

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NUBEQA 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg darolutamiidi (*darolutamidum*).

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 186 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valged või valkjad ovaalsed tabletid (mõõtmed 8 mm x 16 mm), mille ühel küljel on märgistus „300“ ja teisel küljel „BAYER“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

NUBEQA on näidustatud mittemetastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi (*non-metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC*) raviks täiskasvanud meestel, kellel on suur risk metastaatilise haiguse tekkeks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima eesnäärmevähi ravi kogemusega eriarst.

Annustamine

Soovitav annus on 600 mg darolutamiidi (kaks 300 mg tabletti) võetuna kaks korda ööpäevas, mis teeb ööpäevaseks annuseks 1200 mg (vt lõik 5.2).

Patsientidel, kellele ei ole tehtud kirurgilist kastratsiooni, tuleb ravi ajal jätkata medikamentoosset kastratsiooni luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (*luteinising hormone-releasing hormone, LHRH*) analoogiga.

Vahelejäänud annus

Annuse ununemisel tuleb see võtta niipea, kui patsiendile meenub (enne järgmist planeeritud manustamist). Patsient ei tohi võtta korraka mitmekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Annuse muutmine

Kui patsiendil tekib ≥ 3 . astme toksilisus või talumatu kõrvaltoime (vt lõik 4.8), tuleb kuni sümptomite taandumiseni katkestada ravimi manustamine või vähendada annust 300 mg-ni kaks korda ööpäevas. Seejärel võib ravi uuesti jätkata annusega 600 mg kaks korda ööpäevas.

Annuse vähendamine alla 300 mg kaks korda ööpäevas ei ole soovitatav, kuna sellise ravi efektiivsus ei ole tõestatud.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Raske neerukahjustusega patsientidele (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²), kes ei saa hemodialüüsi on soovitatavaks algannuseks 300 mg kaks korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Olemasolevad andmed darolutamiidi farmakokineetika kohta mõõduka maksakahjustusega patsientidel on piiratud. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole darolutamiidi kasutamist uuritud. Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh klassid B ja C) on soovitatav algannus 300 mg kaks korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Puudub darolutamiidi asjakohane kasutus lastel mittemetastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi näidustusel.

Manustamisviis

NUBEQA on suukaudseks manustamiseks.

Tabletid tuleb alla neelata tervelt, koos toiduga (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Rasedad või rasestuda võivad naised (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Olemasolevad andmed raske neerukahjustusega patsientide kohta on piiratud.

Kuna neil patsientidel võib ravimi ekspositsioon suurenedada, tuleb neid hoolikalt jälgida kõrvaltoimete tekkimise suhtes (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Olemasolevad andmed mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on piiratud, raske maksakahjustusega patsientidel ei ole darolutamiidi kasutamist uuritud.

Kuna neil patsientidel võib ravimi ekspositsioon suurenedada, tuleb neid hoolikalt jälgida kõrvaltoimete tekkimise suhtes (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Hiljutine kardiovaskulaarne haigus

Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli viimase 6 kuu jooksul olnud kliiniliselt oluline kardiovaskulaarne haigus, sh insult, müokardiinfarkt, raske/ebastabiilne stenokardia, koronaararteri / perifeerse arteri šunteerimine ja sümptomaatiline südame paispuudulikkus. Seetõttu ei ole darolutamiidi ohutus nende patsientide puhul tõestatud.

Kui NUBEQA määratakse kliiniliselt olulise kardiovaskulaarse haigusega patsientidele, siis tuleb neid seisundeid ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Tugevatoimeliste CYP3A4 ja P-gp indutseerijate kasutamine koos darolutamiidiga ei ole soovitatav (välja arvatud juhul, kui alternatiivne ravi puudub), kuna darolutamiidi plasmakontsentratsioon võib väheneda. Kaaluda tuleb mõne muu ravimi kasutamist, millel on väiksem CYP3A4 või P-gp-d indutseeriv toime (vt lõik 4.5).

Patsiente tuleb jälgida BCRP (rinnavähi resistentsusvalk), OATP1B1 ja OATP1B3 (orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid) substraatide kõrvaltoimete suhtes, sest koosmanustamine darolutamiidiga võib suurendada nende substraatide plasmakontsentratsioone.

Rosuvastatiiniga koosmanustamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui puudub alternatiivne ravi (vt lõik 4.5).

Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli

Patsientide puhul, kellel on anamneesis QT-intervalli pikenemise riskitegurid või kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis võivad pikendada QT-intervalli (vt lõik 4.5), peavad arstid enne NUBEQA'ga ravi alustamist hindama kasulikkuse ja riski suhet, sh võimalust *torsade de pointes*'i tekkeks.

Teave abiainetega kohta

NUBEQA sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime darolutamiidile

CYP3A4 ja P-gp indutseerijad

Darolutamiid on CYP3A4 ja P-gp substraat.

Tugevate ja mõõdukate CYP3A4 ja P-gp indutseerijate (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, naistepuna ürt, fenütoiin ja rifampitsiin) samaaegne kasutamine darolutamiidiga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui puuduvad alternatiivsed ravivõimalused. Kaaluma peab mõne muu ravimi valimist, millel puudub või on nõrk indutseeriv toime CYP3A4-le või P-gp-le.

Tugeva CYP3A4 ja P-gp indutseerija rifampitsiini (600 mg) korduval manustamisel koos darolutamiidi ühekordse 600 mg annusega (võetuna koos toiduga), vähenes darolutamiidi keskmine ekspositsioon ($AUC_{0...72}$) 72% ja C_{max} 52%.

CYP3A4, P-gp ja BCRP inhibiitorid

Darolutamiid on CYP3A4, P-gp ja BCRP substraat.

Koosmanustamisel CYP3A4, P-gp või BCRP inhibiitoritega ei ole oodata kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid. Darolutamiidi võib manustada samaaegselt CYP3A4, P-gp või BCRP inhibiitoritega.

Darolutamiidi samaaegne manustamine koos P-gp inhibiitori ja CYP3A4 tugeva inhibiitoriga suurendab darolutamiidi ekspositsiooni, mis võib tõsta darolutamiidi kõrvaltoimete tekkeriski.

Seetõttu on soovitatav patsiente sagedamini jälgida darolutamiidi kõrvaltoimete suhtes ning vajadusel muuta darolutamiidi annust.

Tugeva CYP3A4, P-gp ja BCRP inhibiitori itrakonasooli (200 mg kaks korda ööpäevas esimesel päeval ja üks kord ööpäevas järgmisel 7 päeval) ja darolutamiidi ühekordse annuse (5. päeval 600 mg koos toiduga) samaaegse manustamise tagajärjel suurenes darolutamiidi keskmine ekspositsioon ($AUC_{0...72}$) 1,7 korda ja C_{max} 1,4 korda.

UGT1A9 inhibiitorid

Darolutamiid on UGT1A9 substraat.

Koosmanustamisel UGT1A9 inhibiitoriga ei ole oodata kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid.

Darolutamiidi võib manustada samaaegselt UGT1A9 inhibiitoritega.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel põhjustas UGT1A9 inhibiitoritega koosmanustamine darolutamiidi ekspositsiooni ($AUC_{0...72}$) 1,2-kordset tõusu.

Darolutamiidi toime teistele ravimitele

BCRP, OATP1B1 ja OATP1B3 substraadid

Darolutamiid on BCRP ja OATP-de 1B1 ja 1B3 inhibiitor.

Koosmanustamist rosuvastatiiniga tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui puudub alternatiivne ravi.

Kaaluma peab mõne muu ravimi valimist, millel on nõrgem inhibeeriv toime BCRP-le, OATP1B1-le ja OATP1B3-le.

Kui eelnevalt manustati darolutamiidi (600 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul) ja seejärel samaaegselt ühekordse annusena rosuvastatiini (5 mg, koos toiduga), siis suurenesid rosuvastatiini keskmine ekspositsioon (AUC) ja C_{max} ligikaudu 5 korda.

Kui võimalik, siis peab darolutamiidi koosmanustamist teiste BCRP substraatidega vältima.

Darolutamiidi samaaegne manustamine koos BCRP, OATP1B1 ja OATP1B3 substraatidega (nt metotreksaat, sulfasalasiin, fluvastatiin, atrovastatiin, pitavastatiin) võib suurendada viimaste kontsentratsiooni plasmas. Seetõttu on soovitatav jälgida patsiente BCRP, OATP1B1 ja OATP1B3 substraatide kõrvaltoimete suhtes. Darolutamiidiga koosmanustamisel tuleb järgida ka nimetatud substraatide ravimiteabes toodud vastavaid soovitusi.

P-gp substraadid

P-gp substraatide manustamisel ei ole oodata kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid. Darolutamiidi võib manustada samaaegselt P-gp substraatidega (nt digoksiin, verapamiil või nifedipiin).

Darolutamiidi manustamisel koos tundliku P-gp substraadi dabigatraaneteksilaadiga ei ilmnenud dabigatraani ekspositsiooni (AUC ja C_{max}) suurenemist.

CYP3A4 substraadid

Darolutamiid on nõrk CYP3A4 indutseerija.

Koosmanustamisel CYP-i substraatidega ei ole oodata kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid.

Darolutamiidi võib manustada samaaegselt CYP-ide substraatidega (nt varfariin, L-türoksiin, omeprasool).

Kui darolutamiidi manustati 600 mg kaks korda ööpäevas 9 päeva jooksul ja seejärel koosmanustati tundliku CYP3A4 substraadi midasolaami (1 mg, koos toiduga) ühekordse annusega, siis vähenesid midasolaami keskmine ekspositsioon (AUC) ja C_{max} vastavalt 29% ja 32%.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei inhibeerinud darolutamiid *in vitro* valitud CYP-ide substraatide ainevahetust.

QT-intervalli pikendavad ravimid

Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli. Seetõttu tuleb hoolikalt kaaluda darolutamiidi samaaegset kasutamist koos QT-intervalli pikendavate ravimitega või ravimitega, mis on võimelised indutseerima *torsade de pointes*'i. Selliste ravimite hulka kuuluvad IA klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid), III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid), metadoon, moksifloksatsiin ja antipsühhootikumid (nt haloperidool).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Ravim ei ole näidustatud fertiilses eas naistele. Ravimit ei tohi kasutada naistel, kes on või võivad olla rasedad või kes imetavad (vt lõigud 4.1 ja 4.3).

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Ei ole teada, kas darolutamiid või selle metaboliidid kanduvad spermasse. Kui patsiendil on seksuaalsuhe fertiilses eas naisega, tuleb raseduse vältimiseks kasutada NUBEQA'ga ravi ajal ja üks nädal pärast ravi lõppu väga efektiivset rasestumisvastast meetodit (mille kontratseptsiooni ebaõnnestumise määr < 1% aastas).

Rasedus

Toimemehhanismi põhjal võib darolutamiid kahjustada loodet. Mittekliinilisi reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3).

Ei ole teada, kas darolutamiid või selle metaboliidid kanduvad spermasse. Kui patsiendil on seksuaalsuhe raseda naisega, tuleb NUBEQA'ga ravi ajal ja üks nädal pärast ravi lõppu kasutada kondoomi. Vältima peab loote kokkupuudet androgeenireseptori inhibiitoriga, mis võib toimuda rasedale naisele sperma ülekandel, sest see võib arenevat loodet kahjustada.

Imetamine

Ei ole teada, kas darolutamiid või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Darolutamiidi või selle metaboliitide rinnapiima eritumise hindamiseks ei ole loomkatseid tehtud (vt lõik 5.3). Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada.

Fertiilsus

Andmed darolutamiidi toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad.

Loomkatsete põhjal võib NUBEQA kahjustada reproduktiivses eas meeste viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

NUBEQA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime on väsimus / asteenilised seisundid (15,8%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allolevas tabelis 1. Need on liigitatud organsüsteemi klasside järgi.

Kõrvaltoimed on rühmitatud esinemissageduste järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Uuringus ARAMIS teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage
Südame häired		Südame isheemiatõbi ^b Südamepuudulikkus ^c
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Valu jäsemetes Lihaste ja luustiku valu Luumurrud
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus / asteenilised seisundid ^a	
Uuringud ^d	Neutrofiilide arvu vähenemine Bilirubiinisisalduse suurenemine ASAT-i aktiivsuse suurenemine	

^a Hõlmab väsimust ja asteeniat, letargiat ning halba enesetunnet.

^b Hõlmab koronaararteri ateroskleroosi, koronaararterite haigust, koronaararteri oklusiooni, koronaararteri stenoosi, ägedat koronaarsündroomi, ägedat müokardiinfarkti, stenokardiat, ebastabiilset stenokardiat, müokardiinfarkti, müokardi isheemiat.

^c Hõlmab südamepuudulikkust, ägedat südamepuudulikkust, kroonilist südamepuudulikkust, südame paispuudulikkust, kardiogeenset šokki.

^d Kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite (*common terminology criteria for adverse events*, CTCAE) versioon 4.03.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Väsimus

Väsimusest / asteenilistest seisunditest teatati 15,8% darolutamiidiga ravitud patsientidest ja 11,4% platseebot saanud patsientidest. Raskeimatest, 3. astme kõrvaltoimetest teatati 0,6% darolutamiidiga ravitud patsientidest ja 1,1% platseebot saanud patsientidest. Väsimust (ei hõlmanud asteeniat, letargiat ega halba enesetunnet) esines enamikul patsientidest (12,1% darolutamiidiga ravitud patsientidest ja 8,7% platseebot saanud patsientidest).

Luumurrud

Luumurde esines 4,2% darolutamiidiga ravitud patsientidest ja 3,6% platseebot saanud patsientidest.

Südame isheemiatõbi ja südamepuudulikkus

Südame isheemiatõbe esines 3,2% darolutamiidiga ravitud patsientidest ja 2,5% platseebot saanud patsientidest. 5. astme kõrvaltoimeid esines 0,3% darolutamiidiga ravitud patsientidest ja 0,2% platseebot saanud patsientidest. Südamepuudulikkust esines 1,9% darolutamiidiga ravitud patsientidest ja 0,9% platseebot saanud patsientidest.

Neutrofiilide arvu vähenemine

Neutrofiilide arvu vähenemisest teatati laboratoorse kõrvalekaldena 19,6% darolutamiidiga ravitud patsientidest ja 9,4% platseebot saanud patsientidest. Mediaanaeg neutrofiilide madalaima väärtuse saabumiseni oli 256 päeva. Kõrvalekalded laboratoorsete analüüside tulemustes olid peamiselt 1. või 2. raskusastmega. Neutrofiilide arvu vähenemist 3. ja 4. raskusastmeni teatati vastavalt 3,5% ja 0,5% patsientidest. Ainult üks patsient lõpetas neutropeenia tõttu lõplikult ravi darolutamiidiga. Neutropeenia oli kas mööduv või pöörduv (88% patsientidest) ja seda ei seostatud ühegi kliiniliselt olulise nähu ega sümptomiga.

Bilirubiinisalduse suurenemine

Bilirubiinisalduse suurenemisest teatati laboratoorse kõrvalekaldena 16,4% darolutamiidiga ravitud patsientidest ja 6,9% platseebot saanud patsientidest. Episoodid olid peamiselt 1. või 2. raskusastmega, neid ei seostatud ühegi kliiniliselt olulise nähu ega sümptomiga ja need olid pöörduvad pärast darolutamiidiga ravi lõpetamist. Bilirubiinisalduse 3. astme suurenemisest teatati 0,1% darolutamiidiga ravitud patsientidest ja 0% platseebot saanud patsientidest. Darolutamiidi ravirühmas avaldus bilirubiinisalduse esmakordne suurenemine keskmiselt 153 päeva pärast, sellise episoodi kestus oli keskmiselt 182 päeva. Ühelgi patsiendil ei lõpetatud ravi bilirubiinisalduse suurenemise tõttu.

ASAT-i aktiivsuse suurenemine

ASAT-i aktiivsuse suurenemisest teatati laboratoorse kõrvalekaldena 22,5% darolutamiidiga ravitud patsientidest ja 13,6% platseebot saanud patsientidest. Episoodid olid peamiselt 1. või 2. raskusastmega, neid ei seostatud ühegi kliiniliselt olulise nähu ega sümptomiga ja need olid pöörduvad pärast darolutamiidiga ravi lõpetamist. ASAT-i aktiivsuse 3. astme suurenemisest teatati 0,5% darolutamiidiga ravitud patsientidest ja 0,2% platseebot saanud patsientidest. Darolutamiidi ravirühmas avaldus ASAT-i aktiivsuse esmakordne suurenemine keskmiselt 258 päeva pärast, sellise episoodi kestus oli keskmiselt 118 päeva. Ühelgi patsiendil ei lõpetatud ravi ASAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurim darolutamiidi kliiniliselt uuritud annus oli 900 mg kaks korda ööpäevas, mis võrdub ööpäevase koguannusega 1800 mg. Selle annuse juures ei täheldatud annust piiravaid toksilisi toimeid. Arvestades küllastuvat imendumist (vt lõik 5.2) ja tõendite puudumist ägeda toksilisuse kohta, ei tohiks darolutamiidi soovitatavast annusest suurema annuse manustamine põhjustada toksilisust. Soovitatava annuse ületamisel võib jätkata ravi darolutamiidi järgmise plaanilise annusega. Darolutamiidi üleannustamise sümptomid ei ole teada, spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, antiandrogeenid; ATC-kood: L02BB06

Toimemehhanism

Darolutamiid on paindliku polaarse pürasool-asendatud struktuuriga androgeenireseptorite (AR) inhibiitor, mis seondub suure afiinsusega otse retseptori ligandiga seonduvale domeenile. Darolutamiid inhibeerib konkureerivalt androgeenide seonduvust, AR-i tuuma translokatsiooni ja AR-i vahendatud transkriptsiooni. Peamine metaboliit ketodarolutamiid näitas *in vitro* darolutamiidiga sarnast toimet. Ravi darolutamiidiga vähendab eesnäärme tuumorirakkude proliferatsiooni, mille tulemusena tekib tugev kasvajavastane toime.

Farmakodünaamilised toimed

Võrreldes platseeboga ei täheldatud pärast darolutamiidi 600 mg annuse suukaudset manustamist kaks korda ööpäevas keskmise QTcF-intervalli pikenemist (st üle 10 ms).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Darolutamiidi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud mitmekeskuselises III faasi uuringus (ARAMIS) mittemetastaatilise (hinnatuna tavapärase piltuuringuga: KT, luuskaneering, MRT) kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientidel, kelle prostatapetsiifilise antigeeni (PSA) kahekordistumise aeg (*prostate specific antigen doubling time*, PSADT) oli ≤ 10 kuud.

Patsiendid kaasati uuringusse, kui neil oli androgeen-deprivatsioonravi ajal määratud prostatapetsiifilise antigeeni (PSA) sisaldus kolmel korral suurenenud võrreldes madalaima tasemega (määratuna vähemalt ühenädalaste vahedega), PSA sisaldus uuringusse määramisel ≥ 2 ng/ml ja seerumi testosteroonisisalduse kastratsioonitase $< 1,7$ nmol/l.

Uuringusse võis kaasata ka patsiente, kellel olid anamneesis krabihood. Darolutamiidi ravirühma kuulus 12 patsienti (0,21%), kellel olid anamneesis krabihood.

Uuringusse ei kaasatud ravile allumatu hüpertensiooni või hiljutise (viimase 6 kuu jooksul) insuldiga, müokardiinfarktiga, raske/ebastabiilse stenokardiaga, koronaar-/perifeerse arteri šuntsiirikuga, III või IV klassi südame paispuudulikkusega patsiente (New Yorgi Südameassotsiatsiooni, NYHA klassifikatsiooni järgi).

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes olid saanud varasemat ravi teise põlvkonna AR-i inhibiitoritega (nt ensalutamiid, apalutamiid ja darolutamiid) või CYP17 ensüümi inhibiitoritega (nagu abirateroonatsetaat) ega patsiente, kes said 28 päeva jooksul enne randomiseerimist süsteemset kortikosteroidravi annustega, mis olid suuremad kui 10 mg prednisooni ööpäevane ekvivalentannus. Kokku randomiseeriti 1509 patsienti suhtes 2 : 1 saama suukaudselt kas 600 mg darolutamiidi kaks korda ööpäevas (n = 955) või sobivat platseebot (n = 554).

Kõik patsiendid said samaaegselt gonadotropiini vabastava hormooni (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) analoogi või neile oli tehtud kahepoolne orhidektoomia. Uuringusse võis kaasata patsiente, kellel olid aordi bifurkatsioonist allpool vaagnapiirkonna lümfisõlmed mõõduga < 2 cm lühemal teljel. Metastaaside puudumine või olemasolu määrati sõltumatu keskuse poolt läbi viidud radioloogilise hindamise teel. Need hõlmasid ka 89 patsienti, kellel tuvastati retrospektiivselt uuringueelsete metastaaside olemasolu. Randomiseerimine stratifitseeriti PSADT-i (≤ 6 kuud või > 6 kuud) ja uuringuga liitumise ajal osteoklastide vastu suunatud ravi saamise (jah või ei) järgi.

Ravirühmades olid tasakaalus järgmised patsientide demograafilised ja haigust iseloomustavad näitajad. Mediaanvanus oli 74 aastat (vahemikus 48..95 eluaastat), 9% patsientidest olid 85-aastased või vanemad. Rassiline jaotus: 79% valgenahalised, 13% Aasia päritolu ja 3% mustanahalised. Enamikul patsientidest (73%) oli diagnoosimise ajal Gleasoni skoor 7 või suurem. PSADT-i mediaan oli 4,5 kuud. Orhidektoomia oli tehtud 9% patsientidest, prostatektoomia 25% patsientidest ja 50% patsientidest olid varem saanud vähemalt üks kord kiiritusravi. 76% patsientidest oli saanud varasemat antihormonaalset ravi rohkem kui üks kord. Uuringuga liitumise ajal oli patsientidel ECOG PS skoor 0 (69%) või 1 (31%) (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*, ECOG PS).

Ravi darolutamiidiga jätkati kuni haiguse radioloogilise progressioonini (pimendatud keskse hindamiskomisjoni otsus tavapärase piltuuringu (KT, luuskaneering, MRT) alusel), vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või uuringus osalemise lõpetamiseni.

Esmane efektiivsusalaan tulemusnäitaja oli metastaasivaba elulemus (*metastasis free survival*, MFS). Teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS), aeg valu progressioonini, aeg eesnäärmevähi esimese tsütotoksilise keemiaravini ja aeg esimeste luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekkeni (määratleti kui mis tahes järgmine seisund: väliskiiritusravi luustikuga seotud sümptomite leevendamiseks, uus sümptomaatiline patoloogiline luumurd, seljaaju kompressioon või kasvajaga seotud ortopeediline kirurgiline sekkumine).

Darolutamiidiga ravi tulemusena paranes võrreldes platseeboga MFS (vt tabel 2 ja joonis 1). MFS-i tulemused olid sarnased kõigis patsientide alarühmades olenemata PSADT-ist, luudele suunatud ravimite varasemast kasutamisest või lokoregionaalse haiguse olemasolust. MFS-i tulemused olid sarnased ka järgmiste näitajate alusel moodustatud täiendavates alarühmades: uuringueelne PSA, Gleasoni skoor diagnoosimise ajal, vanus, geograafiline piirkond, uuringueelne ECOG PS-i skoor, rass ja varasemate hormoonravide arv.

Pärast MFS-i esmast analüüsi, kui uuringus lõpetati pimendamise, pakuti platseebot saanud patsientidele võimalust saada ravi darolutamiidiga (nn *cross-over*). 554-st platseeborühma randomiseeritud patsiendist läks darolutamiidiga ravile üle 170 patsienti (31%). Üldise elulemuse analüüs tehti esmase randomiseerimise põhjal, arvestamata *cross-over* järgseid tulemusi. Lõpliku analüüsi valmimise ajal näitas darolutamiidiga ravi võrreldes platseeboga statistiliselt olulist paremust üldise elulemuse osas (mediaani ei saavutatud kummaski ravirühmas, vt tabel 2 ja joonis 2). Darolutamiidiga ravi näitas võrreldes platseeboga ka statistiliselt olulist paremust valu progresseerumiseni kulunud aja, esimese tsütotoksilise keemiaravini kulunud aja ja esimese luustikuga seotud sümptomaatilise muutuseni kulunud aja osas (vt tabel 2). Kõik analüüsid teostati täieliku analüüsi valimi peal.

Tabel 2. Uuringu ARAMIS efektiivsusosalased tulemused

Efektiivsuse näitaja	Juhtude arv (%)		Mediaan (95% CI)		Riskitiheduste suhe ^b (95% usaldusvahemik) p-väärtus (kahepoolne)
	Darolutamiid (n = 955)	Platsebo ^a (n = 554)	Darolutamiid (n = 955)	Platsebo ^a (n = 554)	
Metastaasivaba elulemus ^c	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 kuud (34,3; NR)	18,4 kuud (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) < 0,000001
Üldine elulemus	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NR (56,1; NR)	NR (46,9; NR)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Valu progressioonini kulunud aeg ^{c,d}	251 (26,3%)	178 (32,1%)	40,3 kuud (33,2; 41,2)	25,4 kuud (19,1; 29,6)	0,647 (0,533; 0,785) 0,000008
Esimese tsütotoksilise keemiaravini kulunud aeg	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,579 (0,444; 0,755) < 0,000044
Esimese luustikuga seotud sümptomaatilise muutuseni kulunud aeg	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

^a Sh 170 patsienti, kes läksid üle ravile darolutamiidiga.

^b Riskitiheduste suhe < 1 näitab darolutamiidi paremust.

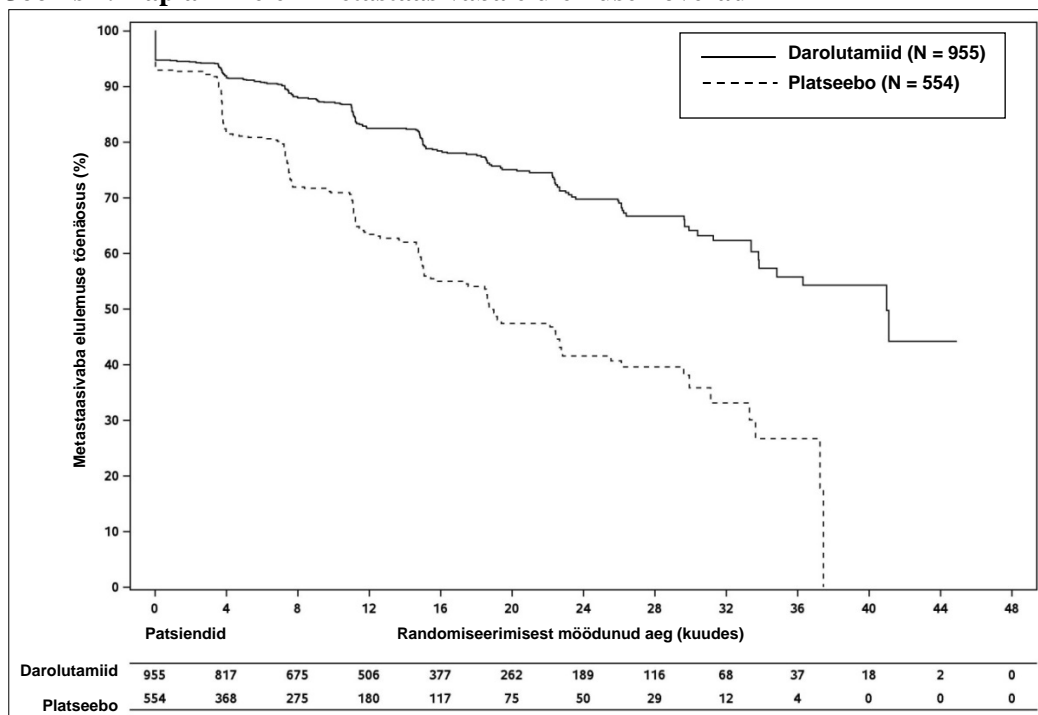
^c MFS-i ja valu progressioonini kulunud aja korral arvestatakse lõplikena esmase analüüsi tulemusi.

^d Tulemused patsientide enesehinnangu põhjal, hinnatuna valu lühiküsimustikuga (*Brief Pain Inventory-Short Form*).

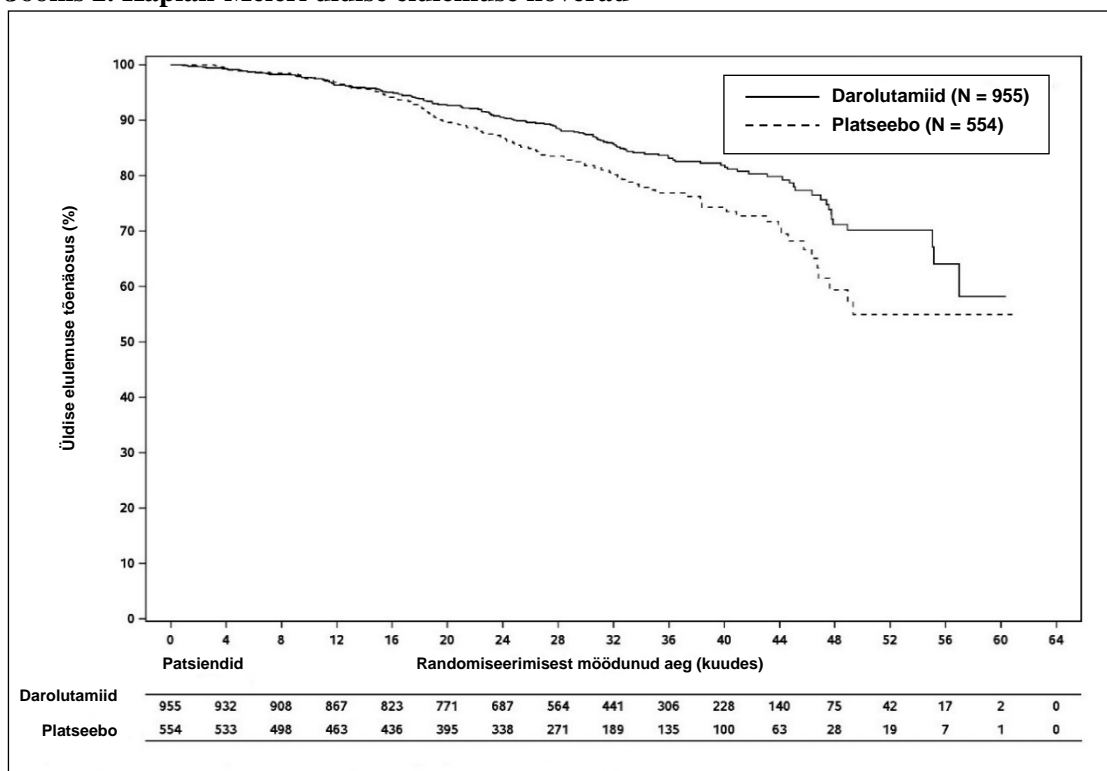
NR: Ei ole veel saavutatud (*not reached*).

Darolutamiidiga ravi tulemusel pikenes ka progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS; mediaan 36,8 kuud vs. 14,8 kuud; HR = 0,380; nominaalne p < 0,000001) ja aeg PSA progressioonini (mediaan 29,5 kuud vs. 7,2 kuud; HR = 0,164; nominaalne p < 0,000001). Samasugust toimet täheldati elulemuse kõigi näitajate (MFS, OS ja PFS) puhul.

Joonis 1. Kaplan-Meieri metastaasivaba elumuse kõverad



Joonis 2. Kaplan-Meieri üldise elumuse kõverad



Uuringus ARAMIS (topeltpime periood) darolutamiidi saanud patsientidel oli oluliselt suurem kinnitatud PSA ravivastus (määratletud kui $\geq 50\%$ vähenemine võrreldes uuringueelse näitajaga) kui platseebot saanud patsientidel (84,0% vs 7,9%; erinevus 76,1%; $p < 0,000001$) (nominaalne p-väärtus, infoks).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama darolutamiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta eesnäärme halvloomuliste kasvajate korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldine teave

Darolutamiid koosneb kahest diastereomeerist [(*S,R*)-darolutamiid ja (*S,S*)-darolutamiid], mis konverteeruvad teineteiseks peamise tsirkuleeriva metaboliidi ketodarolutamiidi vahendusel. *In vitro* on kõigil kolmel ainel sarnane farmakoloogiline toime. Darolutamiid lahustub halvasti veepõhistes lahustites (laias pH-vahemikus) ja on üldiselt paremini lahustuv orgaanilistes lahustites.

Imendumine

Pärast 600 mg (kaks 300 mg tabletti) manustamist saavutatakse darolutamiidi tippkontsentratsioon plasmas 4,79 mg/l (variatsioonikoefitsient 30,9%) tavaliselt ligikaudu 4 tundi pärast manustamist. Kahe diastereomeeri (*S,R*)-darolutamiidi ja (*S,S*)-darolutamiidi vahetegur muutus suhtes 1 : 1 tablettis ligikaudu suhteks 1 : 9 plasmas. See põhineb $AUC_{0...12}$ andmetel püsikontsentratsiooni tingimustes. Suukaudsel koos toiduga manustamisel (korduv manustamine kaks korda ööpäevas) saavutatakse püsikontsentratsioon 2...5 päeva pärast.

Pärast 300 mg darolutamiidi sisaldava NUBEQA tableti suukaudset manustamist tühja kõhuga on selle absoluutne biosaadavus võrreldes intravenoosse süstega ligikaudu 30%. Koos toiduga manustamisel paranes darolutamiidi biosaadavus 2,0...2,5 korda. Samasugust ekspositsiooni suurenemist täheldati peamise metaboliidi ketodarolutamiidi puhul.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järel on darolutamiidi näiline jaotusruumala 119 l, mis näitab, et darolutamiid jaotub ulatuslikult kogu organismis nii rakusiseses kui ka rakuvälises vedelikuruumis. Darolutamiid seondub mõõdukalt (92%) inimese plasmavalkudega, kaks diastereomeeri ei erine teineteisest selles osas. Darolutamiidi peamine metaboliit ketodarolutamiid seondub plasmavalkudega suurel määral (99,8%).

Kliiniliselt ei ole uuritud, kas darolutamiid läbib hematoentsefaalset barjääri. Rottidel ja hiirtel oli darolutamiidi ekspositsioon ajus ($AUC_{0...24}$) väga väike: rottidel pärast ühekordset annust 4,5% plasmaekspositsioonist ja hiirtel pärast korduvat manustamist 1,9...3,9% plasmaekspositsioonist. See näitab, et rottidel ja hiirtel läbib darolutamiid kahjustamata hematoentsefaalset barjääri vähe ja on vähetoenäoline, et darolutamiid läbiks kliiniliselt olulisel määral inimese kahjustamata hematoentsefaalset barjääri.

Biotransformatsioon

Diastereomeerid (*S,R*)-darolutamiid ja (*S,S*)-darolutamiid on võimelised konverteeruma teineteiseks metaboliidi ketodarolutamiidi vahendusel, eelistatud on (*S,S*)-darolutamiid.

Pärast 300 mg ^{14}C -darolutamiidi ühekordset manustamist suukaudse lahusega oli ketodarolutamiid ainus peamine metaboliit, mille koguekspositsioon plasmas oli ligikaudu 2 korda suurem kui darolutamiidil. Darolutamiid ja ketodarolutamiid moodustasid kokku 87,4% ^{14}C -radioaktiivsusest plasmas, mis näitab, et kõik muud metaboliidid on väheolulised.

Darolutamiid metaboliseerub põhiliselt oksüdatiivse metabolismi teel, peamiselt CYP3A4 vahendusel, aga ka otsese glükuroonimise teel (eelistatult UGT1A9 ja UGT1A1 vahendusel). Lisaks on ilmnenud, et ketodarolutamiidi reduktsiooni toimeaine diastereomeerideks katalüüsivad põhiliselt AKR1C isovormid.

Eritumine

Patsientidel on darolutamiidi ja ketodarolutamiidi efektiivne poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 20 tundi. Darolutamiidi moodustavast kahest diastereomeerist on (*S,R*)-darolutamiidil lühem efektiivne poolväärtusaeg (9 tundi) võrreldes (*S,S*)-darolutamiidiga, mille efektiivne poolväärtusaeg on 22 tundi. Darolutamiidi kliirens pärast intravenooset manustamist oli 116 ml/min (CV 39,7%). Uriiniga eritub kokku 63,4% toimeainega seotud materjalist (ligikaudu 7% muutumatu kujul), 32,4% eritub roojaga. Üle 95% annusest eritus 7 päeva jooksul pärast manustamist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 100...700 mg (pärast üksikannust ja püsikontsentratsiooni korral) suurenes kahe diastereomeeri ja põhilise metaboliidi ketodarolutamiidi ekspositsioon lineaarselt, peaaegu annussõltuvalt. Küllastunud imendumise tõttu ei täheldatud 900 mg annuse kaks korda ööpäevas manustamisel darolutamiidi ekspositsiooni edasist suurenemist.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (65...95 eluaastat) ei täheldatud darolutamiidi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Neerukahjustus

Kliinilises farmakokineetika uuringus olid darolutamiidi AUC ja C_{max} raske neerukahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR] 15...29 ml/min/1,73 m²) patsientidel vastavalt 2,5 korda ja 1,6 korda suuremad kui tervetel vabatahtlikel.

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega (eGFR 15...89 ml/min/1,73 m²) patsientidel vastavalt 1,1 korda; 1,3 korda ja ligikaudu 1,5 korda suuremat darolutamiidi ekspositsiooni (AUC) kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

Darolutamiidi farmakokineetikat ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega dialüüsi saavatel patsientidel (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Maksakahjustus

Kliinilises farmakokineetika uuringus olid darolutamiidi C_{max} ja AUC mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) patsientidel vastavalt 1,5 korda ja 1,9 korda suuremad kui tervetel vabatahtlikel. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientide kohta andmed puuduvad.

Etnilised erinevused

Etnilisest päritolust (valgenahalised; Jaapani päritolu; Aasia päritolu v.a jaapanlased; mustanahalised või afroameeriklased) tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi darolutamiidi farmakokineetikas ei täheldatud. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli ravimi ekspositsioon (AUC) jaapanlastel 1,4 korda kõrgem kui teistest piirkondadest pärit patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemne toksilisus

Korduvtoksilisuse loomkatsetes rottidel ja koertel hõlmasid peamised leiud muutusi isasloomade suguelundites (suguelundite kaalu vähenemine koos eesnäärme ja munandimanuste atroofiaga). Need toimed avaldusid süsteemsete ekspositsioonide korral, mis jäid inimestel oodatava ekspositsiooni vahemikku või alla selle (põhinedes AUC võrdlusel). Täiendavad muutused reproduktiivkudedes olid muu hulgas hüpofüüsi vakuolatsiooni minimaalne suurenemine, seemnepõiekestete ja piimanäärmete atroofia ja sekretsiooni vähenemine rottidel ning testikulaarne hüpospermia, seemnetorukeste laienemine ja degeneratsioon koertel. Muutused mõlema liigi isasloomade suguelundites olid kooskõlas darolutamiidi farmakoloogilise toimega ja olid pöörduvad või taandusid osaliselt 4...8 nädala jooksul pärast ravimi manustamise lõpetamist.

Embrüotoksilisus/teratogeensus

Arengutoksilisuse uuringuid ei ole tehtud.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole tehtud. Rottidel ja koertel läbi viidud korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud leidude põhjal võib darolutamiid meeste viljakust tõenäoliselt siiski kahjustada – see on kooskõlas darolutamiidi farmakoloogilise toimega.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Darolutamiid ei kutsunud esile mutatsioone bakteriaalse mutageneesi uuringus (Ames test). Suurtes kontsentratsioonides kutsus darolutamiid esile struktuurseid kromosoomide aberratsioone inimese lümfotsüütide kultuuris *in vitro*. Kuid *in vivo* kombineeritud luuüdi mikronukleuse testis ja Comet-analüüsis rottide maksas ja kaksteistsõrmikus ei täheldatud inimese maksimaalsetest annustest suuremate annuste manustamisel genotoksilisi toimeid. Darolutamiidi kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid tehtud.

Farmakoloogiline ohutus

In vitro inhibeeris darolutamiid nõrgalt hERG-ga seotud kaaliumivoolu ja L-tüüpi kaltsiumikanalit. *In vivo* suurendas darolutamiid anestesias koertel veidi QT-intervalli kestust, kuid seda toimet ei täheldatud teadvusel koertel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kaltsiumvesinikfosfaat (E 341)

Naatriumkroskarmelloos

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E 470b)

Povidoon (E 1201)

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Laktoosmonohüdraat

Makrogool (E 1521)

Titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumfooliumist blistrid, mis sisaldavad 16 õhukese polümeerikattega tabletti.
Üks pakend sisaldab 96 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1432/001	112 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1432/002	96 õhukese polümeerikattega tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. märts 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Soome

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NUBEQA 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
darolutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg darolutamiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

96 õhukese polümeerikattega tabletti
112 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1432/001 112 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1432/002 96 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

NUBEQA 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NUBEQA 300 mg tabletid
darolutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

NUBEQA 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid darolutamiid (*darolutamidum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on NUBEQA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne NUBEQA võtmist
3. Kuidas NUBEQA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas NUBEQA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on NUBEQA ja milleks seda kasutatakse

NUBEQA sisaldab toimeainena darolutamiidi. Seda kasutatakse **täiskasvanud meestel eesnäärmevähi** raviks, kui vähk ei ole levinud organismi teistesse osadesse ega allu enam medikamentoosle või kirurgilisele testosteroonisisaldust alandavale ravile (haigust nimetatakse ka kastratsioonresistentseks eesnäärmevähiks).

Kuidas NUBEQA toimib

NUBEQA pärsib androgeenideks nimetatavate meessuguhormoonide, nagu testosteroon aktiivsust. Nende hormoonide pärssimisega peatab darolutamiid eesnäärmevähi rakkude kasvu ja jagunemise.

2. Mida on vaja teada enne NUBEQA võtmist

NUBEQA't ei tohi võtta, kui

- olete darolutamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- olete rase või rasestuda võiv naine.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne NUBEQA võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

- teil on probleeme neerudega;
- teil on probleeme maksaga;
- teil on mõni südamehaigus, sh südame rütmihäired, või kui kasutate ravimeid nende haiguste ravimiseks;
- teile on tehtud veresoonehaiguse ravimiseks operatsioon.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel. Selles vanuserühmas eesnäärmevähki ei esine.

Muud ravimid ja NUBEQA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Järgmised ravimid võivad mõjutada NUBEQA toimet või NUBEQA võib mõjutada nende ravimite toimet, mida kasutatakse:

- bakteriaalsete nakkuste ravimiseks, nt **rifampitsiin**;
- epilepsia ravimiseks, nt **karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin**;
- kerge masenduse ja ärevuse ravimiseks – **naistepuna ürt** (taimne ravim);
- kõrge kolesteroolisisalduse ravimiseks, nt **rosuvastatiin, fluvastatiin, atorvastatiin, pitavastatiin**;
- raske liigesepõletiku, psoriaasi (nahahaigus) raskete juhtude ja kasvajate ravimiseks – **metotreksaat**;
- põletikuliste soolehaiguste ravimiseks – **sulfasalasiin**.

Arst võib seetõttu muuta teie poolt võetavate teiste ravimite annuseid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

NUBEQA ei ole ette nähtud kasutamiseks naistel.

Ravim võib avaldada toimet meeste viljakusele.

Järgige neid juhiseid ravi ajal ja üks nädal pärast ravi lõpetamist:

- kui olete seksuaalvahekorras raseduda võiva naisega, kasutage rasedumise vältimiseks väga efektiivset rasedumisvastast vahendit;
- kui olete seksuaalvahekorras raseda naisega, kasutage loote kaitsmiseks kondoomi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

NUBEQA sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas NUBEQA't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on

2 tabletti 2 korda ööpäevas.

Kui teil on probleeme maksa või neerudega, võib arst vähendada teie annust 1 tabletini 2 korda ööpäevas.

Kasutamiseviis

Neelake tabletid tervelt alla, võtke neid koos toidu ja klaasitäie veega.

Arst võib teile NUBEQA võtmise ajal ka teisi ravimeid määrata.

Kui te võtate NUBEQA't rohkem, kui ette nähtud

Jätkake ravi järgmise ettenähtud annusega.

Kui te unustate NUBEQA't võtta

Võtke vahelejäänud annus niipea, kui see teile meenub, enne järgmist planeeritud annuse manustamist. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett/tabletid jäi(d) eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate NUBEQA võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui arst ei ole teile sellekohaseid juhiseid andnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

NUBEQA kõrvaltoimete loetelu esinemissageduste järgi:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- väsimus.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- südamearterite ahenemine;
- südamepuudulikkus;
- lööve;
- valu käsivartes ja jalgades;
- valu lihastes ja luudes;
- luumurrud.

Väga sagedad kõrvaltoimed, mis võivad ilmned vereanalüüsides:

- teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilid) arvu vähenemine;
- maksas toodetavate ainete (bilirubiin, aspartaaminotransferaas) sisalduse/aktiivsuse suurenemine veres.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas NUBEQA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast märgit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida NUBEQA sisaldab

Toimeaine on darolutamiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg darolutamiidi.

Teised koostisosad on:

- kaltsiumvesinikfosfaat (E 341);
- naatriumkroskarmelloos;
- hüpromelloos;
- laktoosmonohüdraat;
- makrogool (E 1521);
- magneesiumstearaat (E 470b);
- povidoon (E 1201);
- titaandioksiid (E 171).

Lisateavet vt lõigu 2 alalõigust „NUBEQA sisaldab laktoosi“.

Kuidas NUBEQA välja näeb ja pakendi sisu

Valged või valkjad ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) mõõtmetega 8 mm x 16 mm.

Tableti ühel küljel on märgistus „300“ ja teisel küljel „BAYER“.

Üks karp sisaldab:

- 96 õhukese polümeerikattega tabletti 6 blistis või
- 112 õhukese polümeerikattega tabletti 7 blistris.

Igas blistris on 16 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Soome

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.