

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NUBEQA 300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukke tablet indeholder 300 mg darolutamid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukke tablet indeholder 186 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukke tablet (tablet).

Hvide til råhvide, ovale tabletter med en længde på 16 mm og en bredde på 8 mm, præget med "300" på den ene side, og med "BAYER" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

NUBEQA er indiceret til behandling af voksne mænd med

- ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC), som har en høj risiko for at udvikle metastatisk sygdom (se pkt. 5.1).
- metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) i kombination med androgen deprivationsbehandling (se pkt. 5.1).
- metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) i kombination med docetaxel og androgen deprivationsbehandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres og overvåges af en speciallæge med erfaring i behandling af prostatacancer.

Dosering

Den anbefalede dosis er 600 mg darolutamid (2 tabletter à 300 mg), der tages 2 gange dagligt, svarende til en total daglig dosis på 1200 mg (se pkt. 5.2).

Darolutamid skal fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinsk kastration med en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist eller -antagonist (GnRH-analog) skal fortsættes under behandling af patienter, der ikke er kirurgisk kastreret.

Metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) – behandling med darolutamid i kombination med docetaxel

mHSPC-patienter skal påbegynde darolutamid i kombination med docetaxel (se pkt. 5.1). Den første af 6 cykler med docetaxel skal administreres inden for 6 uger efter påbegyndelse af darolutamidbehandlingen. Anbefalingen i produktinformationen for docetaxel skal følges. Behandling med darolutamid skal fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, også selvom en cyklus med docetaxel forsinkes, afbrydes eller seponeres.

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart patienten kommer i tanke om det, før den næste skemalagte dosis. Patienten må ikke tage 2 doser på samme tid som erstatning for den glemte dosis.

Dosismodifikation

Hvis en patient oplever en $\geq$ grad 3-toksicitet eller en uacceptabel bivirkning relateret til darolutamid (se pkt. 4.4 og 4.8), bør doseringen tilbageholdes eller reduceres til 300 mg 2 gange dagligt, indtil symptomerne bedres. Behandlingen kan derpå genoptages med en dosis på 600 mg 2 gange dagligt.

En dosis reduktion til under 300 mg 2 gange dagligt anbefales ikke, da virkningen ikke er blevet klarlagt.

Specielle populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. For patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²), som ikke er i dialysebehandling, er den anbefalede startdosis 300 mg 2 gange dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let nedsat leverfunktion. De foreliggende data for farmakokinetikken af darolutamid ved moderat nedsat leverfunktion er begrænsede. Darolutamid er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. For patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B og C) er den anbefalede startdosis 300 mg 2 gange dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende darolutamid hos den pædiatriske population.

Administration

NUBEQA er til oral anvendelse.

Tabletterne bør tages hele sammen med mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Kvinder, som er eller kan blive gravide (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

De foreliggende data for patienter med svært nedsat nyrefunktion er begrænsede.

Da eksponeringen kan være øget, bør disse patienter overvåges nøje for bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

De foreliggende data for patienter med moderat nedsat leverfunktion er begrænsede, og darolutamid er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Da eksponeringen kan være øget, bør disse patienter overvåges nøje for bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nylig kardiovaskulær sygdom

Patienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom inden for de seneste 6 måneder, herunder apopleksi, myokardieinfarkt, svær/ustabil angina pectoris, koronar/perifer arterie bypassoperation, og symptomatisk kongestiv hjersteinsufficiens blev udelukket fra de kliniske studier. Derfor er sikkerheden af darolutamid ikke blevet klarlagt hos sådanne patienter.

Hvis der ordineres NUBEQA, bør patienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom behandles for disse lidelser i henhold til gældende retningslinjer.

Hepatotoksicitet

I tilfælde af unormale leverfunktionsprøver, der tyder på idiosynkratisk lægemiddelinduceret leverskade, skal behandling med darolutamid seponeres permanent (se pkt. 4.8).

Samtidig brug af andre lægemidler

Anvendelse af potente CYP3A4- og P-gp-induktorer i løbet af behandlingen med darolutamid kan nedsætte plasmakoncentrationen af darolutamid og anbefales ikke, medmindre der ikke er noget terapeutisk alternativ. Det bør overvejes at vælge et andet samtidigt lægemiddel med et mindre potentiale til at inducere CYP3A4 eller P-gp (se pkt. 4.5).

Patienter bør overvåges for bivirkninger fra BCRP-, OATP1B1- og OATP1B3-substrater, da samtidig administration med darolutamid kan øge plasmakoncentrationerne af disse substrater.

Samtidig administration med rosuvastatin bør undgås, medmindre der ikke er noget terapeutisk alternativ (se pkt. 4.5).

Androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT-intervallet

Hos patienter med risikofaktorer for QT-forlængelse i anamnesen og hos patienter, der samtidigt får lægemidler, som kan forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5), bør lægen vurdere benefit/risk-forholdet, herunder risikoen for torsades de pointes, inden opstart af NUBEQA.

Information om hjælpestofferne

NUBEQA indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers påvirkning af darolutamid

CYP3A4- og P-gp-induktorer

Darolutamid er et substrat for CYP3A4 og P-glycoprotein (P-gp).

Anvendelsen af stærke og moderate CYP3A4-induktorer og P-gp-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, prikbladet perikon, phenytoin og rifampicin) i løbet af behandlingen med darolutamid anbefales ikke, medmindre der ikke er noget behandlingsalternativ. Det bør overvejes at vælge et alternativt lægemiddel ved samtidig behandling, som ikke eller kun har et svagt potentiale til at inducere CYP3A4 eller P-gp.

Gentagen administration af rifampicin (600 mg), en potent CYP3A4- og en P-gp-induktor, med en enkelt dosis af darolutamid (600 mg) sammen med mad, førte til en reduktion på 72 % af den gennemsnitlige eksponering (AUC_{0-72}), og en reduktion på 52 % i C_{max} for darolutamid.

CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hæmmere

Darolutamid er et substrat for CYP3A4, P-gp og brystcancer-resistent protein (BCRP).

Der forventes ingen klinisk relevante lægemiddelinteraktioner i tilfælde af administration af CYP3A4-, P-gp- eller BCRP-hæmmer. Darolutamid kan gives sammen med CYP3A4-, P-gp- eller BCRP-hæmmere. Samtidig brug af darolutamid med en kombineret P-gp- og stærk CYP3A4-hæmmer øger eksponeringen af darolutamid, hvilket kan øge risikoen for bivirkninger. Det anbefales, at overvåge disse patienter hyppigere for bivirkninger fra darolutamid og ændre dosen efter behov. Administration af itraconazol (200 mg 2 gange dagligt på dag 1 og én gang dagligt i de følgende 7 dage), en potent CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hæmmer, sammen med en enkeltdosis darolutamid (600 mg på dag 5 sammen med mad) førte til en 1,7 gange forhøjelse i gennemsnitlig eksponering (AUC_{0-72}), og en 1,4 gange forhøjelse af C_{max} for darolutamid.

UGT1A9 hæmmere

Darolutamid er et substrat for UGT1A9.

Der forventes ingen kliniske relevante lægemiddel-interaktioner ved administration af en UGT1A9 hæmmer.

Darolutamid kan gives samtidig med UGT1A9 hæmmere.

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at samtidig administration af UGT1A9 hæmmere med darolutamid resulterede i en 1,2 gange forhøjelse af eksponering (AUC_{0-72}) af darolutamid.

Docetaxel

Administration af darolutamid i kombination med docetaxel førte ikke til klinisk relevante ændringer i darolutamids farmakokinetik hos mHSPC-patienter (se pkt. 5.1).

Darolutamids virkning på andre lægemidler

BCRP-, OATP1B1- og OATP1B3-substrater

Darolutamid er en hæmmer af brystcancer-resistent protein (BCRP) og organiske aniontransporterende polypeptider (OATP) 1B1 og 1B3.

Samtidig administration med rosuvastatin bør undgås, medmindre der ikke er noget terapeutisk alternativ. Det bør overvejes at vælge et andet samtidigt lægemiddel med et mindre potentiale til at hæmme BCRP, OATP1B1 og OATP1B3.

Administration af darolutamid (600 mg 2 gange dagligt i 5 dage) før samtidig administration af en enkeltdosis rosuvastatin (5 mg) sammen med mad, førte til en ca. 5 gange forhøjet gennemsnitlig eksponering (AUC) og C_{max} for rosuvastatin.

Samtidig administration af darolutamid med andre BCRP-substrater bør undgås, hvis muligt.

Samtidig administration af darolutamid kan forhøje plasmakoncentrationerne af andre samtidige BCRP-, OATP1B1- og OATP1B3-substrater (f.eks. methotrexat, sulfasalazin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin). Det anbefales derfor at overvåge patienter for bivirkninger fra BCRP-, OATP1B1- og OATP1B3-substrater. Desuden bør de tilhørende anbefalinger i produktinformationen for disse substrater følges, når de administreres sammen med darolutamid.

P-gp-substrater

Der forventes ingen klinisk relevante lægemiddelinteraktioner i tilfælde af administration af P-gp-substrat. Darolutamid kan administreres samtidigt med P-gp-substrater (f.eks. digoxin, verapamil eller nifedipin). Samtidig administration af darolutamid og det følsomme P-gp-substrat dabigatranetexilat afslørede ikke nogen forhøjet eksponering (AUC og $C_{\max}$) for dabigatran.

CYP3A4-substrater

Darolutamid er en mild induktor af CYP3A4.

Der forventes ingen klinisk relevante lægemiddelinteraktioner i tilfælde af administration af CYP-substrat. Darolutamid kan administreres samtidigt med CYP-substrater (f.eks. warfarin, L-thyroxin, omeprazol).

Administration af darolutamid (600 mg 2 gange dagligt i 9 dage) før samtidig administration af en enkelt dosis af det følsomme CYP3A4-substrat midazolam (1 mg) sammen med mad, nedsatte den gennemsnitlige eksponering (AUC) og $C_{\max}$ for midazolam med hhv. 29 % og 32 %.

Darolutamid hæmmede ikke metabolismen af de udvalgte CYP-substrater *in vitro* ved klinisk relevante koncentrationer.

Docetaxel

Administration af darolutamid i kombination med docetaxel førte ikke til klinisk relevante ændringer i docetaxels farmakokinetik hos mHSPC-patienter (se pkt. 5.1).

Lægemidler, der forlænger QT-intervallet

Da androgen depriveringsbehandling kan forlænge QT-intervallet, bør samtidig administration med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, eller lægemidler, der kan inducere torsades de pointes, evalueres nøje. Det omfatter lægemidler såsom klasse IA (f.eks. quinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiarytmika, methadon, moxifloxacin, og antipsykotika (f.eks. haloperidol).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Dette lægemiddel er ikke indiceret til kvinder i den fertile alder. Det må ikke bruges til kvinder, som er eller kan være, gravide, eller som ammer (se pkt. 4.1 og 4.3).

Fertile kvinder/kontraception hos mænd og kvinder

Det vides ikke, om darolutamid eller dets metabolitter forekommer i sæd. Hvis patienten dyrker sex med en fertil kvinde, skal der anvendes en meget sikker kontraceptionsmetode (< 1 % tilfælde af svigt årligt) under behandlingen med NUBEQA og i 14 uger efter behandlingens ophør for at undgå graviditet.

Fertilitet

Der foreligger ingen data fra mennesker om darolutamids virkning på fertiliteten.

Baseret på dyreforsøg kan NUBEQA reducere fertiliteten hos mænd med reproduktionspotentiale (se pkt. 5.3).

Graviditet

På basis af virkningsmekanismen kan darolutamid forårsage fosterskade. Der er ikke udført non-kliniske studier af reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Det er ukendt, om darolutamid eller dets metabolitter forekommer i sæd. Hvis patienten dyrker sex med en gravid kvinde, skal der anvendes kondom under behandlingen med NUBEQA og i 14 uger efter behandlingens ophør. Det skal undgås, at fosteret eksponeres for en androgenreceptor-hæmmer via sædoverførsel til den gravide kvinde, da dette kan påvirke fosterets udvikling.

Amning

Det er ukendt, om darolutamid eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Der er ikke udført dyreforsøg for at evaluere udskillelsen af darolutamid eller dets metabolitter i mælken (se pkt. 5.3). En risiko for barnet, der ammes, kan ikke udelukkes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

NUBEQA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De hyppigst observerede bivirkninger hos patienter med

- nmCRPC eller mHSPC, der får darolutamid, er træthed/asteniske tilstande (13,7 %).
- mHSPC, der får darolutamid i kombination med docetaxel, er udslæt (16,6 %) og hypertension (13,8 %).

For yderligere sikkerhedsoplysninger, når darolutamid administreres i kombination, henvises til produktinformationen for de enkelte lægemidler.

Tabel over bivirkninger

De observerede bivirkninger hos patienter med nmCRPC eller mHSPC, der behandles med darolutamid, er anført i tabel 1. De bivirkninger, der er observeret hos patienter med mHSPC, der behandles med darolutamid i kombination med docetaxel, er anført i tabel 2.

Bivirkningerne er klassificeret i henhold til systemorganklasse. De er grupperet i henhold til deres hyppigheder. Hyppighedsgrupperingerne er defineret i henhold til den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De mest alvorlige bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret hos nmCRPC- og mHSPC-patienter behandlet med darolutamid i ARAMIS- og ARANOTE-studierne^a

Systemorganklasse (MedDRA)	Meget almindelig	Almindelig
Hjerte		Iskæmisk hjertesygdom ^b Hjerteinsufficiens ^c
Hud og subkutane væv		Udslæt ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv		Smerter i ekstremiteter Frakturer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed/asteniske tilstande ^e	
Undersøgelser ^f	Nedsat neutrofil Forhøjet bilirubin i blodet Forhøjet ALAT Forhøjet ASAT	

^a Medianvarigheden af eksponering i ARAMIS- og ARANOTE-studierne var 18,2 måneder (interval: 0,0 til 44,3 måneder) hos patienter, der blev behandlet med darolutamid, og 11,6 måneder (interval: 0,0 til 40,5 måneder) hos patienter, der blev behandlet med placebo.

^b Inkluderer arteriosklerose i koronararterien, koronararteriesygdom, koronararterieokklusion, koronararteriestenose, akut koronarsyndrom, akut myokardieinfarkt, angina pectoris, ustabil angina, myokardieinfarkt, myokardieiskæmi.

^c Inkluderer hjerteinsufficiens, akut hjerteinsufficiens, kronisk hjerteinsufficiens, kongestiv hjerteinsufficiens, hjerte-chok, hjerteinsufficiens med bibeholdt uddrivningsfraktion.

- ^d Inkluderer udslæt, makulært udslæt, makulo-papuløst udslæt, papuløst udslæt, pustuløst udslæt, erytem, dermatitis.
- ^e Inkluderer træthed og asteni, sløvhed og utilpashed.
- ^f Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Forekomsten er baseret på værdier rapporteret som unormale laboratorieresultater.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret hos mHSPC-patienter, der blev behandlet med darolutamid i kombination med docetaxel i ARASENS-studiet^{a, b}

Systemorganklasse (MedDRA)	Meget almindelig	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension ^c	
Hud og subkutane væv	Udslæt ^{d, e}	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Frakturer
Det reproduktive system og mammae		Gynækomasti
Undersøgelser ^f	Nedsat neutrofil Forhøjet bilirubin i blodet Forhøjet ALAT Forhøjet ASAT	

^a Medianvarigheden af eksponering var 41,0 måneder (interval: 0,1 til 56,5 måneder) hos patienter, der blev behandlet med darolutamid+docetaxel, og 16,7 måneder (interval: 0,3 til 55,8 måneder) hos patienter, der blev behandlet med placebo+docetaxel.

^b Forekomster af bivirkninger kan ikke tilskrives darolutamid alene, men kan indeholde bidrag fra andre lægemidler, der bruges i kombination.

^c Inkluderer hypertension, forhøjet blodtryk, akut hypertension.

^d Inkluderer udslæt, lægemiddeludslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, makulært udslæt, makulo-papuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, pustuløst udslæt, vesikulært udslæt, erytem, dermatitis.

^e Forekomsten var højest under de første 6 måneder af behandlingen.

^f Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. Forekomsten er baseret på værdier rapporteret som unormale laboratorieresultater.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Leverfunktionsprøver

Tilfælde af idiosynkratisk lægemiddelinduceret leverskade af grad 3 og 4 med forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT) til ≥ 5 og ≥ 20 x øvre normalgrænse (upper limit of normal, ULN) blev indberettet med darolutamidbehandling, inklusive forhøjede transaminaser med samtidig øgning af total bilirubin til 2 x øvre normalgrænse (ULN). Tid til debut varierede fra 1 måned til 12 måneder efter initiering af darolutamid. I mange tilfælde var ALAT- og ASAT-forhøjelserne reversible efter seponering af darolutamid. For specifikke anbefalinger se pkt. 4.4.

Ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) og metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) – behandling med darolutamid

Træthed

Træthed/asteniske tilstande blev indberettet hos 13,7 % af patienterne behandlet med darolutamid, og hos 11,7 % af patienterne, der fik placebo. Hændelser af den værste grad 3 blev indberettet hos 0,4 % af patienterne behandlet med darolutamid, og hos 0,9 % af patienterne, der fik placebo. Træthed (som ikke omfatter asteni, sløvhed eller utilpashed) forekom hos de fleste patienter (10,0 % af patienterne i behandling med darolutamid, og 8,5 % af patienterne, der fik placebo).

Frakturer

Frakturer opstod hos 4,1 % af patienterne behandlet med darolutamid, og hos 3,2 % af patienterne, der fik placebo.

Iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens

Iskæmisk hjertesygdom opstod hos 3,4 % af patienterne behandlet med darolutamid, og hos 2,2 % af patienterne, der fik placebo. Grad 5-hændelser opstod hos 0,4 % af patienterne behandlet med darolutamid, og hos 0,4 % af patienterne, der fik placebo. Hjertheinsufficiens opstod hos 1,6 % af patienterne behandlet med darolutamid, og hos 0,9 % af patienterne, der fik placebo.

Nedsat neutrofil

Nedsat neutrofil blev indberettet som en laboratorieanomali hos 17,3 % af patienterne behandlet med darolutamid, og hos 7,4 % af patienterne, der fik placebo. Mediantiden til nadir var 225 dage. Laboratorieanomali viste hovedsageligt grad 1 eller 2 intensitet. Nedsat neutrofil af grad 3 og 4 blev indberettet hos hhv. 2,6 % og 0,3 % af patienterne. Kun én patient seponerede darolutamid permanent som følge af neutropeni. Neutropeni var enten forbigående eller reversibel (83 % af patienterne), og det blev ikke forbundet med nogen klinisk relevante tegn eller symptomer.

Forhøjet bilirubin i blodet

Forhøjet bilirubin blev indberettet som en laboratorieanomali hos 16,1 % af patienterne behandlet med darolutamid, og hos 6,1 % af patienterne, der fik placebo. Episoderne var hovedsageligt af grad 1 eller 2 intensitet, ikke forbundet med nogen klinisk relevante tegn eller symptomer, og reversible efter seponering af darolutamid. Forhøjet bilirubin af grad 3 og 4 blev indberettet hos 0,2 % af patienterne behandlet med darolutamid, og hos 0 % af patienterne, der fik placebo. I darolutamid armen var gennemsnitstiden til den første forhøjelse af bilirubin 187 dage, og den første episode varede i gennemsnit 172 dage. Én patient fik behandlingen seponeret som følge af en forhøjelse i bilirubin.

Forhøjet ALAT og ASAT

Forhøjet ALAT blev indberettet som en laboratorieanomali hos 13,3 % af patienterne behandlet med darolutamid, og hos 9,7 % af patienterne, der fik placebo. Forhøjet ASAT blev indberettet som en laboratorieanomali hos 22,0 % af patienterne behandlet med darolutamid, og hos 13,4 % af patienterne, der fik placebo. Episoderne var hovedsageligt af grad 1 eller 2 intensitet, ikke forbundet med nogen klinisk relevante tegn eller symptomer, og reversible efter seponering af darolutamid. Forhøjet ALAT af grad 3 og 4 blev indberettet hos 0,9 % af patienterne behandlet med darolutamid, og hos 0,3 % af patienterne, der fik placebo. Forhøjet ASAT af grad 3 og 4 blev indberettet hos 1,2 % af patienterne behandlet med darolutamid, og hos 0,3 % af patienterne, der fik placebo. I darolutamid armen var gennemsnitstiden til den første forhøjelse i ALAT 253 dage og til forhøjelse af ASAT 257 dage. Den første episode varede i gennemsnit 122 dage for forhøjelse i ALAT og 121 dage for forhøjelse i ASAT. To og 3 patienter fik behandlingen seponeret som følge af en forhøjelse i hhv. ALAT og ASAT.

Metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) – behandling med darolutamid i kombination med docetaxel

Hypertension

I ARASENS-studiet blev hypertension rapporteret hos 13,8 % af patienterne, der blev behandlet med darolutamid+docetaxel, og hos 9,4 % af patienterne, der blev behandlet med placebo+docetaxel. Grad 3 hypertension blev rapporteret hos 6,4 % af patienterne, der blev behandlet med darolutamid+docetaxel, sammenlignet med 3,5 % af patienterne, der blev behandlet med placebo+docetaxel. En patient i hver behandlingsarm havde grad 4 hypertension. Et tilfælde blev rapporteret som grad 5 hypertension med grad 5 arteriosklerose i darolutamid+docetaxelarmen. Denne patient havde en langvarig anamnese med hypertension og rygning, og hændelsen opstod mere end 3 år efter darolutamidbehandlingen blev påbegyndt. Hændelser med hypertension blev rapporteret mere hyppigst hos patienter i begge behandlingssarme uden hypertension i anamnesen.

Frakturer

Frakturer opstod hos 7,5 % af patienterne behandlet med darolutamid+docetaxel og hos 5,1 % af patienterne behandlet med placebo+docetaxel.

Nedsat neutrofil

Nedsat neutrofil blev indberettet som en laboratorieanomali hos 50,6 % af patienterne, der blev behandlet med darolutamid+docetaxel, og hos 45,5 % af patienterne, der blev behandlet med placebo+docetaxel. Nedsat neutrofil af grad 3 og grad 4 blev rapporteret hos 34,4 % af patienterne, der blev behandlet med darolutamid+docetaxel og hos 31,4 % af patienterne, der blev behandlet med placebo+docetaxel. I begge behandlingsarme var forekomsten af nedsat neutrofil og neutropeni højest under de første måneder af behandlingen, hvorefter forekomsten og sværhedsgraden af hændelserne faldt.

Forhøjet bilirubin i blodet

Forhøjet bilirubin blev indberettet som en laboratorieanomali hos 19,6 % af patienterne, der blev behandlet med darolutamid+docetaxel, og hos 10,0 % af patienterne, der blev behandlet med placebo+docetaxel. Hændelserne var overvejende af grad 1 eller 2 i intensitet. Forhøjet bilirubin af grad 3 og grad 4 blev rapporteret hos 0,5 % af patienterne, der blev behandlet med darolutamid+docetaxel, og hos 0,3 % af patienterne, der blev behandlet med placebo+docetaxel.

Forhøjet ALAT og ASAT

Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) blev indberettet som en laboratorieanomali hos 42,3 % af patienterne, der blev behandlet med darolutamid+docetaxel, og hos 38,0 % af patienterne, der blev behandlet med placebo+docetaxel. Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) blev indberettet som en laboratorieanomali hos 43,9 % af patienterne, der blev behandlet med darolutamid+docetaxel og hos 39,3 % af patienterne, der blev behandlet med placebo+docetaxel. Stigninger i ALAT og ASAT var hovedsageligt af grad 1 i intensitet. Forhøjet ALAT af grad 3 og grad 4 blev indberettet hos 3,7 % af patienterne, der blev behandlet med darolutamid+docetaxel, og hos 3,0 % af patienterne, der blev behandlet med placebo+docetaxel. Forhøjet ASAT af grad 3 og 4 blev indberettet hos 3,6 % af patienterne, der blev behandlet med darolutamid+docetaxel, og hos 2,3 % af patienterne, der blev behandlet med placebo+docetaxel.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den højeste dosis af darolutamid, der er blevet klinisk undersøgt, var 900 mg 2 gange dagligt, svarende til en total daglig dosis på 1800 mg. Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet med denne dosis.

Absorptionen af darolutamid kan mættes (se pkt. 5.2) og da der ikke er evidens for akut toksicitet, forventes indtagelse af en højere dosis darolutamid end anbefalet, ikke at føre til toksicitet.

Hvis der indtages en højere dosis end anbefalet, kan behandlingen med darolutamid fortsætte med den næste planlagte dosis.

Der findes ingen specifik antidot for darolutamid, og symptomerne på en overdosering er ikke fastlagt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endokrin terapi, anti-androgener, ATC-kode: L02BB06

Virkningsmekanisme

Darolutamid er en androgenreceptor-hæmmer (AR-hæmmer) med en fleksibel polærsubstitueret pyrazolstruktur, som bindes med høj affinitet direkte til det receptor-ligandbindende domæne. Darolutamid er en kompetitiv hæmmer af androgenbinding, AR-nuklear translokation og AR-medieret transkription. En hovedmetabolit, keto-darolutamid, udviste lignende *in vitro* aktivitet som darolutamid. Behandling med darolutamid reducerer proliferationen af prostatatumorceller, hvilket medfører en potent antitumoraktivitet.

Farmakodynamisk virkning

Der blev ikke observeret nogen forlængelse af det gennemsnitlige QTcF-interval (dvs. over 10 msek.) efter oral administration af 600 mg darolutamid 2 gange dagligt, sammenlignet med placebo.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning og sikkerhed blev klarlagt i 3 randomiserede placebokontrollerede fase III-multicenterstudier hos patienter med nmCRPC (ARAMIS) og mHSPC (ARANOTE og ARASENS). Alle patienter fik samtidigt en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist eller -antagonist eller en bilateral orkiektomi.

Ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) – behandling med darolutamid

Darolutamids virkning og sikkerhed blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase III-multicenterstudie (ARAMIS) hos patienter med ikke-metastatisk (vurderet ved konventionel CT-scanning, knoglescanning, MR-scanning) kastrationsresistent prostatacancer med en prostata-specifik antigen-fordoblingstid (PSADT) på ≤ 10 måneder. Patienterne blev inkluderet i studiet, hvis de havde 3 stigende prostataspecifikke antigeniveauer (PSA-niveauer) efter nadir, der blev taget med mindst 1 uges mellemrum under androgen deprivationsbehandling, PSA ≥ 2 ng/ml ved screening og et kastratniveau af serum-testosteron på $< 1,7$ nmol/l.

Patienter med krampeanfald i anamnesen kunne indgå i studiet. 12 patienter (0,21 %) med tidligere krampeanfald indgik i darolutamid-armen.

Patienter med ukontrolleret hypertension eller nyligt (inden for de seneste 6 måneder) slagtilfælde, myokardieinfarkt, svær/ustabil angina pectoris, koronar-/perifer arterie bypass-kirurgi, kongestivt hjertesvigt New York Heart Association (NYHA) klasse III eller IV blev ekskluderet fra studiet. Patienter tidligere behandlet med andengenerations AR-hæmmere, såsom enzalutamid, apalutamid og darolutamid, eller CYP17-enzymhæmmere, såsom abirateronacetat samt patienter, der fik en systemisk kortikosteroid dosis større end den ækvivalente 10 mg prednison/dag inden for 28 dage før randomisering, blev ekskluderet fra studiet.

I alt blev 1.509 patienter randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten 600 mg darolutamid oralt 2 gange dagligt (n=955) eller matchende placebo (n=554).

Patienter med tilstedeværelse af lymfeknuder i bækkenet < 2 cm i den korte akse under aortabifurkationen kunne indgå i studiet. Fravær eller tilstedeværelse af metastaser blev vurderet af en uafhængigt, central radiologisk gennemgang. I disse analyser blev der retrospektivt identificeret 89 patienter med metastaser ved baseline. Randomiseringen blev stratificeret ved PSADT (≤ 6 måneder eller > 6 måneder) og anvendelsen af behandling målrettet mod osteoklaster ved inklusion i studiet (ja eller nej).

Følgende patientdemografi og sygdomskaraktistika var afbalanceret i behandlingsarmene. Medianalderen var 74 år (interval 48-95) og 9 % af patienterne var 85 år eller ældre. Den racemæssige fordeling var 79 % hvide, 13 % asiater og 3 % sorte. De fleste patienter (73 %) havde en Gleason-score på 7 eller derover ved diagnose. Median PSADT var 4,5 måneder. 9 % af patienterne havde tidligere fået foretaget orkiektomi, 25 % af patienterne havde tidligere fået foretaget prostatektomi og 50 % af patienterne havde gennemgået mindst én tidligere strålebehandling. 76 % af patienterne havde fået mere end én tidligere antihormonel behandling. Patienterne havde en Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) -score på 0 (69 %) eller 1 (31 %) ved inklusion i studiet.

Behandlingen med darolutamid fortsatte indtil radiografisk sygdomsprogression, vurderet ved konventionel billeddiagnostik (CT, knoglescanning, MR-scanning) ved en blindet central bedømmelse, uacceptabel toksicitet eller seponering.

Det primære endepunkt for virkning var metastasefri overlevelse (*metastasis free survival*, MFS). Sekundære endepunkter var samlet overlevelse (*overall survival*, OS), tid til smerteprogession, tid til påbegyndelse af første cytotoksiske kemoterapi for prostatacancer og tid til første symptomatiske skelethændelser (defineret som forekomsten af en eller flere af følgende: strålebehandling med ekstern stråle for at lindre skeletsymptomer, ny symptomatisk, patologisk knoglefraktur, rygsøjlekompression eller tumorrelateret ortopædisk kirurgisk intervention).

Behandlingen med darolutamid førte til en forbedring i MFS i forhold til placebo (se tabel 3 og figur 1).

MFS-resultater var konsistente for alle undergrupper af patienter, uanset PSADT, tidligere brug af stoffer målrettet knoglerne eller lokalregional sygdom. Yderligere undergrupper med konsistente MFS-resultater omfattede PSA ved baseline, Gleason-score ved diagnose, alder, geografisk region, ECOG PS ved baseline, race og antallet af tidligere hormonbehandlinger.

Efter den primære analyse af MFS, da studiet blev ublindet, blev placebo-behandlede patienter tilbudt behandling med open-label darolutamid (overkrydsningsmulighed). Blandt de 554 patienter, der var randomiseret til placebo, blev 170 (31%) krydset over til at få darolutamid-behandling. OS-analysen blev ikke justeret i forhold til forstyrrende effekter af overkrydsningen.

På tidspunktet for den endelige analyse førte behandling med darolutamid til en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse sammenlignet med placebo (medianen blev ikke nået i nogen af armene, se tabel 3 og figur 2).

Behandling med darolutamid førte også til statistisk signifikante forsinkelser i tid til smerteprogession, tid til påbegyndelse af den første cytotoksiske kemoterapi og tid til den første symptomatiske skelethændelse sammenlignet med placebo (se tabel 3).

På tidspunktet for den endelige analyse var medianvarigheden af behandlingen hos patienter, der blev behandlet med darolutamid, 33,3 måneder (interval: 0,0 til 74,0 måneder) i løbet af den kombinerede dobbeltblindede og afblindede periode.

Alle analyser blev udført i det fulde analysesæt.

Tabel 3: Virkningsresultater fra ARAMIS-studiet

Virkningsparameter	Antal (%) patienter med hændelser		Median (måneder) (95% CI)		Hazard Ratio ^b (95% konfidensinterval [CI]) p-værdi (to-sidet)
	Darolutamid (N=955)	Placebo ^a (N=554)	Darolutamid (N=955)	Placebo ^a (N=554)	
Metastasefri overlevelse ^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
Samlet overlevelse	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NR (56,1; NR)	NR (46,9; NR)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Tid til smerteprogression ^{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
Tid til påbegyndelse af første cytotoxiske kemoterapi	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,579 (0,444; 0,755) 0,000044
Tid til første symptomatiske skelethændelse	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

^a herunder 170 patienter, som krydsede over til open-label darolutamid

^b hazard ratio < 1 til fordel for darolutamid

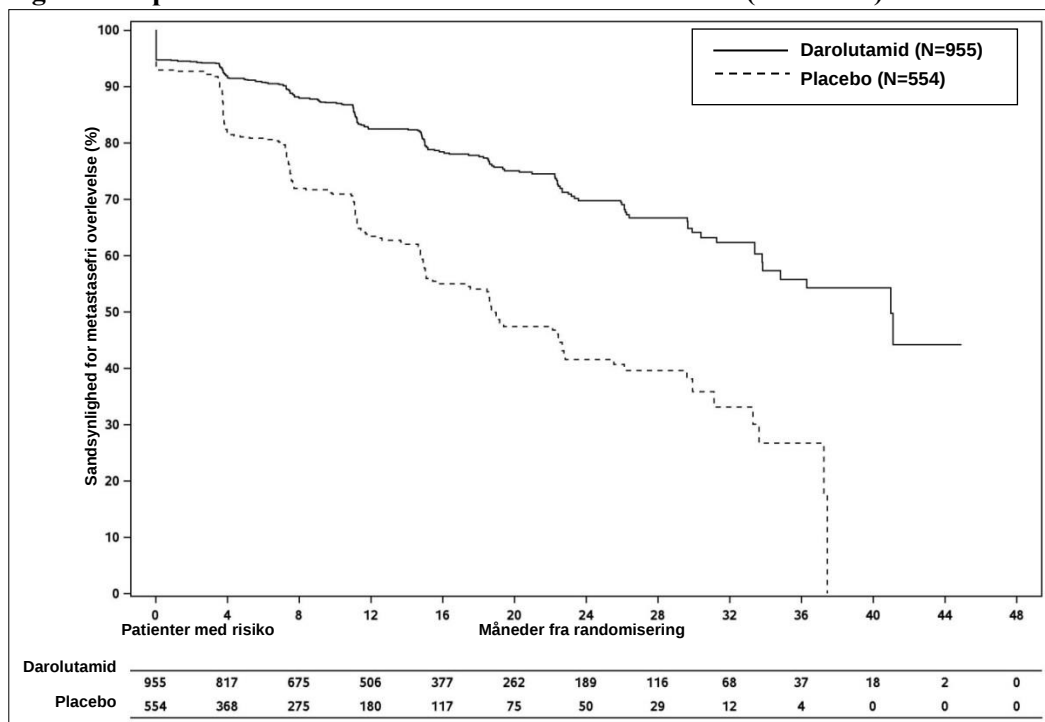
^c for MFS og tid til smerteprogression betragtes analysen udført ved den primære afslutning som den endelige analyse

^d patientrapporteret udfald evalueret ved spørgeskemaet *Brief Pain Inventory – Short Form*

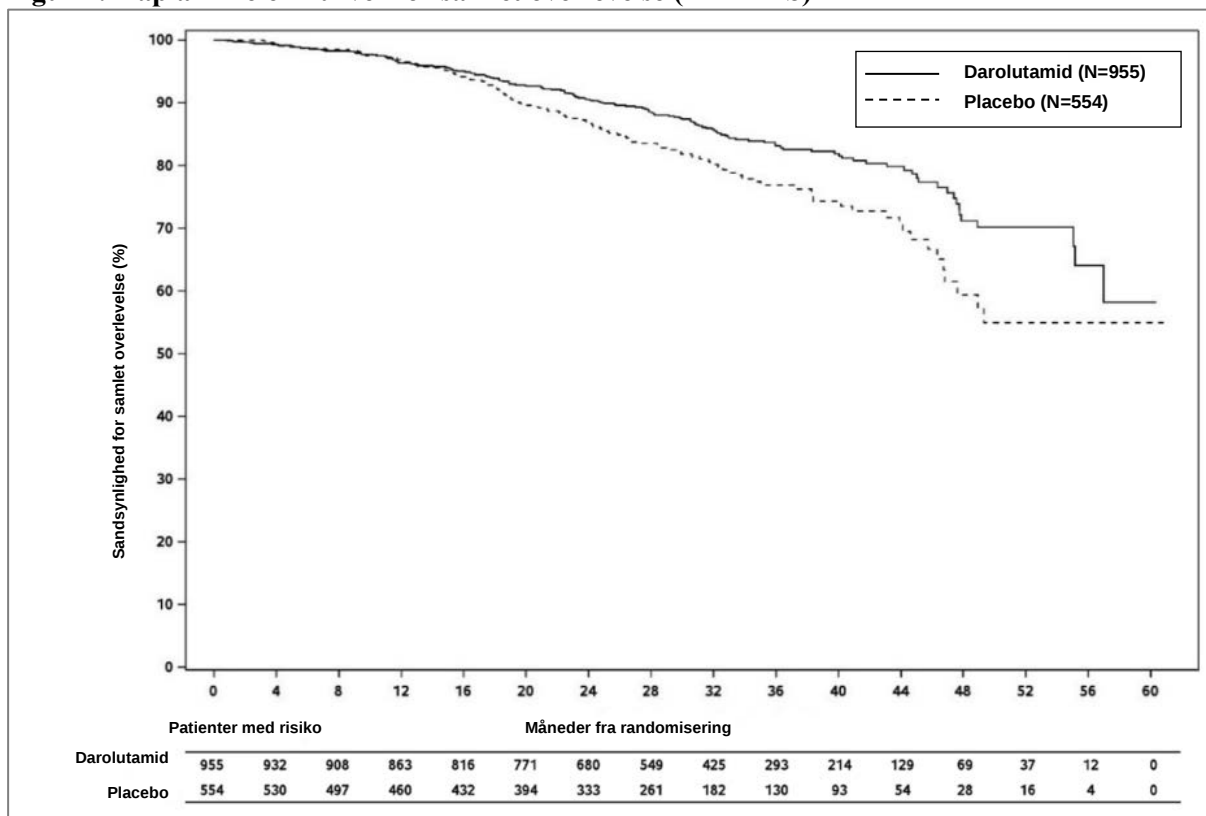
NR: Ikke opnået.

Behandlingen med darolutamid førte til en længere progressionsfri overlevelse (PFS, median 36,8 vs 14,8 måneder, HR=0,380, nominal p<0,000001) og tid til PSA-progression (median 29,5 vs. 7,2 måneder, HR=0,164, nominal p<0,000001). Der blev observeret en konsistent virkning for alle overlevelsesmålinger (MFS, OS og PFS).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for metastasefri overlevelse (ARAMIS)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse (ARAMIS)



Patienter, der fik darolutamid i ARAMIS-studiet (dobbelblindet periode) udviste en signifikant højere bekræftet PSA-responsrate (defineret som en ≥ 50 % reduktion fra *baseline*), sammenlignet med patienter, der fik placebo, 84,0 % vs 7,9 % (forskul=76,1 %, $p < 0,000001$ (nominel p-værdi, kun til information)).

Metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) – behandling med darolutamid

Darolutamids virkning og sikkerhed blev vurderet i et dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase III-multicenterstudie (ARANOTE) hos patienter med mHSPC. I alt blev 669 patienter randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten 600 mg darolutamid oralt 2 gange dagligt (n=446) eller matchende placebo (n=223). Behandlingen med darolutamid eller placebo fortsatte indtil symptomatisk progressiv sygdom, ændring af antineoplastisk behandling, uacceptabel toksicitet, død eller til patienten udgik af studiet.

Tilstedeværelse af metastase blev vurderet af en uafhængig, central radiologisk gennemgang. Patienter kun med regional lymfekirtelinvolvering (M0) blev ekskluderet fra studiet. Randomiseringen blev stratificeret ved tilstedeværelse af viscerale metastaser og anvendelse af tidligere lokal behandling. Patienter tidligere behandlet med andengenerations AR-hæmmere, såsom enzalutamid, apalutamid og darolutamid, eller CYP17-enzymhæmmere såsom abirateronacetat eller kemoterapi inklusive docetaxel, blev ekskluderet fra studiet.

Følgende patientdemografi og sygdomskaraktistika var afbalanceret i behandlingsarmene. Medianalderen var 70 år (interval: 43-93) og 4,2 % af patienterne var 85 år eller ældre. Den racemæssige fordeling var 56,2 % hvide, 31,2 % asiater og 9,7 % sorte eller afroamerikanere og 2,8 % andre. Majoriteten af patienterne havde en Gleason-score på 8 eller derover ved diagnose (68,3 %). Ved indtræden i studiet var ECOG PS 0, 1 og 2 hhv. 49,8 %, 47,2 % og 3,0 %. 72,5 % af patienterne havde *de novo* og 21,7 % af patienterne havde recidiverende sygdom. Ved indtræden i studiet havde 3,8 % af patienterne M1a (kun ikke-regionale lymfeknudemetastaser), 77,1 % havde M1b (knoglemetastaser med eller uden lymfeknudemetastaser) og 19,1 % havde M1c (viscerale metastaser med eller uden lymfeknudemetastaser eller med eller uden knoglemetastaser). Median PSA-niveau ved baseline var 21,3 µg/l. 70,6 % af patienterne havde højvolumen sygdom og 29,4 % havde lavvolumen sygdom. Højvolumen sygdom blev defineret som tilstedeværelse af viscerale metastaser eller 4 eller flere knoglelæsioner med mindst 1 metastase uden for rygsøjlen og bækkenknoglerne. Patienter med krampeanfald i anamnesen kunne indgå i studiet, og 1 patient (0,2 %) blev inkluderet i armen med darolutamid.

Det primære endepunkt for virkning var radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Sekundære endepunkter var samlet overlevelse (OS), tid til påbegyndelse af efterfølgende behandling mod cancer, tid til kastrationsresistent prostatacancer, tid til PSA-progression, ikke-detekterbare PSA-rater og tid til smerteprogression. Smerteprogression blev vurderet ved hjælp af patientrapporteret udfald (*patient-reported outcome*, PRO), *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF), defineret som en forværring på mindst 2 point fra nadir, eller påbegyndelse af kort- eller langtidsvirkende opioidanvendelse i ≥ 7 på hinanden følgende dage. Dataafskæringen for rPFS-analysen var 7. juni 2024. Efter den primære analyse af rPFS, da studiet blev ublindat, fik placebo-behandlede patienter tilbudt behandling med open-label darolutamid (overkrydsningsmulighed). Blandt de 63 patienter, der stadig fik placebo ved dataafskæringen for primær analyse, blev 60 (95 %) krydset over til at få darolutamid-behandling. Dataafskæringen for den endelige OS-analyse var 10. januar 2025. OS-analysen blev ikke justeret i forhold til forstyrrende effekter af overkrydsningen.

Tabel 4: Virkningsresultater fra ARANOTE-studiet

Virkningsparameter	Antal (%) patienter med hændelser		Median (måneder) (95 % CI)		Hazard Ratio ^a (95 % konfidens-interval [CI]) p-værdi (etsidet) ^b
	Darolutamid (N=446)	Placebo (N=223)	Darolutamid (N=446)	Placebo (N=223)	
Radiografisk progressionsfri overlevelse ^c	128 (28,7 %)	94 (42,2 %)	A (A; A)	25,0 (19,0; A)	0,541 (0,413; 0,707) < 0,0001
Samlet overlevelse ^d	115 (25,8 %)	70 (31,4 %)	A (A; A)	A (A; A)	0,776 (0,577; 1,045)

^a Hazard ratio < 1 favoriserer darolutamid

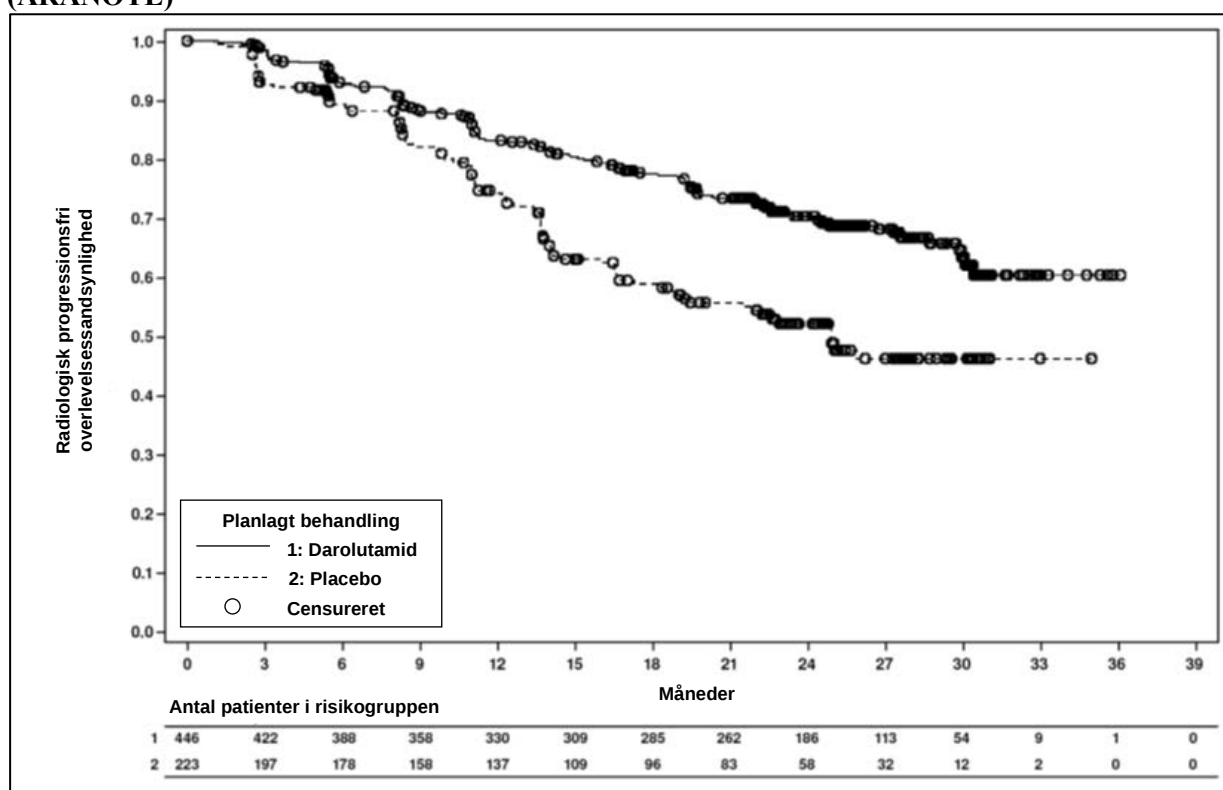
^b baseret på stratificeret log-rank-test

^c dataafskæringen for rPFS-analysen var 7. juni 2024.

^d p-værdi for OS nåede ikke den prædefinerede tærskelværdi for statistisk signifikans på tidspunktet for den endelige OS-analyse. Dataafskæringen var 10. januar 2025.

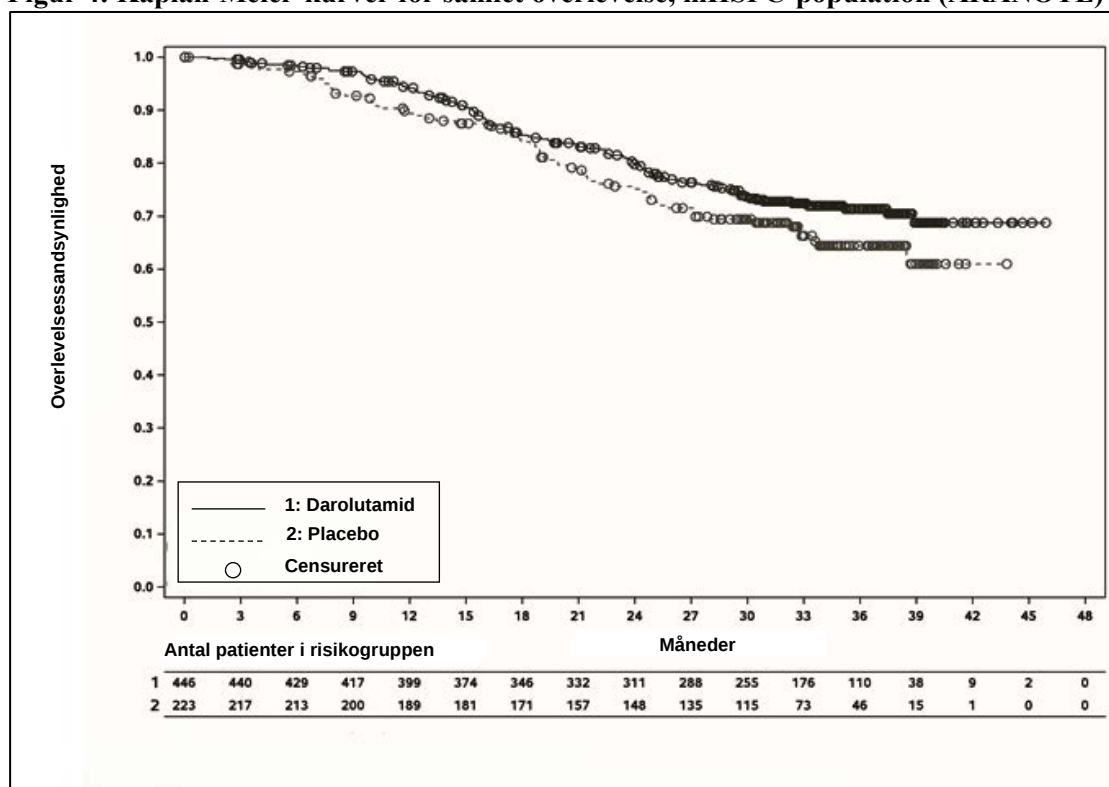
A: værdien kan ikke estimeres på grund af censurerede data

Figur 3: KaplanMeier-kurver for radiologisk progressionsfri overlevelse; mHSPC-population (ARANOTE)^a



^a en rPFS-rate ved 12 måneder var 83,1 % (95 % CI: 79,5 % til 86,7 %) i darolutamid-armen vs. 74,1 % (95 % CI: 68,0 % til 80,2 %) i placeboarmen. rPFS-raten ved 24 måneder var 70,3 % (95 % CI: 65,7 % til 74,9 %) i darolutamid-armen vs. 52,1 % (95 % CI: 44,7 % til 59,5 %) i placeboarmen. Dataafskæringen var 7. juni 2024.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse, mHSPC-population (ARANOTE)^a



^a OS-rater ved 36 måneder var 71,4 % (95 % CI: 66,8 % til 76,0 %) i armen med darolutamid vs. 64,4 % (95 % CI: 57,3 % til 71,4 %) i armen med placebo. Dataafskæringen var 10. januar 2025.

Metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) – behandling med darolutamid i kombination med docetaxel

Darolutamids virkning og sikkerhed i kombination med docetaxel blev vurderet i et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-multicenterstudie (ARASENS) hos patienter med mHSPC. I alt blev 1.306 patienter randomiseret i forholdet 1:1 til at få 600 mg darolutamid oralt to gange dagligt (n=651) eller matchende placebo (n=655), samtidigt med 75 mg/m² docetaxel i 6 cykler. Behandlingen med darolutamid eller placebo fortsatte indtil symptomatisk progressiv sygdom, ændring af antineoplastisk behandling, uacceptabel toksicitet, død eller til patienten udgik af studiet.

Tilstedeværelse af metastaser blev vurderet ved en uafhængig, central radiologisk gennemgang.

Patienter som kun havde regional lymfekirtelinvolvering (M0) blev ekskluderet fra studiet.

Randomisering var stratificeret efter sygdommens omfang (kun ikke-regionale lymfeknudemetastaser (M1a), knoglemetastaser med eller uden lymfeknudemetastaser (M1b) eller viscerale metastaser med eller uden lymfeknudemetastaser eller med eller uden knoglemetastaser (M1c)) og efter niveauet af basisk fosfatase (< eller ≥ øvre normalgrænse) ved indtræden i studiet. Patienter med hjernemetastaser kunne indgå i studiet, men ingen patienter med hjernemetastaser blev inkluderet.

Følgende patientdemografi og sygdomskaraktistika var ligeligt fordelt mellem behandlingsarmene. Medianalderen var 67 år (interval: 41-89), og 0,5 % af patienterne var 85 år eller ældre. Den racemæssige fordeling var 52 % kaukasiske, 36 % asiater og 4 % sorte. Majoriteten af patienterne havde en Gleason-score på 8 eller derover ved diagnose (78 %). 71 % af patienterne havde en ECOG PS-score på 0 og 29 % af patienterne havde en ECOG PS-score på 1. 86,1 % af patienterne havde *de novo* og 12,9 % af patienterne havde recidiverende sygdom. Ved indtræden i studiet havde 3 % af patienterne M1a, 79,5 % havde M1b og 17,5 % havde M1c; basisk fosfatase var < ULN hos 44,5 % af patienterne, og ≥ ULN hos 55,5 % af patienterne; median PSA-niveau ved baseline var hhv. 30,3 µg/l og 24,2 µg/l for darolutamid- vs. placebogruppen. Patienter med krampeanfald i anamnesen kunne indgå i studiet, og 4 patienter (0,6 %) blev inkluderet i armen med darolutamid+docetaxel.

77,0 % af patienterne havde højvolumen sygdom og 23,0 % havde lavvolumen sygdom. Højvolumen sygdom blev defineret som tilstedeværelse af viscerale metastaser eller 4 eller flere knoglelæsioner,

med mindst 1 metastase uden for rygsøjlen og bækkenknoglerne. Omkring 25 % af patienterne fik samtidig behandling med bisfosfonater eller denosumab.

Det primære effektendepunkt var samlet overlevelse (*overall survival*, OS). Sekundære endepunkter var tid til kastrationsresistent prostatacancer, tid til smerteprogession, symptomatisk skelethændelsesfri overlevelse (SSE-FS), tid til første symptomatiske skelethændelse (SSE), tid til påbegyndelse af efterfølgende antineoplastisk behandling, tid til forværring af sygdomsrelaterede fysiske symptomer og tid til påbegyndelse af opioidanvendelse i ≥ 7 på hinanden følgende dage. Smerteprogession blev vurderet ved hjælp af patientrapporterede udfald (patient-reported outcome, PRO), *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF), defineret som en forværring på mindst 2 point fra nadir, eller påbegyndelse af kort- eller langtidsvirkende opioidanvendelse mod smerter i ≥ 7 på hinanden følgende dage.

Medianvarigheden af behandlingen var 41,0 måneder (interval: 0,1 til 56,5 måneder) hos patienter, der blev behandlet med darolutamid+docetaxel, og 16,7 måneder (interval: 0,3 til 55,8 måneder) hos patienter, der blev behandlet med placebo+docetaxel. 87,6 % og 85,5 % af patienterne fik 6 fulde cykler med docetaxel, og 1,5 % og 2,0 % af patienterne fik ikke docetaxel i behandlingsarmene med hhv. darolutamid+docetaxel og placebo+docetaxel.

Tabel 5: Virkningsresultater fra ARASENS-studiet

Virknings-parameter	Antal (%) patienter med hændelser		Median (måneder) (95 % CI)		Hazard Ratio ^b (95 % konfidensinterval [CI]) p-værdi (et-sidet) ^c
	Darolutamid +docetaxel (N=651)	Placebo +docetaxel (N=654) ^a	Darolutamid +docetaxel (N=651)	Placebo +docetaxel (N=654) ^a	
Samlet overlevelse ^d	229 (35,2 %)	304 (46,5 %)	NR (NR; NR)	48,9 (44,4; NR)	0,675 (0,568; 0,801) <0,0001

^a en patient i placeboarmen blev ekskluderet fra alle analyser

^b Hazard ratio < 1 favoriserer darolutamid

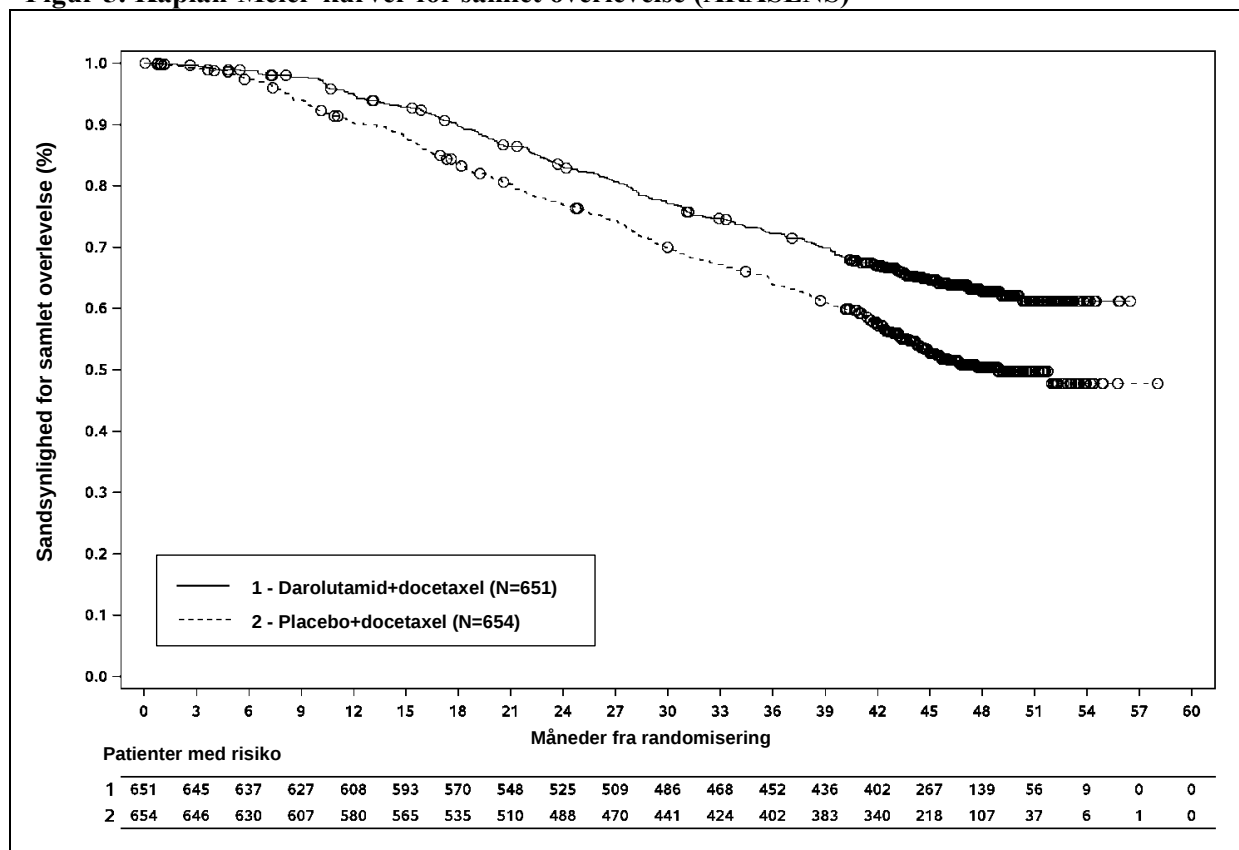
^c baseret på stratificeret log-rank-test

^d OS-resultaterne var konsistente på tværs af patientundergrupper, herunder sygdomsomsfang og basisk fosfataseniveauer

NR: ikke opnået (*not reached*)

De følgende sekundære effektendepunkter viste en statistisk signifikant fordel for patienterne i armen med darolutamid+docetaxel, sammenlignet med patienterne i armen med placebo+docetaxel: tid til kastrationsresistent prostatacancer (median NR vs. 19,1 måneder; HR=0,357, $p<0,0001$); tid til første symptomatiske skelethændelse (median NR vs. NR måneder; HR=0,712, $p=0,0081$); tid til initiering af efterfølgende antineoplastisk kemoterapi (median NR vs. 25,3 måneder; HR=0,388, $p<0,0001$); tid til smerteprogession (median NR vs. 27,5 måneder; HR=0,792, $p=0,0058$); symptomatisk skelethændelsesfri overlevelsestid (median 51,2 vs. 39,7 måneder; HR=0,609, $p<0,0001$).

Figur 5: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse (ARASENS)^a



^a OS-rate ved 36 måneder var 72,3 % (95 % CI: 68,8 % til 75,8 %) i armen med darolutamid+docetaxel, vs. 63,8 % (95 % CI: 60,1 % til 67,6 %) i armen med placebo+docetaxel.
OS-rate ved 48 måneder var 62,7 % (95 % CI: 58,7 % til 66,7 %) i armen med darolutamid+docetaxel, vs. 50,4 % (95 % CI: 46,3 % til 54,6 %) i armen med placebo+docetaxel.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med darolutamid i alle undergrupper af den pædiatriske population med prostata-maligne neoplasmer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generel indledning

Darolutamid består af 2 diastereomere [(S,R)-darolutamid og (S,S)-darolutamid], som interkonverterer via den primære metabolit i kredsløbet, der kaldes keto-darolutamid. *In vitro* har alle 3 stoffer en sammenlignelig farmakologisk aktivitet. Darolutamid har en ringe opløselighed i vandige solvenser over et stort pH-interval, og er generelt mere opløseligt i organiske solvenser.

Absorption

Efter oral administration af 600 mg (2 tabletter à 300 mg) to gange dagligt var maksimal plasmakonzentration af darolutamid ved steady-state på 4,79 mg/l (variationskoefficient: 30,9 %) hos nmCRPC-patienter i ARAMIS-studiet og 3,84 mg/l (variationskoefficient 35,6 %) hos mHSPC-patienter i ARASENS-studiet. Mediantiden til opnåelse af maksimal plasmakonzentration var 3 til 4 timer. Forholdet mellem de 2 diastereomere (*S,R*)-darolutamid og (*S,S*)-darolutamid, ændrede sig fra et forhold på 1:1 i tabletten til et forhold på ca. 1:9 i plasma, baseret på AUC₀₋₁₂-data ved steady-state. Efter oral administration sammen med mad, nås steady-state efter 2-5 dage ved gentagen dosering 2 gange dagligt.

Den absolutte biotilgængelighed sammenlignet med en intravenøs injektion er ca. 30 % efter oral administration af en NUBEQA tablet med 300 mg darolutamid i fastende tilstand.

Biotilgængeligheden af darolutamid var forstærket 2,0 til 2,5 gange ved administration sammen med mad. Der blev observeret en tilsvarende øget eksponering for den primære metabolit, keto-darolutamid.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen efter intravenøs administration er 119 l, hvilket indikerer, at darolutamid i omfattende grad fordeles i hele kroppen, både til intracellulære og ekstracellulære væskerum.

Darolutamid bindes i moderat grad (92 %) til humane plasmaproteiner, uden nogen forskel mellem de 2 diastereomere. Den primære metabolit fra darolutamid, keto-darolutamid, bindes i høj grad (99,8 %) til plasmaproteiner.

Passagen af darolutamid over blod-hjernebarrieren er ikke blevet klinisk undersøgt. Hjernens eksponering til darolutamid, udtrykt ved AUC₀₋₂₄, er imidlertid meget lav med 4,5 % af plasmaeksponeringen efter en enkeltdosis hos rotter, og 1,9-3,9 % efter gentagne doser hos mus. Dette indikerer en lav passage af darolutamid over den intakte blod-hjernebarriere hos rotter og mus og en lav sandsynlighed for, at darolutamid krydser den intakte blod-hjernebarriere hos mennesker i en klinisk relevant grad.

Biotransformation

Diastereomere (*S,R*)-darolutamid og (*S,S*)-darolutamid kan interkonvertere via metabolitten keto-darolutamid, med en præference for (*S,S*)-darolutamid.

Efter en enkelt oral administration af 300 mg ¹⁴C-darolutamid givet som en oral opløsning, er keto-darolutamid den eneste primære metabolit med ca. 2 gange højere total eksponering i plasma, sammenlignet med darolutamid. Darolutamid og keto-darolutamid udgjorde tilsammen 87,4 % af ¹⁴C-radioaktiviteten i plasma, hvilket indikerer, at alle andre metabolitter er af mindre relevans. Darolutamid metaboliseres primært ved oxidativ metabolisme, medieret primært af CYP3A4, samt ved direkte glukoronidering fortrinsvis medieret af UGT1A9 og UGT1A1. Desuden var det primært AKR1C-isoformerne, der viste sig at katalysere reduktionen af keto-darolutamid til diastereomerne.

Elimination

Den effektive halveringstid for darolutamid og keto-darolutamid i plasma hos patienter er ca. 18 til 20 timer. Af de 2 diastereomer, der udgør darolutamid, har (*S,R*)-darolutamid en kortere effektiv halveringstid på 9 timer, sammenlignet med (*S,S*)-darolutamid med en effektiv halveringstid på 22 timer. Clearance af darolutamid efter intravenøs administration var 116 ml/min (CV: 39,7 %). I alt udskilles 63,4 % stofrelateret materiale i urinen (ca. 7 % uændret), 32,4 % i fæces. Over 95 % af dosis blev genfundet i løbet af 7 dage fra administration.

Linearitet/non-linearitet

I dosisintervallet fra 100 til 700 mg (efter en enkelt dosis og ved steady-state) stiger eksponeringen lineært for de 2 diastereomer og den primære metabolit keto-darolutamid på en næsten dosisrelateret måde. Baseret på en mættet absorption blev der ikke observeret nogen yderligere forhøjet eksponering for darolutamid med 900 mg 2 gange dagligt.

Specielle populationer

Ældre

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for darolutamid (65-95 år).

Nedsat nyrefunktion

I et klinisk farmakokinetisk studie var AUC og $C_{\max}$ for darolutamid 2,5 og 1,6 gange højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] 15 til 29 ml/min/1,73 m²), sammenlignet med raske frivillige.

En farmakokinetisk populationsanalyse indikerer en 1,1, 1,3 og ca. 1,5 gange højere eksponering (AUC) af darolutamid hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion (eGFR 15 til 89 ml/min/1,73 m²), sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

Farmakokinetikken for darolutamid er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, der får dialyse (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Nedsat leverfunktion

I et klinisk farmakokinetisk studie var $C_{\max}$ og AUC for darolutamid 1,5 og 1,9 gange højere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B), sammenlignet med raske frivillige. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).

Etniske forskelle

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i darolutamids farmakokinetik, baseret på etnicitet (hvide, japanske, ikke-japanske asiater, sorte eller afro-amerikanere). En farmakokinetik populationsanalyse indikerede en geometrisk middeltigning af eksponering (AUC) på op til 1,56 gange (90 % CI: 1,43 til 1,70) i japanske patienter sammenlignet med patienter fra alle andre regioner i både ARAMIS- og ARASENS-studiet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Systemisk toksicitet

I studier af toksicitet efter gentagne doser hos rotter og hunde, var de primære fund ændringer i hannernes reproduktionsorganer (nedsat organvægt med atrofi af prostata og epididymis). Disse virkninger opstod ved systemiske eksponeringer i området for eller under den forventede humane eksponering (baseret på en sammenligning af AUC). Yderligere ændringer i reproduktionsvævet omfattede en minimalt forhøjet vakuolation af hypofysen, atrofi og sekretionsreduktion i vesiculæ seminales og brystkirtlerne hos rotter, samt testikulær hypospermi, dilatation af seminiferous tubulus og degeneration hos hunde. Ændringer i hannernes reproduktionsorganer hos begge arter var i overensstemmelse med den farmakologiske aktivitet af darolutamid, og var helt eller delvist reversibel efter rekonvalescensperioder på 4 til 8 uger.

Embryotoksicitet/teratogenicitet

Der er ikke udført studier af udviklingstoksicitet.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført studier af reproduktionstoksicitet. Fertiliteten hos mænd påvirkes dog sandsynligvis. Dette er baseret på resultaterne i studier af toksicitet efter gentagne doser hos rotter og hunde, hvilket er i overensstemmelse med den farmakologiske aktivitet af darolutamid.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Darolutamid inducerede ikke mutationer i mikrobielle mutageneseanalyser (Ames). Ved høje koncentrationer inducerede darolutamid strukturelle kromosomafvigelser *in vitro* i dyrkede humane lymfocytter. I den kombinerede knoglemarvs-mikronukleustest i *in vivo* og Comet-analysen i leveren og tolvfingertarmen hos rotter, blev der ikke observeret nogen genotoksicitet ved eksponeringer over den maksimale humane eksponering.

Oral administration af darolutamid til rasH2-transgene hanmus i 6 måneder viste ikke et karcinogent potentiale ved doser op til 1.000 mg/kg/dag, hvilket er 0,9-1,3 gange af den kliniske eksponering (AUC) for darolutamid og 2,1-2,3 gange for keto-darolutamid ved den anbefalede kliniske daglige dosis på 1.200 mg/dag. Baseret på dette studie kan karcinogen risiko ved darolutamid ikke fuldstændigt udelukkes.

Sikkerhedsfarmakologi

In vitro viste darolutamid en svag hæmning af hERG-kaliumstrømmen, og calciumkanalen af L-typen. *In vivo* hos bedøvede hunde reducerede darolutamid længden af QT-intervallet en smule, men denne virkning kunne ikke ses hos hunde, der ikke var bedøvede.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Calciumhydrogenphosphat (E 341)
Croscarmellosematrik
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat (E 470b)
Povidon (E 1201)

Filmovertæk

Hypromellose
Lactosemonohydrat
Macrogol (E 1521)
Titandioxid (E 171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blistre af PVC/aluminiumsfolie, der hver indeholder 16 filmovertrukne tabletter.
Hver pakning indeholder 112 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1432/001 112 filmovertrukket tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27 marts 2020
Dato for seneste fornyelse: 24. oktober 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finland

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside, <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NUBEQA 300 mg filmoovertrukne tabletter
darolutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 300 mg darolutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

112 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1432/001 112 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

NUBEQA 300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR –2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NUBEQA 300 mg tabletter
darolutamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

NUBEQA 300 mg filmovertrukne tabletter darolutamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage NUBEQA
3. Sådan skal du tage NUBEQA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

NUBEQA indeholder det aktive stof darolutamid.

Det anvendes til at behandle **voksne mænd med prostatakræft**, som:

- ikke har spredt sig til andre dele af kroppen, og som ikke længere reagerer på medicinsk eller kirurgisk behandling, der sænker testosteron (også kaldet ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatakræft)

eller

- har spredt sig til andre dele af kroppen og reagerer på medicinsk eller kirurgisk behandling, der sænker testosteron (også kaldet metastatisk hormonfølsom prostatakræft).

Til dette formål kan din læge også give dig docetaxel.

Sådan virker NUBEQA

NUBEQA blokerer aktiviteten af mandlige kønshormoner, der kaldes for androgener, såsom testosteron. Androgener kan få prostatakræften til at vokse. Ved at blokere disse hormoner, forhindrer darolutamid prostatakræftcellerne i at vokse og dele sig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage NUBEQA

Tag ikke NUBEQA, hvis

- du er allergisk over for darolutamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i NUBEQA (angivet i punkt 6).
- du er en kvinde, som er eller kan blive gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager NUBEQA, hvis

- du har nyreproblemer
- du har leverproblemer
- du har en hjertesygdom, herunder problemer med hjerterytmen, eller hvis du tager lægemidler mod sådanne sygdomme
- du har fået en operation for at behandle blodkarsygdomme.

Dette lægemiddel kan påvirke din leverfunktion. Hvis dine blodprøver viser unormale resultater for din leverfunktion, kan din læge beslutte, at du skal stoppe med at tage Nubeqa permanent.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Prostatakræft forekommer ikke hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med NUBEQA

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

De følgende lægemidler kan påvirke NUBEQAs virkning, eller NUBEQA kan påvirke disse lægemidler virkning. Disse lægemidler anvendes typisk ved behandling af:

- bakterieinfektioner, såsom **rifampicin**
- epilepsi, såsom **carbamazepin, phenobarbital, phenytoin**
- let nedtrykthed og mild angst: **prikbladet perikon** (et naturlægemiddel)
- højt kolesterol, såsom **rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin**
- svær ledbetændelse, svære tilfælde af hudsygdommen psoriasis og kræftformer: **methotrexat**
- inflammatoriske tarmsygdomme: **sulfasalazin**

Lægen kan derfor ændre dosis af de lægemidler, som du tager.

Graviditet, amning og frugtbarhed

NUBEQA er ikke til kvinder.

Dette lægemiddel kan nedsætte frugtbarheden hos mænd.

Følg disse råd under behandlingen og i op til 4 uger efter behandlingen er slut:

- Anvend et kondom eller en anden meget sikker præventionsmetode for at undgå graviditet, hvis du dyrker sex med en kvinde, der kan blive gravid. Spørg lægen om den bedste præventionsmetode for dig.
- Brug et kondom for at beskytte det ufødte barn, hvis du dyrker sex med en gravid kvinde.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at dette lægemiddel vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

NUBEQA indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage NUBEQA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er

2 tabletter 2 gange dagligt. Tag ikke mere end 4 tabletter om dagen.

Lægen kan nedsætte din dosis til 1 tablet 2 gange dagligt, hvis du har lever- eller nyreproblemer.

Anvendelsesmåde

Slug tabletterne hele – du må ikke dele eller knuse dem. Tag tabletterne sammen med mad og et glas vand.

Lægen kan også ordinere andre lægemidler, mens du tager NUBEQA.

Hvis du har taget for meget NUBEQA

Fortsæt behandlingen med den næste planlagte dosis.

Hvis du har glemt at tage NUBEQA

Tag din glemte dosis så snart du husker det, før den næste planlagte dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for 1 eller flere glemte tabletter.

Hvis du holder op med at tage NUBEQA

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen fortæller dig det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger ved NUBEQA forekommer med de følgende hyppigheder:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- træthed
- blodprøver viser et nedsat antal af hvide blodlegemer af typen, der kaldes for neutrofiler
- blodprøver viser forhøjede niveauer af stoffer, der dannes af leveren: bilirubin, alanintransaminase og aspartattransaminase

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- forkalkning af hjertets kranspulsårer
- hjertesvigt
- udslæt
- smerter i arme og ben
- knoglebrud

Bivirkninger ved NUBEQA ved anvendelse i kombination med docetaxel forekommer med de følgende hyppigheder:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- forhøjet blodtryk
- udslæt
- blodprøver viser et nedsat antal hvide blodlegemer af typen, der kaldes for neutrofiler
- blodprøver viser forhøjede niveauer af stoffer, der dannes af leveren: bilirubin, alanintransaminase og aspartattransaminase

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- knoglebrud
- brystforstørrelse hos mænd

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hver blister efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

NUBEQA indeholder:

Aktivt stof: darolutamid. Hver filmoverttrukket tablet indeholder 300 mg darolutamid.

Øvrige indholdsstoffer:

- calciumhydrogenphosphat (E 341)
- croscarmellose
- hypromellose
- lactosemonohydrat
- macrogol (E 1521)
- magnesiumstearat (E 470b)
- povidon (E 1201)
- titandioxid (E 171)

Se "NUBEQA indeholder lactose" i punkt 2 for flere oplysninger.

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter (tabletter) er hvide til råhvide, ovale tabletter med en længde på 16 mm og en bredde på 8 mm. De er præget med "300" på den ene side, og med "BAYER" på den anden side.

Hver æske indeholder 112 filmovertrukne tabletter i 7 blistre, hver blister indeholder 16 filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Fremstilleren kan identificeres fra batchnummeret trykt på æsken og på hver blister:

- Hvis tegnene kun er tal, er fremstilleren
Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finland
- Hvis første og andet tegn er BX, er fremstilleren
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.