

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

NUBEQA 300 mg filmdrasjerte tablett

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg darolutamid.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 186 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvite til off-white ovale tablett med lengde 16 mm og bredde 8 mm, merket med «300» på den ene siden og «BAYER» på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

NUBEQA er indisert til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes og overvåkes av en spesialist som har erfaring med behandling av prostatakraft.

#### Dosering

Den anbefalte dosen er 600 mg darolutamid (to tablett à 300 mg) tatt to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1200 mg (se pkt. 5.2).

Medisinsk kastrasjon med gonadotropinfrigjørende hormon GnRH (LHRH)-analog skal fortsette under behandling av pasienter som ikke er kirurgisk kastret.

#### *Glemt dose*

Hvis pasienten glemmer å ta en dose, skal dosen tas så snart pasienten husker det før neste planlagte dose. Pasienten skal ikke ta to doser samtidig som erstatning for den glemte dosen.

### *Dosejustering*

Hvis en pasient opplever toksisitet av  $\geq$  grad 3 eller en ikke-tolererbar bivirkning (se pkt. 4.8), skal behandlingen avbrytes eller reduseres til 300 mg to ganger daglig til symptomene bedres. Behandlingen kan deretter gjenopptas med en dose på 600 mg to ganger daglig.

Dosereduksjon som gir doser som er mindre enn 300 mg to ganger daglig anbefales ikke, fordi effekten ikke har blitt fastslått.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) som ikke får hemodialyse, er den anbefalte startdosen 300 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Det er begrenset data tilgjengelig om farmakokinetikken til darolutamid ved moderat nedsatt leverfunksjon. Darolutamid har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. For pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B og C) er den anbefalte startdosen 300 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4 og 5.2.).

#### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke darolutamid i den pediatrike populasjonen for indikasjonen behandling av nmCRPC.

### Administrasjonsmåte

NUBEQA er til oral bruk.

Tablettene skal tas hele med mat (se pkt. 5.2).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.6).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Nedsatt nyrefunksjon

Det er begrenset data tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Fordi eksponeringen kan være forhøyet, skal disse pasientene overvåkes nøye med hensyn til bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset data tilgjengelig for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, og darolutamid har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Fordi eksponeringen kan være forhøyet, skal disse pasientene overvåkes nøye med hensyn til bivirkninger (se pkt. 4.2 og 5.2).

## Nylig kardiovaskulær sykdom

Pasienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom de siste 6 månedene, inkludert slag, hjerteinfarkt, alvorlig/ustabil angina pectoris, koronar/perifer bypasskirurgi og symptomatisk kongestiv hjertesvikt ble ekskludert fra de kliniske studiene. Sikkerheten til darolutamid har derfor ikke blitt fastslått hos disse pasientene.

Dersom NUBEQA forskrives, skal pasienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom behandles for disse tilstandene i henhold til fastsatte retningslinjer.

## Samtidig bruk av andre legemidler

Bruk av sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer ved behandling med darolutamid kan redusere plasmakonsentrasjonen av darolutamid og anbefales ikke, med mindre det ikke finnes andre behandlingsalternativer. Bruk av et annet legemiddel med mindre potensial for induksjon av CYP3A4 eller P-gp, skal vurderes ved samtidig administrering (se pkt. 4.5).

Pasienter skal overvåkes med hensyn til bivirkninger av BCRP-, OATP1B1- og OATP1B3-substrater, fordi samtidig administrering av darolutamid kan øke plasmakonsentrasjonen av disse substratene. Samtidig administrering av rosuvastatin bør unngås, med mindre det ikke finnes andre behandlingsalternativer (se pkt. 4.5).

## Androgen deprivasjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet

Hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse i anamnesen og hos pasienter som samtidig bruker legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal lege vurdere nytte-/risikoforholdet, inkludert potensialet for Torsade de pointes, før oppstart med NUBEQA.

## Informasjon om hjelpestoffer

NUBEQA inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekt av andre legemidler på darolutamid

#### *CYP3A4- og P-gp-induktorer*

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

Bruk av sterke og moderate CYP3A4-induktorer og P-gp-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, johannesurt, fenytoin og rifampicin) under behandling med darolutamid anbefales ikke, med mindre det ikke finnes andre behandlingsalternativer. Bruk av et annet legemiddel uten eller med et svakt potensial for induksjon av CYP3A4- eller P-gp, bør vurderes ved samtidig administrering. Gjentatt administrering av rifampicin (600 mg), en sterk CYP3A4- og en P-gp-induktor, med en enkeltdose darolutamid (600 mg) sammen med mat, resulterte i en reduksjon på 72 % i gjennomsnittlig eksponering ( $AUC_{0-72}$ ) og en 52 % reduksjon i  $C_{max}$  for darolutamid.

#### *CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hemmere*

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

Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner forventes ved administrering av CYP3A4-, P-gp- eller BCRP-hemmere. Darolutamid kan gis samtidig med CYP3A4-, P-gp- eller BCRP-hemmere. Samtidig administrering av darolutamid og en kombinert P-gp- og sterk CYP3A4-hemmer øker eksponeringen for darolutamid og kan øke risikoen for bivirkninger av darolutamid. Det anbefales å overvåke pasienter hyppigere med hensyn på bivirkninger av darolutamid, samt justere dosen av darolutamid etter behov.

Administrering av itraconazol (200 mg to ganger daglig på dag 1 og én gang daglig de påfølgende 7 dagene), en sterk CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hemmer, med en enkeltdose darolutamid (600 mg på

dag 5 sammen med mat) resulterte i en 1,7 ganger økning i gjennomsnittlig eksponering ( $AUC_{0-72}$ ) og en 1,4 ganger økning i  $C_{max}$  for darolutamid.

#### *UGT1A9-hemmere*

Darolutamid er et substrat for UGT1A9.

Det er ikke forventet noen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner ved administrering av UGT1A9-hemmere.

Darolutamid kan gis samtidig med UGT1A9-hemmere.

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viser at samtidig administrering av UGT1A9-hemmere og darolutamid ga en 1,2 ganger økning i eksponering ( $AUC_{0-72}$ ) for darolutamid.

#### Effekten av darolutamid på andre legemidler

##### *BCRP-, OATP1B1- og OATP1B3-substrater*

Darolutamid er en hemmer av brystkreftresistent protein (BCRP) og organiske aniontransporterende polypeptider (OATP) 1B1 og 1B3.

Samtidig administrering av rosuvastatin bør unngås, med mindre det ikke finnes andre behandlingsalternativer. Bruk av et annet legemiddel med mindre potensial for hemming av BCRP, OATP1B1 og OATP1B3, bør vurderes ved samtidig administrering.

Administrering av darolutamid (600 mg to ganger daglig i 5 dager) før samtidig administrering av en enkeltdose rosuvastatin (5 mg) sammen med mat, resulterte i en 5 ganger økning i gjennomsnittlig eksponering (AUC) og  $C_{max}$  for rosuvastatin.

Samtidig administrering av darolutamid og andre BCRP-substrater bør unngås hvis dette er mulig.

Samtidig administrering av darolutamid kan øke plasmakonsentrasjonene av andre BCRP-, OATP1B1- og OATP1B3-substrater (f.eks. metotreksat, sulfasalazin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin). Det anbefales derfor å overvåke pasienter med hensyn på bivirkninger av BCRP-, OATP1B1- og OATP1B3-substrater. I tillegg skal anbefalinger/retningslinjer i produktinformasjonen for disse substratene følges ved samtidig administrering av darolutamid.

##### *P-gp-substrater*

Det forventes ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner ved administrering av P-gp-substrater.

Darolutamid kan gis samtidig med P-gp-substrater (f.eks. digoksin, verapamil eller nifedipin).

Samtidig administrering av darolutamid sammen med det sensitive P-gp-substratet dabigatraneteksilat avdekket ikke noen økning i eksponering (AUC og  $C_{max}$ ) for dabigatran.

##### *CYP3A4-substrater*

Darolutamid er en svak induktor av CYP3A4.

Det forventes ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner ved administrering av CYP-substrater.

Darolutamid kan gis samtidig med CYP-substrater (f.eks. warfarin, L-tyroksin, omeprazol).

Administrering av darolutamid (600 mg to ganger daglig i 9 dager) før samtidig administrering av en enkeltdose av det sensitive CYP3A4-substratet midazolam (1 mg) sammen med mat, reduserte gjennomsnittlig eksponering (AUC) og  $C_{max}$  for midazolam med henholdsvis 29 % og 32 %.

Darolutamid hemmet ikke metabolismen av valgte CYP-substrater *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner.

##### *Legemidler som forlenger QT-intervallet*

Da androgen deprivasjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet, bør samtidig bruk av legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet, eller legemidler som kan inducere Torsade de pointes, overveies nøye. Dette gjelder legemidler som antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin og antipsykotika (f.eks. haloperidol).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Dette legemidlet er ikke indisert til bruk hos kvinner i fertil alder. Det skal ikke brukes av kvinner som er eller kan være gravide, eller som ammer (se pkt. 4.1 og 4.3).

### Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Det er ikke kjent om darolutamid eller dets metabolitter finnes i sæd. Hvis pasienten er seksuelt aktiv med en kvinne i fertil alder, skal en sikker prevensjonsmetode (feilrate på <1 % per år) brukes under behandling og i 1 uke etter at behandlingen med NUBEQA er avsluttet, for å forhindre graviditet.

### Graviditet

Ut fra virkningsmekanismen kan darolutamid gi fosterskader. Det har ikke blitt utført noen pre-kliniske studier av reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Det er ikke kjent om darolutamid eller dets metabolitter finnes i sæd. Hvis pasienten er seksuelt aktiv med en gravid kvinne, skal kondom brukes under behandling og i 1 uke etter at behandlingen med NUBEQA er avsluttet. Eksponering av fosteret for en androgen reseptorhemmer som overføres via sæd til den gravide kvinnen, må unngås da dette kan påvirke utviklingen til fosteret.

### Amming

Det er ukjent om darolutamid eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er ikke utført dyrestudier som undersøker utskillelse av darolutamid eller dets metabolitter i morsmelk (se pkt. 5.3). En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes.

### Fertilitet

Det finnes ingen data fra mennesker vedrørende effekten av darolutamid på fertilitet. Data fra dyrestudier viser at NUBEQA kan svekke fertiliteten til menn i reproduktiv alder (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

NUBEQA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den hyppigst observerte bivirkningen er fatigue/astenitilstander (15,8 %).

### Bivirkningstabell

Bivirkningene som er observert er oppført i tabell 1 nedenfor. De er klassifisert i henhold til organklasser systemet.

Bivirkningene er gruppert i henhold til frekvens. Frekvensgruppene er definert på følgende måte: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjente (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

I hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1: Bivirkninger i ARAMIS-studien**

Organklassesytem (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige
Hjertesykdommer		Iskemisk hjertesykdom <sup>b</sup> Hjertesvikt <sup>c</sup>
Hud- og underhudssykdommer		Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Smerter i ekstremitet Smerter i muskler og skjelett Frakturer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue/astenitilstander <sup>a</sup>	
Undersøkelser <sup>d</sup>	Redusert antall nøytrofile Økt bilirubin Økt ASAT	

<sup>a</sup> Inkluderer fatigue og asteni, letargi og malaise.

<sup>b</sup> Inkluderer koronar arteriosklerose, koronar arteriesykdom, koronarokklusjon, koronarstenose, akutt koronarsyndrom, akutt hjerteinfarkt, angina pectoris, ustabil angina, hjerteinfarkt, hjerteiskemi.

<sup>c</sup> Inkluderer hjertesvikt, akutt hjertesvikt, kronisk hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiogent sjokk.

<sup>d</sup> CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 4.03.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Fatigue*

Fatigue/astenitilstander ble rapportert hos 15,8 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid, og hos 11,4 % av pasienter som fikk placebo. Bivirkninger av grad 3, som maksimal grad, ble rapportert hos 0,6 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 1,1 % av pasienter som fikk placebo. Fatigue (ikke inkludert asteni, letargi eller malaise) forekom hos de fleste pasientene (12,1 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og 8,7 % av pasienter som fikk placebo).

### *Frakturer*

Frakturer forekom hos 4,2 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 3,6 % av pasienter som fikk placebo.

### *Iskemisk hjertesykdom og hjertesvikt*

Iskemisk hjertesykdom forekom hos 3,2 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 2,5 % av pasienter som fikk placebo. Bivirkninger av grad 5 forekom hos 0,3 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og 0,2 % av pasienter som fikk placebo. Hjertesvikt forekom hos 1,9 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 0,9 % av pasienter som fikk placebo.

### *Redusert antall nøytrofile*

Redusert nøytrofiltall ble rapportert som avvik i laboratorieverdier hos 19,6 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 9,4 % av pasienter som fikk placebo. Median tid til nadir var 256 dager. Avvikene i laboratorieverdier var hovedsakelig av alvorlighetsgrad 1 eller 2. Redusert nøytrofiltall av grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 3,5 % og 0,5 % av pasientene. Darolutamid ble kun seponert permanent hos én pasient som følge av nøytropeni. Nøytropeni var enten forbigående eller reversibel (88 % av pasienter) og ble ikke forbundet med noen klinisk relevante tegn eller symptomer.

### *Økt bilirubin*

Økt bilirubin ble rapportert som avvik i laboratorieverdier hos 16,4 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 6,9 % av pasienter som fikk placebo. Avvikene var hovedsakelig av alvorlighetsgrad 1 eller 2, var ikke forbundet med noen klinisk relevante tegn eller symptomer og var reversible etter seponering. Økt bilirubin av grad 3 ble rapportert hos 0,1 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 0 % av pasienter som fikk placebo. I darolutamidarmen var gjennomsnittlig tid til første økning i bilirubin 153 dager og gjennomsnittlig varighet av den første hendelsen 182 dager. Behandling med darolutamid ble ikke seponert hos pasienter som følge av økt bilirubin.

### *Økt ASAT*

Økt ASAT ble rapportert som avvik i laboratorieverdier hos 22,5 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 13,6 % av pasienter som fikk placebo. Avvikene var hovedsakelig av alvorlighetsgrad 1 eller 2, var ikke forbundet med noen klinisk relevante tegn eller symptomer og var reversible etter seponering. Økt ASAT av grad 3 ble rapportert hos 0,5 % av pasienter som ble behandlet med darolutamid og hos 0,2 % av pasienter som fikk placebo. I darolutamidarmen var gjennomsnittlig tid til første økning i ASAT 258 dager og gjennomsnittlig varighet av den første hendelsen 118 dager. Behandling med darolutamid ble ikke seponert hos pasienter som følge av økt ASAT.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Den høyeste dosen darolutamid som er undersøkt klinisk, var 900 mg to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1800 mg. Ingen dosebegrensende toksisitet ble observert med denne dosen.

Tatt i betraktning mettbart absorpsjon (se pkt. 5.2) og manglende holdepunkter for akutt toksisitet, forventes det ikke toksisitet ved inntak av en høyere dose enn anbefalt.

Ved inntak av en høyere dose enn anbefalt, kan behandling med darolutamid fortsettes med neste dose som planlagt.

Det finnes ikke noe antidot for darolutamid, og symptomer på overdosering er ikke fastslått.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, antiandrogener; ATC-kode: L02B B06

### Virkningsmekanisme

Darolutamid er en androgenreseptorhemmer med en fleksibel pyrazolstruktur substituert med polar gruppe som binder seg direkte til det androgenreseptorligandbindende domenet med høy affinitet. Darolutamid hemmer kompetitivt androgenbinding, androgenreseptor-nukleær translokasjon og androgenreseptor-mediert transkripsjon. En av hovedmetabolittene, keto-darolutamid, viste lignende aktivitet som darolutamid *in vitro*. Darolutamidbehandling reduserer tumorcelleproliferasjon i prostata, noe som fører til potent antitumoraktivitet.



## Farmakodynamiske effekter

Ingen forlengelse av det gjennomsnittlige QTcF-intervallet (dvs. større enn 10 ms) ble observert etter oral administrering av 600 mg darolutamid to ganger daglig sammenlignet med placebo.

## Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av darolutamid ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenter fase III-studie (ARAMIS) hos pasienter med ikke-metastatisk (vurdert via konvensjonell CT-avbildning, skjelettskanning, MR) kastrasjonsresistent prostatakreft med en doblingstid av prostataspesifikt antigen (PSADT) på  $\leq 10$  måneder.

Pasienter ble inkludert i studien hvis de hadde 3 økende nivåer av prostataspesifikt antigen (PSA) etter nadir målt med minst 1 ukes mellomrom under androgen deprivasjonsbehandling, PSA på  $\geq 2$  ng/ml ved screening og kastrasjonsnivå av serumtestosteron på  $< 1,7$  nmol/liter.

Pasienter med krampeanfallet i anamnesen fikk lov til å bli med i studien. Det ble inkludert 12 pasienter med krampeanfallet i anamnesen (0,21 %) i darolutamidarmen.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon eller som nylig (i de siste 6 månedene) hadde hatt slag, hjerteinfarkt, alvorlig/ustabil angina pectoris, koronar/perifer bypasskirurgi, kongestiv hjertesvikt klasse III eller IV (New York Heart Association (NYHA)), ble ekskludert fra studien.

Pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med androgenreseptorhemmere, for eksempel enzalutamid, apalutamid og darolutamid, eller CYP17-enzymhemmere, for eksempel abirateronacetat, samt pasienter som fikk systemiske kortikosteroider i doser høyere enn det som tilsvarer 10 mg prednison/dag de siste 28 dager før randomisering, ble ekskludert fra studien.

Totalt 1509 pasienter ble randomisert 2:1 til å motta enten 600 mg darolutamid oralt to ganger daglig (n=955) eller tilsvarende placebo (n=554).

Alle pasienter fikk en gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-analog samtidig eller hadde fått utført en bilateral orkiektomi. Pasienter med lymfeknuter i bekkenet med  $< 2$  cm i kortakse under aortabifurkaturen, fikk lov til å bli med i studien. Fravær eller tilstedeværelse av metastaser ble vurdert ved en uavhengig, sentral røntgengjennomgang. Det var 89 pasienter inkludert i disse analysene som retrospektivt fikk påvist metastaser ved baseline. Randomisering ble stratifisert ved PSADT ( $\leq 6$  måneder eller  $> 6$  måneder) og bruk av osteoklastmålrettet behandling ved studieinkludering (ja eller nei).

Følgende pasientdemografi og sykdomskarakteristikk var balansert mellom behandlingsarmene.

Median alder var 74 år (område: 48–95), og 9 % av pasientene var 85 år eller eldre. Fordeling på ulike etnisitet var 79 % kaukasiske, 13 % asiatiske og 3 % mørkhudede av afrikansk opprinnelse. De fleste pasientene hadde en Gleason-skår på 7 eller høyere ved tidspunkt for diagnostisering (73 %). Median PSADT var 4,5 måneder. Ni prosent (9 %) av pasientene hadde tidligere fått utført orkiektomi, 25 % av pasientene hadde tidligere fått utført prostatektomi og 50 % av pasientene hadde fått strålebehandling minst én gang tidligere. Syttiseks prosent (76 %) av pasientene hadde mottatt mer enn én tidligere antihormonbehandling. Pasientene hadde en ECOG PS-skår (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) på 0 (69 %) eller 1 (31 %) ved studieinkludering.

Behandling med darolutamid fortsatte inntil det ble funnet radiografisk sykdomsprogresjon vurdert ved konvensjonell avbildning (CT, skjelettskanning, MR) med blindet sentral vurdering, uakseptabel toksisitet eller seponering.

Det primære effektendepunktet var metastasefri overlevelse (MFS). Sekundære endepunkter var total overlevelse (OS), tid til smerteprogresjon, tid til oppstart av første cytotoksiske kjemoterapi for prostatakreft og tid til første symptomatiske skjelettrelaterte hendelse (definert som forekomst av noe av det følgende: ekstern strålebehandling for å lindre skjelettsymptomer, ny symptomatisk, patologisk beinfraktur, ryggmargskompressjon eller tumorrelatert ortopedisk kirurgisk intervensjon).

Behandling med darolutamid resulterte i en forbedring i MFS sammenlignet med placebo (se tabell 2 og figur 1).

MFS-resultatene var samsvarende på tvers av pasientundergruppene uavhengig av PSADT, tidligere bruk av legemidler rettet mot skjelett og lokoregional sykdom. I tillegg var

MFS-resultatene samsvarende for ytterligere undergrupper: PSA ved baseline, Gleason-skår ved diagnostisering, alder, geografisk område, ECOG PS ved baseline, etnisitet og antall tidligere hormonbehandlinger.

Behandling med darolutamid resulterte også i en positiv trend i total overlevelse (median overlevelse ble ikke nådd i noen av armene på tidspunktet for den foreløpige OS-analysen) og en forsinkelse i tiden til smerteprogresjon sammenlignet med placebo (se tabell 2 og figur 2). Tid til oppstart av første cytotoksiske kjemoterapi og tid til første symptomatiske skjeletthendelse var ikke klart på tidspunktet for primære analyser (se tabell 2).

**Tabell 2: Effektrresultater fra ARAMIS-studien**

Effektparameter	Antall hendelser (%)		Median (95 % KI)		Hasardratio <sup>a</sup> (95 % konfidensintervall (KI)) p-verdi (tosidig)
	Darolutamid (n=955)	Placebo (n=554)	Darolutamid (n=955)	Placebo (n=554)	
Metastasefri overlevelse	221 (23,1 %)	216 (39,0 %)	40,4 måneder (34,3, NR)	18,4 måneder (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) <0,000001
Total overlevelse	78 (8,2 %)	58 (10,5 %)	NR (44,5, NR)	NR (NR, NR)	0,706 (0,501; 0,994) 0,045210 <sup>b</sup>
Tid til smerteprogresjon <sup>c</sup>	251 (26,3 %)	178 (32,1 %)	40,3 måneder (33,2; 41,2)	25,4 måneder (19,1; 29,6)	0,647 (0,533; 0,785) 0,000008 <sup>b</sup>
Tid til oppstart av første cytotoksiske kjemoterapi	73 (7,6 %)	79 (14,3 %)	NR (NR, NR)	38,2 måneder (35,6; 41,9)	0,433 (0,314; 0,595) <0,000001 <sup>b</sup>
Tid til første symptomatiske skjeletthendelse	16 (1,7 %)	18 (3,2 %)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,428 (0,218; 0,842) 0,011262 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hasardratio <1 er i favør av darolutamid

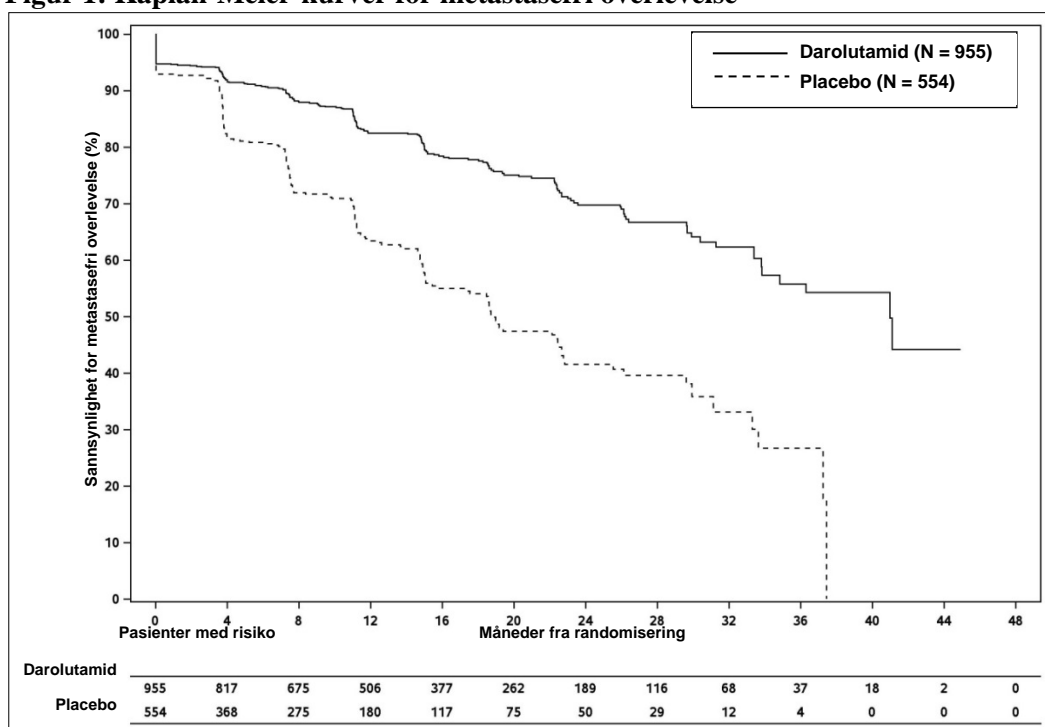
<sup>b</sup> p-verdi for total overlevelse nådde ikke den forhåndsdefinerte terskelen for statistisk signifikans på tidspunktet for den foreløpige analysen av total overlevelse. Det ble derfor (i henhold til hierarkisk metodologi) ikke utført en formell testing av signifikans for de tre gjenværende sekundære endepunktene.

<sup>c</sup> Pasientrapportert utfall evaluert ved hjelp av spørreskjemaet «Brief Pain Inventory-Short Form»

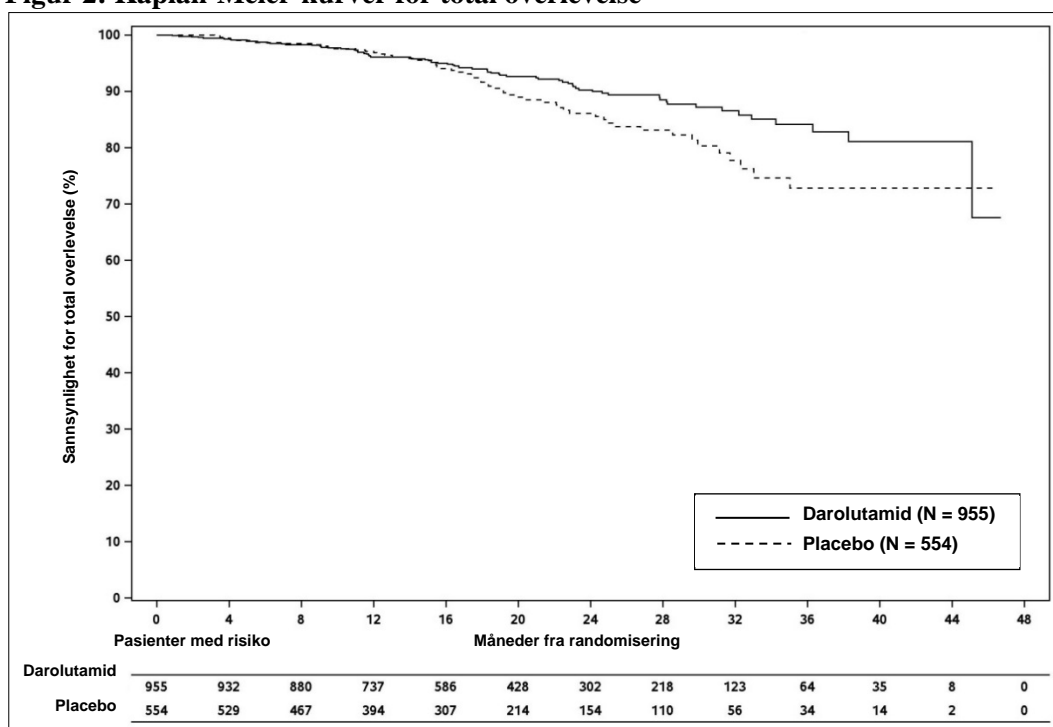
NR: Not reached (ikke oppnådd).

Behandling med darolutamid resulterte også i en lengre progresjonsfri overlevelse (PFS, median 36,8 vs. 14,8 måneder, HR=0,380, nominell p<0,000001) og tid til PSA-progresjon (median 33,2 vs. 7,3 måneder, HR=0,130, nominell p<0,000001). Det ble observert samsvarende effekt på tvers av alle målinger av overlevelse (MFS, OS og PFS).

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for metastasefri overlevelse**



**Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse**



For pasienter som fikk darolutamid i ARAMIS-studien ble det vist en signifikant høyere bekreftet PSA-responstrate (definert som  $\geq 50$  % reduksjon fra baseline) sammenlignet med pasienter som fikk placebo, 83,6 % vs. 7,6 % (forskjell = 76 %,  $p < 0,000001$ ).

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med darolutamid i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved maligne neoplasmer i prostata (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Generell introduksjon

Darolutamid består av to diastereomere ((*S,R*)-darolutamid og (*S,S*)-darolutamid) som interkonverteres via den sirkulerende hovedmetabolitten keto-darolutamid. *In vitro* viser alle tre substanser lignende farmakologisk aktivitet. Darolutamid er lite oppløselig i vandige løsningsmidler over et stort pH-område og er generelt mer oppløselig i organiske løsningsmidler.

### Absorpsjon

Etter oral administrering av 600 mg (2 tabletter à 300 mg) nås maksimale plasmakonsentrasjoner av darolutamid på 4,79 mg/liter (variasjonskoeffisient: 30,9 %) vanligvis ca. 4 timer etter administrering. Forholdet mellom de to diastereomerene, (*S,R*)-darolutamid og (*S,S*)-darolutamid, endret seg fra et 1:1-forhold i tablettene til en ratio på ca. 1:9 i plasma basert på AUC<sub>0-12</sub>-data ved steady-state. Etter oral administrering sammen med mat ble steady-state oppnådd etter 2–5 dager med gjentatt dosering to ganger daglig.

Den absolutte biotilgjengeligheten sammenlignet med en intravenøs injeksjon er ca. 30 % etter oral administrering av en NUBEQA-tablett som inneholder 300 mg darolutamid ved fastende betingelser. Biotilgjengeligheten til darolutamid økte 2,0 til 2,5 ganger ved administrering sammen med mat. En tilsvarende økning i eksponering ble observert for hovedmetabolitten keto-darolutamid.

### Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for darolutamid etter intravenøs administrering er 119 liter, noe som indikerer at darolutamid i stor grad distribueres i hele kroppen, til både intracellulære og ekstracellulære rom.

Darolutamid er moderat (92 %) bundet til humane plasmaproteiner uten noen forskjell mellom de to diastereomerene. Hovedmetabolitten til darolutamid, keto-darolutamid, er i høy grad (99,8 %) bundet til plasmaproteiner.

Det har ikke blitt klinisk undersøkt om darolutamid krysser blod-hjernebarrieren. Hjernens eksponering for darolutamid målt som AUC<sub>0-24</sub> er imidlertid svært lav med 4,5 % av plasmaeksposeringen etter en enkeltdose hos rotter og 1,9–3,9 % etter gjentatt dosering hos mus. Dette indikerer at darolutamid krysser den intakte blod-hjerne-barrieren hos rotter og mus i liten grad og det er lite sannsynlig at darolutamid krysser den intakte blod-hjerne-barrieren hos mennesker i klinisk relevant omfang.

### Biotransformasjon

Diastereomerene (*S,R*)-darolutamid og (*S,S*)-darolutamid interkonverteres via metabolitten keto-darolutamid med en preferanse for (*S,S*)-darolutamid.

Etter oral administrering av en enkeltdose på 300 mg <sup>14</sup>C-darolutamid gitt som en mikstur, er keto-darolutamid den eneste hovedmetabolitten med ca. 2 ganger høyere eksponering i plasma sammenlignet med darolutamid. Darolutamid og keto-darolutamid utgjorde til sammen 87,4 % av <sup>14</sup>C-radioaktiviteten i plasma, noe som indikerer at alle andre metabolitter er av mindre betydning. Darolutamid metaboliseres primært ved oksidativ metabolisme mediert hovedsakelig av CYP3A4, samt av direkte glukuronidering, helst mediert av UGT1A9 og UGT1A1. I tillegg var det hovedsakelig AKR1C-isoformer som viste seg å være involvert i katalyse av reduksjonen av keto-darolutamid til substansens diastereomere.

## Eliminasjon

Den effektive halveringstiden til darolutamid og keto-darolutamid i pasientenes plasma er ca. 20 timer. Av de to diastereomerene som utgjør darolutamid, har (*S,R*)-darolutamid en kortere effektiv halveringstid på 9 timer sammenlignet med (*S,S*)-darolutamid med en effektiv halveringstid på 22 timer. Clearance av darolutamid etter intravenøs administrering var 116 ml/min (CV: 39,7 %). Totalt 63,4 % av legemiddelrelatert materiale utskilles i urinen (ca. 7 % uendret), 32,4 % utskilles i feces. Over 95 % av dosen ble gjenfunnet innen 7 dager etter administrering.

## Linearitet/ikke-linearitet

I doseområdet 100 til 700 mg (etter enkeltdose og ved steady-state) øker eksponeringen for de to diastereomerene og for hovedmetabolitten keto-darolutamid lineært på en nesten doseavhengig måte. Basert på mettbare absorpsjon ble det ikke observert noen ytterligere økning i eksponering for darolutamid ved 900 mg to ganger daglig.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til darolutamid (65-95 år).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

I en klinisk farmakokinetisk studie var AUC og  $C_{max}$  for darolutamid 2,5 og 1,6 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) på 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sammenlignet med friske frivillige.

En populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerer en høyere eksponering (AUC) av darolutamid på 1,1, 1,3 og ca. 1,5 ganger hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15 -89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til darolutamid har ikke blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom som mottar dialyse (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Nedsatt leverfunksjon*

I en klinisk farmakokinetisk studie var  $C_{max}$  og AUC for darolutamid 1,5 og 1,9 ganger høyere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) sammenlignet med friske frivillige. Det finnes ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

### *Etniske forskjeller*

Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til darolutamid basert på etnisitet (kaukasiere, japanere, ikke-japanske asiater, mørkhudede av afrikansk opprinnelse eller afroamerikanere). En populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerte en 1,4 ganger økning i eksponering (AUC) hos japanske pasienter sammenlignet med pasienter fra alle andre regioner.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Systemisk toksisitet

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotter og hunder var hovedfunnene endringer i reproduksjonsorganene til hanner (reduisert organvekt med atrofi i prostata og bitestikler). Disse effektene oppsto ved systemiske eksponeringer i og under området for den forventede eksponeringen hos mennesker (basert på AUC-sammenligning). Andre endringer i reproduksjonsvev, omfattet minimal økning i vakuoliseringen i hypofysen, atrofi og sekretorisk reduksjon i sædvesikler og melkekjertler hos rotter, samt testikulær hypospermi, dilatasjon og degenerering av sædledere hos hunder. Endringer i reproduksjonsorganene til hanner i begge arter var i samsvar med den farmakologiske aktiviteten til darolutamid, og ble reversert eller opphørte delvis etter rekonvalesensperioder på 4 til 8 uker.

### Embryotoksisitet/teratogenitet

Det har ikke blitt utført studier av utviklingstoksisitet.

### Reproduksjonstoksisitet

Det har ikke blitt utført studier av reproduksjonstoksisitet. Basert på funn i toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotter og hunder er det sannsynlig at mannlig fertilitet blir redusert, noe som stemmer overens med den farmakologiske aktiviteten til darolutamid.

### Gentoksisitet og karsinogenitet

Darolutamid induserer ikke mutasjoner i mikrobiell mutagenitetstest (Ames test). Ved høye konsentrasjoner induiserte darolutamid strukturelle kromosomavvik *in vitro* i dyrkede humane lymfocytter. Det ble imidlertid ikke observert noen gentoksisitet *in vivo* i den kombinerte mikronukleustesten i beinmarg og Comet-analysen i lever og tolvfingertarm hos rotter ved eksponering over maksimal eksponering for mennesker. Det har ikke blitt utført langvarige dyrestudier for å evaluere det karsinogene potensialet til darolutamid.

### Sikkerhetsfarmakologi

Darolutamid viste en svak hemming av hERG-kaliumstrømmen og L-type-kalsiumkanalen *in vitro*. *In vivo* ble lengden av QT-intervallet noe redusert hos anesteserte hunder, men denne effekten ble ikke funnet hos bevisste hunder.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Tablettkjerne

Kalsiumhydrogenfosfat (E 341)  
Krysskarmellosenatrium  
Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat (E 470b)  
Povidon (E 1201)

#### Filmdrasjering

Hypromellose  
Laktosemonohydrat  
Makrogol (E 1521)  
Titandioksid (E 171)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakninger av PVC/aluminiumsfolie som inneholder 16 filmdrasjerte tabletter.  
Hver pakning inneholder 96 eller 112 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel, samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1432/001	112 filmdrasjerte tabletter
EU/1/20/1432/002	96 filmdrasjerte tabletter

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 27 mars 2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Orion Corporation, Orion Pharma  
24100 Salo  
Finland

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
  - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For å kunne undersøke effekt av darolutamid ytterligere hos voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn den endelige studierapporten, inkludert resultatene for total overlevelse fra studien ARAMIS 17712.	30 juni 2020

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

NUBEQA 300 mg filmdrasjerte tabletter  
darolutamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg darolutamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget før bruk.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

96 filmdrasjerte tabletter  
112 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1432/001 112 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/20/1432/002 96 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

NUBEQA 300 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

NUBEQA 300 mg tabletter  
darolutamid

**2. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer (logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### NUBEQA 300 mg filmdrasjerte tabletter darolutamid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

#### **Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva NUBEQA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker NUBEQA
3. Hvordan du bruker NUBEQA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer NUBEQA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva NUBEQA er og hva det brukes mot**

NUBEQA inneholder virkestoffet darolutamid. Det brukes til å behandle **voksne menn med prostatakreft** som ikke har spredt seg til andre deler av kroppen og ikke lenger har effekt av medisinsk eller kirurgisk behandling som senker testosteronnivået (også kalt kastrasjonsresistent prostatakreft).

#### **Hvordan NUBEQA virker**

NUBEQA blokkerer aktiviteten til mannlige kjønnshormoner som kalles androgener, for eksempel testosteron. Ved å blokkere disse hormonene, hindrer darolutamid at prostatakreftcellene vokser og deler seg.

#### **2. Hva du må vite før du bruker NUBEQA**

##### **Bruk ikke NUBEQA dersom**

- du er allergisk overfor darolutamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du er kvinne og er eller kan bli gravid.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker NUBEQA dersom

- du har problemer med nyrene
- du har problemer med leveren
- du har noen problemer med hjertet, inkludert hjerterytmeforstyrrelser, eller du bruker legemidler mot disse tilstandene
- du har blitt operert for å behandle sykdom i blodårene



### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år. Prostatakreft forekommer ikke i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og NUBEQA**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Følgende legemidler kan påvirke virkningen av NUBEQA, eller NUBEQA kan påvirke virkningen av disse legemidlene for behandling av:

- bakterieinfeksjoner, for eksempel **rifampicin**
- epilepsi, for eksempel **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin**
- symptomer på nedstemthet og mild angst: **johannesurt** (prikkperikum, et plantebasert legemiddel)
- høyt kolesterol, for eksempel **rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin**
- alvorlig leddbetennelse, alvorlige tilfeller av hudsykdommen psoriasis, og kreft: **metotreksat**
- betennelsestilstander i tarmen: **sulfasalazin**

Det kan derfor hende legen din vil endre dosen av legemidlene du tar.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

**NUBEQA er ikke til bruk hos kvinner.**

Dette legemidlet kan muligens ha en effekt på mannlig fertilitet.

Følg disse rådene under behandlingen og i 1 uke etter at du har avsluttet behandlingen:

- bruk sikker prevensjon for å hindre graviditet, dersom du har samleie med en kvinne som kan bli gravid.
- bruk kondom for å beskytte det ufødte barnet dersom du har samleie med en gravid kvinne.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er lite sannsynlig at dette legemidlet vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **NUBEQA inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker NUBEQA**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Den anbefalte dosen er**

2 tabletter 2 ganger daglig

Det kan hende legen vil redusere dosen til 1 tablett 2 ganger daglig hvis du har problemer med leveren eller nyrene.

### **Bruksmåte**

Svelg tablettene hele, ta dem sammen med mat og et glass vann.

Det kan også hende at legen også vil forskrive andre legemidler mens du tar NUBEQA.

### **Dersom du tar for mye av NUBEQA**

Fortsett behandlingen og ta neste dose som planlagt.

### **Dersom du har glemt å ta NUBEQA**

Ta dosen du har glemt så snart du husker det, før neste planlagte dose. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for én eller flere tabletter du har glemt.

### **Dersom du avbryter behandling med NUBEQA**

Du skal ikke slutte å ta dette legemidlet uten at legen har gitt beskjed om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger av NUBEQA forekommer med følgende hyppighet:

**Svært vanlige bivirkninger** (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):

- tretthet (fatigue)

**Vanlige bivirkninger** (forekommer hos inntil 1 av 10 personer):

- tilstopping av arteriene i hjertet
- hjertesvikt
- utslett
- smerter i armer og bein
- smerter i muskler og skjelett
- beinbrudd

**Svært vanlige bivirkninger som kan vises i blodprøver:**

- nedsatt antall av en viss type hvite blodceller som kalles nøytrofile
- økt mengde av stoffer i blodet som produseres i leveren: bilirubin, aspartat transaminase

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer NUBEQA**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hver blisterpakning etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetningen av NUBEQA**

Virkestoff er darolutamid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg darolutamid.

Andre innholdsstoffer er:

- kalsiumhydrogenfosfat (E 341)
- krysskarmellosenatrium
- hypromellose
- laktosemonohydrat
- makrogol (E 1521)
- magnesiumstearat (E 470b)
- povidon (E 1201)
- titandioksid (E 171)

Se «NUBEQA inneholder laktose» i avsnitt 2 for mer informasjon.

### **Hvordan NUBEQA ser ut og innholdet i pakningen**

De filmdrasjerte tablettene (tablettene) er hvite til off-white, ovale og med lengde 16 mm og bredde 8 mm, merket med «300» på den ene siden og «BAYER» på den andre siden.

Hver eske inneholder:

- 96 filmdrasjerte tabletter fordelt på 6 blisterpakninger eller
- 112 filmdrasjerte tabletter fordelt på 7 blisterpakninger

Hver blisterpakning inneholder 16 filmdrasjerte tabletter.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

### **Tilvirker**

Orion Corporation, Orion Pharma  
24100 Salo  
Finland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.