

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NUBEQA 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg darolutamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 186 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Białe lub szaro-białe, owalne tabletki o długości 16 mm i szerokości 8 mm oznaczone liczbą „300” po jednej stronie i napisem „BAYER” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy NUBEQA jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn

- z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC*) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (patrz punkt 5.1);
- z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC*) w skojarzeniu z deprywacją androgenową (patrz punkt 5.1);
- z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC*) w skojarzeniu z docetakselem i deprywacją androgenową (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i prowadzić lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 600 mg darolutamidu (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg (patrz punkt 5.2).

Leczenie darolutamidem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone-releasing hormone, LHRH*) (analogami GnRH).

Wrażliwy na hormony rak gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) – leczenie darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem

U pacjentów z mHSPC leczenie darolutamidem należy rozpocząć w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1). Pierwszy z 6 cykli docetakselu należy podać w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia darolutamidem. Należy przestrzegać zaleceń zawartych w drukach informacyjnych docetakselu. Leczenie darolutamidem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, nawet jeśli cykl docetakselu jest opóźniony, został przerwany lub zaprzestano jego podawania.

Pominięta dawka

W razie pominięcia przyjęcia dawki należy ją przyjąć tak szybko, jak będzie to możliwe przed następną planową dawką. Nie należy przyjmować dwóch dawek jednocześnie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Modyfikacja dawki

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 lub niemożliwe do tolerowania działanie niepożądane związane z darolutamidem (patrz punkty 4.4 i 4.8), należy przerwać stosowanie produktu lub zmniejszyć dawkę do 300 mg dwa razy na dobę do czasu ustąpienia objawów. Leczenie można następnie wznowić, stosując dawkę 600 mg dwa razy na dobę.

Nie zaleca się zmniejszania dawki poniżej 300 mg dwa razy na dobę, ponieważ nie określono skuteczności.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²), nie otrzymujących hemodializy, zalecana dawka początkowa to 300 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych darolutamidu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone.

Nie badano darolutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

W przypadku pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (w stopniu B i C wg klasyfikacji Child-Pugh) zalecana dawka początkowa to 300 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2.).

Dzieci i młodzież

Stosowanie darolutamidu nie dotyczy dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy NUBEQA stosuje się doustnie.

Tabletki należy połykać w całości z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kobiety w ciąży lub, które mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone.

Ponieważ ekspozycja może być zwiększona, należy dokładnie monitorować tych pacjentów w kierunku działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, a stosowania darolutamidu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Ponieważ ekspozycja może być zwiększona, należy dokładnie monitorować tych pacjentów w kierunku działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Istniejące choroby układu krążenia

Z badań klinicznych wyłączono pacjentów z istotną klinicznie chorobą układu krążenia w ostatnich 6 miesiącach, w tym z udarem, zawałem mięśnia sercowego, ciężką/niestabilną chorobą wieńcową, pomostowaniem tętnic wieńcowych/obwodowych oraz objawową zastoinową niewydolnością serca. Dlatego nie określono bezpieczeństwa stosowania darolutamidu u tych pacjentów.

Jeśli lekarz przepisze produkt leczniczy NUBEQA, pacjenci z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową powinni być leczeni na te schorzenia zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

Hepatotoksyczność

W przypadku nieprawidłowości w badaniu czynności wątroby sugerujących idiosynkratyczne polekowe uszkodzenie wątroby, należy trwale przerwać leczenie darolutamidem (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Stosowanie silnych induktorów CYP3A4 i P-gp w czasie leczenia darolutamidem może powodować zmniejszenie stężenia darolutamidu w osoczu i nie jest zalecane, chyba że nie ma innego sposobu leczenia. Należy rozważyć wybór innego produktu leczniczego o mniejszym działaniu indukującym CYP3A4 lub P-gp do jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.5).

Pacjentów należy monitorować pod kątem działań niepożądanych substratów BCRP, OATP1B1 i OATP1B3, ponieważ jednoczesne podawanie z darolutamidem może zwiększać stężenie tych substratów w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego podawania z rozuwastatyną, chyba że nie ma innego sposobu leczenia (patrz punkt 4.5).

Deprywacja androgenowa może wydłużać odstę QT

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstę QT (patrz punkt 4.5), przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego NUBEQA należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *Torsade de pointes*.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy NUBEQA zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na darolutamid

Induktory CYP3A4 i P-gp

Darolutamid jest substratem CYP3A4 i glikoproteiny P (P-gp).

Stosowanie silnych i umiarkowanych induktorów CYP3A4 i induktorów P-gp (np. karbamazepiny, fenobarbitalu, ziela dziurawca zwyczajnego, fenytoiny i ryfampicyny) nie jest zalecane w trakcie leczenia darolutamidem, chyba, że nie ma innego sposobu leczenia. Należy rozważyć wybór innego jednocześnie stosowanego produktu leczniczego bez potencjału lub o słabym potencjale indukowania CYP3A4 lub P-gp.

Wielokrotne podawanie ryfampicyny (600 mg), która jest silnym induktorem CYP3A4 i P-gp, z pojedynczą dawką darolutamidu (600 mg) razem z jedzeniem prowadziło do 72% zmniejszenia średniej ekspozycji (AUC_{0-72}) i 52% zmniejszenia C_{max} darolutamidu.

Inhibitory CYP3A4, P-gp i BCRP

Darolutamid jest substratem CYP3A4, P-gp i białka oporności raka piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Przy jednoczesnym podawaniu inhibitorów CYP3A4, P-gp lub BCRP nie jest spodziewane wystąpienie istotnych klinicznie interakcji typu lek-lek. Darolutamid można podawać jednocześnie z inhibitorami CYP3A4, P-gp lub BCRP.

Jednoczesne stosowanie darolutamidu ze skojarzonym P-gp i silnym inhibitorem CYP3A4 zwiększa ekspozycję na darolutamid, co może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych darolutamidu. Zaleca się częstsze monitorowanie pacjentów pod kątem działań niepożądanych darolutamidu i w razie potrzeby modyfikację dawki darolutamidu.

Podawanie itrakonazolu (200 mg dwa razy na dobę 1. dnia i raz na dobę przez kolejne 7 dni), który jest silnym inhibitorem CYP3A4, P-gp i BCRP, z pojedynczą dawką darolutamidu (600 mg 5. dnia z jedzeniem) prowadziło do 1,7-krotnego zwiększenia średniej ekspozycji (AUC_{0-72}) i 1,4-krotnego zwiększenia C_{max} darolutamidu.

Inhibitory UGT1A9

Darolutamid jest substratem UGT1A9.

W przypadku podawania inhibitora UGT1A9 nie jest spodziewana klinicznie istotna interakcja lek-lek.

Darolutamid można podawać jednocześnie z inhibitorami UGT1A9.

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że jednoczesne podawanie inhibitorów UGT1A9 z darolutamidem spowodowało 1,2-krotny wzrost ekspozycji (AUC_{0-72}) na darolutamid.

Docetaksel

Podawanie darolutamidu w skojarzeniu z docetakselem nie powodowało klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki darolutamidu u pacjentów z mHSPC (patrz punkt 5.1).

Wpływ darolutamidu na inne produkty lecznicze

Substraty BCRP, OATP1B1 i OATP1B3

Darolutamid jest inhibitorem białka oporności raka piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) i polipeptydów 1B1 i 1B3 transportujących aniony organiczne (ang. *Organic Anion Transporting Polypeptides*, OATP).

Należy unikać jednoczesnego stosowania rozuwastatyny, chyba że nie jest dostępne inne leczenie.

Należy rozważyć wybór jednocześnie stosowanego innego produktu leczniczego o mniejszym działaniu hamującym BCRP, OATP1B1 i OATP1B3. Podawanie darolutamidu (600 mg dwa razy na

dobę przez 5 dni) przed jednoczesnym podaniem pojedynczej dawki rozuwastatyny (5 mg) z jedzeniem prowadziło do około 5-krotnego zwiększenia średniej ekspozycji (AUC) i C_{max} rozuwastatyny.

Powinno się unikać jednoczesnego podawania darolutamidu z substratami BCRP. Jednoczesne podawanie darolutamidu może zwiększać stężenie w osoczu innych jednocześnie stosowanych substratów BCRP, OATP1B1 i OATP1B3 (np. metotreksatu, sulfasalazyny, fluwastatyny, atorwastatyny, pitawastatyny). W związku z tym zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem działań niepożądanych substratów BCRP, OATP1B1 i OATP1B3. Dodatkowo podczas jednoczesnego stosowania z darolutamidem należy przestrzegać odpowiednich zaleceń zawartych w informacjach o produkcie tych substratów.

Substraty P-gp

W przypadku podawania substratów P-gp nie jest spodziewane wystąpienie istotnych klinicznie interakcji typu lek-lek. Darolutamid można podawać jednocześnie z substratami P-gp (np. digoksyną, werapamilem lub nifedypiną). Podczas jednoczesnego podawania darolutamidu z wrażliwym substratem P-gp eteksylanem dabigatranu nie odnotowano żadnego zwiększenia ekspozycji (AUC i C_{max}) dabigatranu.

Substraty CYP3A4

Darolutamid jest łagodnym induktorem CYP3A4.

W przypadku podawania substratów CYP nie jest spodziewane wystąpienie istotnych klinicznie interakcji typu lek-lek. Darolutamid można podawać jednocześnie z substratami CYP (np. warfaryną, L-tyroksyną, omeprazolem).

Podawanie darolutamidu (600 mg dwa razy na dobę przez 9 dni) przed jednoczesnym podaniem pojedynczej dawki wrażliwego substratu CYP3A4 midazolamu (1 mg) z jedzeniem prowadziło do zmniejszenia średniej ekspozycji (AUC) i C_{max} midazolamu o odpowiednio 29% i 32%.

Darolutamid nie hamował metabolizmu wybranych substratów CYP w warunkach *in vitro* w klinicznie istotnych stężeniach.

Docetaksel

Podawanie darolutamidu w skojarzeniu z docetakselem nie powodowało klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki docetakselu u pacjentów z mHSPC (patrz punkt 5.1).

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Ponieważ deprywacja androgenowa może wydłużać odstęp QT, należy starannie ocenić jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT lub z produktami leczniczymi, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *Torsade de pointes*. Do takich produktów zalicza się produkty lecznicze przeciwartmyczne należące do klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscynę oraz leki przeciwpsychotyczne (np. haloperydol).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym. Nie należy go stosować u kobiet, które są lub mogą być w ciąży lub które karmią piersią (patrz punkty 4.1 i 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie wiadomo, czy darolutamid lub jego metabolity są obecne w spermie. Jeśli pacjent odbywa stosunki płciowe z kobietą w wieku rozrodczym, należy stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń <1% na rok) w trakcie leczenia i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia produktem leczniczym NUBEQA, aby uniknąć ciąży.

Ciąża

W oparciu o mechanizm działania, darolutamid może powodować uszkodzenie płodu. Nie przeprowadzono nieklinicznych badań dotyczących toksycznego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy darolutamid lub jego metabolity są obecne w spermie. Jeśli pacjent odbywa stosunki płciowe z kobietą w ciąży, musi stosować prezerwatywę w trakcie leczenia i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia produktem leczniczym NUBEQA. Należy unikać ekspozycji płodu na inhibitor receptora androgenowego przeniesiony z nasieniem do organizmu kobiety w ciąży, ponieważ może to wpływać na rozwój płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy darolutamid lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny przenikania darolutamidu lub jego metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu darolutamidu na płodność u ludzi. W oparciu o badania na zwierzętach, NUBEQA może upośledzać płodność u mężczyzn o potencjale rozrodczym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy NUBEQA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane u pacjentów

- z nmCRPC lub mHSPC otrzymujących darolutamid to zmęczenie / stany osłabienia (13,7%);
- z mHSPC otrzymujących darolutamid w skojarzeniu z docetakselem to wysypka (16,6%) i nadciśnienie (13,8%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania darolutamidu w leczeniu skojarzonym można znaleźć w drukach informacyjnych poszczególnych produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z nmCRPC lub mHSPC leczonych darolutamidem przedstawiono w Tabeli 1. Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z mHSPC leczonych darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem przedstawiono w Tabeli 2. Działania niepożądane sklasyfikowano według klasyfikacji układów i narządów. Podzielono je według częstości ich występowania. Grupy o określonej częstości występowania zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nmCRPC i mHSPC leczonych darolutamidem w badaniach ARAMIS i ARANOTE^a

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często
Zaburzenia serca		Choroba niedokrwienna serca ^b Niewydolność serca ^c
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kończyny Złamania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie / stany osłabienia ^e	
Badania diagnostyczne ^f	Zmniejszenie liczby neutrofilii Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności ALAT Zwiększenie aktywności AspAT	

- ^a Mediana czasu trwania ekspozycji w badaniach ARAMIS i ARANOTE wynosiła 18,2 miesiąca (zakres: od 0,0 do 44,3 miesiąca) u pacjentów leczonych darolutamidem i 11,6 miesiąca (zakres: od 0,0 do 40,5 miesiąca) u pacjentów otrzymujących placebo.
- ^b Obejmuje stwardnienie tętnic wieńcowych, chorobę naczyń wieńcowych serca, zamknięcie tętnicy wieńcowej, zwężenie tętnicy wieńcowej, ostry zespół wieńcowy, ostry zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, niestabilną dławicę piersiową, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego.
- ^c Obejmuje niewydolność serca, ostrą niewydolność serca, przewlekłą niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową.
- ^d Obejmuje wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, rumień, zapalenie skóry.
- ^e Obejmuje zmęczenie oraz astenię, ospałość i złe samopoczucie.
- ^f Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) wersja 5.0. Częstość występowania jest oparta o wyniki zgłaszane jako nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z mHSPC leczonych darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem w badaniu ARASENS^{a, b}

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie ^c	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^{d, e}	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamania
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ginekomastia
Badania diagnostyczne ^f	Zmniejszona liczba neutrofilii Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności ALAT Zwiększenie aktywności AspAT	

- ^a Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 41,0 miesięcy (zakres: od 0,1 do 56,5 miesiąca) u pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem i 16,7 miesiąca (zakres: od 0,3 do 55,8 miesiąca) u pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel.
- ^b Częstość występowania działań niepożądanych może nie być związana z samym darolutamidem, ale może wiązać się z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu.
- ^c Obejmuje nadciśnienie, podwyższenie ciśnienia krwi, nadciśnienie złośliwe.

- d Obejmuje wysypkę, wysypkę polekową, wysypkę rumieniową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę świądową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, rumień, zapalenie skóry.
- e Częstość występowania była najwyższa w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia.
- f Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) wersja 5.0. Częstość występowania jest oparta o wyniki zgłaszane jako nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Badanie czynności wątroby

Podczas leczenia darolutamidem zgłaszano przypadki idiosynkratycznego uszkodzenia wątroby stopnia 3. i 4. wywołane działaniem leku ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i/lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) do ≥ 5 i ≥ 20 -krotności górnej granicy normy (GGN), w tym podwyższenie transaminaz wraz z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej do $\geq 2 \times$ ULN. Czas do wystąpienia reakcji wynosił od 1 miesiąca do 12 miesięcy od rozpoczęcia podawania darolutamidu. W wielu przypadkach zwiększenie aktywności AlAT i AspAT było odwracalne po zaprzestaniu podawania darolutamidu. Szczegółowe zalecenia znajdują się w sekcji 4.4.

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) i wrażliwy na hormony rak gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) – leczenie darolutamidem

Zmęczenie

Występowanie zmęczenia / stanów osłabienia zgłaszano u 13,7% pacjentów leczonych darolutamidem i u 11,7% pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia o najwyższym stopniu ciężkości w tym zakresie, czyli 3 zgłaszano u 0,4% pacjentów leczonych darolutamidem i u 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. Zmęczenie (nieobejmujące astenii, ospałości lub złego samopoczucia) wystąpiło u większości pacjentów (10,0% pacjentów leczonych darolutamidem i 8,5% pacjentów otrzymujących placebo).

Złamania

Złamania wystąpiły u 4,1% pacjentów leczonych darolutamidem i u 3,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Choroba niedokrwienna serca i niewydolność serca

Choroba niedokrwienna serca wystąpiła u 3,4% pacjentów leczonych darolutamidem i u 2,2% pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia stopnia 5 wystąpiły u 0,4% pacjentów leczonych darolutamidem i u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Niewydolność serca wystąpiła u 1,6% pacjentów leczonych darolutamidem i u 0,9% pacjentów otrzymujących placebo.

Zmniejszenie liczby neutrofili

Występowanie zmniejszenia liczby neutrofili zgłaszano jako nieprawidłowe wyniki laboratoryjne u 17,3% pacjentów leczonych darolutamidem i u 7,4% pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu do osiągnięcia najniższego poziomu neutrofili (nadiru) wynosiła 225 dni. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych objawiały się głównie w stopniu ciężkości 1 lub 2. Zmniejszenie liczby neutrofili stopnia 3 i 4 zgłoszono odpowiednio u 2,6% i 0,3% pacjentów. Tylko jeden pacjent na stałe przerwał stosowanie darolutamidu z powodu neutropenii. Neutropenia miała charakter przejściowy lub odwracalny (83% pacjentów) i nie była powiązana z żadnymi klinicznie istotnymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi.

Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

Występowanie zwiększenia stężenia bilirubiny zgłaszano jako nieprawidłowe wyniki laboratoryjne u 16,1% pacjentów leczonych darolutamidem i u 6,1% pacjentów otrzymujących placebo. Epizody miały głównie stopień ciężkości 1 lub 2, nie były powiązane z żadnymi istotnymi klinicznie objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi oraz miały charakter odwracalny po przerwaniu stosowania darolutamidu. Występowanie zwiększenia stężenia bilirubiny stopnia 3 i 4 zgłaszano u 0,2% pacjentów leczonych darolutamidem i u 0% pacjentów otrzymujących placebo. W ramieniu z darolutamidem średni czas do pierwszego wystąpienia podwyższonego stężenia bilirubiny wynosił 187 dni, a średni czas trwania pierwszego epizodu - 172 dni. Jeden pacjent przerwał leczenie z powodu zwiększenia stężenia bilirubiny.

Zwiększenie aktywności ALAT i AspAT

Występowanie zwiększenia aktywności ALAT zgłaszano jako nieprawidłowe wyniki laboratoryjne u 13,3% pacjentów leczonych darolutamidem i u 9,7% pacjentów otrzymujących placebo. Występowanie zwiększenia aktywności AspAT zgłaszano jako nieprawidłowe wyniki laboratoryjne u 22,0% pacjentów leczonych darolutamidem i u 13,4% pacjentów otrzymujących placebo. Epizody miały głównie stopień ciężkości 1 lub 2, nie były powiązane z żadnymi istotnymi klinicznie objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi oraz miały charakter odwracalny po przerwaniu stosowania darolutamidu. Występowanie zwiększenia aktywności ALAT stopnia 3 i 4 zgłaszano u 0,9% pacjentów leczonych darolutamidem i u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo. Występowanie zwiększenia aktywności AspAT stopnia 3 i 4 zgłaszano u 1,2% pacjentów leczonych darolutamidem i u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo. W ramieniu z darolutamidem średni czas do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności ALAT wynosił 253 dni, a zwiększenia aktywności AspAT 257 dni. Średni czas trwania pierwszego epizodu wynosił 122 dni w przypadku zwiększenia aktywności ALAT i 121 dni w przypadku zwiększenia aktywności AspAT. Odpowiednio dwóch i trzech pacjentów przerwało leczenie z powodu zwiększenia aktywności ALAT i AspAT.

Wrażliwy na hormony rak gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) – leczenie darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem

Nadciśnienie

W badaniu ARASENS nadciśnienie zgłaszano u 13,8% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem oraz u 9,4% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel. Nadciśnienie stopnia 3 zgłaszano u 6,4% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem w porównaniu do 3,5% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel. W każdym ramieniu badania jeden pacjent miał nadciśnienie stopnia 4. W ramieniu badania z darolutamidem+docetakselem w jednym przypadku zgłoszono nadciśnienie stopnia 5 z miażdżycą stopnia 5. Pacjent ten od długiego czasu miał nadciśnienie tętnicze i palił, a przypadek wystąpił ponad 3 lata od rozpoczęcia leczenia darolutamidem. Przypadki nadciśnienia zgłaszano częściej u pacjentów bez nadciśnienia w wywiadzie w obu ramionach badania.

Złamania

Złamania wystąpiły u 7,5% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem i u 5,1% pacjentów leczonych placebo+docetaksel.

Zmniejszenie liczby neutrofili

Zmniejszoną liczbę neutrofili zgłaszano jako nieprawidłowość laboratoryjną u 50,6% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem i u 45,5% pacjentów leczonych placebo+docetakselem. Zmniejszenie liczby neutrofili stopnia 3 i 4 odnotowano u 34,4% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem i u 31,4% pacjentów leczonych placebo+docetakselem. W obu ramionach leczenia częstość występowania zmniejszenia liczby neutrofili i neutropenii była większa w pierwszych miesiącach leczenia, po czym częstość występowania i nasilenie tych epizodów zmniejszyły się.

Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

Zwiększenie stężenia bilirubiny zgłaszano jako nieprawidłowe wyniki laboratoryjne u 19,6% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem i u 10,0% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel. Zdarzenia miały głównie nasilenie stopnia 1 lub 2. Stopień 3 i 4 zwiększenia stężenia bilirubiny zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem oraz u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel.

Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) we krwi zgłaszano jako nieprawidłowość w badaniach laboratoryjnych u 42,3% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem oraz u 38,0% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel. Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) odnotowano jako nieprawidłowość laboratoryjną u 43,9% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem oraz u 39,3% pacjentów leczonych placebo+docetakselem. Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT miały głównie nasilenie stopnia 1. Zwiększenie aktywności AlAT stopnia 3 i 4 zgłaszano u 3,7% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem oraz u 3,0% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel. Zwiększenie aktywności AspAT stopnia 3 i 4 zgłaszano u 3,6% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem i u 2,3% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Największa dawka darolutamidu badana w warunkach klinicznych wynosiła 900 mg dwa razy na dobę, co stanowi równowagę całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1800 mg. Podczas stosowania tej dawki nie stwierdzono żadnej toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki.

Biorąc pod uwagę nasycalny charakter wchłaniania (patrz punkt 5.2) i brak dowodów wskazujących na ostrą toksyczność, nie przewiduje się, aby przyjęcie większej dawki darolutamidu niż zalecana prowadziło do toksyczności.

W razie przyjęcia większej dawki niż zalecana można kontynuować leczenie darolutamidem, przyjmując planowo kolejną dawkę.

Nie istnieje żadne swoiste antidotum dla darolutamidu i nie ustalono, jakie są objawy przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, antyandrogeny; kod ATC: L02BB06

Mechanizm działania

Darolutamid jest inhibitorem receptora androgenowego z elastyczną strukturą pirazolu z podstawieniem biegunowym, wiążącą się z dużym powinowactwem bezpośrednio z domeną receptora wiążącą ligandy.

Darolutamid konkurencyjnie hamuje wiązanie się androgenów, translokację kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego i transkrypcję zależną od receptora androgenowego. Główny metabolit, keto-darolutamid, wykazywał podobną aktywność *in vitro* jak darolutamid. Leczenie darolutamidem zmniejsza proliferację komórek raka gruczołu krokowego, wykazując silne działanie przeciwnowotworowe.

Działanie farmakodynamiczne

Nie stwierdzono żadnego wydłużenia średniego odstępu QTcF (tj. większego niż 10 ms) po doustnym podawaniu 600 mg darolutamidu dwa razy na dobę w porównaniu z placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ustalono w 3 randomizowanych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach fazy III z udziałem pacjentów z nmCRPC (ARAMIS) i mHSPC (ARANOTE i ARASENS). Wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie agonistę lub antagonistę hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub w przeszłości zostali poddani obustronnej orchidektomii.

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) – leczenie darolutamidem

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania darolutamidu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu fazy III (ARAMIS) u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (według oceny za pomocą konwencjonalnego badania obrazowego: tomografii komputerowej (TK), scyntygrafii kości, rezonansu magnetycznego RM) z czasem podwojenia stężenia antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (ang. *prostate-specific antigen doubling time*, *PSADT*) wynoszącym ≤ 10 miesięcy. Pacjentów włączano do badania, jeśli stwierdzono u nich 3 wzrosty stężenia antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (PSA), w odniesieniu do najniższego poziomu (nadir), mierzone w co najmniej tygodniowych odstępach w trakcie terapii antyandrogenowej, stężenie PSA ≥ 2 ng/ml podczas fazy przesiewowej i kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy $< 1,7$ nmol/l.

Pacjenci z napadami drgawek w wywiadzie mogli wziąć udział w badaniu. Do grupy otrzymującej darolutamid włączono 12 pacjentów (0,21%) z napadami drgawek w wywiadzie.

Z badania wykluczono pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem lub z niedawno przeżytym (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) udarem, zawałem mięśnia sercowego, ciężką / niestabilną dławicą piersiową, pomostem naczyniowym tętnicy wieńcowej / obwodowej, zastoinową niewydolnością serca klasy III lub IV według kryteriów Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*, *NYHA*).

Z badania wykluczono pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorami receptora androgenowego drugiej generacji, takimi jak enzalutamid, apalutamid i darolutamid, lub inhibitorami enzymu CYP17, takimi jak octan abirateronu, jak również pacjentów otrzymujących kortykosteroidy układowe w dawkach większych niż równowartość 10 mg prednizonu na dobę w ciągu 28 dni przed randomizacją.

Zrandomizowano łącznie 1509 pacjentów w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej doustnie 600 mg darolutamidu dwa razy na dobę ($n=955$) lub do grupy placebo ($n=554$).

W badaniu mogli wziąć udział pacjenci z węzłami chłonnymi miednicy < 2 cm w osi krótkiej poniżej rozwidlenia aorty. Brak lub obecność przerzutów była oceniana na podstawie niezależnej centralnej oceny radiologicznej. W analizach uwzględniono 89 pacjentów, u których retrospektywnie stwierdzono przerzuty w punkcie początkowym udziału w badaniu. Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o PSADT (≤ 6 miesięcy lub > 6 miesięcy) i stosowanie terapii ukierunkowanej na osteoklasty w momencie włączenia do badania (tak albo nie).

Poniższa charakterystyka demograficzna pacjentów i stopień zaawansowania choroby były zrównoważone w grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 74 lata (zakres od 48 do 95); 9% pacjentów było w wieku 85 lat lub starszych. Dystrybucja rasowa przedstawiała się w następujący sposób: 79% rasa biała, 13% rasa azjatycka i 3% rasa czarna. Większość pacjentów miała wynik 7 lub wyższy w skali Gleasona w momencie diagnozy (73%). Mediana PSADT wynosiła 4,5 miesiąca. Dziewięć procent (9%) pacjentów przeszło w przeszłości orchidektomię, 25% prostatektomię, a 50% otrzymało co najmniej jedną radioterapię. Siedemdziesiąt sześć procent (76%) pacjentów otrzymało wcześniej co najmniej jedno leczenie antyhormonalne. Ogólny stan czynnościowy pacjentów według skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) wynosił 0 (69%) i 1 (31%) w momencie włączenia do badania.

Leczenie darolutamidem kontynuowano do czasu radiologicznego potwierdzenia progresji choroby, stosując konwencjonalne metody obrazowania (TK, scyntygrafia kości, RM) w oparciu o zaślepioną niezależną ocenę centralną, do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub wycofania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był czas przeżycia bez przerzutów (ang. *metastasis free survival, MFS*). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival, OS*), czas do progresji bólu, czas do rozpoczęcia pierwszej chemioterapii cytotoksycznej raka prostaty i czas do wystąpienia pierwszych objawowych zdarzeń kostnych (definiowanych jako jedno z następujących: radioterapia wiązką zewnętrzną w celu złagodzenia objawów kostnych, nowe objawowe patologiczne złamanie kości, ucisk rdzenia kręgowego lub ortopedyczny zabieg chirurgiczny związany z nowotworem).

Leczenie darolutamidem prowadziło do poprawy MFS w porównaniu z placebo (patrz tabela 3 i rycina 1).

Wyniki dla MFS były spójne we wszystkich podgrupach pacjentów niezależnie od PSADT, uprzedniego stosowania produktów leczniczych działających na kości czy choroby lokoregionalnej. Dodatkowe podgrupy ze spójnymi wynikami dla MFS wyodrębniono na podstawie wyjściowego poziomu PSA, wyniku w skali Gleasona w momencie diagnozy, wieku, regionu geograficznego, ECOG PS w punkcie początkowym, rasy i liczby wcześniejszych terapii hormonalnych.

Po pierwotnej analizie MFS, po odślepieniu badania, pacjentom otrzymującym placebo zaproponowano leczenie darolutamidem w badaniu otwartym (opcja cross-over). Spośród 554 pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo 170 (31%) przeszło na leczenie darolutamidem. Analiza OS nie została skorygowana o zakłócające skutki cross-over.

W momencie analizy końcowej, leczenie darolutamidem prowadziło do statystycznie istotnej poprawy w zakresie całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z placebo (nie osiągnięto mediany w żadnej z grup leczenia, patrz tabela 3, rycina 2).

Leczenie darolutamidem również spowodowało istotne statystycznie opóźnienie czasu do progresji bólu, czasu do rozpoczęcia pierwszej chemioterapii cytotoksycznej i czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego w porównaniu z placebo (patrz tabela 3).

W momencie analizy końcowej mediana czasu trwania leczenia u pacjentów leczonych darolutamidem wynosiła 33,3 miesiąca (zakres: od 0,0 do 74,0 miesięcy) w połączonym okresie podwójnie zaślepionej próby i otwartej próby.

Wszystkie analizy przeprowadzono w pełnym zestawie analiz.

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności z badania ARAMIS

Parametr skuteczności	Liczba (%) pacjentów z występowaniem zdarzeń		Mediana (miesiące) (95% CI)		Współczynnik ryzyka ^b (95% Przedział ufności [CI]) Wartość p (dwustronna)
	Darolutamid (N=955)	Placebo ^a (N=554)	Darolutamid (N=955)	Placebo ^a (N=554)	
Czas przeżycia bez przerzutów ^c	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 (34,3; NR)	18,4 (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) <0,000001
Całkowity czas przeżycia	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NR (56,1; NR)	NR (46,9, NR)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Czas do progresji bólu ^{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
Czas do rozpoczęcia pierwszej chemioterapii cytotoksycznej	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,579 (0,444; 0,755) 0,000044
Czas do pierwszego objawowego zdarzenia kostnego	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

^a W tym 170 pacjentów, którzy przeszli do grupy leczonej darolutamidem w badaniu otwartym

^b Współczynnik ryzyka <1 na korzyść darolutamidu

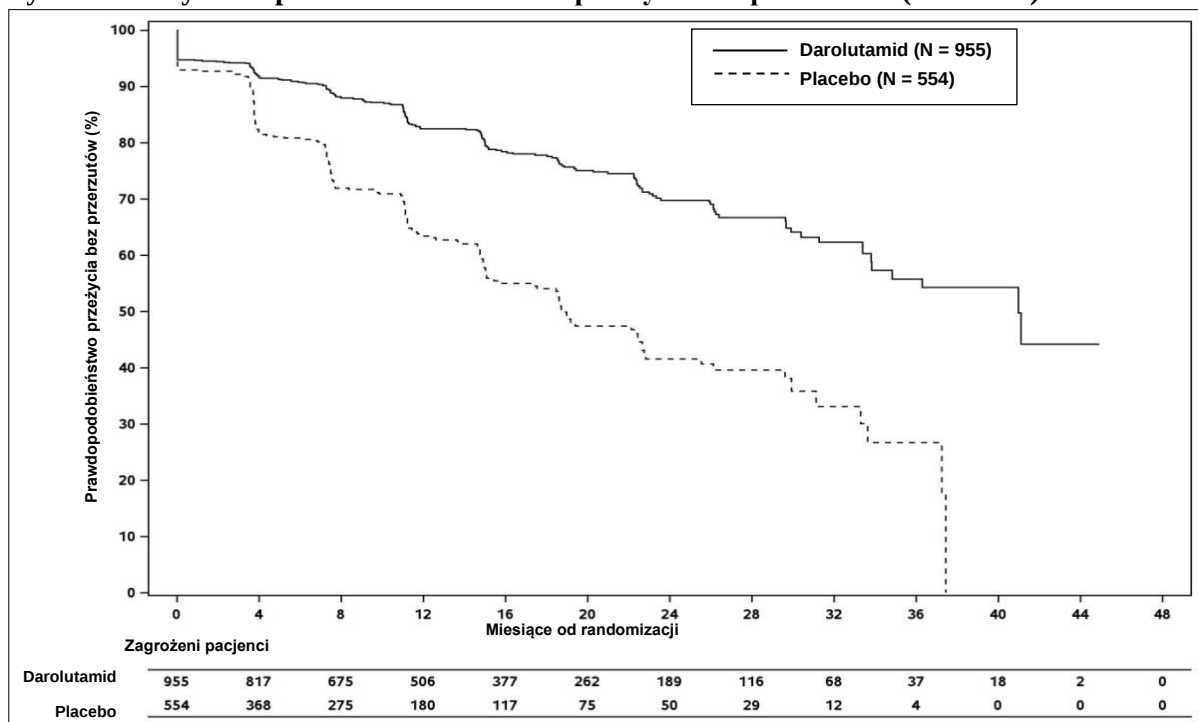
^c W przypadku MFS i czasu do progresji bólu analiza pierwotna jest uznawana za analizę końcową

^d Wynik zgłaszany przez pacjenta w oparciu o ocenę z użyciem skróconego formularza pomiaru bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form questionnaire*)

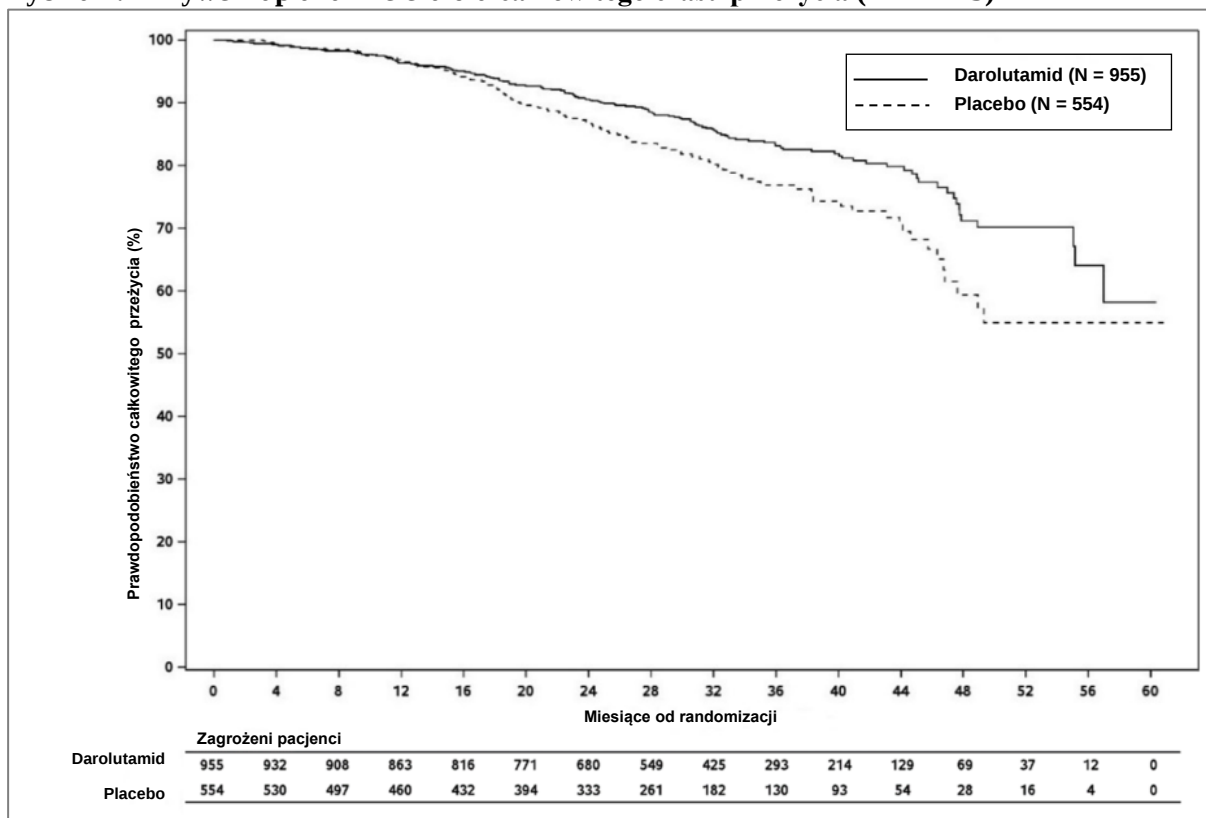
NR: Nieosiągnięte.

Leczenie darolutamidem prowadziło do dłuższego czasu przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival, PFS*, mediana 36,8 vs. 14,8 miesiąca, HR=0,380, nominalna wartość p<0,000001) i czasu do progresji PSA (mediana 29,5 vs. 7,2 miesiąca, HR=0,164, nominalna wartość p<0,000001). Spójność efektu obserwowano we wszystkich pomiarach przeżycia (MFS, OS i PFS).

Rycina 1: Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez przerzutów (ARAMIS)



Rycina 2: Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia (ARAMIS)



U pacjentów otrzymujących darolutamid w badaniu ARAMIS (okres podwójnego zaślepienia) stwierdzono znacznie większy odsetek odpowiedzi PSA (definiowany jako $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia od punktu początkowego) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, 84,0% vs. 7,9% (różnica = 76,1%, $p < 0,000001$ (nominalna wartość p, tylko w celach informacyjnych)).

Wrażliwy na hormony rak gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) – leczenie darolutamidem
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania darolutamidu oceniano w wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (ARANOTE) u pacjentów z mHSPC. Zrandomizowano łącznie 669 pacjentów w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej doustnie 600 mg darolutamidu dwa razy na dobę (n=446) lub do grupy placebo (n=223). Podawanie darolutamidu lub placebo kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, zmiany leczenia przeciwnowotworowego, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, zgonu lub wycofania.

Obecność przerzutów oceniano podczas niezależnego centralnego przeglądu radiologicznego. Pacjenci z zajęciem tylko regionalnych węzłów chłonnych (M0) zostali wykluczeni z badania. Randomizacja była stratyfikowana na podstawie obecności przerzutów trzewnych i wcześniejszego stosowania leczenia miejscowego.

Z badania wykluczono pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorami receptora androgenowego drugiej generacji, takimi jak enzalutamid, apalutamid i darolutamid lub inhibitorami enzymu CYP17, takimi jak octan abirateronu lub chemioterapię obejmującą docetaksel.

Poniższa charakterystyka demograficzna pacjentów i stopień zaawansowania choroby były zrównoważone w grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 70 lat (zakres 43-93), a 4,2% pacjentów miało 85 lat lub więcej. Dystrybucja rasowa przedstawiała się w następujący sposób: 56,2% rasa biała, 31,2% rasa azjatycka i 9,7% rasa czarna lub afroamerykańska i 2,8% inna. Większość pacjentów miała wynik 8 lub wyższy w skali Gleasona w momencie diagnozy (68,3%). W momencie włączenia do badania wynik w skali ECOG PS równy 0, 1 i 2 występował odpowiednio u 49,8%, 47,2% i 3,0% pacjentów. U 72,5% pacjentów choroba wystąpiła po raz pierwszy (*de novo*), natomiast u 21,7% pacjentów wystąpił nawrót choroby. W momencie włączenia do badania, 3,8% pacjentów miało M1a (tylko przerzuty do nieregionalnych węzłów chłonnych), 77,1% miało M1b (przerzuty do kości z przerzutami do węzłów chłonnych lub bez), a 19,1% miało M1c (przerzuty do narządów trzewnych z przerzutami do węzłów chłonnych lub bez lub z przerzutami do kości lub bez). Mediana poziomu PSA na początku badania wynosiła 21,3 µg/l. U 70,6% pacjentów stwierdzono chorobę o dużej objętości, a u 29,4% chorobę o małej objętości. Chorobę o dużej objętości definiowano jako obecność przerzutów trzewnych lub 4 lub więcej zmian kostnych, przy czym co najmniej 1 przerzut wykraczał poza kręgosłup i kości miednicy. Pacjenci z napadami drgawkowymi w wywiadzie mogli wziąć udział w badaniu i 1 takiego pacjenta (0,2%) włączono do ramienia z darolutamidem.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji radiologicznej (ang. *radiological progression free survival, rPFS*).

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival, OS*), czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czas do wystąpienia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, czas do progresji PSA, niewykrywalne wskaźniki PSA i czas do progresji bólu. Progresję bólu oceniano na podstawie wyników zgłaszanych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcome, PRO*) w oparciu o ocenę z użyciem skróconego formularza pomiaru bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF*), zdefiniowaną jako co najmniej 2-punktowe pogorszenie od nadiru lub rozpoczęcie stosowania krótko lub długodziałających opioidów w leczeniu choroby nowotworowej przez ≥7 kolejnych dni. Punkt odcięcia danych dla analizy rPFS przypadł na 7 czerwca 2024 r. Po pierwotnej analizie rPFS, po odślepieniu badania, pacjentom otrzymującym placebo zaproponowano leczenie darolutamidem w otwartej fazie (opcja cross-over). Spośród 63 pacjentów nadal otrzymujących placebo w momencie odcięcia danych dla analizy pierwotnej, 60 (95%) przeszło na leczenie darolutamidem. Punkt odcięcia danych dla ostatecznej analizy OS przypadł na 10 stycznia 2025 r. Analiza OS nie została skorygowana o zakłócające efekty cross-over.

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności z badania ARANOTE

Parametr skuteczności	Liczba (%) pacjentów z występowaniem zdarzeń		Mediana (miesiące) (95% CI)		Współczynnik ryzyka ^a (95% Przedział ufności [CI]) Wartość p (jednostronna) ^b
	Darolutamid (N=446)	Placebo (N=223)	Darolutamid (N=446)	Placebo (N=223)	
Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby ^c	128 (28,7%)	94 (42,2%)	A (A; A)	25,0 (19,0; A)	0,541 (0,413; 0,707) <0,0001
Całkowity czas przeżycia ^d	115 (25,8%)	70 (31,4%)	A (A; A)	A (A; A)	0,776 (0,577; 1,045)

^a współczynnik ryzyka <1 na korzyść darolutamidu

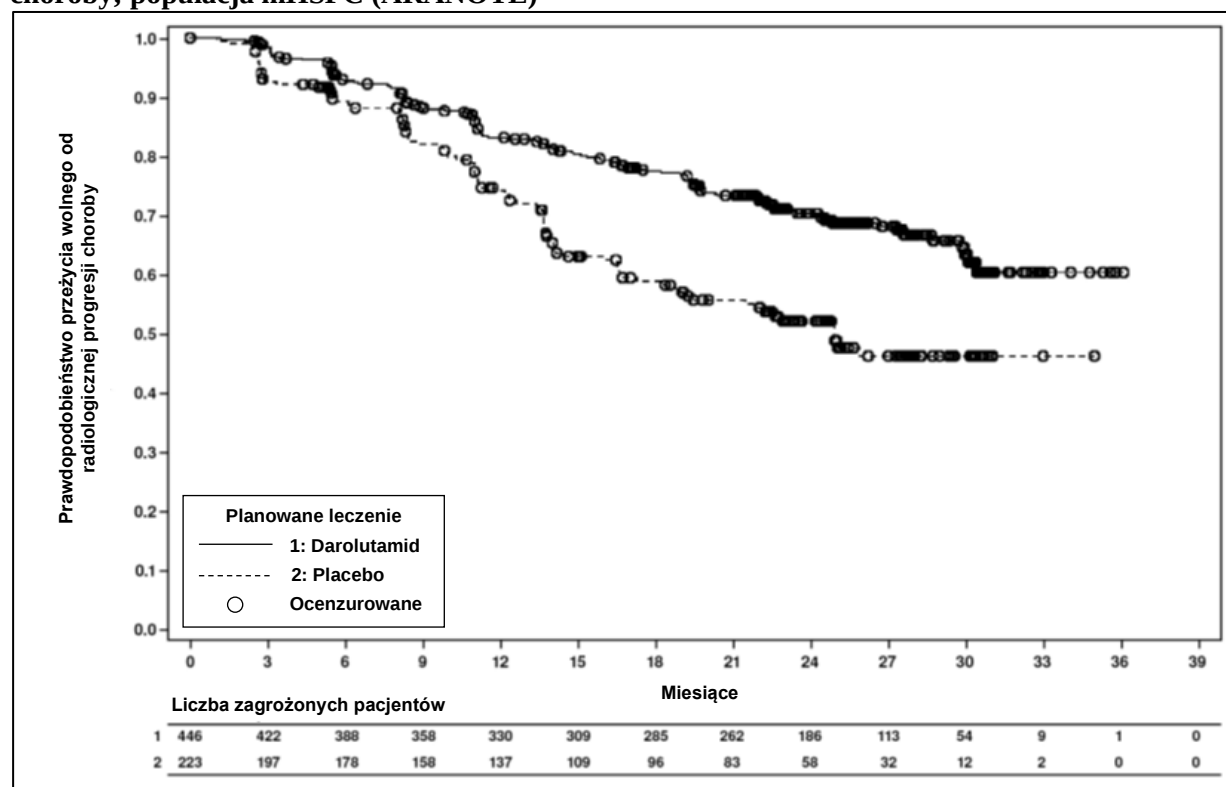
^b na podstawie stratyfikowanego testu log-rank

^c termin zakończenia zbierania danych dla wskaźnika rPFS to 7 czerwca 2024 roku.

^d wartość p dla OS nie osiągnęła wstępnie zdefiniowanego progu istotności statystycznej w momencie analizy końcowej OS. Termin zakończenia zbierania danych to 10 stycznia 2025.

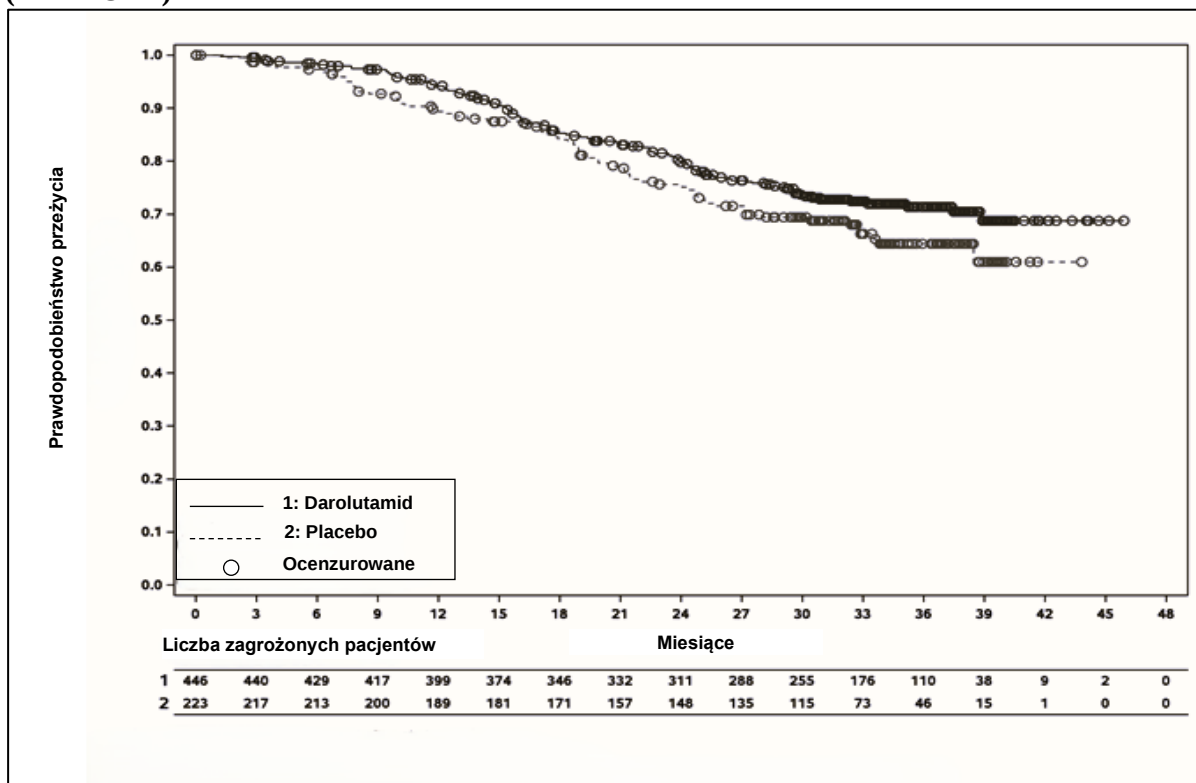
A: wartości nie można określić ze względu na ocenzone dane

Rycina 3: Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby; populacja mHSPC (ARANOTE)^a



^a Wskaźnik rPFS wynosił po 12 miesiącach 83,1% (95% CI; od 79,5% do 86,7%) w grupie leczonej darolutamidem w porównaniu z 74,1% (95% CI; od 68,0% do 80,2%) w grupie otrzymującej placebo. Wskaźnik rPFS wynosił po 24 miesiącach 70,3% (95% CI; od 65,7% do 74,9%) w grupie leczonej darolutamidem w porównaniu z 52,1% (95% CI; od 44,7% do 59,5%) w grupie otrzymującej placebo. Termin zakończenia zbierania danych to 7 czerwca 2024 roku.

Rycina 4: Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia; populacja mHSPC (ARANOTE)^a



^a Wskaźnik OS wynosił po 36 miesiącach 71,4% (95% CI; od 66,8% do 76,0%) w grupie leczonej darolutamidem w porównaniu z 64,4% (95% CI; od 57,3% do 71,4%) w grupie otrzymującej placebo. Termin zakończenia zbierania danych to 10 stycznia 2025 roku.

Wrażliwy na hormony rak gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) – leczenie darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania darolutamidu w skojarzeniu z docetakselem oceniano w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (ARASENS) z udziałem pacjentów z mHSPC. Łącznie 1306 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej 600 mg darolutamidu doustnie dwa razy na dobę (n=651) lub placebo (n=655) jednocześnie z 75 mg/m² pc. docetakselu przez okres 6 cykli. Podawanie darolutamidu lub placebo kontynuowano do wystąpienia objawowej postępującej choroby, zmiany leczenia przeciwnowotworowego, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, zgonu lub wycofania.

Obecność przerzutów oceniano podczas niezależnego centralnego przeglądu radiologicznego. Pacjenci z zajęciem tylko regionalnych węzłów chłonnych (M0) zostali wykluczeni z badania. Randomizacja była stratyfikowana na podstawie rozległości choroby (tylko przerzuty do nieregionalnych węzłów chłonnych (M1a), przerzuty do kości z przerzutami do węzłów chłonnych lub bez (M1b) lub przerzuty do narządów trzewnych z przerzutami do węzłów chłonnych lub bez lub z przerzutami do kości lub bez (M1c)) oraz na podstawie aktywności fosfatazy alkalicznej (< lub ≥ górna granica normy) na początku badania. Pacjenci z przerzutami do mózgu mogli wziąć udział w badaniu, ale nie włączono pacjentów z przerzutami do mózgu.

Poniższa charakterystyka demograficzna pacjentów i stopień zaawansowania choroby były zrównoważone w grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres od 41 do 89); 0,5% pacjentów było w wieku 85 lat lub starszych. Dystrybucja rasowa przedstawiała się w następujący sposób: 52% rasa biała, 36% rasa azjatycka i 4% rasa czarna. Większość pacjentów miała wynik 8 lub wyższy w skali Gleasona w momencie diagnozy (78%). 71% pacjentów miało wynik w skali ECOG PS równy 0, a 29% pacjentów miało wynik w skali ECOG PS równy 1. U 86,1% pacjentów choroba wystąpiła po raz pierwszy, natomiast u 12,9% pacjentów wystąpił nawrót choroby. W momencie włączenia do badania 3% pacjentów miało M1a, 79,5% miało M1b, a 17,5% miało M1c; aktywność fosfatazy alkalicznej była < GGN u 44,5% pacjentów, a ≥ GGN u 55,5% pacjentów;

mediana poziomu PSA na początku badania wynosiła 30,3 µg/l i 24,2 µg/l odpowiednio dla grupy leczonej darolutamidem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Pacjenci z napadami drgawek w wywiadzie mogli wziąć udział w badaniu i 4 takich pacjentów (0,6%) włączono do grupy leczonej darolutamidem+docetakselem.

U 77,0% pacjentów stwierdzono chorobę o dużej objętości, a u 23,0% chorobę o małej objętości. Chorobę o dużej objętości definiowano jako obecność przerzutów trzewnych lub 4 lub więcej zmian kostnych, przy czym co najmniej 1 przerzut wykaczał poza kręgosłup i kości miednicy. Około 25% pacjentów było równocześnie leczonych bisfosfonianami lub denosumabem.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był całkowity czas przeżycia (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były czas do wystąpienia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, czas do progresji bólu, przeżycie bez objawowych zdarzeń kostnych (ang. *symptomatic skeletal event free survival, SSE-FS*), czas do pierwszego objawowego zdarzenia kostnego (ang. *symptomatic skeletal event, SSE*), czas do rozpoczęcia następnego leczenia przeciwnowotworowego, czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą oraz czas do rozpoczęcia stosowania opioidów przez ≥ 7 kolejnych dni. Progresję bólu oceniano na podstawie wyników zgłaszanych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcome, PRO*) w oparciu o ocenę z użyciem skróconego formularza pomiaru bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF*), zdefiniowaną jako co najmniej 2-punktowe pogorszenie od nadiru lub rozpoczęcie stosowania krótko- lub długodziałających opioidów w leczeniu bólu przez ≥ 7 kolejnych dni.

Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 41,0 miesiące (zakres: od 0,1 do 56,5 miesiąca) u pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem i 16,7 miesiąca (zakres: od 0,3 do 55,8 miesiąca) u pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel. 87,6% i 85,5% pacjentów otrzymało pełne 6 cykli docetakselu, a 1,5% i 2,0% pacjentów nie otrzymywało docetakselu odpowiednio w grupie leczonej darolutamidem+docetakselem oraz w grupie otrzymującej placebo+docetaksel.

Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności z badania ARASENS

Parametr skuteczności	Liczba (%) pacjentów z występowaniem zdarzeń		Mediana (miesiące) (95% CI)		Współczynnik ryzyka ^b (95% Przedział ufności [CI]) Wartość p (jednostronna) ^c
	Darolutamid + docetaxel (N=651)	Placebo + docetaxel (N=654) ^a	Darolutamid + docetaxel (N=651)	Placebo + docetaxel (N=654) ^a	
Całkowity czas przeżycia ^d	229 (35,2%)	304 (46,5%)	NR (NR; NR)	48,9 (44,4; NR)	0,675 (0,568; 0,801) <0,0001

^a Jeden pacjent w grupie otrzymującej placebo został wykluczony ze wszystkich analiz

^b Współczynnik ryzyka <1 na korzyść darolutamidu

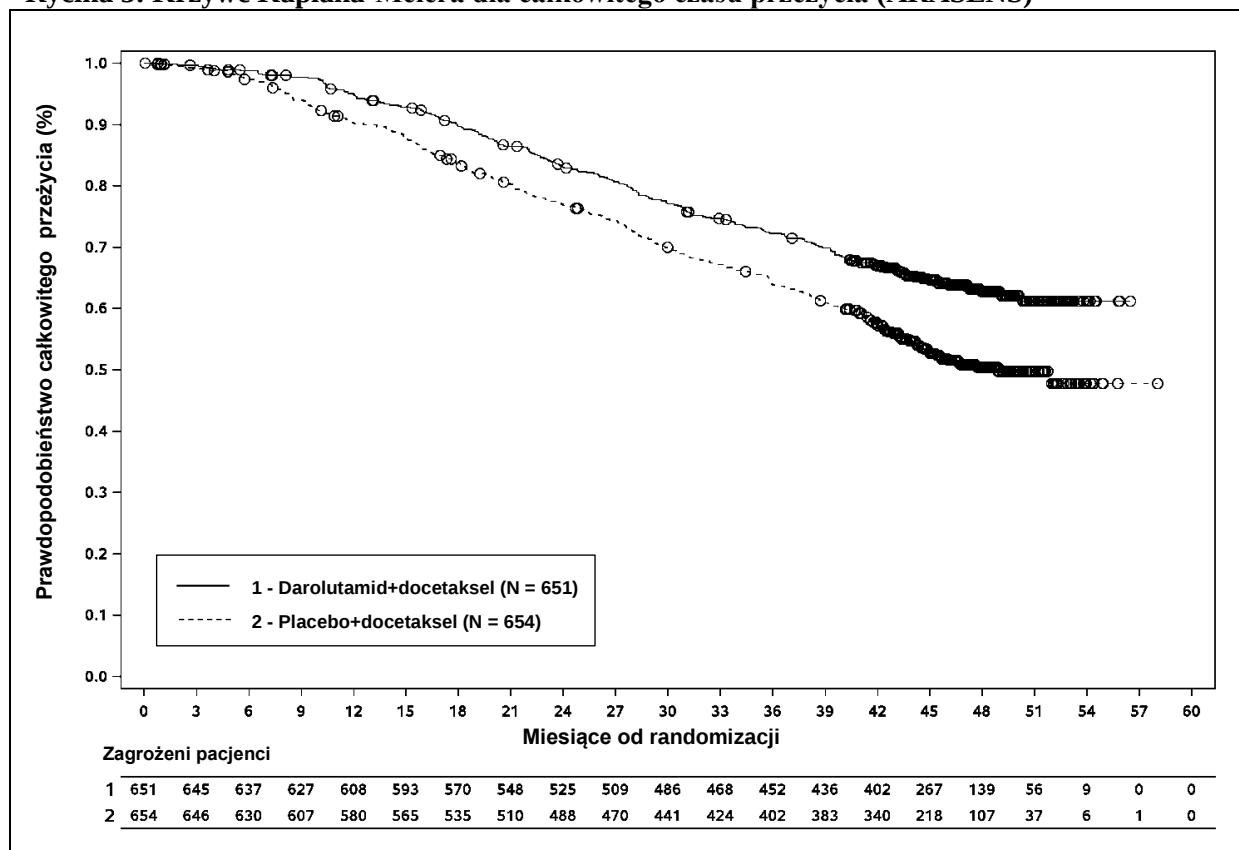
^c Na podstawie stratyfikowanego testu log-rank

^d Wyniki dla OS były spójne we wszystkich podgrupach pacjentów, w tym zakres choroby i aktywność fosfatazy alkalicznej

NR: Nieosiągnięte

Następujące drugorzędowe punkty końcowe skuteczności wykazały statystycznie istotną przewagę pacjentów w ramieniu leczonym darolutamidem + docetakselem w porównaniu z pacjentami w ramieniu leczonym placebo + docetakselem: czas do wystąpienia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (mediana nieosiągnięta w porównaniu z 19,1 miesiąca; HR=0,357, p<0,0001); czas do pierwszego objawu zdarzenia kostnego (mediana nieosiągnięta w obu ramionach badania; HR=0,712, p=0,0081); czas do rozpoczęcia kolejnej chemioterapii przeciwnowotworowej (mediana nieosiągnięta w porównaniu do 25,3 miesiąca; HR=0,388, p<0,0001); czas do progresji bólu (mediana nieosiągnięta w porównaniu do 27,5 miesiąca; HR=0,792, p=0,0058); czas przeżycia bez objawów ze strony układu kostnego (mediana 51,2 w porównaniu do mediany 39,7 miesiąca; HR=0,609, p<0,0001).

Rycina 5: Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia (ARASENS)^a



^a Odsetek OS po 36 miesiącach wynosił 72,3% (95% CI: od 68,8% do 75,8%) w ramieniu leczonym darolutamidem+docetakselem w porównaniu z 63,8% (95% CI: od 60,1% do 67,6%) w ramieniu otrzymującym placebo+docetaksel.
Odsetek OS po 48 miesiącach wynosił 62,7% (95% CI: od 58,7% do 66,7%) w ramieniu leczonym darolutamidem+docetakselem w porównaniu z 50,4% (95% CI: od 46,3% do 54,6%) w ramieniu otrzymującym placebo+docetaksel.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań darolutamidu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wprowadzenie ogólne

Darolutamid składa się z dwóch diastereoizomerów [(S,R)-darolutamid i (S,S)-darolutamid], które przekształcają się w siebie nawzajem za pośrednictwem krążącego w krwioobiegu metabolitu o nazwie keto-darolutamid. W warunkach *in vitro* wszystkie trzy substancje wykazują zbliżoną aktywność farmakologiczną. Darolutamid jest słabo rozpuszczalny w rozpuszczalnikach wodnych w szerokim zakresie pH i jest zasadniczo bardziej rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym 600 mg (2 tabletki po 300 mg) dwa razy na dobę, maksymalne stężenie w osoczu darolutamidu w stanie stacjonarnym wynosiło 4,79 mg/l (współczynnik zmienności: 30,9%) u pacjentów z nmCRPC w badaniu ARAMIS oraz 3,84 mg/L (współczynnik zmienności: 35,6%) u pacjentów z mHSPC w badaniu ARASENS. Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosiła 3 do 4 godzin. W oparciu o dane dotyczące AUC₀₋₁₂ w stanie stacjonarnym, stosunek dwóch diastereoizomerów, (S,R)-darolutamidu do (S,S)-darolutamidu, zmienia się z 1:1 w tabletkach do około 1:9 w osoczu. Po podaniu doustnym z jedzeniem, stan stacjonarny jest osiągnięty po 2-5 dniach wielokrotnego dawkowania dwa razy na dobę.

Bezwzględna biodostępność, w porównaniu do wstrzyknięcia dożylnego, wynosi około 30% po podaniu doustnym tabletki NUBEQA zawierającej 300 mg darolutamidu na czczo. Biodostępność darolutamidu zwiększała się 2,0- do 2,5-krotnie w przypadku podawania z jedzeniem. Podobne zwiększenie ekspozycji obserwowano dla głównego metabolitu, tj. keto-darolutamidu.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji darolutamidu po podaniu dożylnym wynosi 119 l, wskazując na obszerną dystrybucję w organizmie zarówno do wewnątrznaczyniowych, jak i pozanaczyniowych przestrzeni płynowych.

Darolutamid wiąże się w umiarkowanym stopniu (92%) z białkami osocza ludzkiego bez żadnej różnicy między dwoma diastereoizomerami. Główny metabolit darolutamidu, keto-darolutamid, wiąże się w dużym stopniu (99,8%) z białkami osocza.

Nie badano przenikania darolutamidu przez barierę krew-mózg w warunkach klinicznych. Ekspozycja mózgu na darolutamid w oparciu o AUC₀₋₂₄ jest jednak bardzo mała i wynosi 4,5% ekspozycji osoczowej po podaniu pojedynczej dawki szczurom i 1,9-3,9% po podaniu dawek wielokrotnych myszom. Wskazuje to na niewielkie przenikanie darolutamidu przez nienaruszoną barierę krew-mózg u szczurów i myszy oraz niewielkie prawdopodobieństwo, że darolutamid przenika przez nienaruszoną barierę krew-mózg u ludzi w klinicznie istotnym stopniu.

Metabolizm

Diastereoizomery, (S,R)-darolutamid i (S,S)-darolutamid, mogą przekształcać się w siebie nawzajem za pośrednictwem metabolitu keto-darolutamidu z preferencją dla (S,S)-darolutamidu.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg ¹⁴C-darolutamidu w postaci roztworu doustnego jedynym głównym metabolitem jest keto-darolutamid z około 2-krotnie większą całkowitą ekspozycją w osoczu w porównaniu do darolutamidu. Darolutamid i keto-darolutamid odpowiadały wspólnie za 87,4% radioaktywności ¹⁴C w osoczu, wskazując na to, że wszystkie pozostałe metabolity mają niewielkie znaczenie.

Darolutamid jest metabolizowany w dużej mierze na drodze metabolizmu tlenowego głównie za pośrednictwem CYP3A4, jak również na drodze bezpośredniej glukuronidacji odbywającej się preferencyjnie za pośrednictwem UGT1A9 i UGT1A1. Ponadto wykazano, że głównie izoformy AKR1C katalizowały redukcję keto-darolutamidu do diastereoizomerów substancji.

Eliminacja

Efektywny okres półtrwania darolutamidu i keto-darolutamidu w osoczu pacjentów wynosi około 18 do 20 godzin. Z dwóch diastereoizomerów darolutamidu, (S,R)-darolutamid ma krótszy efektywny okres półtrwania wynoszący 9 godzin w porównaniu z (S,S)-darolutamidem, którego efektywny okres półtrwania wynosi 22 godziny. Klirens darolutamidu po podaniu dożylnym wynosił 116 ml/min (CV: 39,7%). Łącznie 63,4% materiału związanego z substancją jest wydalone z moczem (około 7% w niezmiennionej postaci), a 32,4% wydalone jest z kałem. Ponad 95% dawki wykryto po 7 dniach od podania.

Liniowość lub nieliniowość

W zakresie dawek od 100 do 700 mg (po pojedynczej dawce i w stanie stacjonarnym) ekspozycja na dwa diastereoizomery i na główny metabolit, tj. keto-darolutamid, zwiększała się liniowo w sposób prawie całkowicie zależny od dawki. W związku z nasycalnym charakterem absorpcji nie obserwowano żadnego dalszego zwiększenia ekspozycji na darolutamid podczas stosowania dawki 900 mg dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce darolutamidu (65-95 lat).

Zaburzenia czynności nerek

W klinicznym badaniu farmakokinetyki wartości AUC i C_{max} darolutamidu były 2,5- i 1,6-krotnie większe u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] 15 do 29 ml/min/1,73 m²) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje na 1,1-, 1,3- i około 1,5-krotnie większą ekspozycję (AUC) na darolutamid u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15 do 89 ml/min/1,73 m²) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie badano farmakokinetyki darolutamidu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (eGFR <15 ml/min/1,73 m²).

Zaburzenia czynności wątroby

W klinicznym badaniu farmakokinetyki wartości C_{max} i AUC darolutamidu były 1,5- i 1,9-krotnie większe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B) w porównaniu do zdrowych ochotników. Nie ma żadnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C).

Różnice etniczne

Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce darolutamidu w zależności od pochodzenia etnicznego (rasa biała, Japończycy inni niż Japończycy, Azjaci, rasa czarna lub rasa afro-amerykańska). Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała geometryczne średnie zwiększenie ekspozycji (AUC) do 1,56 razy (90% CI: 1,43 do 1,70) u pacjentów japońskich w porównaniu do pacjentów ze wszystkich innych regionów w obu badaniach ARAMIS i ARASENS.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność układowa

Główne wyniki badań toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonych na szczurach i psach obejmowały zmiany w narządach rozrodczych samców (zmniejszenie masy narządu z atrofią prostaty i najądrzy). Działania te wystąpiły podczas ekspozycji układowej w zakresie lub poniżej przewidywanej ekspozycji u ludzi (w oparciu o porównanie AUC). Dodatkowe zmiany w tkankach rozrodczych obejmowały minimalne zwiększenie wakuolizacji przysadki mózgowej, atrofię i redukcję czynności wydzielniczej pęcherzyków nasiennych i gruczołów mlekowych u szczurów, jak również hipospermię jądrową, poszerzenie i zwyrodnienie kanalików nasiennych u psów. Zmiany w narządach rozrodczych u samców obu gatunków były związane z aktywnością farmakologiczną darolutamidu i ustępowały całkowicie lub częściowo po 4- do 8-tygodniowym okresie powrotu do zdrowia.

Embriotoksyczność / teratogenność

Nie przeprowadzano żadnych badań dotyczących toksyczności rozwojowej.

Toksyczny wpływ na rozród

Nie przeprowadzano żadnych badań dotyczących toksycznego wpływu na rozród. Jednak na podstawie wyników badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów, płodność mężczyzn prawdopodobnie będzie osłabiona co jest spójne z farmakologicznym działaniem darolutamidu.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Darolutamid nie powodował mutacji w badaniu mutagenyzy bakteryjnej (Ames). Darolutamid w wysokich stężeniach powodował strukturalne aberracje chromosomowe w warunkach *in vitro* w hodowlach limfocytów ludzkich. Nie stwierdzono jednak żadnej genotoksyczności w połączonym badaniu mikrojądrowym szpiku kostnego oraz badaniu komety w wątroby i dwunastnicy szczura w warunkach *in vivo* przy ekspozycji przekraczającej maksymalną ekspozycję u człowieka. Doustne podawanie darolutamidu samcom transgenicznych myszy rasH2 przez okres 6 miesięcy nie wykazało potencjału rakotwórczego w dawkach do 1000 mg/kg/dobę, co stanowi 0,9-1,3-krotność dla darolutamidu i 2,1-2,3-krotność dla keto-darolutamidu ekspozycji klinicznej (AUC) w zalecanej klinicznej dawce dobowej 1200 mg/dobę. Na podstawie tego badania nie można całkowicie wykluczyć ryzyka rakotwórczości darolutamidu.

Farmakologia bezpieczeństwa

W badaniach *in vitro* darolutamid słabo hamował kanał potasowy przewodzący prąd hERG i kanał wapniowy typu L. W badaniach *in vivo* u znieczulonych psów darolutamid nieznacznie zmniejszał czas trwania odstępu QT, ale nie wykryto tego działania u przytomnych psów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Wapnia wodorofosforan (E 341)
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian (E 470b)
Powidon (E 1201)

Powłoka tabletki

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Makrogol (E 1521)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/aluminiowej zawierające 16 tabletek powlekanych.
Każde opakowanie zawiera 112 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1432/001 112 tabletek powlekanych

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 Marzec 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 października 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finlandia

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NUBEQA 300 mg tabletki powlekane
darolutamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg darolutamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

112 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1432/001 112 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

NUBEQA 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NUBEQA 300 mg tabletki
darolutamid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

NUBEQA 300 mg tabletki powlekane darolutamid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek NUBEQA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku NUBEQA
3. Jak przyjmować lek NUBEQA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NUBEQA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek NUBEQA i w jakim celu się go stosuje

Lek NUBEQA zawiera substancję czynną darolutamid.

Jest stosowany w leczeniu **dorosłych mężczyzn z rakiem prostaty**, który:

- nie rozprzestrzenił się do innych części organizmu i nie reaguje na leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne zmniejszające stężenie testosteronu (określany również jako rak prostaty oporny na kastrację bez przerzutów);

lub

- rozprzestrzenił się do innych części organizmu i reaguje na leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne zmniejszające stężenie testosteronu (określany również jako wrażliwy na hormony rak prostaty z przerzutami). W tym przypadku lekarz może również podać docetaksel.

Jak działa lek NUBEQA

Lek NUBEQA blokuje czynność męskich hormonów płciowych nazywanych androgenami, takich jak testosteron. Androgeny mogą powodować wzrost raka prostaty. Blokując te hormony, darolutamid hamuje namnażanie się i dzielenie komórek raka prostaty.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku NUBEQA

Kiedy nie przyjmować leku NUBEQA

- jeśli pacjent ma uczulenie na darolutamid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub może zajść w ciążę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku NUBEQA należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta występują choroby nerek;
- u pacjenta występują choroby wątroby;
- u pacjenta występują choroby serca, w tym zaburzenia rytmu serca, lub jeśli pacjent stosuje leki na te choroby;
- pacjent miał operację w celu leczenia chorób naczyń krwionośnych.

Przyjmowanie tego leku może wpływać na czynność wątroby. Jeśli badania krwi wykazą nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby, lekarz może zdecydować, o trwałym zaprzestaniu stosowania leku NUBEQA.

Dzieci i młodzież

Lek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Rak prostaty nie występuje w tej grupie wiekowej.

Lek NUBEQA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Poniższe leki mogą wpływać na działanie leku NUBEQA lub lek NUBEQA może wpływać na działanie tych leków. Leki te są zwykle stosowane w leczeniu:

- infekcji bakteryjnych, np. **ryfampicyna**,
- padaczki, np. **karbamazepina, fenobarbital, fenytoina**,
- nieznacznie obniżonego nastroju lub łagodnych stanów lękowych: **ziele dziurawca zwyczajnego** (lek ziołowy),
- wysokiego stężenia cholesterolu, np. **rosuwastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna, pitawastatyna**,
- ciężkiego zapalenia stawów, ciężkich przypadków choroby skóry – łuszczyca i nowotworów: **metotreksat**,
- chorób zapalnych jelit: **sulfasalazyna**.

Z tego powodu lekarz może zmienić dawkę leków przyjmowanych przez pacjenta.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Lek NUBEQA nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

Lek może zmniejszać płodność u mężczyzn.

Należy przestrzegać tych zaleceń w czasie i przez 1 tydzień od zakończenia leczenia:

- stosować prezerwatywę lub inną wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń w celu zapobiegnięcia ciąży, jeśli pacjent ma stosunki płciowe z kobietą, która może zajść w ciążę. Należy zapytać lekarza, jaka metoda kontroli urodzeń będzie dla pacjenta najlepsza.
- stosować prezerwatywę w celu ochrony nienarodzonego dziecka, jeśli pacjent ma stosunki płciowe z kobietą w ciąży.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek NUBEQA zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek NUBEQA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to

2 tabletki 2 razy na dobę. Nie należy przyjmować więcej niż 4 tabletki na dobę.

Lekarz może zmniejszyć dawkę do 1 tabletki 2 razy na dobę, jeśli u pacjenta występują choroby wątroby lub nerek.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości – nie należy ich dzielić ani zgniatać. Przyjmować tabletki razem z jedzeniem i szklanką wody.

Podczas przyjmowania leku NUBEQA lekarz może również przepisać inne leki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku NUBEQA

Należy kontynuować leczenie, przyjmując planowo kolejną dawkę.

Pominięcie przyjęcia leku NUBEQA

W razie pominięcia przyjęcia dawki należy ją przyjąć tak szybko, jak będzie to możliwe przed następną planową dawką. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej 1 lub kilku tabletek.

Przerwanie przyjmowania leku NUBEQA

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku, chyba że lekarz zdecyduje inaczej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane leku NUBEQA występują z poniższą częstością:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmęczenie,
- badania krwi wykazują zmniejszenie liczby białych krwinek nazywanych neutrofilami,
- badania krwi wykazują zwiększenie stężenia we krwi substancji wytwarzanych przez wątrobę: bilirubina, aminotransferaza alaninowa i aminotransferaza asparaginianowa.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- zablokowanie tętnic w sercu,
- niewydolność serca,
- wysypka,
- ból rąk i nóg,
- złamania kości.

Działania niepożądane leku NUBEQA stosowanego w skojarzeniu z docetakselem występują z następującymi częstościami:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- wysokie ciśnienie krwi,
- wysypka,
- badania krwi wykazują zmniejszenie liczby białych krwinek zwanych neutrofilami,

- badania krwi wykazują zwiększenie stężenia we krwi substancji wytwarzanych przez wątrobę: bilirubina, aminotransferaza alaninowa i aminotransferaza asparaginianowa.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- złamania kości
- powiększenie piersi u mężczyzn

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek NUBEQA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na każdym blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek NUBEQA

Substancją czynną leku jest darolutamid. Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg darolutamidu. Pozostałe składniki to:

- wapnia wodorofosforan (E 341),
- kroscarmeloza sodowa,
- hypromeloza,
- laktoza jednowodna,
- makrogol (E 1521),
- magnezu stearynian (E 470b),
- powidon (E 1201),
- tytanu dwutlenek (E 171).

Patrz „Lek NUBEQA zawiera laktozę” w punkcie 2, aby uzyskać więcej informacji.

Jak wygląda lek NUBEQA i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane (tabletki) są białe lub szaro-białe, owalne o długości 16 mm i szerokości 8 mm. Są oznaczone liczbą „300” po jednej stronie i napisem „BAYER” po drugiej stronie.

Każde pudełko zawiera 112 tabletek powlekanych w 7 blistrach, każdy po 16 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finlandia

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

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

Portugal

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.