

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NUBEQA 300 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg darolutamidu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy NUBEQA jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC*) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

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

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

#### *Pominięta dawka*

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

### *Modyfikacja dawki*

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia  $\geq 3$ , lub niemożliwe do tolerowania działanie niepożądane (patrz punkt 4.8), należy przerwać stosowanie produktu lub zmniejszyć dawkę do 300 mg dwa razy na dobę do czasu ustąpienia objawów. Leczenie można następnie wznowić, stosując dawkę 600 mg dwa razy na dobę.

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), nie otrzymujących hemodializy, zalecana dawka początkowa to 300 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

Nie badano darolutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

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

#### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie darolutamidu we wskazaniu leczenia nmCRPC nie dotyczy dzieci i młodzieży.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy NUBEQA stosuje się doustnie.

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Zaburzenia czynności nerek

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

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

### Zaburzenia czynności wątroby

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

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

### Istniejące choroby układu krążenia

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

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

### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

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

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

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

### Deprywacja androgenowa może wydłużać odstęp QT

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

### Informacje dotyczące substancji pomocniczych

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ innych produktów leczniczych na darolutamid

#### *Induktory CYP3A4 i P-gp*

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

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

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

#### *Inhibitory CYP3A4, P-gp i BCRP*

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

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

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

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

#### *Inhibitory UGT1A9*

Darolutamid jest substratem UGT1A9.

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

Darolutamid można podawać jednocześnie z inhibitorami UGT1A9.

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

#### Wpływ darolutamidu na inne produkty lecznicze

##### *Substraty BCRP, OATP1B1 i OATP1B3*

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania rozuwastatyny, chyba że nie jest dostępne inne leczenie. Należy rozważyć wybór jednocześnie stosowanego innego produktu leczniczego o mniejszym działaniu hamującym BCRP, OATP1B1 i OATP1B3. Podawanie darolutamidu (600 mg dwa razy na dobę przez 5 dni) przed jednoczesnym podaniem pojedynczej dawki rozuwastatyny (5 mg) z jedzeniem prowadziło do około 5-krotnego zwiększenia średniej ekspozycji ( $AUC$ ) i  $C_{max}$  rozuwastatyny.

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

##### *Substraty P-gp*

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

### *Substraty CYP3A4*

Darolutamid jest łagodnym induktorem CYP3A4.

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

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

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

### *Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT*

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

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

### Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

### Ciąża

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

### Karmienie piersią

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

### Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu darolutamidu na płodność u ludzi.

W oparciu o badania na zwierzętach, NUBEQA może upośledzać płodność u mężczyzn o potencjale rozrodczym (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym jest zmęczenie / stany osłabienia (15,8%).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zaobserwowane działania niepożądane przedstawiono w poniższej Tabeli 1. Działania sklasyfikowano według klasyfikacji układów i narządów.

Działania niepożądane podzielono według częstości ich występowania. Grupy o określonej częstości występowania zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

**Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w badaniu ARAMIS**

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

<sup>a</sup> Obejmuje zmęczenie oraz astenię, ospałość i złe samopoczucie.

<sup>b</sup> Obejmuje stwardnienie tętnic wieńcowych, chorobę naczyń wieńcowych serca, zamknięcie tętnicy wieńcowej, zwężenie tętnicy wieńcowej, ostry zespół wieńcowy, ostry zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, niestabilną dławicę piersiową, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego.

<sup>c</sup> Obejmuje niewydolność serca, ostrą niewydolność serca, przewlekłą niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.

<sup>d</sup> Powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) wersja 4.03.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zmęczenie*

Występowanie zmęczenia / stanów osłabienia zgłaszano u 15,8% pacjentów leczonych darolutamidem i u 11,4% pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia o najwyższym stopniu ciężkości w tym zakresie czyli 3 zgłaszano u 0,6% pacjentów leczonych darolutamidem i u 1,1% pacjentów otrzymujących placebo. Zmęczenie (nieobejmujące astenii, ospałości lub złego samopoczucia) wystąpiło u większości pacjentów (12,1% pacjentów leczonych darolutamidem i 8,7% pacjentów otrzymujących placebo).

### *Złamania*

Złamania wystąpiły u 4,2% pacjentów leczonych darolutamidem i u 3,6% pacjentów otrzymujących placebo.

### *Choroba niedokrwienna serca i niewydolność serca*

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

### *Zmniejszenie liczby neutrofilii*

Występowanie zmniejszenia liczby neutrofilii zgłaszano jako nieprawidłowe wyniki laboratoryjne u 19,6% pacjentów leczonych darolutamidem i u 9,4% pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu do osiągnięcia najniższego poziomu neutrofilii (nadiru) wynosiła 256 dni. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych objawiały się głównie w stopniu ciężkości 1 lub 2. Zmniejszenie liczby neutrofilii stopnia 3 i 4 zgłoszono odpowiednio u 3,5% i 0,5% pacjentów. Tylko jeden pacjent na stałe przerwał stosowanie darolutamidu z powodu neutropenii. Neutropenia miała charakter przejściowy lub odwracalny (88% pacjentów) i nie była powiązana z żadnymi klinicznie istotnymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi.

### *Zwiększenie stężenia bilirubiny*

Występowanie zwiększenia stężenia bilirubiny zgłaszano jako nieprawidłowe wyniki laboratoryjne u 16,4% pacjentów leczonych darolutamidem i u 6,9% pacjentów otrzymujących placebo. Epizody miały głównie stopień ciężkości 1 lub 2, nie były powiązane z żadnymi istotnymi klinicznie objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi oraz miały charakter odwracalny po przerwaniu stosowania darolutamidu. Występowanie zwiększenia stężenia bilirubiny stopnia 3 zgłaszano u 0,1% pacjentów leczonych darolutamidem i u 0% pacjentów otrzymujących placebo. W ramieniu z darolutamidem średni czas do pierwszego wystąpienia podwyższonego stężenia bilirubiny wynosił 153 dni, a średni czas trwania pierwszego epizodu - 182 dni. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zwiększenia stężenia bilirubiny.

### *Zwiększenie aktywności AspAT*

Występowanie zwiększenia aktywności AspAT zgłaszano jako nieprawidłowe wyniki laboratoryjne u 22,5% pacjentów leczonych darolutamidem i u 13,6% pacjentów otrzymujących placebo. Epizody miały głównie stopień ciężkości 1 lub 2, nie były powiązane z żadnymi istotnymi klinicznie objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi oraz miały charakter odwracalny po przerwaniu stosowania darolutamidu. Występowanie zwiększenia aktywności AspAT stopnia 3 zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych darolutamidem i u 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. W ramieniu z darolutamidem średni czas do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności AspAT wynosił 258 dni, a średni czas trwania pierwszego epizodu - 118 dni. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zwiększenia aktywności AspAT.



## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

### **4.9 Przedawkowanie**

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

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

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania darolutamidu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu fazy III (ARAMIS) u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (według oceny za pomocą konwencjonalnego badania obrazowego TK, scyntygrafii kości, rezonansu magnetycznego RM) z czasem podwojenia stężenia antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (ang. *prostate-specific antigen doubling time, PSADT*) wynoszącym  $\leq 10$  miesięcy.

Pacjentów włączano do badania, jeśli stwierdzono u nich 3 zwiększające się stężenia antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (PSA), po osiągnięciu najniższego poziomu, mierzone z co najmniej 1-tygodniowym odstępem w trakcie terapii antyandrogenowej, stężenie PSA  $\geq 2$  ng/ml podczas fazy przesiewowej i kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy  $< 1,7$  nmol/l.

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

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

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

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

Wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie analog hormonu uwalniającego gonadotropinę (ang. *gonadotropin-releasing hormone, GnRH*) lub zostali poddani obustronnej orchidektomii w przeszłości. W badaniu mogli wziąć udział pacjenci z węzłami chłonnymi miednicy <2 cm w osi krótkiej poniżej rozwidlenia aorty. Brak lub obecność przerzutów była oceniana na podstawie niezależnej centralnej oceny radiologicznej. W analizach uwzględniono 89 pacjentów, u których retrospektywnie stwierdzono przerzuty w punkcie początkowym udziału w badaniu. Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o PSADT ( $\leq 6$  miesięcy lub  $>6$  miesięcy) i stosowanie terapii ukierunkowanej na osteoklasty w momencie włączenia do badania (tak albo nie).

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

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

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

Leczenie darolutamidem prowadziło do poprawy MFS w porównaniu z placebo (patrz tabela 2 i rycina 1).

Wyniki dla MFS były spójne we wszystkich podgrupach pacjentów niezależnie od PSADT, uprzedniego stosowania produktów leczniczych działających na kości czy choroby lokoregionalnej. Dodatkowe podgrupy ze spójnymi wynikami dla MFS obejmowały PSA w punkcie początkowym, wynik w skali Gleasona w momencie diagnozy, wiek, region geograficzny, ECOG PS w punkcie początkowym, rasę i liczbę wcześniejszych terapii hormonalnych.

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

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

Leczenie darolutamidem również spowodowało istotne statystycznie opóźnienie czasu do progresji bólu, czasu do rozpoczęcia pierwszej chemioterapii cytotoksycznej i czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego w porównaniu z placebo (patrz tabela 2).

Wszystkie analizy przeprowadzono w pełnym zestawie analiz.

**Tabela 2: Wyniki dotyczące skuteczności z badania ARAMIS**

Parametr skuteczności	Liczba zdarzeń (%)		Mediana (95% CI)		Współczynnik ryzyka <sup>b</sup> (95% Przedział ufności [CI]) Wartość p (dwustronna)
	Darolutamid (n=955)	Placebo <sup>a</sup> (n=554)	Darolutamid (n=955)	Placebo <sup>a</sup> (n=554)	
Czas przeżycia bez przerzutów <sup>c</sup>	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 miesiąca (34,3; NR)	18,4 miesiąca (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) <0,000001
Całkowity czas przeżycia	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NR (56,1; NR)	NR (46,9, NR)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Czas do progresji bólu <sup>c, d</sup>	251 (26,3%)	178 (32,1%)	40,3 miesiąca (33,2; 41,2)	25,4 miesiąca (19,1; 29,6)	0,647 (0,533; 0,785) 0,000008
Czas do rozpoczęcia pierwszej chemioterapii cytotoksycznej	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,579 (0,444; 0,755) 0,000044
Czas do pierwszego objawowego zdarzenia kostnego	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

<sup>a</sup> W tym 170 pacjentów, którzy przeszli do grupy leczonej darolutamidem w badaniu otwartym

<sup>b</sup> Współczynnik ryzyka <1 na korzyść darolutamidu

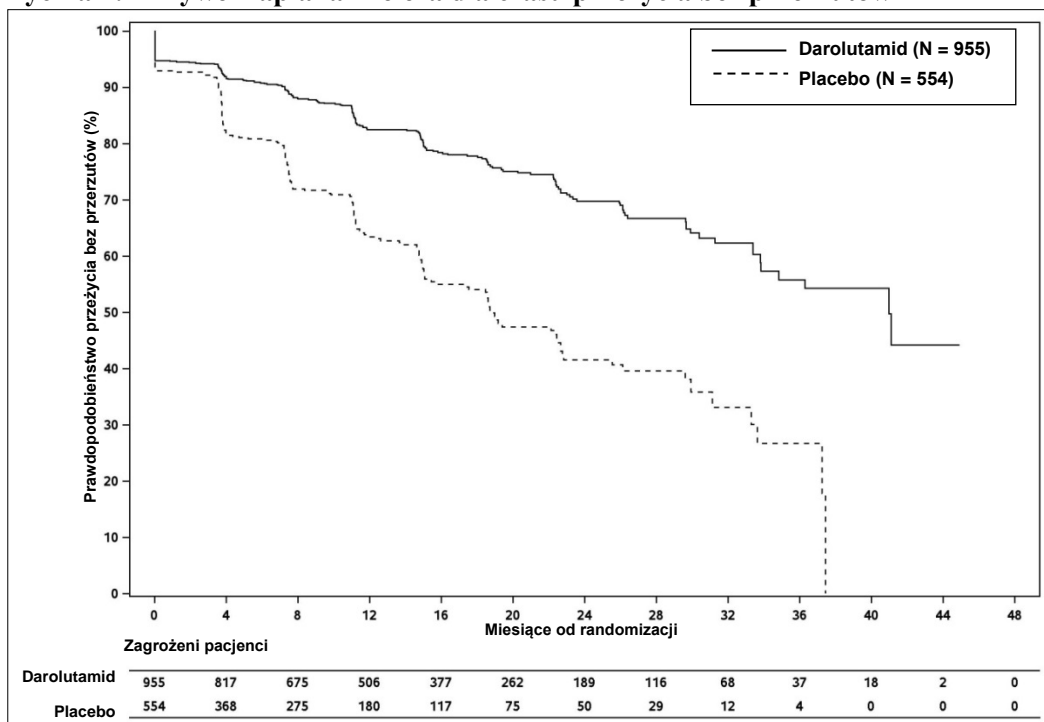
<sup>c</sup> W przypadku MFS i czasu do progresji bólu analiza pierwotna jest uznawana za analizę końcową

<sup>d</sup> Wynik zgłaszany przez pacjenta w oparciu o ocenę z użyciem skróconego formularza pomiaru bólu (ang. *Brief Pain Inventory-hort Form questionnaire*)

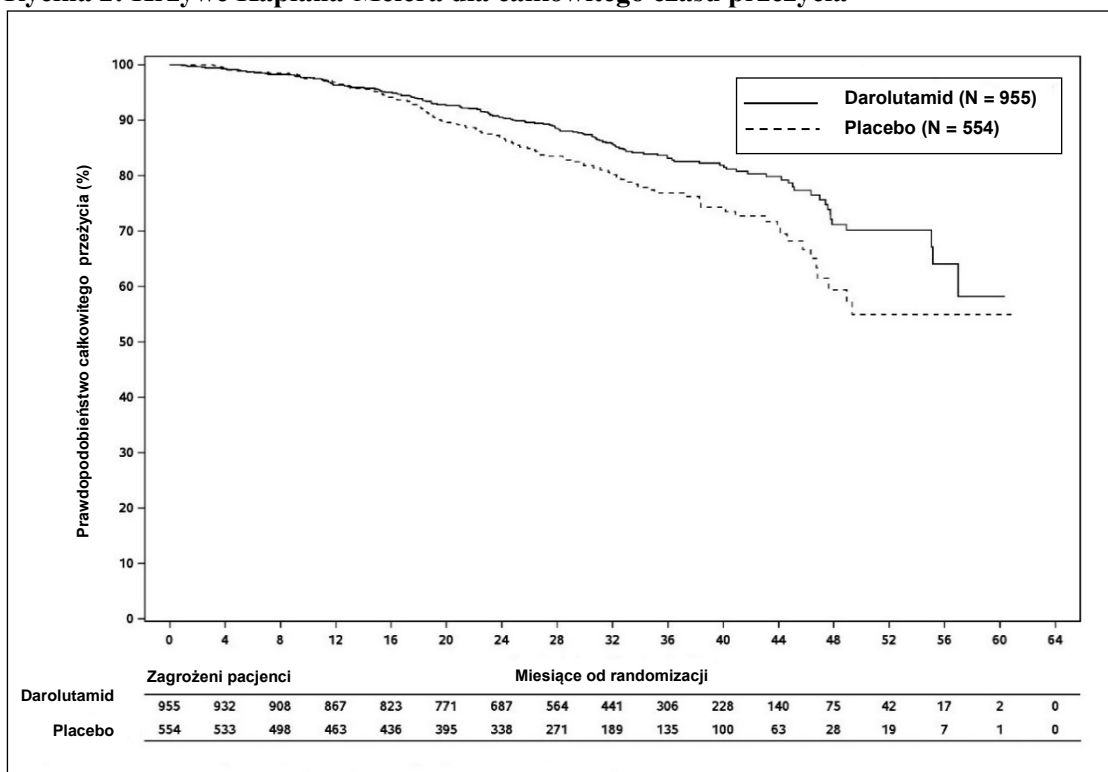
NR: Nieosiągnięte.

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

**Rycina 1: Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez przerzutów**



**Rycina 2: Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia**



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

## Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wprowadzenie ogólne

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

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym 600 mg (2 tabletki po 300 mg), maksymalne stężenie w osoczu darolutamidu wynoszące 4,79 mg/l (współczynnik zmienności: 30,9%) zwykle obserwuje się około 4 godziny po podaniu. W oparciu o dane dotyczące AUC<sub>0-12</sub> w stanie stacjonarnym, stosunek dwóch diastereoizomerów, (*S,R*)-darolutamidu do (*S,S*)-darolutamidu, zmienia się z 1:1 w tabletkce do około 1:9 w osoczu. Po podaniu doustnym z jedzeniem, stan stacjonarny jest osiągnięty po 2-5 dniach wielokrotnego dawkowania dwa razy na dobę.

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

### Dystrybucja

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

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

Nie badano przenikania darolutamidu przez barierę krew-mózg w warunkach klinicznych. Ekspozycja mózgu na darolutamid w oparciu o AUC<sub>0-24</sub> jest jednak bardzo mała i wynosi 4,5% ekspozycji osoczowej po podaniu pojedynczej dawki szczurom i 1,9-3,9% po podaniu dawek wielokrotnych myszom. Wskazuje to na niewielkie przenikanie darolutamidu przez nienaruszoną barierę krew-mózg u szczurów i myszy oraz niewielkie prawdopodobieństwo, że darolutamid przenika przez nienaruszoną barierę krew-mózg u ludzi w klinicznie istotnym stopniu.

### Metabolizm

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

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

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

## Eliminacja

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

## Liniowość lub nieliniowość

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

## Szczególne grupy pacjentów

### *Osoby w podeszłym wieku*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje na 1,1-, 1,3- i około 1,5-krotnie większą ekspozycję (AUC) na darolutamid u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie badano farmakokinetyki darolutamidu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### *Różnice etniczne*

Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce darolutamidu w zależności od pochodzenia etnicznego (rasa biała, Japończycy, Azjaci inni niż Japończycy, rasa czarna lub rasa afro-amerykańska). Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała 1,4-krotny wzrost ekspozycji (AUC) u pacjentów japońskich w porównaniu do pacjentów ze wszystkich innych regionów.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Toksyczność układowa

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

#### Embriotoksyczność / teratogenność

Nie przeprowadzano żadnych badań dotyczących toksyczności rozwojowej.

#### Toksyczny wpływ na rozród

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

#### Genotoksyczność i rakotwórczość

Darolutamid nie powodował mutacji w badaniu mutagenyzy bakteryjnej (Ames). Darolutamid w wysokich stężeniach powodował strukturalne aberracje chromosomowe w warunkach *in vitro* w hodowlach limfocytów ludzkich. Nie stwierdzono jednak żadnej genotoksyczności w połączonym badaniu mikrojądrowym szpiku kostnego oraz badaniu kometowym wątroby i dwunastnicy szczura w warunkach *in vivo* przy ekspozycji przekraczającej maksymalną ekspozycję u człowieka. Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach oceniających potencjał rakotwórczy darolutamidu.

#### Farmakologia bezpieczeństwa

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

Wapnia wodorofosforan (E 341)

Kroskarmeloza sodowa

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian (E 470b)

Powidon (E 1201)

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

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/aluminiowej zawierające 16 tabletek powlekanych.  
Każde opakowanie zawiera 96 lub 112 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1432/001	112 tabletek powlekanych
EU/1/20/1432/002	96 tabletek powlekanych

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27. Marzec 2020

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**



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

## **ANEKS II**

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

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Orion Corporation, Orion Pharma  
24100 Salo  
Finlandia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

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

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

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

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NUBEQA 300 mg tabletki powlekane  
darolutamid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg darolutamidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

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

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

96 tabletek powlekanych  
112 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1432/001 112 tabletek powlekanych  
EU/1/20/1432/002 96 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

NUBEQA 300 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NUBEQA 300 mg tabletki  
darolutamid

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer (logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### NUBEQA 300 mg tabletki powlekane darolutamid

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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

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

#### **Spis treści ulotki**

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

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

Lek NUBEQA zawiera substancję czynną darolutamid. Jest stosowany w leczeniu **dorosłych mężczyzn z rakiem prostaty**, który nie rozprzestrzenił się do innych części organizmu i nie reaguje na leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne zmniejszające stężenie testosteronu (określanego również jako rak prostaty oporny na kastrację).

#### **Jak działa lek NUBEQA**

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

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku NUBEQA**

##### **Kiedy nie przyjmować leku NUBEQA**

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

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

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

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

### **Dzieci i młodzież**

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

### **Lek NUBEQA a inne leki**

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

Poniższe leki mogą wpływać na działanie leku NUBEQA lub lek NUBEQA może wpływać na działanie tych leków. Są one stosowane w leczeniu:

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

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

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

**Lek NUBEQA nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.**

Lek może potencjalnie wpływać na płodność u mężczyzn.

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

- stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w celu zapobiegnięcia ciąży, jeśli pacjent ma stosunki płciowe z kobietą, która może zajść w ciążę.
- stosować prezerwatywę w celu ochrony nienarodzonego dziecka, jeśli pacjent ma stosunki płciowe z kobietą w ciąży.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

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

### **Lek NUBEQA zawiera laktozę**

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

## **3. Jak przyjmować lek NUBEQA**

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

### **Zalecana dawka to**

2 tabletki 2 razy na dobę

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

### **Sposób podawania**

Tabletki należy połykać w całości, przyjmować je razem z jedzeniem i szklanką wody.

Podczas przyjmowania leku NUBEQA lekarz może również przepisać inne leki.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku NUBEQA**

Należy kontynuować leczenie, przyjmując planowo kolejną dawkę.

### **Pominięcie przyjęcia leku NUBEQA**

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

### **Przerwanie przyjmowania leku NUBEQA**

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

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

## **4. Możliwe działania niepożądane**

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

Działania niepożądane leku NUBEQA mogą występować z poniższą częstością:

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

- zmęczenie.

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

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

**Bardzo częste działania niepożądane, które można stwierdzić w wynikach badań krwi:**

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

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

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

## **5. Jak przechowywać lek NUBEQA**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek NUBEQA**

Substancją czynną leku jest darolutamid. Każda tabletką powlekana zawiera 300 mg darolutamidu.

Pozostałe składniki to:

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

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

### **Jak wygląda lek NUBEQA i co zawiera opakowanie**

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

Każde pudełko zawiera:

- 96 tabletek powlekanych w 6 blisterach lub
- 112 tabletek powlekanych w 7 blisterach

Każdy blister zawiera po 16 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

### **Wytwórca**

Orion Corporation, Orion Pharma  
24100 Salo  
Finlandia

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359 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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

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