

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NUBEQA 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține darolutamidă 300 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 186 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate ovale de culoare albă până la aproape albă, cu lungimea de 16 mm și lățimea de 8 mm, marcate cu „300” pe o față și cu „BAYER” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

NUBEQA este indicat pentru tratamentul bărbaților adulți cu

- cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, *non-metastatic castration resistant prostate cancer*) care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice (vezi pct. 5.1).
- cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală (mHSPC, *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) în asociere cu terapie de deprivare androgenică (vezi pct. 5.1).
- cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală (mHSPC) în asociere cu docetaxel și terapie de deprivare androgenică (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist, cu experiență în tratamentul cancerului de prostată.

Doze

Doza recomandată este de 600 mg de darolutamidă (două comprimate de 300 mg) administrate de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 1200 mg (vezi pct. 5.2).

Administrarea darolutamidei trebuie continuată până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

În cazul pacienților la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, pe parcursul tratamentului trebuie continuată castrarea medicală cu un agonist sau antagonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) (analog GnRH).

Cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală (mHSPC) – tratament cu darolutamidă în asociere cu docetaxel

Pacienții cu mHSPC trebuie să înceapă tratamentul cu darolutamidă în asociere cu docetaxel (vezi pct. 5.1). Primul dintre cele 6 cicluri de docetaxel trebuie administrat în decurs de 6 săptămâni de la inițierea tratamentului cu darolutamidă. Trebuie urmate recomandările din informațiile medicamentului referitoare la docetaxel. Tratamentul cu darolutamidă trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile, chiar dacă un ciclu de docetaxel este amânat, întrerupt sau oprit.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul își amintește, înainte de următoarea doză programată. Pacientul nu trebuie să ia două doze în același timp pentru a compensa doza uitată.

Modificarea dozei

Dacă un pacient manifestă toxicitate $\geq$ gradul 3 sau o reacție adversă intolerabilă asociată cu darolutamida (vezi pct. 4.4 și 4.8), trebuie întreruptă administrarea sau doza trebuie redusă la 300 mg de două ori pe zi, până la ameliorarea simptomelor. Tratamentul poate fi reluat ulterior cu o doză de 600 mg de două ori pe zi.

Nu se recomandă reducerea dozei sub 300 mg de două ori pe zi, deoarece eficacitatea nu a fost stabilită.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe 15-29 ml/min/ 1,73 m²) care nu fac hemodializă, doza inițială recomandată este de 300 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Datele disponibile privind farmacocinetica darolutamidei în insuficiența hepatică moderată sunt limitate. Darolutamida nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C), doza inițială recomandată este de 300 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Darolutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

NUBEQA este destinat administrării orale.

Comprimatele trebuie luate întregi, cu alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Femei care sunt gravide sau care pot să rămână gravide (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

Datele disponibile referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate.

Întrucât expunerea poate fi crescută, acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea apariției reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Datele disponibile la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sunt limitate, iar darolutamida nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Întrucât expunerea poate fi crescută, acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea apariției reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Boală cardiovasculară recentă

Pacienții cu boală cardiovasculară clinic semnificativă în ultimele 6 luni, inclusiv cu accident vascular cerebral, infarct miocardic, angină pectorală severă/instabilă, bypass al arterei coronare/artere periferice cu grefă și insuficiență cardiacă congestivă simptomatică au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, siguranța darolutamidei la acești pacienți nu a fost stabilită.

Dacă se prescrie NUBEQA, pacienții cu boală cardiovasculară semnificativă clinic, trebuie tratați pentru aceste afecțiuni în conformitate cu ghidurile de tratament consacrate.

Hepatotoxicitate

În caz de anomalii ale testelor funcției hepatice care sugerează leziune hepatică de tip idiosincrazic indusă de medicament, tratamentul cu darolutamidă trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.8).

Utilizare concomitent cu alte medicamente

Utilizarea inductorilor puternici ai CYP3A4 și ai gp-P în timpul tratamentului cu darolutamidă poate scădea concentrația plasmatică de darolutamidă și nu este recomandată, cu excepția cazului în care nu există nicio alternativă terapeutică. Trebuie avută în vedere alegerea unui medicament alternativ pentru administrare concomitentă care prezintă un potențial mai redus de inducere a CYP3A4 sau a gp-P (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse la substraturi ale BCRP, OATP1B1 și OATP1B3, deoarece administrarea concomitentă a acestora cu darolutamidă poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor substraturi.

Administrarea concomitentă de rosuvastatină trebuie evitată, cu excepția cazului în care nu există nicio alternativă terapeutică (vezi pct. 4.5).

Terapia de privare androgenică poate prelungi intervalul QT

La pacienții cu antecedente de factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de apariție a torsadei vârfurilor, înainte de inițierea tratamentului cu NUBEQA.

Informații cu privire la excipienți

NUBEQA conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra darolutamidei

Inductori ai CYP3A4 și gp-P

Darolutamida este un substrat al CYP3A4 și al glicoproteinei-P (gp-P).

Nu este recomandată utilizarea inductorilor puternici și moderați ai CYP3A4 și a inductorilor gp-P (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, sunătoare, fenitoină și rifampicină) în timpul tratamentului cu darolutamidă, cu excepția cazului în care nu există nicio alternativă terapeutică. Trebuie luată în considerare alegerea unui medicament concomitent alternativ, care nu are potențial sau are un potențial redus de inducere a CYP3A4 sau a gp-P.

Administrarea repetată de rifampicină (600 mg), un inductor puternic al CYP3A4 și al gp-P, cu o doză unică de darolutamidă (600 mg) împreună cu alimente a dus la o scădere cu 72% a expunerii medii (ASC_{0-72}) și o scădere cu 52% a C_{max} a darolutamidei.

Inhibitori ai CYP3A4, gp-P și BCRP

Darolutamida este un substrat al CYP3A4, al gp-P și al proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*).

Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase relevante clinic în cazul administrării unui inhibitor al CYP3A4, gp-P sau BCRP. Darolutamida poate fi administrată concomitent cu inhibitori ai CYP3A4, gp-P sau BCRP.

Utilizarea concomitentă de darolutamidă cu un gp-P combinat și un inhibitor puternic de CYP3A4 crește expunerea la darolutamidă care poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse la darolutamidă. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a pacienților pentru apariția reacțiilor adverse la darolutamidă și modificarea dozei de darolutamidă, după caz.

Administrarea de itraconazol (200 mg de două ori pe zi în ziua 1 și o dată pe zi în următoarele 7 zile), un inhibitor puternic al CYP3A4, al gp-P și al BCRP, cu o doză unică de darolutamidă (600 mg în ziua 5 împreună cu alimente) a dus la o creștere de 1,7 ori a expunerii medii (ASC_{0-72}) și o creștere de 1,4 ori a C_{max} a darolutamidei.

Inhibitori ai UGT1A9

Darolutamida este un substrat al UGT1A9.

În cazul administrării de inhibitori UGT1A9 nu se așteaptă nicio interacțiune relevantă clinic cu medicamentele.

Darolutamida poate fi administrată concomitent cu inhibitori UGT1A9.

O analiză farmacocinetică a populației a arătat că administrarea concomitentă a inhibitorilor UGT1A9 cu darolutamida a dus la o creștere de 1,2 ori a expunerii (AUC_{0-72}) a darolutamidei.

Docetaxel

Administrarea darolutamidei în asociere cu docetaxel nu a determinat modificări relevante clinic ai parametrilor farmacocinetici ai darolutamidei la pacienții cu mHSPC (vezi pct. 5.1).

Efectele darolutamidei asupra altor medicamente

Substraturi ale BCRP, OATP1B1 și OATP1B3

Darolutamida este un inhibitor al proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP) și al polipeptidelor transportoare de anioni organici (OATP) 1B1 și 1B3.

Administrarea concomitentă de rosuvastatină trebuie evitată, cu excepția cazului în care nu există nicio alternativă terapeutică. Trebuie avută în vedere alegerea unui medicament alternativ pentru administrare concomitentă care prezintă un potențial mai redus de inhibare a BCRP, OATP1B1 și OATP1B3.

Administrarea darolutamidei (600 mg de două ori pe zi timp de 5 zile) înainte de administrarea concomitentă a unei doze unice de rosuvastatină (5 mg) împreună cu alimente a dus la o creștere de aproximativ 5 ori a expunerii medii (ASC) și a C_{max} a rosuvastatinei.

Administrarea concomitentă a darolutamidei cu alte substraturi BCRP trebuie evitată pe cât posibil.

Administrarea concomitentă a darolutamidei poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale altor substraturi concomitente ale BCRP, OATP1B1 și OATP1B3 (de exemplu, metotrexat,

sulfasalazină, fluvastatină, atorvastatină, pitavastatină). Prin urmare, se recomandă monitorizarea pacienților din punct de vedere al reacțiilor adverse la substraturile BCRP, OATP1B1 și OATP1B3. În plus, trebuie respectată recomandarea aferentă din informațiile referitoare la medicament pentru aceste substraturi atunci când acestea se administrează concomitent cu darolutamida.

Substraturi ale gp-P

Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase relevante clinic în cazul administrării unui substrat al gp-P. Darolutamida poate fi administrată concomitent cu substraturi ale gp-P (de exemplu digoxină, verapamil sau nifedipină). Administrarea concomitentă a darolutamidei împreună cu substratul gp-P sensibil, dabigatran etexilat nu a evidențiat nicio creștere a expunerii (ASC și C_{max}) la dabigatran.

Substraturi ale CYP3A4

Darolutamida este un inductor ușor al CYP3A4.

Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase relevante clinic în cazul administrării unui substrat al CYP. Darolutamida poate fi administrată concomitent cu substraturi ale CYP (de exemplu warfarină, L-tiroxină, omeprazol).

Administrarea de darolutamidă (600 mg de două ori pe zi timp de 9 zile) înainte de administrarea concomitentă a unei doze unice de substrat sensibil al CYP3A4 midazolam (1 mg) împreună cu alimente a determinat scăderea expunerii medii (ASC) și a C_{max} a midazolamului cu 29%, respectiv 32%.

Darolutamida nu a inhibat *in vitro* metabolizarea substraturilor CYP selectate la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Docetaxel

Administrarea darolutamidei în asociere cu docetaxel nu a determinat modificări semnificative clinic ale parametrilor farmacocinetici ai docetaxelului la pacienții cu mHSPC (vezi pct. 5.1).

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Deoarece terapia de privare androgenică poate prelungi intervalul QT, trebuie evaluată cu atenție administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor. Acestea includ medicamentele antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină și antipsihotice (de exemplu haloperidol).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Acest medicament nu este indicat la femei aflate la vârsta fertilă. Nu trebuie utilizat la femei care sunt gravide, ar putea fi gravide sau care alăptează (vezi pct. 4.1 și 4.3).

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Nu se cunoaște dacă darolutamida sau metaboliții acesteia sunt prezenți în spermă. Dacă pacientul se angajează în activitate sexuală cu o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie utilizată o metodă contraceptivă foarte eficientă (< 1% rată de eșec pe an) în timpul tratamentului cu NUBEQA și timp de 4 săptămâni după finalizarea tratamentului, pentru prevenirea sarcinii.

Sarcina

Pe baza mecanismului său de acțiune, darolutamida poate fi dăunătoare pentru făt. Nu au fost efectuate studii non-clinice privind funcția de reproducere (vezi pct 5.3).

Nu se cunoaște dacă darolutamida sau metaboliții acesteia sunt prezenți în spermă. Dacă pacientul se angajează în activitate sexuală cu o femeie gravidă, este necesară utilizarea unui prezervativ în timpul tratamentului cu NUBEQA și timp de 4 săptămâni după finalizarea tratamentului. Trebuie evitată expunerea fătului la un inhibitor al receptorilor de androgeni prin transfer de spermă către femeia gravidă, deoarece acest lucru poate afecta dezvoltarea fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă darolutamida/metaboliții acesteia se secretă în laptele uman. Nu s-au efectuat studii la animale pentru evaluarea secreției darolutamidei/metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul darolutamidei asupra fertilității.

Pe baza studiilor clinice, NUBEQA poate afecta sistemul de reproducere la bărbații de vârstă fertilă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

NUBEQA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent la pacienții cu

- nmCRPC sau mHSPC cărora li se administrează darolutamidă sunt oboseala/afecțiunile de tip astenic (13,7%)
- mHSPC cărora li se administrează darolutamidă în asociere cu docetaxel sunt erupția cutanată tranzitorie (16,6%) și hipertensiunea arterială (13,8%).

Pentru informații suplimentare privind siguranța în cazul administrării darolutamidei în asociere cu docetaxel, consultați informațiile corespunzătoare pentru fiecare dintre medicamente.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate la pacienții cu nmCRPC sau mHSPC cărora li se administrează darolutamidă sunt prezentate în Tabelul 1. Reacțiile adverse observate la pacienții cu mHSPC cărora li se administrează darolutamidă în asociere cu docetaxel sunt prezentate în Tabelul 2.

Reacțiile adverse sunt clasificate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe. Acestea sunt grupate în funcție de frecvențele acestora. Grupele de frecvență sunt definite conform următoarelor convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse raportate la pacienții cu nmCRPC și mHSPC tratați cu darolutamidă în studiile ARAMIS și ARANOTE^a

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace		Boală cardiacă ischemică ^b Insuficiență cardiacă ^c
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie ^d
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere la nivelul extremităților Fracturi
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală/afecțiuni de tip astenic ^e	
Investigații diagnostice ^f	Număr scăzut de neutrofile Creștere a valorii serice a bilirubinei Creștere a valorii serice a ALT Creștere a valorii serice a AST	

^a Durata mediană a expunerii în studiile ARAMIS și ARANOTE a fost de 18,2 luni (interval: 0,0-44,3 luni) la pacienții tratați cu darolutamidă și de 11,6 luni (interval: 0,0-40,5 luni) la pacienții la care s-a administrat placebo.

^b Include arterioscleroză la nivelul arterei coronare, boală coronariană, ocluzie coronariană, stenoză coronariană, sindrom coronarian acut, infarct miocardic acut, angină pectorală, angină instabilă, infarct miocardic, ischemie miocardică.

^c Include insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă acută, insuficiență cardiacă cronică, insuficiență cardiacă congestivă, șoc cardiogen, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată.

^d Include erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculopapuloasă, erupție cutanată papuloasă, erupție cutanată pustuloasă, eritem, dermatită.

^e Include oboseală și astenie, letargie și stare generală de rău.

^f Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCEA) versiunea 5.0. Incidența se bazează pe valorile raportate ca rezultate anormale de laborator.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate la pacienți cu mHSPC cărora li se administrează darolutamidă în asociere cu docetaxel în studiul ARASENS^{a, b}

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ^c	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie ^{d, e}	
Afecțiuni musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv		Fracturi
Sistemul reproducător și afecțiuni ale sânelui		Ginecomastie
Investigații diagnostice ^f	Scăderea numărului de neutrofile Creștere a valorii serice a bilirubinei Creștere a valorii serice a ALT Creștere a valorii serice a AST	

^a Durata mediană a expunerii a fost de 41,0 luni (interval: 0,1-56,5 luni) la pacienții cărora li se administrează darolutamidă+docetaxel și de 16,7 luni (interval: 0,3-55,8 luni) la pacienții cărora li se administrează placebo+docetaxel.

^b Este posibil ca incidența reacțiilor adverse să nu se atribuie doar darolutamidei, ci poate exista și contribuția altor medicamente utilizate în asociere.

- ^c Include hipertensiune arterială, creșterea tensiunii arteriale, urgență hipertensivă.
- ^d Include erupție cutanată tranzitorie, erupție asociată medicamentului, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată foliculară, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculopapuloasă, erupție cutanată papuloasă, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată pustuloasă, erupție cutanată veziculară, eritem, dermatită.
- ^e Incidența a fost cea mai ridicată în primele 6 luni de tratament.
- ^f Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCEA) versiunea 4.03. Incidența se bazează pe valorile raportate ca rezultate anormale de laborator.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Teste ale funcției hepatice

Pentru tratamentul cu darolutamidă au fost raportate cazuri de idiosincrazie cu apariția de leziuni hepatice induse de medicament de grad 3 și 4 cu creșterea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) și/sau aspartataminotransferazei (AST) până la ≥ 5 , respectiv ≥ 20 x limita superioară a valorilor normale (LSVN), inclusiv creștere a valorilor transaminazelor împreună cu o creștere a bilirubinei totale la ≥ 2 x LSVN. Timpul până la debut a variat între 1 lună și 12 luni de la inițierea administrării darolutamidei. În multe cazuri, creșterea valorilor ALT și AST a fost reversibilă odată cu oprirea administrării darolutamidei. Pentru recomandări specifice, vezi pct 4.4.

Cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC) și cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală (mHSPC) – tratament cu darolutamidă

Oboseală

Oboseala/afecțiunile de tip astenic au fost raportate la 13,7% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 11,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Evenimente cu cel mai înalt grad, adică de cel mult gradul 3, au fost raportate la 0,4% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 0,9% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Oboseala (fără a include astenia, letargia sau starea generală de rău) a survenit la majoritatea pacienților (10,0% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și 8,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo).

Fracturi

Au survenit fracturi la 4,1% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 3,2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Boală cardiacă ischemică și insuficiență cardiacă

Boala cardiacă ischemică a survenit la 3,4% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 2,2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Evenimente de gradul 5 au survenit la 0,4% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 0,4% dintre pacienții la care s-a administrat cu placebo. Insuficiența cardiacă a survenit la 1,6% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 0,9% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Număr scăzut de neutrofile

Numărul scăzut de neutrofile a fost raportat ca valoare anormală la analizele de laborator la 17,3% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 7,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Timpul median până la valoarea cea mai scăzută a fost de 225 zile. Valorile anormale la analizele de laborator s-au manifestat predominant cu intensități de gradul 1 sau 2. Numărul scăzut de neutrofile de gradul 3 și 4 a fost raportat la 2,6%, respectiv 0,3% dintre pacienți. Un singur pacient a oprit definitiv administrarea de darolutamidă din cauza neutropeniei. Neutropenia a fost fie tranzitorie, fie reversibilă (83% dintre pacienți) și nu a fost asociată cu semne sau simptome relevante clinic.

Creștere a valorii serice a bilirubinei

Creșterea valorii serice a bilirubinei a fost raportată ca valoare anormală la analizele de laborator la 16,1% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 6,1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Episoadele au fost predominant cu intensitate de gradul 1 sau 2, nu au fost asociate cu semne sau simptome relevante clinic și au fost reversibile după oprirea administrării de darolutamidă. Creșterea de gradul 3 și 4 a valorii serice a bilirubinei a fost raportată la 0,2% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 0% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În brațul cu darolutamidă, timpul mediu pentru prima apariție a creșterii valorii serice a bilirubinei a fost de 187 zile, iar durata medie a primului episod a fost de 172 zile. Un pacient a oprit tratamentul din cauza creșterii valorii bilirubinei.

Creștere a valorii serice a ALT și AST

Creșterea valorii serice a ALT a fost raportată ca valoare anormală la analizele de laborator la 13,3% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 9,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Creșterea valorii serice a AST a fost raportată ca valoare anormală la analizele de laborator la 22,0% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 13,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Episoadele au fost predominant cu intensitate de gradul 1 sau 2, nu au fost asociate cu semne sau simptome relevante clinic și au fost reversibile după oprirea administrării de darolutamidă. Creșterea valorii serice a ALT de gradul 3 și 4 a fost raportată la 0,9% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 0,3% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Creșterea valorii serice a AST de gradul 3 și 4 a fost raportată la 1,2% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 0,3% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În brațul cu darolutamidă, timpul mediu pentru prima apariție a creșterii valorii serice a ALT a fost de 253 zile și a creșterii valorii serice a AST a fost de 257 zile. Durata medie a primului episod a fost de 122 zile pentru creșterea valorii serice a ALT și de 121 zile pentru creșterea valorii serice a AST. Doi pacienți au oprit tratamentul din cauza creșterii valorii serice a ALT, respectiv 3 pacienți au oprit tratamentul din cauza creșterii valorii serice a AST.

Cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală (mHSPC) – tratament cu darolutamidă în asociere cu docetaxel

Hipertensiune arterială

În studiul ARASENS a fost raportată hipertensiunea arterială la 13,8% dintre pacienții cărora li se administrează darolutamidă+docetaxel și la 9,4% dintre pacienții cărora li se administrează placebo+docetaxel.

Hipertensiunea arterială de gradul 3 a fost raportată la 6,4% dintre pacienții cărora li se administrează darolutamidă+docetaxel comparativ cu 3,5% dintre pacienții cărora li se administrează placebo+docetaxel. Câte un pacient din fiecare grup de tratament a prezentat hipertensiune arterială de gradul 4.

Un caz a fost raportat ca hipertensiune arterială de gradul 5 cu arterioscleroză de gradul 5 în grupul de tratament cu darolutamidă+docetaxel. Acest pacient avea antecedente de lungă durată de hipertensiune arterială și fumat, iar cazul a apărut la mai mult de 3 ani de la inițierea tratamentului cu darolutamidă. Evenimentele de hipertensiune arterială au fost raportate mai frecvent la pacienții fără antecedente medicale de hipertensiune arterială în ambele grupuri de tratament.

Fracturi

Fracturi au apărut la 7,5% dintre pacienții cărora li se administrează darolutamidă+docetaxel și la 5,1% dintre pacienții cărora li se administrează placebo+docetaxel.

Număr scăzut de neutrofile

Numărul scăzut de neutrofile a fost raportat ca valoare anormală la analizele de laborator la 50,6% dintre pacienții cărora li se administrează darolutamidă+docetaxel și la 45,5% dintre pacienții cărora li se administrează placebo+docetaxel. Numărul scăzut de neutrofile de gradul 3 și 4 a fost raportat la 34,4% dintre pacienții cărora li se administrează darolutamidă+docetaxel și la 31,4% dintre pacienții cărora li se administrează placebo+docetaxel.

În ambele brațe de tratament, incidența numărului scăzut de neutrofile și neutropenia au fost mai ridicate în primele luni de tratament, pentru ca apoi incidența și severitatea acestor evenimente să scadă.

Creștere a valorii serice a bilirubinei

A fost raportată creșterea valorii bilirubinei ca rezultat anormal de laborator la 19,6% dintre pacienții cărora li se administrează darolutamidă+docetaxel și la 10,0% dintre pacienții cărora li se administrează placebo+docetaxel. Evenimentele au fost predominant de gradul 1 sau 2 ca intensitate. A fost raportată creșterea valorii bilirubinei de gradul 3 și gradul 4 la 0,5% dintre pacienții cărora li se administrează darolutamidă+docetaxel și la 0,3% dintre pacienții cărora li se administrează placebo+docetaxel.

Creștere a valorilor ALT și AST

A fost raportată creșterea valorii a alaninaminotransferazei (ALT) ca rezultat anormal de laborator la 42,3% dintre pacienții cărora li se administrează darolutamidă+docetaxel și la 38,0% dintre pacienții cărora li se administrează placebo+docetaxel. A fost raportată creșterea valorii aspartataminotransferazei (AST) ca rezultat anormal de laborator la 43,9% dintre pacienții cărora li se administrează darolutamidă+docetaxel și la 39,3% dintre pacienții cărora li se administrează placebo+docetaxel. Au fost raportate creșteri ale ALT și AST care au fost predominant de gradul 1 ca intensitate. Au fost raportate creșteri ale ALT de gradul 3 și gradul 4 la 3,7% dintre pacienții cărora li se administrează darolutamidă+docetaxel și la 3,0% dintre pacienții cărora li se administrează placebo+docetaxel. Au fost raportate creșteri ale AST de gradul 3 și gradul 4 la 3,6% dintre pacienții cărora li se administrează darolutamidă+docetaxel și la 2,3% dintre pacienții cărora li se administrează placebo+docetaxel.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cea mai crescută doză de darolutamidă studiată din punct de vedere clinic a fost cea de 900 mg de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 1800 mg. La această doză nu s-au observat toxicități care să necesite limitarea dozei.

Luând în considerare absorbția saturabilă (vezi pct. 5.2) și absența dovezilor de toxicitate acută, nu se preconizează ca administrarea unei doze de darolutamidă mai mare decât cea recomandată să determine toxicitate.

În cazul administrării unei doze mai mari decât cea recomandată, tratamentul cu darolutamidă poate fi continuat cu următoarea doză, conform schemei terapeutice.

Nu există niciun antidot specific pentru darolutamidă, iar simptomele supradozajului nu au fost stabilite.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie endocrină, antiandrogeni; codul ATC: L02BB06

Mecanism de acțiune

Darolutamida este un inhibitor al receptorilor de androgeni (RA) cu o structură pirazolică flexibilă substituită polar care se leagă cu un grad înalt de afinitate direct de domeniul de legare a liganzilor receptorilor.

Darolutamida inhibă competitiv legarea androgenilor, translocția nucleară a RA și transcripția mediată de RA. Un metabolit major, keto-darolutamida, a prezentat activitate similară darolutamidei *in vitro*. Tratamentul cu darolutamidă reduce proliferarea celulară a tumorii prostatei, ceea ce duce la o activitate antitumorală puternică.

Efecte farmacodinamice

Nu s-a observat prelungirea intervalului QTcF mediu (și anume mai mult de 10 ms) după administrarea pe cale orală a 600 mg de darolutamidă de două ori pe zi, comparativ cu placebo.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța au fost stabilite în 3 studii multicentrice randomizate de fază III, controlate cu placebo, efectuate la pacienți cu nmCRPC (ARAMIS) și mHSPC (ARANOTE și ARASENS). Tuturor pacienților li s-a administrat concomitent un agonist sau antagonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) sau li s-a efectuat orhidectomie bilaterală.

Cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC) – tratament cu darolutamidă

Eficacitatea și siguranța darolutamidei au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de fază III (ARAMIS), efectuat la pacienți cu cancer de prostată non-metastatic (evaluat prin proceduri convenționale de imagistică: TC, scintigrafie osoasă, IRM) rezistent la castrare cu un timp de dublare a valorii antigenului specific prostatei (PSADT, *prostate-specific antigen doubling time*) ≤ 10 luni.

Pacienții au fost incluși în studiu dacă prezentau 3 valori în creștere a antigenului specific prostatic (PSA) după nivelul cel mai scăzut, determinate la intervale de cel puțin 1 săptămână în timpul terapiei de privare de androgeni, PSA ≥ 2 ng/ml la selectare și un nivel al testosteronului seric sub castrare $< 1,7$ nmol/l.

S-a permis înrolarea în studiu a pacienților cu antecedente medicale de convulsii. În grupul cu darolutamidă au fost înrolați 12 pacienți (0,21%) cu convulsii în antecedente.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată sau accident vascular cerebral, infarct miocardic, angină pectorală severă/instabilă, bypass coronarian/periferic cu grefoane arteriale, insuficiență cardiacă congestivă clasa III sau IV conform clasificării Asociației de Cardiologie din New York (NYHA) cu manifestare sau debut recent (în ultimele 6 luni) au fost excluși din studiu.

Pacienții cu tratament anterior cu inhibitori ai RA (Receptori Androgenici) de a doua generație, cum sunt enzalutamida, apalutamida și darolutamida sau inhibitori ai enzimelor CYP17, cum sunt acetatul de abirateronă precum și pacienții cărora li se administrează corticosteroid sistemic cu o doză mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison/zi în intervalul de 28 zile anterior randomizării au fost excluși din studiu.

În total au fost randomizați 1509 pacienți, în raport de 2:1, pentru a li se administra fie 600 mg de darolutamidă pe cale orală de două ori pe zi ($n=955$), fie placebo corespunzător ($n=554$).

S-a permis înrolarea în studiu a pacienților cu prezența unor ganglioni limfatici pelvini cu axa scurtă < 2 cm sub bifurcația aortică. Absența sau prezența metastazelor a fost evaluată prin analiză radiologică independentă la nivel central. În aceste analize au fost incluși 89 pacienți pentru care se identificaseră retrospectiv metastaze la momentul inițial. Randomizarea a fost stratificată după PSADT (≤ 6 luni sau > 6 luni) și utilizarea terapiei țintite specifice osteoclastelor la intrarea în studiu (da sau nu).

Următoarele caracteristici demografice ale pacienților și caracteristici ale bolii au fost echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost 74 ani (interval: 48-95) și 9% dintre pacienți având vârsta de 85 ani sau peste. Distribuția din punct de vedere al rasei a fost următoarea: 79% dintre pacienți erau de rasă caucaziană, 13% de rasă asiatică și 3% de rasă neagră. Majoritatea pacienților aveau un scor Gleason de 7 sau mai mare la momentul diagnosticării (73%). Durata mediană a PSADT fost 4,5 luni. La nouă procente (9%) dintre pacienți li se efectuase anterior orhidectomie, la 25% dintre pacienți li se efectuase anterior prostatectomie, iar la 50% dintre pacienți se efectuase anterior cel puțin un ciclu de radioterapie. La șaptezeci și șase de procente (76%) dintre pacienți li se administrase anterior mai mult de un tratament antihormonal. Pacienții prezentau un scor al statusului de performanță ECOG (al Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei) de 0 (69%) sau 1 (31%) la înrolarea în studiu.

Tratamentul cu darolutamidă a continuat până la progresia confirmată radiografic a bolii, conform evaluării pe baza scanărilor de imagistică convențională (TC, scintigrafie osoasă, IRM) prin analiză în regim orb la nivel central, până la toxicitate inacceptabilă sau retragerea din studiu.

Obiectivul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de supraviețuirea fără metastaze (MFS – metastasis free survival). Criteriile finale secundare de evaluare au fost reprezentate de supraviețuirea globală (OS – overall survival), timpul până la progresia durerii, timpul până la inițierea primei chimioterapii citotoxice pentru cancerul de prostată și timpul până la primele evenimente simptomatice la nivel scheletic (definite prin apariția oricăruia dintre următoarele: radioterapie cu fascicul extern pentru ameliorarea simptomelor la nivel scheletic, fractură osoasă nou apărută pe os patologic simptomatică, compresia măduvei spinării sau intervenție chirurgicală ortopedică asociată tumorii).

Tratamentul cu darolutamidă a dus la o îmbunătățire a MFS în comparație cu placebo (vezi Tabelul 3 și Figura 1).

Rezultatele privind MFS au fost consecvente între subgrupurile de pacienți, indiferent de PSADT, utilizarea anterioară de medicamente care vizează sistemul osos sau boala loco-regională.

Subgrupurile suplimentare cu rezultate consecvente cu privire la MFS au inclus PSA la momentul inițial, scorul Gleason la momentul diagnosticării, vârsta, regiunea geografică, SP ECOG la momentul inițial, rasa și numărul de terapii hormonale anterioare.

După analiza primară a MFS, odată ce studiul a fost decodificat, pacienților cărora li s-a administrat placebo li s-a oferit opțiunea de tratament cu darolutamidă într-un studiu deschis (opțiunea cross-over). Dintre cei 554 pacienți randomizați pentru placebo, 170 (31%) s-au transferat pentru a primi tratamentul cu darolutamidă. Analiza OS nu a fost ajustată pentru efectele de confuzie ale transferului.

În momentul analizei finale, tratamentul cu darolutamidă a determinat o tendință de îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic cu privire la supraviețuirea globală, în comparație cu placebo (mediana nu a fost atinsă în niciunul dintre brațe, vezi Tabelul 3 și Figura 2).

Tratamentul cu darolutamidă a avut ca rezultat semnificativ statistic prelungiri ale timpului până la progresia durerii, ale timpului până la inițierea primei chimioterapii citotoxice și ale timpului până la primul eveniment simptomatic la nivel scheletic, în comparație cu placebo (vezi Tabelul 3).

La momentul analizei finale, durata mediană a tratamentului la pacienții cărora li se administrează darolutamidă a fost de 33,3 luni (interval: 0,0-74,0 luni) în perioada combinată de regim dublu-orb și deschis.

Toate analizele au fost analizate în setul de analiză complet.

Tabelul 3: Rezultate de eficacitate din studiul ARAMIS

Parametru de eficacitate	Număr (%) de pacienți cu evenimente		Mediana (luni) (Î 95%)		Indice de risc ^b (Interval de încredere [Î] 95%) Valoarea p (bilateral) - HR
	Darolutamidă (N=955)	Placebo ^a (N=554)	Darolutamidă (N=955)	Placebo (N=554)	
Supraviețuire fără metastaze ^c (MFS)	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 (34,3; NA)	18,4 (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) <0,000001
Supraviețuire globală (OS)	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NA (56,1; NA)	NA (46,9; NA)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048 ^b
Timpul până la progresia durerii ^{c; d}	251 (26,3%)	178 (32,1%)	40,3 (33,2; 41,2)	25,4 (19,1; 29,6)	0,647 (0,533; 0,785) 0,000008
Timpul până la inițierea primei chimioterapii citotoxice	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NA (NA, NA)	NA (NA; NA)	0,579 (0,444; 0,755) 0,000044
Timpul până la primul eveniment simptomatic la nivel scheletic	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	0,484 (0,287; 0,825) 0,005294

^a inclusiv 170 de pacienți care au trecut în studiul deschis cu darolutamidă

^b Indicele de risc < 1 favorizează darolutamida

^c pentru MFS și timpul până la progresia durerii, analiza efectuată în momentul finalizării primare este considerată ca fiind analiza finală

^d Rezultatul raportat de pacient, conform evaluării pe baza chestionarului Inventar succint privind durerea, forma scurtă

NA: Nu s-a atins.

Tratamentul cu darolutamidă a determinat, prelungirea supraviețuirii fără progresie (PFS, mediană 36,8 față de 14,8 luni, HR=0,380, valoarea p nominală <0,000001) și timpul până la progresia PSA (mediana 29,5 față de 7,2 luni, HR=0,164, valoarea p nominală <0,000001). S-a observat consecvența efectului pentru toate determinările privind supraviețuirea (MFS, OS și PFS).

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără metastaze (MFS) (ARAMIS)

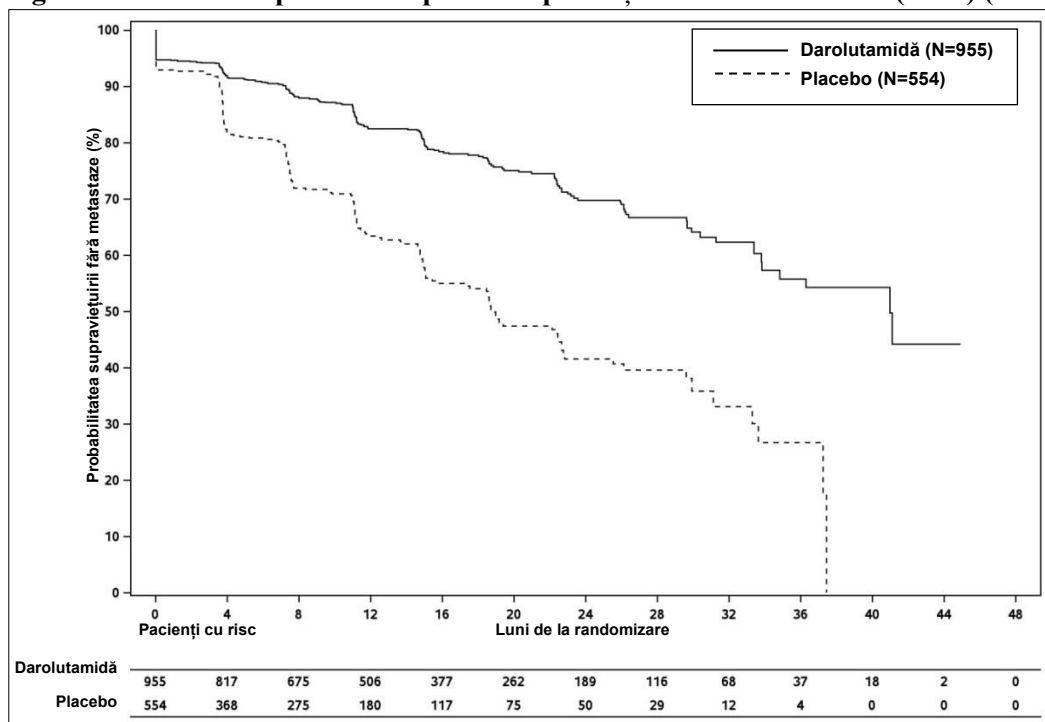
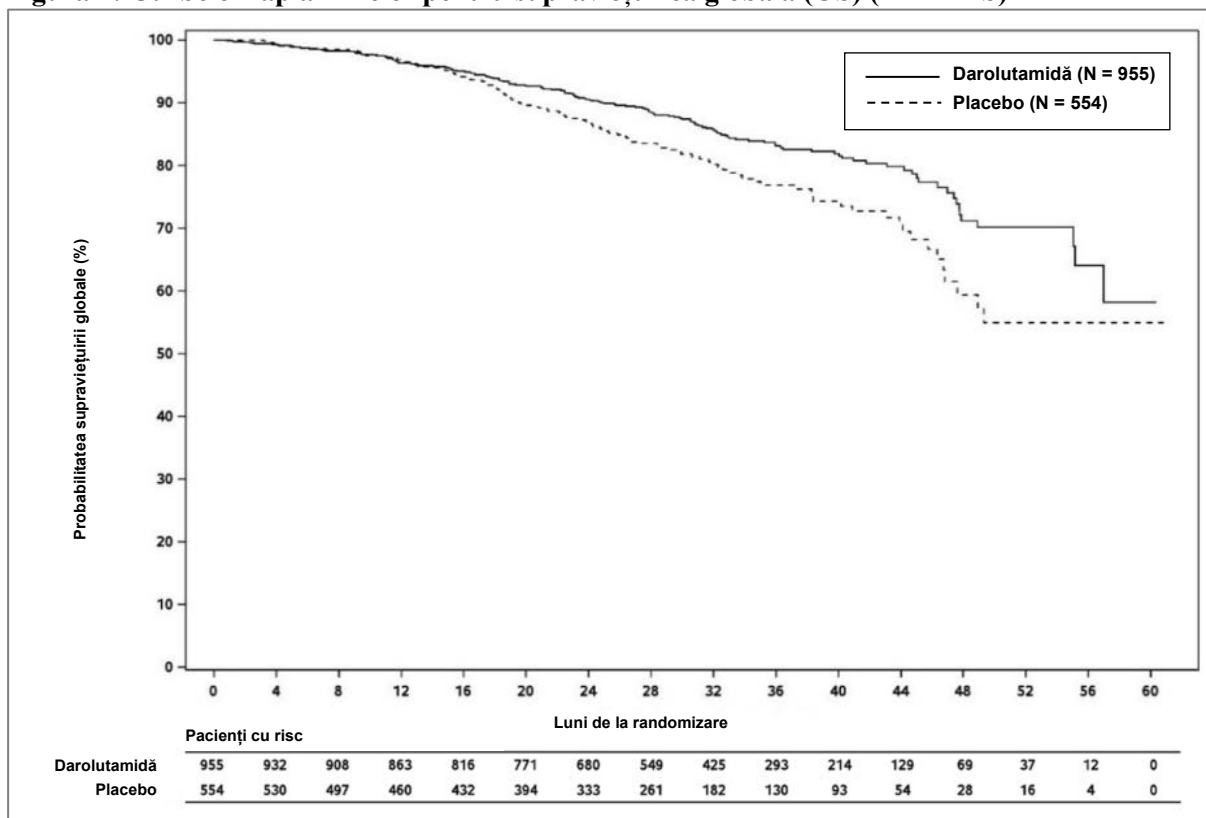


Figura 2: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (OS) (ARAMIS)



Pacienții cărora li s-a administrat darolutamidă în studiul ARAMIS (perioada dublu-orb) au demonstrat o rată confirmată de răspuns al PSA semnificativ mai crescută (definită ca o reducere $\geq 50\%$ față de momentul inițial) în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, 84,0% față de 7,9% (diferența = 76,1%, $p < 0,000001$ (valoare nominală p, numai informativ)).

Cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală (mHSPC) – tratament cu darolutamidă
Eficacitatea și siguranța darolutamidei au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază III multicentric, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (ARANOTE), efectuat la pacienți cu mHSPC. În total, 669 de pacienți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra oral darolutamidă 600 mg de două ori pe zi (n=446) sau placebo corespunzător (n=223). Tratamentul cu darolutamidă sau administrarea de placebo a continuat până la progresia bolii, modificarea tratamentului antineoplazic, toxicitate inacceptabilă, deces sau retragere din studiu.

Prezența metastazelor a fost evaluată prin analiză radiologică centrală independentă. Pacienții care prezentau numai implicare ganglionară regională (M0) au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența metastazelor viscerale și utilizarea anterioară a terapiei locale. Pacienții cu tratament anterior cu inhibitori ai RA (receptori androgenici) de generația a doua, cum sunt enzalutamida, apalutamida și darolutamida sau inhibitori ai enzimelor CYP17, cum este acetatul de abirateronă sau chimioterapia, inclusiv docetaxel, au fost excluși din studiu.

Următoarele date demografice ale pacienților și caracteristici ale bolii au fost echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 70 ani (interval 43-93), iar 4,2% dintre pacienți aveau vârsta de 85 ani sau peste. Distribuția din punctul de vedere al rasei a fost 56,2% rasă caucaziană, 31,2% rasă asiatică, 9,7% rasă negroidă sau afro-americană și 2,8% alte categorii. Majoritatea pacienților aveau un scor Gleason de 8 sau peste la diagnostic (68,3%). La includerea în studiu, scorul SP ECOG a fost de 0 la 49,8% dintre pacienți, de 1 la 47,2% și de 2 la 3,0%. 72,5% dintre pacienți prezentau boală *de novo*, iar 21,7% prezentau boală recidivantă. La includerea în studiu, 3,8% dintre pacienți aveau M1a (numai metastaze ganglionare non-regionale), 77,1% aveau M1b (metastaze osoase însoțite sau nu de metastaze ganglionare), iar 19,1% aveau M1c (metastaze viscerale însoțite sau nu de metastaze ganglionare, însoțite sau nu de metastaze osoase). Valoarea mediană a PSA la momentul inițial a fost de 21,3 μg/l. 70,6% dintre pacienți aveau boală cu volum mare și 29,4% aveau boală cu volum scăzut. Boala cu volum mare a fost definită ca prezența metastazelor viscerale sau a mai mult de 4 leziuni osoase, cu cel puțin 1 metastază dincolo de coloana vertebrală sau oasele pelvine. Pacienților cu antecedente medicale de crize convulsive li s-a permis să participe la studiu, iar 1 pacient (0,2%) a fost înrolat în grupul cu darolutamidă.

Obiectivul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de supraviețuirea fără progresie radiologică (rPFS). Obiectivele secundare de evaluare au fost reprezentate de supraviețuirea globală (OS), timpul până la inițierea tratamentului antineoplazic ulterior, timpul până la apariția cancerului de prostată rezistent la castrare, timpul până la progresia PSA, ratele de PSA nedetectabil și timpul până la progresia durerii. Progresia durerii a fost evaluată cu ajutorul Inventarului Succint al Durerii – Forma Scurtă (BPI-SF) cu rezultat raportat de pacient (RRP), definită ca o agravare cu cel puțin 2 puncte față de valoarea cea mai scăzută sau inițierea utilizării de opioide cu durată scurtă sau lungă de acțiune pentru boală malignă timp de ≥7 zile consecutive. Data limită pentru analiza (rPFS) a fost 7 iunie 2024. După analiza primară a rPFS, odată ce studiul a fost deschis, pacienții care primeau placebo au primit tratament cu darolutamidă în regim deschis (opțiune de crossover). Dintre cei 63 de pacienți care erau încă în tratament cu placebo la data limită pentru analiza primară, 60 (95%) au trecut la tratamentul cu darolutamidă. Data limită pentru analiza finală a OS a fost 10 ianuarie 2025. Analiza OS nu a fost ajustată pentru efectele de confuzie date de crossover.

Tabelul 4: Rezultate de eficacitate din studiul ARANOTE

Parametru de eficacitate	Număr (%) de pacienți cu evenimente		Mediana (luni) (IÎ 95%)		Indice de risc ^a (Interval de încredere [IÎ] 95%) Valoarea p (unilateral) ^b
	Darolutamidă (N=446)	Placebo (N=223)	Darolutamidă (N=446)	Placebo (N=223)	
Supraviețuire fără progresie radiologică ^c	128 (28,7%)	94 (42,2%)	A (A, A)	25,0 (19,0, A)	0,541 (0,413, 0,707) <0,0001
Supraviețuire globală ^d	115 (25,8%)	70 (31,4%)	A (A, A)	A (A, A)	0,776 (0,577; 1,045)

^a O rată de risc (HR) <1 în favoarea darolutamidei

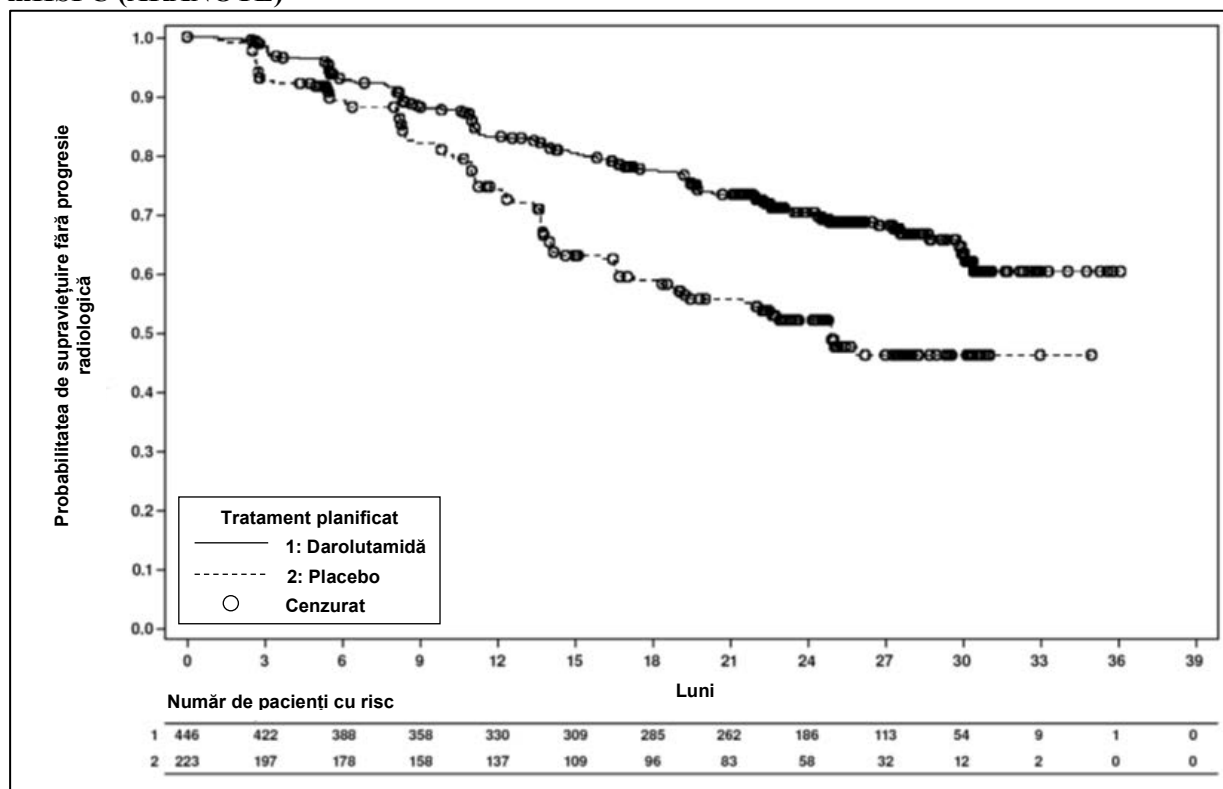
^b pe baza testului de rang logaritm stratificat

^c data limită pentru analiza (rPFS) a fost 7 iunie 2024.

^d valoarea p pentru OS nu a atins pragul predefinit pentru semnificație statistică la momentul analizei finale a OS. Data limită a fost 10 ianuarie 2025.

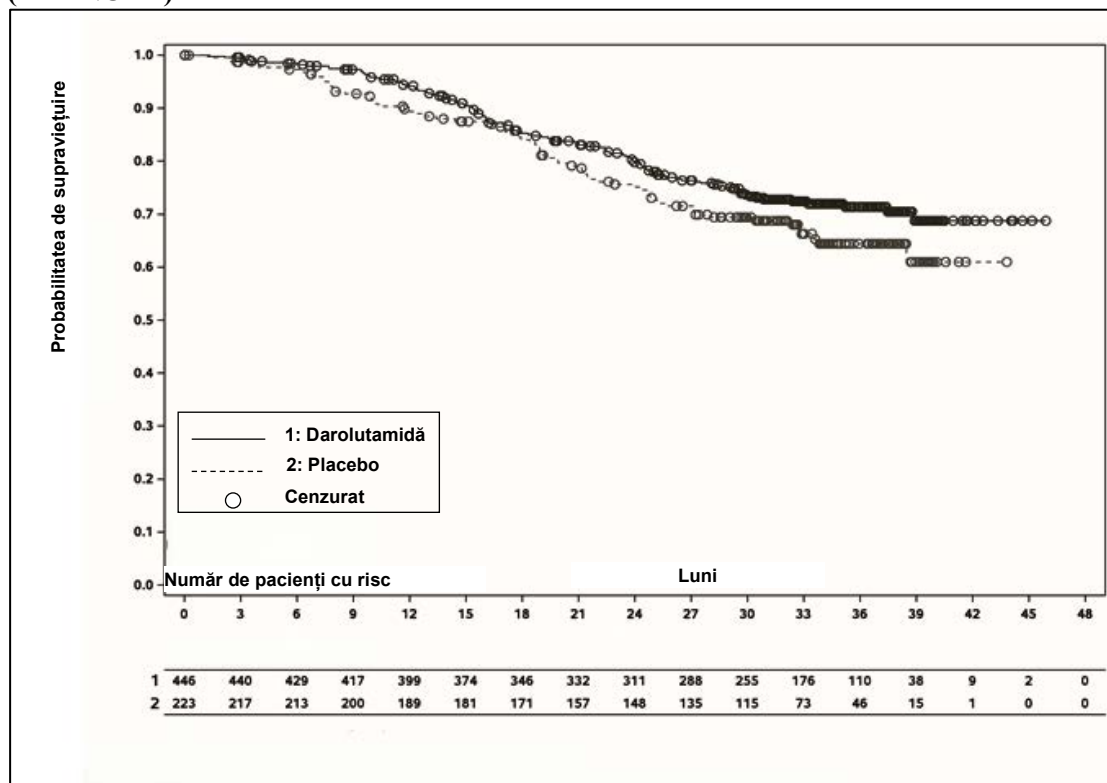
A: valoarea nu poate fi estimată din cauza datelor cenzurate

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie radiologică; populația cu mHSPC (ARANOTE)^a



^a Rata rPFS la 12 luni a fost de 83,1% (IÎ 95%, 79,5% - 86,7%) în grupul cu darolutamidă față de 74,1% (IÎ 95%, 68,0% - 80,2%) în grupul cu placebo. Rata rPFS la 24 luni a fost de 70,3% (IÎ 95%, 65,7% - 74,9%) în grupul cu darolutamidă față de 52,1% (IÎ 95%, 44,7% - 59,5%) în grupul cu placebo. Data limită a fost 7 iunie 2024.

Figura 4: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală; populația cu mHSPC (ARANOTE)^a



^a Rata OS la 36 luni a fost de 71,4% (Î 95%, 66,8% - 76,0%) în grupul cu darolutamidă față de 64,4% (Î 95%, 57,3% - 71,4%) în grupul cu placebo. Data limită a fost 10 ianuarie 2025.

Cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală (mHSPC) – tratament cu darolutamidă în asociere cu docetaxel

Eficacitatea și siguranța darolutamidei în asociere cu docetaxel au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază III multicentric, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (ARASENS), efectuat la pacienți cu mHSPC. În total, 1306 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra oral darolutamidă 600 mg de două ori pe zi (n=651) sau cu placebo (n=655), concomitent cu docetaxel 75 mg/m² timp de 6 cicluri. Tratamentul cu darolutamidă sau placebo a continuat până la boala progresivă simptomatică, modificarea tratamentului antineoplazic, toxicitatea inacceptabilă, deces sau retragere din studiu.

Prezența metastazelor a fost evaluată prin analiză radiologică centrală independentă. Pacienții care prezentau numai implicare ganglionară regională (M0) au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de extinderea bolii (numai cu metastaze ganglionare non-regionale (M1a), metastaze osoase însoțite sau nu de metastaze ganglionare (M1b) sau metastaze viscerale însoțite sau nu de metastaze ganglionare, însoțite sau nu de metastaze osoase (M1c)) și în funcție de nivelul fosfatazei alcaline (< sau ≥ limita superioară a valorilor normale) la includerea în studiu. Pacienților cu metastaze cerebrale li s-a permis să participe la studiu, dar nu au fost înrolați pacienți cu metastaze cerebrale.

Următoarele date demografice ale pacienților și caracteristici ale bolii au fost echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost 67 ani (interval 41-89) și 0,5% dintre pacienți aveau vârsta de 85 ani sau peste. Distribuția din punct de vedere al rasei a fost 52% rasă caucaziană, 36% rasă asiatică și 4% rasă negroidă. Majoritatea pacienților aveau un scor Gleason de 8 sau peste la diagnostic (78%). 71% dintre pacienți aveau un scor SP ECOG de 0 și 29% aveau un scor SP ECOG de 1. 86,1% dintre pacienți prezentau boală *de novo* și 12,9% prezentau boală recidivantă. La includerea în studiu 3% dintre pacienți aveau M1a, 79,5% aveau M1b și 17,5% aveau M1c; valoarea fosfatazei alcaline era < LSVN la 44,5% dintre pacienți și ≥ LSVN la 55,5% dintre pacienți; valoarea mediană a PSA la momentul inițial era 30,3 μg/l, respectiv 24,2 μg/l pentru darolutamidă față de grupul cu placebo. Pacienților cu antecedente medicale de crize convulsive li s-a permis să participe la

studiu și 4 pacienți (0,6%) au fost înrolați în grupul cu darolutamidă+docetaxel.

77,0% dintre pacienți aveau boală cu volum mare și 23,0% aveau boală cu volum scăzut. Boală cu volum mare a fost definită ca prezența metastazelor viscerale sau a mai mult de 4 leziuni osoase, cu cel puțin 1 metastază dincolo de coloana vertebrală sau oasele pelvine. Aproximativ 25% dintre pacienți au primit concomitent tratament cu bifosfonați sau denosumab.

Obiectivul final principal de eficacitate a fost reprezentat de supraviețuirea globală (OS). Obiectivele finale secundare au fost reprezentate de timpul până la apariția cancerului de prostată rezistent la castrare, timpul până la progresia durerii, supraviețuirea fără evenimente simptomatice la nivel scheletic (SFESS), timpul până la primul eveniment simptomatic la nivel scheletic (ESS), timpul până la inițierea tratamentului antineoplazic ulterior, timpul până la agravarea simptomelor fizice asociate bolii și timpul până la inițierea utilizării de opioide timp de ≥ 7 zile consecutive. Progresia durerii a fost evaluată cu ajutorul Inventarului succint al durerii – forma scurtă (BPI-SF) cu rezultat raportat de pacient (RRP), definită ca o agravare cu cel puțin 2 puncte față de valoarea cea mai scăzută sau inițierea utilizării de opioide cu durată scurtă sau lungă de acțiune pentru durere timp de ≥ 7 zile consecutive.

Durata mediană a tratamentului a fost de 41,0 luni (interval: 0,1-56,5 luni) la pacienții cărora li se administrează darolutamidă+docetaxel și de 16,7 luni (interval: 0,3-55,8 luni) la pacienții cărora li se administrează placebo+docetaxel. La 87,6%, respectiv 85,5% dintre pacienți s-au administrat 6 cicluri complete de docetaxel, iar la 1,5%, respectiv 2,0% dintre pacienți nu s-a administrat docetaxel în grupul de tratament cu darolutamidă+docetaxel, respectiv placebo+docetaxel.

Tabelul 5: Rezultate de eficacitate din studiul ARASENS

Parametru de eficacitate	Număr (%) de pacienți cu evenimente		Mediana (luni) (Î 95%)		Indice de risc ^b (Interval de încredere [Î] 95%) Valoarea p (unilateral) ^c
	Darolutamidă + docetaxel (N=651)	Placebo + docetaxel (N=654) ^a	Darolutamidă + docetaxel (N=651)	Placebo + docetaxel (N=654) ^a	
Supraviețuire globală ^d	229 (35,2%)	304 (46,5%)	NA (NA, NA)	48,9 (44,4, NA)	0,675 (0,568; 0,801) <0,0001

^a un pacient din grupul cu placebo a fost exclus de la toate analizele

^b O rată de risc < 1 în favoarea darolutamidei

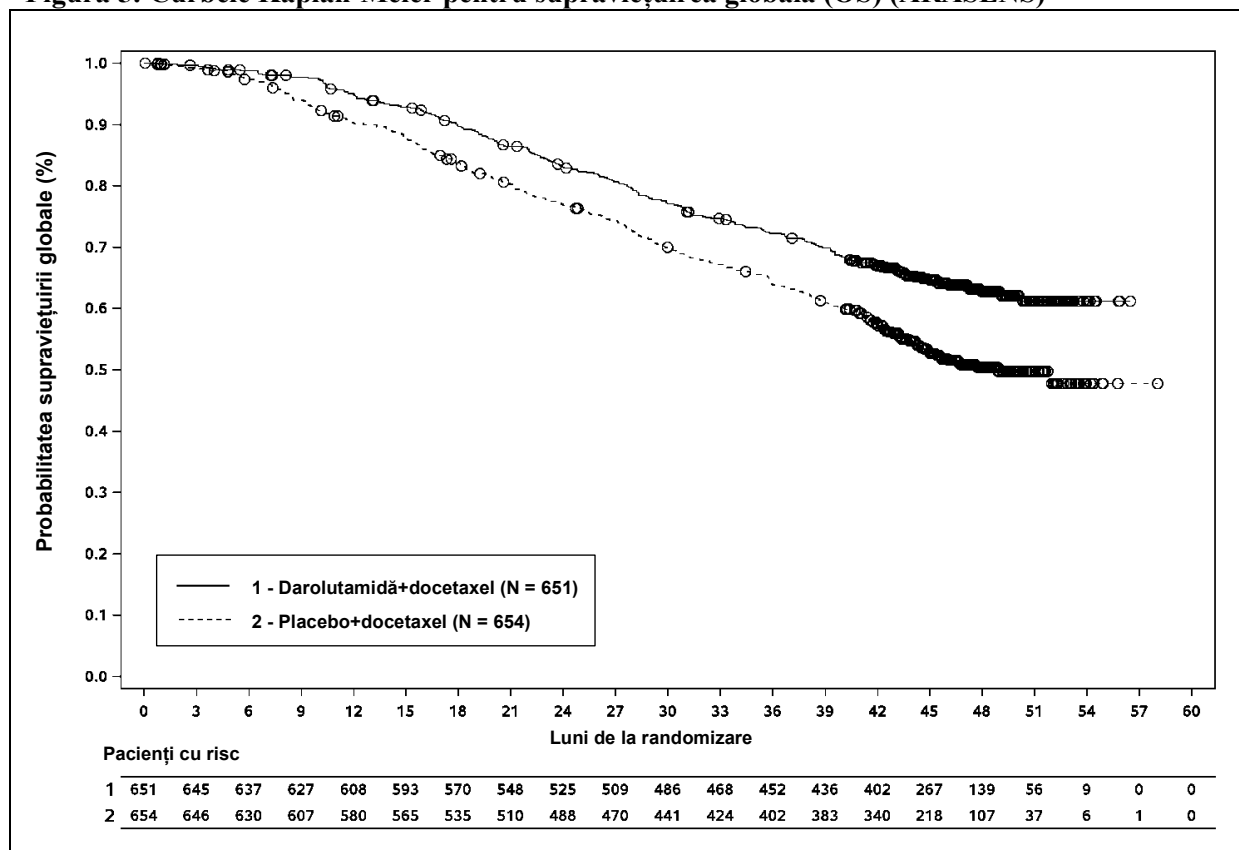
^c pe baza testului de rang logaritm stratificat

^d Rezultatele privind OS au fost consecvente la toate subgrupele de pacienți, inclusiv pentru extinderea bolii și pentru valorile fosfatazei alcaline

NA: nu s-a atins

Următoarele obiective finale secundare au prezentat un avantaj semnificativ statistic în favoarea pacienților din brațul darolutamidă+docetaxel comparativ cu pacienții din brațul placebo+docetaxel: timpul până la apariția cancerului de prostată rezistent la castrare (mediana NA vs 19,1 luni; HR=0,357, p<0,0001); timpul până la primul eveniment scheletic simptomatic (mediana NA vs NA luni; HR=0,712, p=0,0081); timpul până la inițierea chimioterapiei antineoplazice ulterioare (mediana NA vs 25,3 luni; HR=0,388, p<0,0001); timpul până la progresia durerii (mediana NA vs 27,5 luni; HR=0,792, p=0,0058); timpul de supraviețuire fără evenimente scheletice (mediana 51,2 vs 39,7 luni; HR=0,609, p<0,0001).

Figura 5: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (OS) (ARASENS)^a



^a Rata OS la 36 luni a fost 72,3% (ÎI 95%, 68,8%-75,8%) în grupul cu darolutamidă+docetaxel față de 63,8% (ÎI 95%, 60,1%-67,6%) în grupul cu placebo+docetaxel.
Rata OS la 48 luni a fost 62,7% (ÎI 95%, 58,7%-66,7%) în grupul cu darolutamidă+docetaxel față de 50,4% (ÎI 95%, 46,3%-54,6%) în grupul cu placebo+docetaxel.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu darolutamidă la toate subgrupele de copii și adolescenți în neoplasmele maligne de prostată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Introducere generală

Darolutamida constă în doi diastereomeri [(*S,R*)-darolutamidă și (*S,S*)-darolutamidă] care fac obiectul interconversiei prin intermediul metabolitului principal din circulație, numit keto-darolutamidă. *In vitro*, toate cele trei substanțe au prezentat activitate farmacologică similară. Darolutamida este solubilă în măsură redusă în solvenți apoși pe un interval pH amplu și este, în general, solubilă în mai mare măsură în solvenți organici.

Absorbție

După administrarea pe cale orală a 600 mg (2 comprimate de 300 mg) de două ori pe zi, concentrațiile plasmatice maxime de darolutamidă la starea de echilibru au fost de 4,79 mg/l (coeficient de variație: 30,9%) la pacienții cu nmCRPC în studiul ARAMIS și de 3,84 mg/l (coeficient de variație: 35,6%) la pacienții cu mHSPC în studiul ARASENS. Timpul median de a obține concentrații plasmatice maxime a fost de la 3 la 4 ore. Raportul celor doi diastereomeri (*S,R*)-darolutamidă la (*S,S*)-darolutamidă s-a modificat de la un raport de 1:1 în comprimat la un raport de aproximativ 1:9 în plasmă, pe baza datelor privind ASC₀₋₁₂ la starea de echilibru. După administrarea pe cale orală împreună cu alimente, starea de echilibru se atinge după 2-5 zile de administrare repetată a dozelor, de două ori pe zi.

Biodisponibilitatea absolută în comparație cu o injecție intravenoasă este de aproximativ 30% după administrarea pe cale orală a unui comprimat de NUBEQA conținând 300 mg de darolutamidă, în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea darolutamidei a fost intensificată de 2,0 ori până la 2,5 ori la administrarea împreună cu alimente. S-a observat o creștere similară a expunerii pentru metabolitul major, keto-darolutamidă.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al darolutamidei după administrarea intravenoasă este de 119 l, indicând că darolutamida se distribuie în mare măsură în întregul organism către spațiile de lichid intracelular și extracelular.

Darolutamida se leagă în măsură moderată (92%) de proteinele plasmatice umane, fără diferențe între cei doi diastereomeri. Metabolitul major al darolutamidei, keto-darolutamida, se leagă în mare măsură (99,8%) de proteinele plasmatice.

Traversarea de către darolutamidă a barierei hemato-encefalice nu a fost studiată din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, expunerile cerebrale la darolutamidă în ceea ce privește ASC₀₋₂₄ sunt foarte reduse, cu 4,5% din expunerea plasmatică după o doză unică la șobolan și 1,9-3,9% după administrarea de doze repetate la șoarece. Acest lucru indică un pasaj de nivel redus al darolutamidei peste bariera hemato-encefalică intactă la șobolan și șoarece și o probabilitate redusă ca darolutamida să traverseze bariera hemato-encefalică intactă la om, într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic.

Metabolizare

Diastereomerii (*S,R*)-darolutamidă și (*S,S*)-darolutamidă pot face obiectul interconversiei prin intermediul metabolitului keto-darolutamidă cu o preferință pentru (*S,S*)-darolutamidă.

După administrarea unică pe cale orală a 300 mg ¹⁴C-darolutamidă sub formă de soluție orală, keto-darolutamida este singurul metabolit major cu o expunere de aproximativ 2 ori mai mare decât expunerea totală în plasmă în comparație cu darolutamida. Darolutamida și keto-darolutamida au reprezentat împreună aproximativ 87,4% din ¹⁴C-radioactivitatea în plasmă, indicând că toți ceilalți metaboliti au o importanță minoră.

Darolutamida este metabolizată în principal prin metabolizare oxidativă mediată în principal prin intermediul CYP3A4, precum și prin glucuronidare mediată preferențial prin intermediul UGT1A9 și UGT1A1. În plus, s-a demonstrat că în principal izoforme AKR1C catalizează reducerea keto-darolutamidei la diastereomerii substanței.

Eliminare

Tempul de înjumătățire plasmatică efectiv al darolutamidei și keto-darolutamidei în plasma pacienților este de aproximativ 18 la 20 ore. Dintre cei doi diastereomeri care compun darolutamida, (*S,R*)-darolutamida are un timp de înjumătățire plasmatică efectiv mai scurt, de 9 ore, în comparație cu (*S,S*)-darolutamida, care are un timp de înjumătățire plasmatică efectiv de 22 ore. Clearance-ul darolutamidei după administrarea intravenoasă a fost de 116 ml/min (CV: 39,7%). În urină se excretă un procent de 63,4% din materia asociată substanței, în total (aproximativ 7% sub formă nemodificată), iar un procent de 32,4% se excretă în materiile fecale. Peste 95% din doză s-a recuperat într-un interval de 7 zile după administrare.

Liniaritate/Non-liniaritate

În intervalul de doze de la 100 mg până la 700 mg (după o doză unică și la starea de echilibru), expunerea la cei doi diastereomeri și metabolitul major keto-darolutamidă crește liniar într-un mod aproximativ asociat cu doza. Pe baza unei absorbții saturate, nu s-a observat nicio creștere suplimentară a expunerii la darolutamidă la 900 mg de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu s-au observat diferențe relevante din punctul de vedere al farmacocineticii darolutamidei (65-95 ani).

Insuficiență renală

În cadrul unui studiu clinic de farmacocinetică, ASC și C_{max} pentru darolutamidă au fost de 2,5 ori și 1,6 ori mai mari la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] 15 - 29 ml/min și 1,73 m²) în comparație cu voluntarii sănătoși.

O analiză de farmacocinetică populațională indică o expunere de 1,1 ori, 1,3 ori și aproximativ 1,5 ori mai mare (ASC) la darolutamidă la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă (RFG_e 15 - 89 ml/min și 1,73 m²) în comparație cu pacienții cu funcție renală normală.

Farmacocinetica darolutamidei nu a fost studiată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal la care se efectua dializă (RFG_e < 15 ml/min și 1,73 m²).

Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu clinic de farmacocinetică, C_{max} și ASC pentru darolutamidă au fost de 1,5 ori și 1,9 ori mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) în comparație cu voluntarii sănătoși. Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

Diferențe etnice

Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica darolutamidei, în funcție de originea etnică (caucaziană, japoneză, asiatică non-japoneză, neagră sau afro-americană). O analiză farmacocinetică a populației a indicat o creștere a mediei geometrice a expunerii (ASC) de 1,56 ori (90% II: 1,43 la 1,70) la pacienții japonezi în comparație cu pacienții din toate celelalte regiuni în cele două studii ARAMIS și ARASENS.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate sistemică

În cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate la șobolan și câine, constatările principale au fost modificările la nivelul organelor de reproducere masculine (scăderea greutateii organului, cu atrofia prostatei și a epididimurilor). Aceste efecte au apărut la expuneri sistemice din intervalul expunerii anticipate la om sau situate sub respectivul interval (pe baza comparației ASC). Modificările suplimentare la nivelul țesuturilor reproducătoare au inclus o creștere minimă a vacuolizării glandei hipofize, atrofie și reducere secretorie la nivelul veziculelor seminale și al glandelor mamare la șobolan, precum și hipospermie testiculară, dilatație și degenerare la nivelul tuburilor seminifere la câine. Modificările la nivelul organelor reproducătoare masculine la ambele specii au fost concordante cu activitatea farmacologică a darolutamidei și s-au remis total sau parțial după perioade de recuperare de 4-8 săptămâni.

Embriotoxicitate/teratogenitate

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra dezvoltării.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere. Cu toate acestea, fertilitatea masculilor este probabil să fie afectată pe baza constatărilor din studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan și câine, care sunt în concordanță cu activitatea farmacologică a darolutamidei.

Genotoxicitate și carcinogenitate

Darolutamida nu a indus mutații în cadrul analizei de mutagenză microbiană (Ames). La concentrații crescute, darolutamida a indus însă aberații cromozomiale structurale *in vitro* la nivelul limfocitelor umane sub cultură. Cu toate acestea, nu s-a observat genotoxicitate în cadrul testului combinat al micronucleelor din măduva osoasă *in vivo* și al analizei Comet la nivelul ficatului și duodenului la șobolan, la expuneri care au depășit expunerea maximă la om.

Administrarea orală de darolutamidă la masculii de șoarece transgenici rasH2 timp de 6 luni nu a evidențiat un potențial carcinogen la doze de până la 1000 mg/kg și zi, ceea ce înseamnă de 0,9-1,3 ori expunerea clinică (ASC) pentru darolutamidă și de 2,1-2,3 ori pentru keto-darolutamidă la doza clinică zilnică recomandată de 1200 mg/zi. Pe baza acestui studiu, riscul carcinogen al darolutamidei nu poate fi exclus complet.

Studii farmacologice privind evaluarea siguranței

In vitro, darolutamida a inhibat slab fluxul de potasiu hERG și canalul de calciu de tip L. *In vivo* la câini anesteziați, darolutamida a scăzut ușor durata intervalului QT, însă acest efect nu s-a constatat la câinii conștienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Hidrogenofosfat de calciu (E 341)

Croscarmeloză sodică

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu (E 470b)

Povidonă (E 1201)

Filmul comprimatului
Hipromeloză
Lactoză monohidrat
Macrogol (E 1521)
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere cu folie din PVC/aluminiu conținând 16 comprimate filmate.
Fiecare ambalaj conține 112 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1432/001 112 comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 martie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 octombrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finlanda

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NUBEQA 300 mg comprimate filmate
darolutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține darolutamidă 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

112 comprimate **filmate**

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1432/001 112 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NUBEQA 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NUBEQA 300 mg comprimate
darolutamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

NUBEQA 300 mg comprimate filmate darolutamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este NUBEQA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați NUBEQA
3. Cum să luați NUBEQA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NUBEQA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este NUBEQA și pentru ce se utilizează

NUBEQA conține substanța activă darolutamidă.

Este utilizat pentru tratamentul **bărbaților adulți cu cancer de prostată** care:

- nu s-a extins la alte părți ale organismului și nu mai răspunde la tratamentul medical sau chirurgical care scade nivelul de testosteron (se mai numește și cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare) sau
 - s-a răspândit la alte părți ale corpului și răspunde la tratament medical sau chirurgical care scade nivelul de testosteron (se mai numește și cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală).
- Pentru acesta, medicul dumneavoastră vă poate administra și docetaxel.

Cum acționează NUBEQA

NUBEQA blochează activitatea hormonilor sexuali masculini numiți androgeni, cum este testosteronul. Androgenii pot cauza creșterea cancerului de prostată. Blocând acești hormoni, darolutamida oprește creșterea și diviziunea celulelor canceroase din prostată.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați NUBEQA

Nu luați NUBEQA dacă

- sunteți alergic la darolutamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- sunteți o femeie gravidă sau care poate să rămână gravidă (care are relații sexuale cu un bărbat care se tratează cu darolutamidă).

Atenționări și precauții

Înainte să luați NUBEQA, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă

- aveți probleme cu rinichii
- aveți probleme cu ficatul
- aveți orice afecțiuni la inimă, inclusiv probleme de ritm cardiac sau dacă utilizați medicamente pentru aceste afecțiuni
- ați fost supus unei intervenții chirurgicale pentru tratarea afecțiunilor vaselor de sânge.

Utilizarea acestui medicament vă poate afecta funcția ficatului. Dacă testele de sânge arată rezultate anormale ale funcției ficatului, medicul dumneavoastră poate decide să vă întrerupă definitiv tratamentul cu Nubeqa.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Cancerul de prostată nu apare la această grupă de vârstă.

NUBEQA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele medicamente pot influența efectul NUBEQA sau NUBEQA poate influența efectul acestor medicamente. Aceste medicamente sunt în mod obișnuit utilizate pentru a trata:

- infecțiile bacteriene, cum este **rifampicina**
- epilepsia, cum sunt **carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina**
- dispoziția tristă și anxietatea ușoară: **sunătoare** (un medicament pe bază de plante)
- valorile crescute ale colesterolului, cum sunt **rosuvastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina**
- inflamația severă a articulațiilor, cazuri de afectare severă a pielii în psoriazis și cancere: **metotrexat**
- bolile intestinale inflamatorii: **sulfasalazina**

Prin urmare, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza medicamentelor pe care le luați.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

NUBEQA nu este destinat utilizării la femei.

Acest medicament poate diminua fertilitatea la bărbați.

Urmați aceste recomandări în timpul tratamentului și timp de 4 săptămâni după ce ați oprit tratamentul:

- utilizați un prezervativ sau altă metodă contraceptivă foarte eficientă pentru a preveni apariția unei sarcini, în cazul în care întrețineți raporturi sexuale cu o femeie care poate să rămână gravidă. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră despre cea mai bună metodă contraceptivă pentru dumneavoastră.
- utilizați un prezervativ pentru a proteja copilul nenăscut, în cazul în care întrețineți raporturi sexuale cu o femeie gravidă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca acest medicament să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

NUBEQA conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați NUBEQA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de

2 comprimate de 2 ori pe zi. Nu luați mai mult de 4 comprimate pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza la 1 comprimat de 2 ori pe zi în cazul în care aveți probleme cu ficatul sau cu rinichii.

Mod de utilizare

Înghițiți comprimatele întregi – nu le rupeți sau zdrobiți. Luați comprimatele cu alimente și cu un pahar cu apă.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente în timp ce luați NUBEQA.

Dacă luați mai mult NUBEQA decât trebuie

Continuați tratamentul cu doza următoare, conform programului.

Dacă uitați să luați NUBEQA

Luați doza omisă imediat ce vă amintiți înainte de următoarea doză programată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa unul sau mai multe comprimate uitate.

Dacă încetați să luați NUBEQA

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul vă solicită acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse la NUBEQA apar cu următoarele frecvențe:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- oboseală
- analize de sânge care arată un număr redus al unui tip de globule albe din sânge numite neutrofile
- analize de sânge care arată valori crescute ale unor substanțe produse de către ficat: bilirubină, alanin-transaminază și aspartat-transaminază

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- blocarea arterelor de la nivelul inimii
- insuficiență cardiacă
- erupție trecătoare pe piele
- durere la nivelul brațelor și picioarelor
- fracturi osoase

Reacțiile adverse la NUBEQA atunci când este utilizat în asociere cu docetaxel apar cu următoarele frecvențe:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- tensiune arterială mare
- erupție trecătoare pe piele
- analize de sânge care arată un număr redus al unui tip de globule albe din sânge numite neutrofile
- analize de sânge care arată valori crescute ale unor substanțe produse de către ficat: bilirubină, alanin-transaminază și aspartat-transaminază

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- fracturi ale oaselor
- mărirea sânilor la bărbați

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează NUBEQA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe fiecare blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține NUBEQA

Substanța activă este darolutamida. Fiecare comprimat filmat conține darolutamidă 300 mg.

Celelalte componente sunt:

- hidrogenofosfat de calciu (E 341)
- croscarmeloză sodică
- hipromeloză
- lactoză monohidrat
- macrogol (E 1521)
- stearat de magneziu (E 470b)
- povidonă (E 1201)
- dioxid de titan (E 171)

Vezi „NUBEQA conține lactoză” la pct. 2 pentru informații suplimentare.

Cum arată NUBEQA și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate (comprimate) sunt ovale, de culoare albă până la aproape albă, cu lungimea de 16 mm și lățimea de 8 mm. Sunt marcate cu „300” pe o față și cu „BAYER” pe cealaltă față.

Fiecare cutie conține 112 comprimate filmate constând din 7 blistere, fiecare cu 16 comprimate filmate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Fabricantul poate fi identificat în funcție de numărul lotului imprimat pe cutie și pe fiecare blister:

- Dacă caracterele sunt doar numere, fabricantul este
Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finlanda
- Dacă primul și al doilea caracter sunt BX, fabricantul este
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-5356311

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel.: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel.: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel.: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel.: +34-93-495 65 00

Franța

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel.: +385-(0)1-6599 900

Irlanda

Bayer Limited

Tel.: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel.: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel.: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel.: +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel.: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel.: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel.: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel.: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 572 35 00

Portugalia

Bayer Portugal, Lda.

Tel.: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer s.r.l.

Tel.: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386 1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel.: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel.: +46 (0) 8 580 223 00

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.