

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NUBEQA 300 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg даролутамид (darolutamide).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 186 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка)

Бели до почти бели овални таблетки с дължина 16 mm и ширина 8 mm, обозначени с „300“ от едната страна и “BAYER” от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

NUBEQA е показан за лечение на възрастни мъже с неметастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата (nmCRPC), които са с висок риск от развитие на метастатично заболяване (вж. точка 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да бъде започнато и контролирано от лекар специалист с опит в лечението на рак на простатата.

#### Дозировка

Препоръчителната доза е 600 mg даролутамид (две таблетки по 300 mg), приемани два пъти дневно, еквивалентно на обща дневна доза 1 200 mg (вж. точка 5.2).

Медикаментозната кастрация с аналог на лутеинизиращ хормон-освобождаващ фактор (LHRH), трябва да продължи по време на лечението при пациенти, които не са оперативно кастрирани.

#### *Пропусната доза*

Ако се пропусне доза, тя трябва да се вземе веднага щом пациентът си спомни, преди следващата доза по график. Пациентът не трябва да взема две дози наведнъж, за да компенсира пропуснатата доза.

#### *Промяна на дозата*

Ако пациентът получи токсична реакция от степен  $\geq 3$  или непоносима нежелана реакция (вж. точка 4.8), приложението трябва да се прекъсне или намали на 300 mg два пъти дневно, докато симптомите се подобрят. След това лечението може да се поднови при доза 600 mg два пъти дневно.

Понижение на дозата под 300 mg два пъти дневно не се препоръчва, тъй като ефикасността не е установена.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. За пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), които не получават хемодиализа, препоръчителната начална доза е 300 mg два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с леко чернодробно увреждане. Наличните данни за фармакокинетиката на даролутамид при умерено чернодробно увреждане са ограничени. Даролутамид не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане. За пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (Клас В и С по Child-Pugh) препоръчителната начална доза е 300 mg два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### *Педиатрична популация*

Няма съответна употреба на даролутамид в педиатричната популация за показанието лечение на mmCRPC.

#### Начин на приложение

NUBEQA е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат цели с храна (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Жени, които са бременни или могат да забременеят (вж. точка 4.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Бъбречно увреждане

Наличните данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане са ограничени.

Тъй като експозицията би могла да се повиши, тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2).

### Чернодробно увреждане

Наличните данни при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, като даролутамид не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Тъй като експозицията би могла да се повиши, тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2).

### Скоросно сърдечносъдово заболяване

Пациенти с клинично значимо сърдечносъдово заболяване през последните 6 месеца, включително инфаркт, миокарден инфаркт, тежка/нестабилна стенокардия, байпас на коронарна/периферна артерия и симптоматична застойна сърдечна недостатъчност, са изключвани от клиничните проучвания. Поради това безопасността на даролутамид при тези пациенти не е установена.

Ако се предписва NUBEQA, пациентите с клинично значимо сърдечносъдово заболяване трябва да се лекуват за тези заболявания според установените ръководства.

### Едновременна употреба с други лекарствени продукти

Употребата на мощни индуктори на CYP3A4 и P-гр по време на лечение с даролутамид може да намали плазмената концентрация на даролутамид и не се препоръчва, освен ако няма терапевтична алтернатива. Трябва да се обмисли избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт с по-малък потенциал да индуцира CYP3A4 или P-гр (вж. точка 4.5).

Пациентите трябва да се наблюдават за нежелани реакции на субстрати на BCRP, OATP1B1 и OATP1B3, тъй като едновременното приложение с даролутамид може да увеличи плазмените концентрации на тези субстрати.

Едновременното приложение с розувастатин трябва да се избягва, освен ако няма терапевтична алтернатива (вж. точка 4.5).

### Андроген-депривационната терапия може да удължи QT интервала

При пациенти с анамнеза за рискови фактори за удължаване на QT интервала и при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала (вж. точка 4.5), лекарите трябва да преценят съотношението полза/риск, включително потенциала за torsade de pointes, преди започване на NUBEQA.

### Информация за помощните вещества

NUBEQA съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Ефекти на други лекарствени продукти върху даролутамид

#### *Индуктори на CYP3A4 и P-гр*

Даролутамид е субстрат на CYP3A4 и на P-гликопротеин (P-гр).

Не се препоръчва употребата на силни и умерено силни индуктори на CYP3A4 и на P-гр (напр. карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион, фенитоин и рифампицин) по време на лечение с даролутамид, освен ако няма терапевтична алтернатива. Трябва да се обмисли избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без потенциал или със слаб потенциал да индуцира CYP3A4 или P-гр.

Многократното приложение на рифампицин (600 mg), мощен индуктор на CYP3A4 и P-гр, с единична доза даролутамид (600 mg) заедно с храна, е довело до понижение със 72% на средната експозиция (AUC<sub>0-72</sub>) и понижение с 52% на C<sub>max</sub> на даролутамид.

### *Инхибитори на CYP3A4, P-гр и BCRP*

Даролутамид е субстрат на CYP3A4, P-гр и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP).

Не се очаква клинично значимо взаимодействие от типа лекарство-лекарство в случай на приложение на инхибитори на CYP3A4, P-гр или BCRP. Даролутамид може да се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4, P-гр или BCRP.

Едновременното приложение на даролутамид с комбиниран инхибитор на P-гр и силен инхибитор на CYP3A4 увеличава експозицията на даролутамид, което може да повиши риска от нежелани реакции с даролутамид. Препоръчително е пациентите да се проследяват по-често за нежелани реакции от даролутамид и дозата даролутамид да се модифицира, както е необходимо.

Приложението на итраконазол (200 mg два пъти дневно в ден 1 и веднъж дневно през следващите 7 дни), силен инхибитор на CYP3A4, P-гр и BCRP, с единична доза даролутамид (600 mg в ден 5 заедно с храна) е довело до 1,7-кратно повишение на средната експозиция ( $AUC_{0-72}$ ) и 1,4-кратно повишение на  $C_{max}$  на даролутамид.

### *Инхибитори на UGT1A9*

Даролутамид е субстрат на UGT1A9.

Не се очаква клинично значимо взаимодействие от типа лекарство-лекарство в случай на приложение на UGT1A9 инхибитор.

Даролутамид може да се прилага едновременно с UGT1A9 инхибитори.

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че едновременното приложение на UGT1A9 инхибиторис даролутамид води до 1,2-кратно увеличение в експозицията ( $AUC_{0-72}$ ) на даролутамид.

### Ефекти на даролутамид върху други лекарствени продукти

#### *Субстрати на BCRP, OATP1B1 и OATP1B3*

Даролутамид е инхибитор на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) и полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP) 1B1 и 1B3.

Едновременното приложение на розувастатин трябва да се избягва, освен ако няма терапевтична алтернатива. Трябва да се обмисли избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт с по-малък потенциал да инхибира BCRP, OATP1B1 и OATP1B3.

Приложението на даролутамид (600 mg два пъти дневно за 5 дни) преди едновременно приложение на единична доза розувастатин (5 mg) заедно с храна води до приблизително 5-кратно повишение на средната експозиция ( $AUC$ ) и  $C_{max}$  на розувастатин.

Едновременното приложение на даролутамид с други субстрати на BCRP трябва да се избягва, когато е възможно.

Едновременното приложение на даролутамид може да повиши плазмените концентрации на други съпътстващи субстрати на BCRP, OATP1B1 и OATP1B3 (напр. метотрексат, сулфасалазин, флувастатин, аторвастатин, питавастатин). Поради това се препоръчва наблюдение на пациентите за нежелани реакции на субстратите на BCRP, OATP1B1 и OATP1B3. Освен това свързаната с това препоръка в продуктовата информация на тези субстрати трябва да се следва, когато се прилагат съвместно с даролутамид.

#### *Субстрати на P-гр*

Не се очаква клинично значимо взаимодействие от типа лекарство-лекарство при приложение на субстрати на P-гр. Даролутамид може да се дава едновременно със субстрати на P-гр (напр. дигоксин, верапамил или нифедипин). Едновременното приложение на даролутамид с чувствителния субстрат на P-гр дабигатран етексилат, не показва повишение на експозицията ( $AUC$  и  $C_{max}$ ) на дабигатран.

#### *Субстрати на CYP3A4*

Даролутамид е слаб индуктор на CYP3A4.

Не се очаква клинично значимо взаимодействие от типа лекарство-лекарство при приложение на субстрати на CYP. Даролутамид може да се дава едновременно със субстрати на CYP (напр. варфарин, L-тироксин, омепразол).

Приложението на даролутамид (600 mg два пъти дневно за 9 дни), преди едновременно приложение на една доза от чувствителния субстрат на CYP3A4 мидазолам (1 mg) с храна, понижава средната експозиция (AUC) и  $C_{max}$  на мидазолам съответно с 29% и 32%.

Даролутамид не инхибира метаболизма на избрани субстрати на CYP *in vitro* в клинично значими концентрации.

#### *Лекарствени продукти, които удължават QT интервала*

Тъй като андроген-депривационната терапия може да удължи QT интервала, едновременната употреба с лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT интервала, или с лекарствени продукти, които могат да индуцират torsade de pointes, трябва да се преценява внимателно. Те включват антиаритмични лекарствени продукти, като клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), антиаритмични лекарствени продукти, метадон, моксифлоксацин и антипсихотици (напр. халоперидол).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Този лекарствен продукт не е показан при жени с детероден потенциал. Той не трябва да се използва при жени, които са бременни или могат да забременеят, или кърмят (вж. точки 4.1 и 4.3).

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Не е известно дали даролутамид или неговите метаболити присъстват в семенната течност. Ако пациентът има сексуална активност с жена с детероден потенциал, трябва да се използва високо ефективен метод на контрацепция ( $c < 1\%$  честота на неуспех на година) по време на лечението и в продължение на 1 седмица след завършване на лечението с NUBEQA, за да се предотврати бременност.

#### Бременност

На базата на неговия механизъм на действие, даролутамид може да причини увреждане на плода. Не са провеждани неклинични проучвания за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Не е известно дали даролутамид или неговите метаболити присъстват в семенната течност. Ако пациентът има сексуална активност с бременна жена, трябва да се използва презерватив по време на и за 1 седмица след завършване на лечението с NUBEQA. Експозицията на плода на инхибитор на андрогенните рецептори чрез прехвърляне на семенна течност на бременната жена трябва да се избягва, тъй като това би могло да повлияе на развитието на плода.

#### Кърмене

Не е известно дали даролутамид или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не са провеждани проучвания при животни за оценка на екскрецията на даролутамид или неговите метаболити в млякото на животни (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефектите на даролутамид върху фертилитета при хората.

Въз основа на проучвания при животни, NUBEQA може да увреди фертилитета при мъже с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NUBEQA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често наблюдаваната нежелана лекарствена реакция е умора/астенични състояния (15,8%).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Наблюдаваните нежелани реакции са изброени в Таблица 1 по-долу. Те са класифицирани по системно-органен клас.

Нежеланите реакции са групирани според тяхната честота. Групите по честота са дефинирани от следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени по реда на намаляване на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени в проучването ARAMIS**

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести
Сърдечни нарушения		Исхемична болест на сърцето <sup>б</sup> Сърдечна недостатъчност <sup>в</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в крайниците Мускулно-скелетна болка Фрактури
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора/астенични състояния <sup>а</sup>	
Изследвания <sup>г</sup>	Понижен брой неутрофили Повишен билирубин Повишена АСАТ	

<sup>а</sup> Включва умора и астения, летаргия и неразположение.

<sup>б</sup> Включва артериосклероза на коронарна артерия, исхемична болест на сърцето, оклузия на коронарна артерия, стеноза на коронарна артерия, остър коронарен синдром, остър миокарден инфаркт, стенокардия, нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт, миокардна исхемия.

<sup>в</sup> Включва сърдечна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, хронична сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок.

<sup>г</sup> Общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), версия 4.03.

##### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

###### *Умора*

За умора/астенични състояния се съобщава при 15,8% от пациентите, лекувани с даролутамид, и при 11,4% от пациентите, лекувани с плацебо. Събития с най-висока степен 3 са съобщени при 0,6% от пациентите, лекувани с даролутамид, и при 1,1% от пациентите, лекувани с плацебо. Умора (без да включва астения, летаргия или неразположение) е възникнала при голямата част от пациентите (12,1% от пациентите, лекувани с даролутамид и 8,7% от пациентите, лекувани с плацебо).

### *Фрактури*

Фрактури са възникнали при 4,2% от пациентите, лекувани с даролутамид, и при 3,6% от пациентите, лекувани с плацебо.

### *Исхемична болест на сърцето и сърдечна недостатъчност*

Исхемична болест на сърцето се развива при 3,2% от пациентите, лекувани с даролутамид, и при 2,5% от пациентите, лекувани с плацебо. Събития от степен 5 са възникнали при 0,3% от пациентите, лекувани с даролутамид, и при 0,2% от пациентите, лекувани с плацебо. Сърдечна недостатъчност се развива при 1,9% от пациентите, лекувани с даролутамид, и при 0,9% от пациентите, лекувани с плацебо.

### *Понижен брой неутрофили*

Има съобщения за понижен брой на неутрофилите като лабораторно отклонение при 19,6% от пациентите, лекувани с даролутамид, и при 9,4% от пациентите, лекувани с плацебо. Медианата на времето до надир е била 256 дни. Отклоненията в лабораторните показатели са се проявили с интензитет предимно степен 1 или 2. За понижен брой неутрофили от степен 3 и 4 се съобщава съответно при 3,5% и 0,5% от пациентите. Само един пациент е преустановил перманентно приема на даролутамид поради неутропения. Неутропенията е била или преходна, или обратима (при 88% от пациентите) и не е била свързана с клинично значими признаци или симптоми.

### *Повишен билирубин*

Има съобщения за повишен билирубин като лабораторно отклонение при 16,4% от пациентите, лекувани с даролутамид, и при 6,9% от пациентите, лекувани с плацебо. Епизодите са били с интензитет предимно от степен 1 или 2, като не са били свързани с клинично значими признаци или симптоми, и са били обратими след преустановяване на приема на даролутамид. За повишение на билирубина от степен 3 се съобщава при 0,1% от пациентите, лекувани с даролутамид, и при 0% от пациентите, лекувани с плацебо. В рамото на даролутамид средното време до първа поява на повишен билирубин е 153 дни, а средната продължителност на първия епизод е 182 дни. Няма пациенти, чието лечение да е било спряно поради повишение на билирубина.

### *Повишена АСАТ*

Има съобщения за повишена АСАТ като лабораторно отклонение при 22,5% от пациентите, лекувани с даролутамид, и при 13,6% от пациентите, лекувани с плацебо. Епизодите са били с интензитет предимно от степен 1 или 2, като не са били свързани с клинично значими признаци или симптоми, и са били обратими след преустановяване на приема на даролутамид. За повишение на АСАТ от степен 3 се съобщава при 0,5% от пациентите, лекувани с даролутамид, и при 0,2% от пациентите, лекувани с плацебо. В рамото на даролутамид средното време до първа поява на повишена АСАТ е 258 дни, а средната продължителност на първия епизод е 118 дни. Няма пациенти, чието лечение е било спряно поради повишена АСАТ.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

Най-високата доза даролутамид, която е клинично проучена, е 900 mg два пъти дневно, еквивалентна на обща дневна доза 1 800 mg. Не е наблюдавана дозолимитираща токсичност при тази доза.



Предвид насищаемата абсорбция, (вж. точка 5.2) и липсата на доказателства за остра токсичност, прием на по-висока от препоръчителната доза даролутамид не се очаква да доведе до токсичност.

В случай на прием на по-висока от препоръчителната доза, лечението с даролутамид може да продължи със следващата доза по график.

Няма специфичен антидот за даролутамид и не са установени симптоми на предозиране.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ендокринна терапия, антиандрогени; АТС код: L02BB06

#### Механизъм на действие

Даролутамид е инхибитор на андрогенните рецептори (AR) с гъвкава пиразолова структура с полярни заместители, която се свързва с висок афинитет директно с рецепторния лиганд-свързващ домен.

Даролутамид конкурентно инхибира андрогенното свързване, ядрената транслокация на AR и AR-медираната транскрипция. Основният метаболит, кетодаролутамид, показва *in vitro* активност, подобна на тази на даролутамид. Лечението с даролутамид понижава пролиферацията на клетките на тумора на простатата, водейки до мощно антитуморно действие.

#### Фармакодинамични ефекти

Не е наблюдавано удължаване на средния QTcF интервал (т.е. повече от 10 ms) след перорално приложение на 600 mg даролутамид два пъти дневно в сравнение с плацебо.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на даролутамид е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза III (ARAMIS) при пациенти с неметастазирал, (оценен чрез конвенционално КТ образно изследване, костно сканиране, ЯМР), резистентен на кастрация карцином на простатата с време на удвояване на простатоспецифичния антиген (PSADT)  $\leq 10$  месеца.

Пациентите са включвани в проучването, ако са имали 3 повишаващи се нива на простатоспецифичния антиген (PSA) над надира, след проби взети най-малко през 1 седмица една от друга по време на андроген-депривационна терапия, PSA  $\leq 2$  ng/ml по време на скрининга и ниво на серумен тестостерон след кастрация  $< 1,7$  nmol/l.

Пациенти с анамнеза за припадък са допускани да се включат в проучването. Имало е 12 пациенти (0,21%), включени в рамото на даролутамид, с анамнеза за припадък.

Пациенти с неконтролирана хипертония или скорошен (през последните 6 месеца) инсулт, инфаркт на миокарда, тежка/нестабилна стенокардия, байпас на коронарна/периферна артерия, застойна сърдечна недостатъчност клас III или IV според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) са изключени от проучването.

Пациенти с предишно лечение с второ поколение AR инхибитори, като ензалутамид, апалутамид и даролутамид или инхибитори на ензима CYP17, като абиратерон ацетат, както и пациенти, получаващи системен кортикостероид с доза, по-висока от еквивалент на преднизон 10 mg/ден в рамките на 28 дни преди рандомизацията, са изключени от проучването.

Общо 1 509 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават или даролутамид 600 mg перорално два пъти дневно (n=955), или съответно плацебо (n=554).

Всички пациенти са получавали съпътстващ аналог на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH) или са били подложени на двустранна орхиектомия. Пациенти с наличие на тазови лимфни възли  $< 2$  cm по късата ос под аортната бифуркация са допускани да се включат в проучването. Липсата или наличието на метастаза е оценявано чрез преглед от независим

централен рентгенографски преглед. В тези анализи са включени 89 пациенти, които са ретроспективно идентифицирани с метастаза на изходно ниво. Рандомизацията е стратифицирана по PSADT ( $\geq 6$  месеца или  $> 6$  месеца) и употреба на остеокласт-таргетирана терапия при включване в проучването (да или не).

Следните демографски данни на пациентите и характеристики на заболяването са балансирани между терапевтичните рамена. Медианата на възрастта е 74 години (диапазон 48-95), като 9% от пациентите са на възраст 85 години или повече. Расовото разпределение е 79% бели, 13% азиатци и 3% чернокожи. По-голямата част от пациентите (73%) имат скор по Gleason 7 или по-висок при поставяне на диагнозата. Медианата на PSADT е 4,5 месеца. Девет процента (9%) от пациентите имат предхождаща орхиектомия, 25% от пациентите имат предхождаща простатектомия, а 50% от пациентите имат поне една предхождаща лъчетерапия. Седемдесет и шест процента (76%) от пациентите са получили повече от едно предходно антихормонално лечение. Пациентите имат оценка на функционалния статус по Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) - 0 (69%) или 1 (31%) при включване в проучването.

Лечението с даролутамид продължава до рентгенографска прогресия на заболяването, оценена чрез конвенционални образни изследвания (КТ, костно сканиране, ЯМР) при заслепен централен преглед, неприемлива токсичност или оттегляне от проучването.

Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без метастази (MFS). Вторичните крайни точки са обща преживяемост (OS), време до прогресия на болката, време до започване на първа цитотоксична химиотерапия за рак на простатата и време до първо симптоматично скелетно събитие (дефинирано като възникване на което и да било от следните: външна лъчетерапия за облекчаване на скелетни симптоми, нова симптоматична патологична костна фрактура, гръбначномозъчна компресия или свързана с тумора ортопедична хирургична интервенция).

Лечението с даролутамид е довело до подобрене на MFS в сравнение с плацебо (вж. Таблица 2 и Фигура 1).

Резултатите за MFS си съответстват между пациентските подгрупи, независимо от PSADT, предхождаща употреба на костно-таргетирани средства или локорегионално заболяване. Допълнителните подгрупи със съответстващи резултати за MFS са включвали PSA на изходно ниво, скор по Gleason при поставяне на диагнозата, възраст, географски регион, ECOG PS на изходно ниво, раса и брой предхождащи хормонални терапии.

След първичния анализ на MFS, след разслепяване на изпитването, на пациентите, получаващи плацебо, е предложено открито лечение с даролутамид (опция за кръстосване). Сред 554 пациенти, рандомизирани на плацебо, 170 (31%) са преминали да получат лечение с даролутамид. Анализът на OS не е коригиран за смущаващи ефекти при кръстосаното преминаване.

Към момента на окончателния анализ лечението с даролутамид е довело до статистически значимо подобрене в общата преживяемост в сравнение с плацебо (медианата не е достигната в никое рамо, вж. Таблица 2 и Фигура 1).

Лечението с даролутамид е довело и до статистически значимо забавяне на времето до прогресия на болката, времето до започване на първа цитотоксична химиотерапия и времето до първо симптоматично скелетно събитие в сравнение с плацебо (вж. Таблица 2).

Всички анализи са извършени в пълния набор за анализ.

**Таблица 2: Резултати за ефикасност от проучването ARAMIS**

Показател за ефикасност	Брой събития (%)		Медиана (95% ДИ)		Коефициент на риск <sup>б</sup> (95% доверителен интервал [ДИ]) р-стойност (двустранна)
	Даролутамид (n=955)	Плацебо <sup>а</sup> (n=554)	Даролутамид (n=955)	Плацебо <sup>а</sup> (n=554)	
Преживяемост без метастази <sup>в</sup>	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 месеца (34,3, NR)	18,4 месеца (15,5, 22,3)	0,413 (0,341, 0,500) < 0,000001
Обща преживяемост	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NR (56,1, NR)	NR (46,9, NR)	0,685 (0,533, 0,881) 0,003048
Време до прогресия на болката <sup>в, г</sup>	251 (26,3%)	178 (32,1%)	40,3 месеца (33,2, 41,2)	25,4 месеца (19,1, 29,6)	0,647 (0,533, 0,785) 0,000008
Време до започване на първа цитотоксична химиотерапия	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,579 (0,444, 0,755) < 0,000044
Време до първо симптоматично скелетно събитие	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,484 (0,287, 0,815) 0,005294

<sup>а</sup> включително 170 пациенти, преминали на открито лечение с даролутамид

<sup>б</sup> Коефициент на риск < 1 в полза на даролутамид

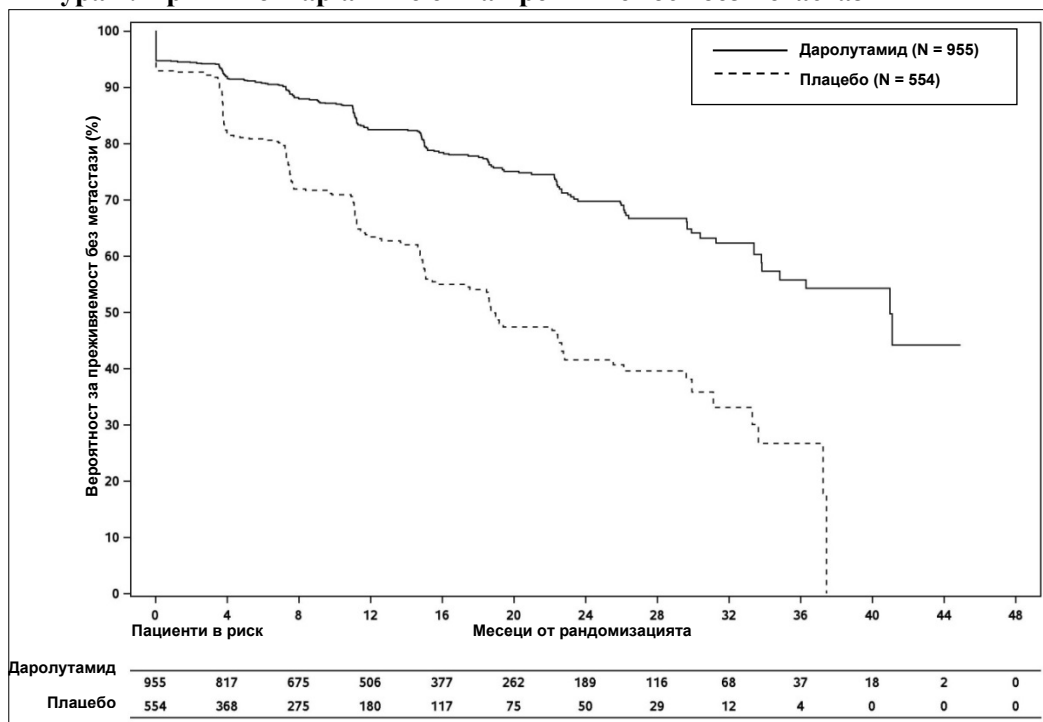
<sup>в</sup> по отношение на MFS и времето до прогресия на болката анализът, извършен по време на първично завършване, се разглежда като окончателен анализ.

<sup>г</sup> Съобщен от пациента изход, оценен според Кратък въпросник за болката – Съкратена форма (Brief Pain Inventory-Short Form questionnaire)

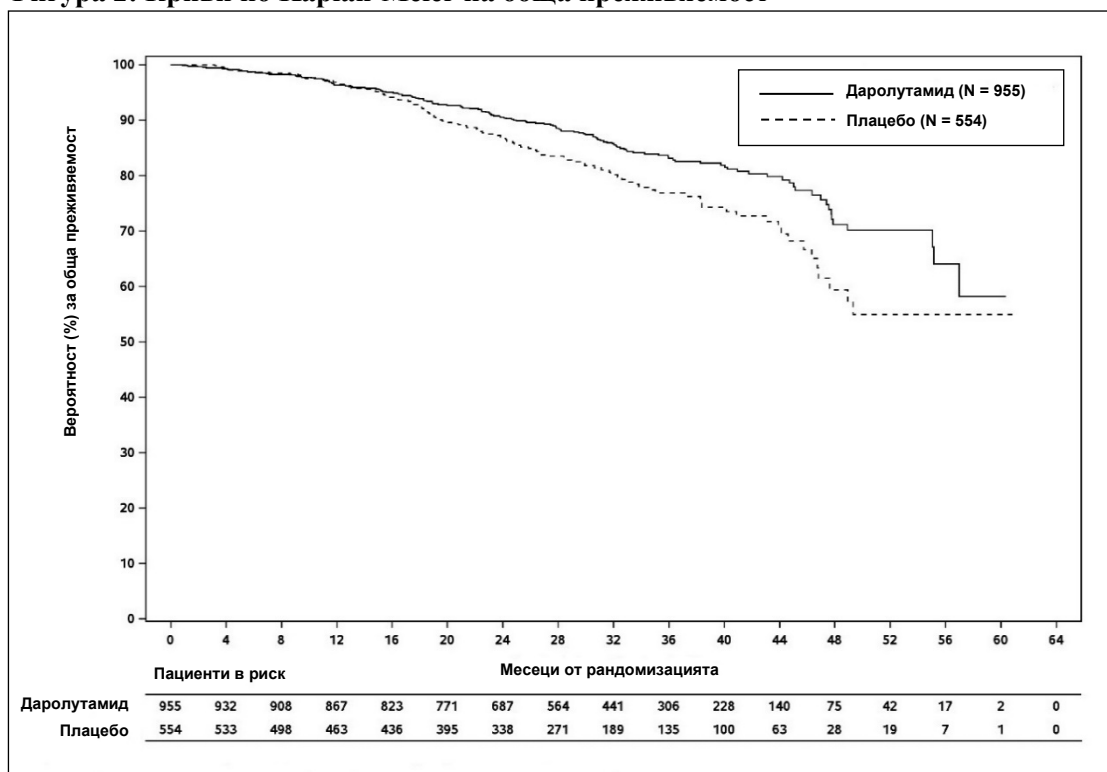
NR: Не е достигнато.

Лечението с даролутамид е довело до по-дълга преживяемост без прогресия (PFS, медиана 36,8 спрямо 14,8 месеца, HR=0,380, номинална  $p < 0,000001$ ) и време до PSA прогресия (медиана 29,5 спрямо 7,2 месеца, HR=0,164, номинална  $p < 0,000001$ ). Съответствие в ефекта е наблюдавано за всички измерители на преживяемостта (MFS, OS и PFS).

**Фигура 1: Криви по Kaplan-Meier на преживяемост без метастази**



**Фигура 2: Криви по Kaplan-Meier на обща преживяемост**



Пациентите, получаващи даролутамид в проучването ARAMIS (двойнозаслепен период), показват значително по-висока потвърдена честота на PSA отговор (определена като  $\leq 50\%$  понижение от изходно ниво), в сравнение с пациенти, получаващи плацебо, 84,0% спрямо 7,9% (разлика = 76,1%,  $p < 0,000001$  (номинална  $p$ -стойност, само за информация)).

## Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с даролутамид във всички подгрупи на педиатричната популация при простатни малигнени неоплазми (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Общо въведение

Даролутамид се състои от два диастереомера [(*S,R*)-даролутамид и (*S,S*)-даролутамид], които се превръщат един в друг чрез основния циркулиращ метаболит, наречен кетодаролутамид. *In vitro* и трите вещества показват сходно фармакологично действие. Даролутамид е слабо разтворим във водни разтворители в широк диапазон на рН и по принцип по-разтворим в органични разтворители.

### Абсорбция

След перорално приложение на 600 mg (2 таблетки от 300 mg), пиковите плазмени концентрации на даролутамид 4,79 mg/l (коэффициент на вариация: 30,9%) обикновено се достигат около 4 часа след приложение. Съотношението на двата диастереомера, (*S,R*)-даролутамид към (*S,S*)-даролутамид се променя от съотношение 1:1 в таблетката на приблизително съотношение 1:9 в плазмата, на базата на данните за AUC<sub>0-12</sub> в стационарно състояние. След перорално приложение с храна, стационарно състояние се достига след 2-5 дни многократно приложение два пъти на ден.

Абсолютната бионаличност, в сравнение с интравенозно инжектиране, е приблизително 30% след перорално приложение на таблетка NUBEQA, съдържаща 300 mg даролутамид, на гладно. Бионаличността на даролутамид се повишава 2,0- до 2,5-кратно, когато се прилага с храна. Подобно увеличение на експозицията е наблюдавано за основния метаболит кетодаролутамид.

### Разпределение

Привидният обем на разпределение на даролутамид след интравенозно приложение е 119 l, което показва, че даролутамид се разпределя широко в целия организъм, както в интрацелуларното, така и в екстрацелуларното пространство.

Даролутамид се свързва в умерена степен (92%) с човешките плазмени протеини без разлика между двата диастереомера. Основният метаболит на даролутамид, кетодаролутамид, се свързва във висока степен (99,8%) с плазмените протеини.

Преминаването на даролутамид през кръвно-мозъчната бариера не е клинично проучвано. Все пак мозъчните експозиции на даролутамид, изразени чрез AUC<sub>0-24</sub>, са много ниски – 4,5% плазмена експозиция след единична доза при плъхове и 1,9-3,9% след многократни дози при мишки. Това показва слабо преминаване на даролутамид през интактната кръвно-мозъчна бариера при плъхове и мишки и малка вероятност даролутамид да премине през интактната кръвно-мозъчна бариера при хора до клинично значима степен.

### Биотрансформация

Диастереомерите (*S,R*)-даролутамид и (*S,S*)-даролутамид са способни да преминават един в друг чрез метаболита кетодаролутамид с преобладаване на (*S,S*)-даролутамид.

След еднократно перорално приложение на 300 mg <sup>14</sup>C-даролутамид, приложен като перорален разтвор, кетодаролутамид е единственият основен метаболит с около 2-кратно по-висока обща експозиция в плазмата в сравнение с даролутамид. Даролутамид и кетодаролутамид представляват заедно 87,4% от <sup>14</sup>C радиоактивността в плазмата, което показва, че всички други метаболити са от второстепенно значение.

Даролутамид се метаболизира основно чрез оксидативен метаболизъм, медиран основно от CYP3A4, както и чрез директно глюкурониране, медирано преференциално от UGT1A9 и

UGT1A1. В допълнение основно за изоформите на AKR1C е доказано, че катализират редуцията на кетодаролутамид до диастереомери.

### Елиминиране

Ефективният полуживот на даролутамид и кетодаролутамид в плазмата на пациенти е приблизително 20 часа. От двата диастереомера, съставляващи даролутамид, (*S,R*)-даролутамид има по-кратък ефективен полуживот – 9 часа в сравнение с (*S,S*)-даролутамид, който има ефективен полуживот 22 часа. Клирънсът на даролутамид след интравенозно приложение е 116 ml/min (CV: 39,7%). Общо 63,4% от свързания с веществото материал се екскретира в урината (приблизително 7% непроменено вещество), 32,4% се екскретират в изпражненията. Повече от 95% от дозата се възстановява в рамките на 7 дни след приложението.

### Линейност/нелинейност

В дозовия диапазон от 100 до 700 mg (след единична доза и в стационарно състояние), експозицията на двата диастереомера и основния метаболит кетодаролутамид се повишава линейно по почти свързан с дозата начин. На базата на насищаема абсорбция, не се наблюдава по-нататъшно увеличение на експозицията на даролутамид при 900 mg два пъти на ден.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на даролутамид на база на възрастта (65-95 години).

#### *Бъбречно увреждане*

В едно клинично фармакокинетично проучване AUC и  $C_{max}$  на даролутамид са 2,5 и 1,6-кратно по-високи при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] 15 до 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), в сравнение с тези при здрави доброволци. Популационен фармакокинетичен анализ показва 1,1-, 1,3- и приблизително 1,5-кратно по-висока експозиция (AUC) на даролутамид при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане (eGFR 15 до 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), в сравнение с тази при пациенти с нормална бъбречна функция.

Фармакокинетиката на даролутамид не е проучвана при пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий, които са на диализа (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Чернодробно увреждане*

В едно клинично фармакокинетично проучване  $C_{max}$  и AUC за даролутамид са 1,5 и 1,9-кратно по-високи при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Клас В по Child-Pugh) в сравнение с тези при здрави доброволци. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh).

#### *Разлики на база етническа принадлежност*

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на даролутамид на база на етническата принадлежност (бели, японци, азиатци, които не са японци, чернокожи или афроамериканци). Популационен фармакокинетичен анализ показва 1,4-кратно повишение в експозицията (AUC) при японски пациенти в сравнение с пациенти от всички останали региони.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Системна токсичност

В проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета основните находки са промени в репродуктивните органи при мъжките животни (понижения на теглото на органите с атрофия на простатата и епидидимите). Тези ефекти възникват при системни

експозиции в диапазона на или под очакваната експозиция при хора (на базата на сравнение на АУС). Допълнителни промени в репродуктивните тъкани включват минимално увеличение на вакуолизацията на хипофизната жлеза, атрофия и намаление на секрецията на семенните торбички и млечните жлези при плъхове, както и тестикуларна хипоспермия, дилатация и дегенерация на семенните каналчета при кучета. Промените в мъжките репродуктивни органи и при двата вида животни са съвместими с фармакологичното действие на даролутамид и напълно или частично са отшумели след 4- до 8-седмичен период на възстановяване.

#### Ембриотоксичност/тератогенност

Проучвания на токсичността за развитието на са провеждани.

#### Репродуктивна токсичност

Проучвания на репродуктивната токсичност не са провеждани. Въпреки това, възможно е мъжкият фертилитет да бъде нарушен въз основа на данните в проучвания на токсичността при многократно приложение при плъхове и кучета, които съответстват на фармакологичното действие на даролутамид.

#### Генотоксичност и канцерогенност

Даролутамид не индуцира мутации при бактериалния тест за обратни мутации (Ames). Във високи концентрации даролутамид индуцира структурни хромозомни аберации *in vitro* в култивирани човешки лимфоцити. Въпреки това при комбинираните *in vivo* микронуклеарен тест в костен мозък и кометен анализ в черен дроб и дуоденум на плъхове не е наблюдавана генотоксичност при експозиции, превишаващи максималната експозиция при хора. Дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на даролутамид не са провеждани.

#### Фармакологични проучвания за безопасност

*In vitro* даролутамид слабо инхибира hERG калиевия поток и калциевия канал от L-тип. *In vivo* при анестезирани кучета даролутамид леко намалява продължителността на QT интервала, но този ефект не е наблюдаван при кучета в съзнание.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Калциев хидрогенфосфат (Е 341)  
Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат (Е 470b)  
Повидон (Е 1201)

#### Филмово покритие

Хипромелоза  
Лактоза монохидрат  
Макрогол (Е 1521)  
Титанов диоксид (Е 171)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/алуминиево фолио, съдържащи 16 филмирани таблетки.  
Всяка опаковка съдържа 96 или 112 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1432/001	112 филмирани таблетки
EU/1/20/1432/002	96 филмирани таблетки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 27 март 2020 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Orion Corporation, Orion Pharma  
24100 Salo  
Финландия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NUBEQA 300 mg филмирани таблетки  
даролутамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg даролутамид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. **Преди употреба прочетете листовката.**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

96 филмирани таблетки  
112 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1432/001 112 филмирани таблетки  
EU/1/20/1432/002 96 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

NUBEQA 300 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NUBEQA 300 mg таблетки  
даролутаид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer (лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

### NUBEQA 300 mg филмирани таблетки даролутамид (darolutamide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява NUBEQA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете NUBEQA
3. Как да приемате NUBEQA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате NUBEQA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява NUBEQA и за какво се използва

NUBEQA съдържа активното вещество даролутамид. Използва се за лечение на **възрастни мъже с рак на простатата**, който не се е разпространил към други части на тялото и вече не се повлиява от медикаментозно или хирургическо лечение, което понижава тестостерона (наречен също резистентен на кастрация рак на простатата).

#### Как действа NUBEQA

NUBEQA блокира активността на мъжките полови хормони, наречени андрогени, например тестостерон. Блокирайки тези хормони, даролутамид спира растежа и деленето на клетките на рака на простатата.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете NUBEQA

##### Не приемайте NUBEQA, ако

- сте алергични към даролутамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- сте жена, която е бременна или може да забременее.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете NUBEQA, ако

- имате проблеми с бъбреците
- имате проблеми с черния дроб
- имате някакви сърдечни заболявания, включително проблеми със сърдечния ритъм или ако използвате лекарства за тези заболявания
- сте имали операция за лечение на заболявания на кръвоносните съдове.

### **Деца и юноши**

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години. Рак на простатата не възниква в тази възрастова група.

### **Други лекарства и NUBEQA**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Следните лекарства може да повлияят върху ефекта на NUBEQA или NUBEQA може да повлияе върху ефекта на тези лекарства за лечение на:

- бактериални инфекции, като **рифампицин**;
- епилепсия, като **карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин**;
- симптоми на леко понижено настроение и лека тревога: **жълт кантарион** (билково лекарство);
- висок холестерол, като **розувастатин, флувастатин, аторвастатин, питавастатин**;
- тежко възпаление на ставите, тежки случаи на кожното заболяване псориазис и някои видове рак: **метотрексат**;
- възпалителни заболявания на червата: **сулфасалазин**.

Поради това Вашият лекар може да промени дозата на лекарствата, които вземате.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

**NUBEQA не е показан за употреба при жени.**

Това лекарство би могло да повлияе върху фертилитета при мъже.

Следвайте тези съвети по време на приема и в продължение на 1 седмица след спиране на лекарството:

- използвайте високо ефективен метод на контрацепция за предпазване от бременност, ако имате сексуални отношения с жена, която може да забременее.
- използвайте презерватив с цел да се предпази нероденото бебе, ако имате сексуални отношения с бременна жена.

### **Шофиране и работа с машини**

Малко вероятно е това лекарство да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

### **NUBEQA съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар ви е казал, че имате непоносимост към някои видове захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемате това лекарство.

## **3. Как да приемате NUBEQA**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Препоръчителната доза е**

2 таблетки 2 пъти на ден

Вашият лекар може да намали дозата Ви на 1 таблетка 2 пъти дневно, ако имате проблеми с черния дроб или с бъбреците.

### **Начин на приемане**

Поглъщайте таблетките цели, вземайте ги с храна и чаша вода.

Вашият лекар може да Ви предпише и други лекарства, докато приемате NUBEQA.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза NUBEQA**

Продължете лечението със следващата доза по график.

### **Ако сте пропуснали да приемете NUBEQA**

Вземете пропуснатата доза веднага щом се сетите, преди следващата доза по график. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате 1 или повече пропуснатите таблетки.

### **Ако сте спрели приема на NUBEQA**

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции на NUBEQA със следните честоти:

**Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- умора

**Чести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- запушване на артериите на сърцето
- сърдечна недостатъчност
- обрив
- болка в ръцете и краката
- болка в мускулите и костите
- счупване на кости

**Много чести нежелани реакции, които може да се открият при кръвни изследвания:**

- намален брой бели кръвни клетки, наречени неутрофили
- повишено ниво в кръвта на вещества, произведени в черния дроб: билирубин, аспаратат трансминаза

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате NUBEQA**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на всеки блистер след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа NUBEQA**

Активно вещество: даролутамид. Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg даролутамид.

Други съставки:

- калциев хидрогенфосфат (E 341)
- кроскармелоза натрий
- хипромелоза
- лактоза монохидрат
- макрогол (E 1521)
- магнезиев стеарат (E 470b)
- повидон (E 1201)
- титанов диоксид (E 171)

За повече информация, вижте „NUBEQA съдържа лактоза“ в точка 2.

### **Как изглежда NUBEQA и какво съдържа опаковката**

Филмираните таблетки (таблетки) са бели до почти бели, овални, с дължина 16 mm и ширина 8 mm. Те са обозначени с „300“ от едната страна и “BAYER” от другата страна.

Всяка картонена кутия съдържа:

- 96 филмирани таблетки в 6 блистера или
- 112 филмирани таблетки в 7 блистера

Всеки блистер съдържа 16 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

### **Производител**

Orion Corporation, Orion Pharma  
24100 Salo  
Финландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-5356311

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359 02 424 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-(0)297-28 06 66

**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

**Обединеното кралство**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.