.

Raxx tal-ġilda jew tqaxxir tal-ġilda serju, infafet u / jew feriti fil-ħalq, inkluż is-sindromu ta' Stevens-Johnson, ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni mat-trattament b'enzalutamide. Tibqax tuża enzalutamide u fittex attenzjoni medika minnufih jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda deskritti f'sezzjoni 4. .

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik jew jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tintuża għat-tfal u l-adolexxenti.

Mediċini ohra u Enzalutamide Accordpharma

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu, haċċ dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina ohra. Għandek tkun taf l-ismijiet tal-mediċini li tieħu. Żomm lista tagħhom fuqek biex turiha lit-tabib tiegħek meta tingħata medicina ġdida. M'għandekx tibda tieħu jew tieqaf tieħu xi medicina qabel ma tkellem lit-tabib li jkun tak Enzalutamide Accordpharma.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin. Meta jittieħdu flimkien ma' Enzalutamide Accordpharma, dawn il-mediċini jistgħu jżidu r-riskju ta' aċċessjoni:

- Ċerti mediċini li jintużaw biex jiġu ktrattamentti l-ażżma jew mard respiratorju ieħor (eż. aminophylline, theophylline).
- Mediċini li jintużaw biex jiġu ktrattamentti ċerti disturbi psikjatriċi bħad-depressjoni u l-iskizofrenija (eż. clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, bupropion, lithium, chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, mirtazapine).
- Ċerti mediċini għat-trattament tal-uġiġħ (eż. pethidine).

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu l-mediċini li ġejjin. Dawn il-mediċini jistgħu jinfluwenzaw l-effett ta' Enzalutamide Accordpharma, jew Enzalutamide Accordpharma jista' jinfluwenza l-effett ta' dawn il-mediċini.

Dan jinkludi ċerti mediċini li jintużaw biex:

- Ibaxxu l-kolesterol (eż. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- Jiktrattamentw l-uġiġħ (eż. fentanyl, tramadol)
- Jiktrattamentw il-kanċer (eż. cabazitaxel)
- Jiktrattamentw l-epilessija (eż. carbamazepine, clonazepam, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Jiktrattamentw ċerti disturbi psikjatriċi bħal ansjetà severa jew skizofrenija (eż. diazepam, midazolam, haloperidol)
- Jiktrattamentw id-disturbi tal-irqad (eż. zolpidem)
- Jiktrattamentw il-kundizzjonijiet tal-qalb jew ibaxxu l-pressjoni tad-demm (eż. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, propranolol, verapamil)
- Jiktrattamentw mard serju relatat mal-infjammazzjoni (eż. dexamethasone, prednisolone)
- Jiktrattamentw l-infezzjoni bl-HIV (eż. indinavir, ritonavir)
- Jiktrattamentw l-infezzjonijiet batteriċi (eż. clarithromycin, doxycycline)
- Jiktrattamentw disturbi tat-tirojda (eż. levothyroxine)
- Jiktrattamentw il-gotta (eż. colchicine)
- Jiktrattamentw disturbi fl-istonku (eż. omeprazole)
- Jipprevjenu l-kundizzjonijiet tal-qalb jew l-attakki ta' puplesija (dabigatran etexilate)
- Jipprevjenu rifjut ta' organu (eż. tacrolimus)

Enzalutamide Accordpharma jista' jinterferixxi ma' xi mediċini użati biex jiktrattamentw problemi fir-ritmu tal-qalb (eż. quinidine, procainamide, amiodarone u sotalol) jew jista' jżid ir-riskju ta' problemi fir-ritmu tal-qalb meta użat ma' xi mediċini ohra [eż. methadone (użat għal serħan mill-uġiġħ u parti mid-ditossifikazzjoni mill-vizzju tad-droga), moxifloxacin (antibijotiku), antipsikotiċi (użati għal mard mentali serju)].

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini elenkati hawn fuq. Jista' jkun li d-doża ta' Enzalutamide Accordpharma jew ta' kwalunkwe medicina ohra li qed tieħu tkun teħtieġ li tinbidel.

Tqala, treddiġ u fertilità

- **Enzalutamide Accordpharma m'għandux jintuża min-nisa.** Din il-medicina tista' tikkawża

- ħsara lit-tarbija mhux imwielda jew telf potenzjali tat-tqala jekk tittiehed minn nisa tqal. M'għandhiex tittiehed minn nisa tqal, nisa li jistgħu jgħorġu tqal, jew li qed iredgħu.
- Din il-medicina jista' possibbilment ikollha effett fuq il-fertilità tal-irġiel.
 - Jekk qed ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara li tista' toħroġ tqila, uża kondom u metodu effettiv iehor ta' kontraċezzjoni, waqt it-trattament u fit-3 xhur wara li tispiċċa t-trattament b'din il-medicina. Jekk ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara tqila, uża kondom biex tipproteġi lit-tarbija mhux imwielda.
 - Nisa li jiehdu ħsieb il-pazjent għandhom jaraw sezzjoni 3 'Kif għandek tiehu Enzalutamide Accordpharma' rigward l-immaniġġjar u l-użu.

Sewqan u thaddim ta' magni

Enzalutamide Accordpharma jista' jkollu effett moderat fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew biex thaddem magni. Aċċessjonijiet ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jiehdu Enzalutamide Accordpharma.

Jekk tinsab f'riskju ogħla ta' aċċessjonijiet, kellem lit-tabib tiegħek.

Enzalutamide Accordpharma fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (anqas minn 23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Enzalutamide Accordpharma

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża tas-soltu hija 160 mg (erba' pilloli miksija b'rita ta' 40 mg jew żewġ pilloli miksija b'rita ta' 80 mg jew pillola wahda miksija b'rita ta' 160 mg), meħuda darba kuljum, fl-istess ħin.

Meta tiehu Enzalutamide Accordpharma

- Ibla' l-pilloli shah ma' ammont suffiċjenti ta' ilma.
- Taqsamx, tfarrakx jew tomghodx il-pilloli qabel tiblagħhom.
- Enzalutamide Accordpharma jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Enzalutamide Accordpharma m'għandux jintmess minn persuni ħlief il-pazjent u dawk li jiehdu ħsiebu. Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu pilloli miksija b'rita ta' Enzalutamide Accordpharma li jkun miftuhin jew li jkollhom xi ħsara mingħajr ma jilbsu xi protezzjoni bħal ingwanti.

It-tabib tiegħek jista' wkoll jagħtik riċetta għal medicini oħra waqt li tkun qed tiehu Enzalutamide Accordpharma.

Jekk tiehu Enzalutamide Accordpharma aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli minn dawk li ngħatawlek, ieqaf ħu Enzalutamide Accordpharma u kkuntattja lit-tabib tiegħek. Jista' jkun li jkollok riskju ikbar ta' aċċessjoni jew effetti sekondarji oħra.

Jekk tinsa tiehu Enzalutamide Accordpharma

- Jekk tinsa tiehu Enzalutamide Accordpharma fil-ħin tas-soltu, ħu d-doża tas-soltu tiegħek malli tiftakar.
- Jekk tinsa tiehu Enzalutamide Accordpharma għal ġurnata shiħa, ħu d-doża tas-soltu tiegħek l-għada.
- Jekk tinsa tiehu Enzalutamide Accordpharma għal iktar minn ġurnata, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- **M'għandekx tiehu doża doppja** biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tiehu Enzalutamide Accordpharma

Tiqafx tiehu din il-medicina sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx biex taghmel dan.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet gew irrappurtati f'6 persuni minn kull 1,000 persuna li hadu Enzalutamide Accordpharma, u f'inqas minn 3 minn kull 1,000 li kienu qed jiehdha placebo.

Hemm cans ikbar ta' aċċessjoni jekk tiehu aktar mid-doża rakkomandata ta' din il-medicina, jekk tiehu ċerti medicini ohra, jew jekk tinsab f'riskju ta' aċċessjoni oghla mis-soltu.

Jekk ikollok aċċessjoni, kellem lit-tabib tieghek mill-aktar fis possibbli. It-tabib tieghek jista' jiddeciedi li inti ghandek tieqaf tiehu Enzalutamide Accordpharma.

Sindromu tal-Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES)

Kien hemm rapporti rari ta' PRES (jistghu jaffettwaw 1 minn kull 1,000 persuna), kundizzjoni rari u riversibbli li tinvolvi l-mohh f'pazjenti li qed jirċievu Enzalutamide Accordpharma. Jekk ikollok aċċessjoni, ugiġh ta' ras li jmur għall-agħar, konfużjoni, nuqqas ta' vista jew problemi ohra relatati mal-vista, kellem lit-tabib tieghek mill-aktar fis possibbli.

Effetti sekondarji possibbli ohra jinkludu:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Gheja, waqgħat, għadam miksuri, fwawar, pressjoni tad-demm għolja

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Ugiġh ta' ras, thossok ansjuż, ġilda xotta, ħakk, diffikultajiet ta' memorja, imblokk tal-arterji fil-qalb (mard tal-qalb iskemiku), tkabbir tas-sider fl-irġiel (ġinekomastija), ugiġh fil-beżżula, sensitività fis-sider, sintomi tas-sindromu tar-riglejn bla kwiet (xewqa inkontrollabbli li ċċaqlaq parti tal-ġisem, normalment ir-riglejn), tnaqqis ta' konċentrazzjoni, tinsa malajr, bidla fis-sens tat-togħma, diffikultà biex taħseb b'mod ċar.

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- Alluċinazzjonijiet, għadd baxx ta' ċelluli tad-demm bojod, żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied fit-test tad-demm (sinjal ta' problemi fil-fwied)

Mhux magħruf: (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli.

Ugiġh fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, ugiġh fid-dahar, bidliet fl-ECG (titwil tal-QT), diffikultà biex tibla' din il-medicina inkluż f'gar, stonku mqalleb, inkluż li thossok imdardar (dardir), reazzjoni tal-ġilda li tikkawza tikek jew irqajja' homor fuq il-ġilda li jistghu jidhru bhal mira jew "bull's-eye" b'ċentru aħmar skur imdawwar bi ċrieki homor aktar ċari (eritema multiformi), jew reazzjoni ohra serja tal-ġilda li tippreżenta rqajja' hamranin mhux imqabbzin, li jistghu jidhru bhal mira jew irqajja' ċirkolari fuq il-parti prinċipali tal-ġisem, hafna drabi bi nfafet ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri tal-halq, tal-gerżuma, tal-immieher, tal-ġenitali u tal-ghajnejn li jistghu jiġu preċeduti minn deni u sintomi bhal tal-influenza (is-sindromu ta' Stevens-Johnson), raxx, tirremetti, nefha tal-wieċ, tax-xoffa, ilsien u/jew tal-grizmejn, tnaqqis fil-plejtlits tad-demm (li jżid ir-riskju ta' hrug ta' demm jew tbengil), dijarea, nuqqas ta' aptit.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji

direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Enzalutamide Accordpharma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Enzalutamide Accordpharma

Is-sustanza(i) attiva(i) hi (huma) enzalutamide.

Kull pillola miksija b'rita ta' 40 mg ta' Enzalutamide Accordpharma fiha 40 mg ta' enzalutamide.

Kull pillola miksija b'rita ta' 80 mg ta' Enzalutamide Accordpharma fiha 80 mg ta' enzalutamide.

Kull pillola miksija b'rita ta' 160 mg ta' Enzalutamide Accordpharma fiha 160 mg ta' enzalutamide.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra tal-pilloli miksija b'rita huma:

- Qalba tal-pillola: Hypromellose acetate succinate, Cellulose, microcrystalline, Croscarmellose sodium, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate.
- Kisja tal-pillola: Hypromellose (E464), Diossidu tat-titanju (E171), Macrogol (E1521), Talc (E553b), Iron oxide yellow (E172)

Kif jidher Enzalutamide Accordpharma u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' 40 mg ta' Enzalutamide Accordpharma huma pilloli miksija b'rita sofor u tondi, b'daqs ta' madwar 10 mm, imnaqqxa b'"L 1" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

- Kull kartuna fiha 112-il pillola f'4 kartieri bil-folji, bi 28 pillola kull waħda.
- Kull kartuna fiha 28 x 1 pillola f'pakkett bil-folji mtaqqab b'mod trasversali. Il-pakketti multipli ta' folji mtaqqba b'mod trasversali fihom 112 x 1 pillola (4 pakketti ta' 28 x 1).

Il-pilloli miksija b'rita ta' 80 mg ta' Enzalutamide Accordpharma huma pilloli miksija b'rita sofor u ovali, b'daqs ta' madwar 17 X 9 mm, imnaqqxa b'"L 2" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

- Kull kartuna fiha 56 pillola u 112-il pillola f'4 u 8 kartieri bil-folji b'14-il pillola rispettivament.
- Kull kartuna fiha 14 x 1 pillola f'pakkett bil-folji mtaqqab b'mod trasversali. Il-pakketti multipli ta' folji mtaqqba b'mod trasversali fihom 56 x 1 pillola (4 pakketti ta' 14 x 1) u 112 x 1 pillola (8 pakketti ta' 14 x 1).

Il-pilloli miksija b'rita ta' 160 mg ta' Enzalutamide Accordpharma huma pilloli miksija b'rita sofor u ovali, b'daqs ta' madwar 21 X 11 mm, imnaqqxa b'"L 3" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

- Kull kartuna fiha 28 pillola, 56 pillola, 84 pillola u 112-il pillola fi 2, 4, 6 u 8 kartieri ta' 14-il pillola rispettivament.
- Kull kartuna fiha 14 x 1 pillola f'pakkett bil-folji mtaqqab b'mod trasversali. Il-pakketti multipli ta' folji mtaqqba b'mod trasversali fihom 28 x 1 pillola (2 pakketti ta' 14 x 1), 56 x 1 pillola (4 pakketti ta' 14 x 1), 84 x 1 pillola (6 pakketti ta' 14 x 1) u 112 x 1 pillola (8 pakketti ta' 14 x 1).

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, l-Olanda

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.