

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NUBEQA 300 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține darolutamidă 300 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 186 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate ovale de culoare albă până la aproape albă, cu lungimea de 16 mm și lățimea de 8 mm, marcate cu „300” pe o față și cu „BAYER” pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

NUBEQA este indicat pentru tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, *non-metastatic castration resistant prostate cancer*) la bărbați adulți care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist, cu experiență în tratamentul cancerului de prostată.

#### Doze

Doza recomandată este de 600 mg de darolutamidă (două comprimate de 300 mg) administrate de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 1200 mg (vezi pct. 5.2).

În cazul pacienților la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, pe parcursul tratamentului trebuie continuată castrarea medicală cu un analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

#### *Doză omisă*

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul își amintește, înainte de următoarea doză programată. Pacientul nu trebuie să ia două doze în același timp pentru a compensa doza uitată.

#### *Modificarea dozei*

Dacă un pacient manifestă toxicitate  $\geq$  gradul 3 sau o reacție adversă intolerabilă (vezi pct. 4.8), trebuie întreruptă administrarea sau doza trebuie redusă la 300 mg de două ori pe zi, până la ameliorarea simptomelor. Tratamentul poate fi reluat ulterior cu o doză de 600 mg de două ori pe zi.

Nu se recomandă reducerea dozei sub 300 mg de două ori pe zi, deoarece eficacitatea nu a fost stabilită.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe 15-29 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>) care nu fac hemodializă, doza inițială recomandată este de 300 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Datele disponibile privind farmacocinetica darolutamidei în insuficiența hepatică moderată sunt limitate. Darolutamida nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C), doza inițială recomandată este de 300 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Darolutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația aferentă tratamentului nmCRPC.

#### Mod de administrare

NUBEQA este destinat administrării orale.

Comprimatele trebuie luate întregi, cu alimente (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Femei care sunt gravide sau care pot să rămână gravide (vezi pct. 4.6).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Insuficiență renală

Datele disponibile referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate. Întrucât expunerea poate fi crescută, acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea apariției reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2).

##### Insuficiență hepatică

Datele disponibile la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sunt limitate, iar darolutamida nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Întrucât expunerea poate fi crescută, acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea apariției reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2 și 5.2).

##### Boală cardiovasculară recentă

Pacienții cu boală cardiovasculară clinic semnificativă în ultimele 6 luni, inclusiv cu accident vascular cerebral, infarct miocardic, angină pectorală severă/instabilă, bypass al arterei coronare/artere periferice cu grefă și insuficiență cardiacă congestivă simptomatică au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, siguranța darolutamidei la acești pacienți nu a fost stabilită. Dacă se prescrie NUBEQA, pacienții cu boală cardiovasculară semnificativă clinic, trebuie tratați pentru aceste afecțiuni în conformitate cu ghidurile de tratament consacrate.

##### Utilizare concomitent cu alte medicamente

Utilizarea inductorilor puternici ai CYP3A4 și ai gp-P în timpul tratamentului cu darolutamidă poate scădea concentrația plasmatică de darolutamidă și nu este recomandată, cu excepția cazului în care nu există nicio alternativă terapeutică. Trebuie avută în vedere alegerea unui medicament alternativ pentru administrare concomitentă care prezintă un potențial mai redus de inducere a CYP3A4 sau a gp-P (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse la substraturi ale BCRP, OATP1B1 și OATP1B3, deoarece administrarea concomitentă a acestora cu darolutamidă poate determina creșterea concentrațiilor plasmaticice ale acestor substraturi. Administrarea concomitentă de rosuvastatină trebuie evitată, cu excepția cazului în care nu există nicio alternativă terapeutică (vezi pct. 4.5).

##### Terapia de privare androgenică poate prelungi intervalul QT

La pacienții cu antecedente de factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de apariție a torsadei vârfurilor, înainte de inițierea tratamentului cu NUBEQA.

##### Informații cu privire la excipienți

NUBEQA conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

### Efectele altor medicamente asupra darolutamidei

#### *Inductori ai CYP3A4 și ai gp-P*

Darolutamida este un substrat al CYP3A4 și al glicoproteinei-P (gp-P).

Nu este recomandată utilizarea inductorilor puternici și moderați ai CYP3A4 și a inductorilor gp-P (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, sunătoare, fenitoină și rifampicină) în timpul tratamentului cu darolutamidă, cu excepția cazului în care nu există nicio alternativă terapeutică. Trebuie luată în considerare alegerea unui medicament concomitent alternativ, care nu are potențial sau are un potențial redus de inducere a CYP3A4 sau a gp-P.

Administrarea repetată de rifampicină (600 mg), un inductor puternic al CYP3A4 și al gp-P, cu o doză unică de darolutamidă (600 mg) împreună cu alimente a dus la o scădere cu 72% a expunerii medii ( $ASC_{0-72}$ ) și o scădere cu 52% a  $C_{max}$  a darolutamidei.

#### *Inhibitori ai CYP3A4, ai gp-P și ai BCRP*

Darolutamida este un substrat al CYP3A4, al gp-P și al proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*).

Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase relevante clinic în cazul administrării unui inhibitor al CYP3A4, gp-P sau BCRP. Darolutamida poate fi administrată concomitent cu inhibitori ai CYP3A4, gp-P sau BCRP.

Utilizarea concomitentă de darolutamidă cu un gp-P combinat și un inhibitor puternic de CYP3A4 crește expunerea la darolutamidă care poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse la darolutamidă. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a pacienților pentru apariția reacțiilor adverse la darolutamidă și modificarea dozei de darolutamidă, după caz.

Administrarea de itraconazol (200 mg de două ori pe zi în ziua 1 și o dată pe zi în următoarele 7 zile), un inhibitor puternic al CYP3A4, al gp-P și al BCRP, cu o doză unică de darolutamidă (600 mg în ziua 5 împreună cu alimente) a dus la o creștere de 1,7 ori a expunerii medii ( $ASC_{0-72}$ ) și o creștere de 1,4 ori a  $C_{max}$  a darolutamidei.

#### *Inhibitori UGT1A9*

Darolutamida este un substrat al UGT1A9.

În cazul administrării de inhibitori UGT1A9 nu se așteaptă nicio interacțiune relevantă clinic cu medicamentele.

Darolutamida poate fi administrată concomitent cu inhibitori UGT1A9.

O analiză farmacocinetică a populației a arătat că administrarea concomitentă a inhibitorilor UGT1A9 cu darolutamida a dus la o creștere de 1,2 ori a expunerii ( $AUC_{0-72}$ ) a darolutamidei.

### Efectele darolutamidei asupra altor medicamente

#### *Substraturi ale BCRP, OATP1B1 și OATP1B3*

Darolutamida este un inhibitor al proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP) și al polipeptidelor transportoare de anioni organici (OATP) 1B1 și 1B3.

Administrarea concomitentă de rosuvastatină trebuie evitată, cu excepția cazului în care nu există nicio alternativă terapeutică. Trebuie avută în vedere alegerea unui medicament alternativ pentru administrare concomitentă care prezintă un potențial mai redus de inhibare a BCRP, OATP1B1 și OATP1B3.

Administrarea darolutamidei (600 mg de două ori pe zi timp de 5 zile) înainte de administrarea concomitentă a unei doze unice de rosuvastatină (5 mg) împreună cu alimente a dus la o creștere de aproximativ 5 ori a expunerii medii (ASC) și a  $C_{max}$  a rosuvastatinei.

Administrarea concomitentă a darolutamidei cu alte substraturi BCRP trebuie evitată pe cât posibil.

Administrarea concomitentă a darolutamidei poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale altor substraturi concomitente ale BCRP, OATP1B1 și OATP1B3 (de exemplu, metotrexat, sulfasalazină, fluvastatină, atorvastatină, pitavastatină). Prin urmare, se recomandă monitorizarea pacienților din punct de vedere al reacțiilor adverse la substraturile BCRP, OATP1B1 și OATP1B3. În plus, trebuie respectată recomandarea aferentă din informațiile referitoare la medicament pentru aceste substraturi atunci când acestea se administrează concomitent cu darolutamida.

### *Substraturi ale gp-P*

Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase relevante clinic în cazul administrării unui substrat al gp-P. Darolutamida poate fi administrată concomitent cu substraturi ale gp-P (de exemplu digoxină, verapamil sau nifedipină). Administrarea concomitentă a darolutamidei împreună cu substratul gp-P sensibil, dabigatran etexilat nu a evidențiat nicio creștere a expunerii (ASC și  $C_{max}$ ) la dabigatran.

### *Substraturi ale CYP3A4*

Darolutamida este un inductor ușor al CYP3A4.

Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase relevante clinic în cazul administrării unui substrat al CYP. Darolutamida poate fi administrată concomitent cu substraturi ale CYP (de exemplu warfarină, L-tiroxină, omeprazol).

Administrarea de darolutamidă (600 mg de două ori pe zi timp de 9 zile) înainte de administrarea concomitentă a unei doze unice de substrat sensibil al CYP3A4 midazolam (1 mg) împreună cu alimente a determinat scăderea expunerii medii (ASC) și a  $C_{max}$  a midazolamului cu 29%, respectiv 32%.

Darolutamida nu a inhibat *in vitro* metabolizarea substraturilor CYP selectate la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

### *Medicamente care prelungesc intervalul QT*

Deoarece terapia de privare androgenică poate prelungi intervalul QT, trebuie evaluată cu atenție administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor. Acestea includ medicamentele antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină și antipsihotice (de exemplu haloperidol).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Acest medicament nu este indicat la femeile aflate la vârsta fertilă. Nu trebuie utilizat la femeile care sunt gravide, ar putea fi gravide sau care alăptează (vezi pct. 4.1 și 4.3).

### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Nu se cunoaște dacă darolutamida sau metaboliții acesteia sunt prezenți în spermă. Dacă pacientul se angajează în activitate sexuală cu o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie utilizată o metodă contraceptivă foarte eficientă (<1% rată de eșec pe an) în timpul tratamentului cu NUBEQA și timp de 4 săptămâni după finalizarea tratamentului, pentru prevenirea sarcinii.

### Sarcina

Pe baza mecanismului său de acțiune, darolutamida poate fi dăunătoare pentru făt. Nu au fost efectuate studii non-clinice privind funcția de reproducere (vezi pct 5.3).

Nu se cunoaște dacă darolutamida sau metaboliții acesteia sunt prezenți în spermă. Dacă pacientul se angajează în activitate sexuală cu o femeie gravidă, este necesară utilizarea unui prezervativ în timpul tratamentului cu NUBEQA și timp de 4 săptămâni după finalizarea tratamentului. Trebuie evitată expunerea fătului la un inhibitor al receptorilor de androgeni prin transfer de spermă către femeia gravidă, deoarece acest lucru poate afecta dezvoltarea fătului.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă darolutamida/metaboliții acesteia se secretă în laptele uman. Nu s-au efectuat studii la animale pentru evaluarea secreției darolutamidei/metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul darolutamidei asupra fertilității.  
Pe baza studiilor clinice, NUBEQA poate afecta sistemul de reproducere la bărbații de vârstă fertilă.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

NUBEQA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacția adversă observată cel mai frecvent este oboseala/afecțiunile de tip astenic (15,8%).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos. Acestea sunt clasificate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe.

Reacțiile adverse sunt grupate în funcție de frecvențele acestora. Grupele de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1: Reacții adverse raportate în studiul ARAMIS**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace		Boală cardiacă ischemică <sup>b</sup> Insuficiență cardiacă <sup>c</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere la nivelul extremităților Durere musculo-scheletică Fracturi
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală/afecțiuni de tip astenic <sup>a</sup>	
Investigații diagnostice <sup>d</sup>	Număr scăzut de neutrofile Creștere a valorii serice a bilirubinei Creștere a valorii serice a AST	

<sup>a</sup> Include oboseală și astenie, letargie și stare generală de rău.

<sup>b</sup> Include arterioscleroză la nivelul arterei coronare, boală coronariană, ocluzie coronariană, stenoză coronariană, sindrom coronarian acut, infarct miocardic acut, angină pectorală, angină instabilă, infarct miocardic, ischemie miocardică.

<sup>c</sup> Include insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă acută, insuficiență cardiacă cronică, insuficiență cardiacă congestivă, șoc cardiogen.

<sup>d</sup> Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCEA) versiunea 4.03.

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Oboseală*

Oboseala/afecțiunile de tip astenic au fost raportate la 15,8% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 11,4% dintre pacienții tratați cu placebo. Evenimente cu cel mai înalt grad, adică de cel mult gradul 3, au fost raportate la 0,6% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 1,1% dintre pacienții tratați cu placebo. Oboseala (fără a include astenia, letargia sau starea generală de rău) a survenit la majoritatea pacienților (12,1% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și 8,7% dintre pacienții tratați cu placebo).

### *Fracturi*

Au survenit fracturi la 4,2% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 3,6% dintre pacienții tratați cu placebo.

### *Boală cardiacă ischemică și insuficiență cardiacă*

Boala cardiacă ischemică a survenit la 3,2% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 2,5% dintre pacienții tratați cu placebo. Evenimente de gradul 5 au survenit la 0,3% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. Insuficiența cardiacă a survenit la 1,9% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 0,9% dintre pacienții tratați cu placebo.

### *Număr scăzut de neutrofile*

Numărul scăzut de neutrofile a fost raportat ca valoare anormală la analizele de laborator la 19,6% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 9,4% dintre pacienții tratați cu placebo. Timpul median până la valoarea cea mai scăzută a fost de 256 zile. Valorile anormale la analizele de laborator s-au manifestat predominant cu intensități de gradul 1 sau 2. Numărul scăzut de neutrofile de gradul 3 și 4 a fost raportat la 3,5%, respectiv 0,5% dintre pacienți. Un singur pacient a oprit definitiv administrarea de darolutamidă din cauza neutropeniei. Neutropenia a fost fie tranzitorie, fie reversibilă (88% dintre pacienți) și nu a fost asociată cu semne sau simptome relevante clinic.

### *Creștere a valorii serice a bilirubinei*

Creșterea valorii serice a bilirubinei a fost raportată ca valoare anormală la analizele de laborator la 16,4% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 6,9% dintre pacienții tratați cu placebo. Episoadele au fost predominant cu intensitate de gradul 1 sau 2, nu au fost asociate cu semne sau simptome relevante clinic și au fost reversibile după oprirea administrării de darolutamidă. Creșterea de gradul 3 a valorii serice a bilirubinei a fost raportată la 0,1% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 0% dintre pacienții tratați cu placebo. În brațul cu darolutamidă, timpul mediu pentru prima apariție a creșterii valorii serice a bilirubinei a fost de 153 zile, iar durata medie a primului episod a fost de 182 zile. Niciun pacient nu a oprit tratamentul din cauza creșterii valorii bilirubinei.

### *Creștere a valorii serice a AST*

Creșterea valorii serice a AST a fost raportată ca valoare anormală la analizele de laborator la 22,5% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 13,6% dintre pacienții tratați cu placebo. Episoadele au fost predominant cu intensitate de gradul 1 sau 2, nu au fost asociate cu semne sau simptome relevante clinic și au fost reversibile după oprirea administrării de darolutamidă. Niciun pacient nu a oprit tratamentul din cauza creșterii valorii serice a AST. Creșterea de gradul 3 a valorii serice a AST a fost raportată la 0,5% dintre pacienții tratați cu darolutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. În brațul cu darolutamidă, timpul mediu pentru prima apariție a creșterii valorii serice a AST a fost de 257,8 zile, iar durata medie a primului episod a fost de 117,8 zile. Niciun pacient nu a oprit tratamentul din cauza creșterii valorii serice a AST.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).



## 4.9 Supradozaj

Cea mai crescută doză de darolutamidă studiată din punct de vedere clinic a fost cea de 900 mg de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 1800 mg. La această doză nu s-au observat toxicități care să necesite limitarea dozei.

Luând în considerare absorbția saturabilă (vezi pct. 5.2) și absența dovezilor de toxicitate acută, nu se preconizează ca administrarea unei doze de darolutamidă mai mare decât cea recomandată să determine toxicitate.

În cazul administrării unei doze mai mari decât cea recomandată, tratamentul cu darolutamidă poate fi continuat cu următoarea doză, conform schemei terapeutice.

Nu există niciun antidot specific pentru darolutamidă, iar simptomele supradozajului nu au fost stabilite.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie endocrină, antiandrogeni; codul ATC: L02BB06

#### Mecanism de acțiune

Darolutamida este un inhibitor al receptorilor de androgeni (RA) cu o structură pirazolică flexibilă substituită polar care se leagă cu un grad înalt de afinitate direct de domeniul de legare a liganzilor receptorilor.

Darolutamida inhibă competitiv legarea androgenilor, translocația nucleară a RA și transcripția mediată de RA. Un metabolit major, keto-darolutamida, a prezentat activitate similară darolutamidei *in vitro*. Tratamentul cu darolutamidă reduce proliferarea celulară a tumorii prostatei, ceea ce duce la o activitate antitumorală puternică.

#### Efecte farmacodinamice

Nu s-a observat prelungirea intervalului QTcF mediu (și anume mai mult de 10 ms) după administrarea pe cale orală a 600 mg de darolutamidă de două ori pe zi, comparativ cu placebo.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța darolutamidei au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de fază III (ARAMIS), efectuat la pacienți cu cancer de prostată non-metastatic (evaluat prin proceduri convenționale de imagistică: TC, scintigrafie osoasă, IRM) rezistent la castrare cu un timp de dublare a valorii antigenului specific prostatei (PSADT, *prostate-specific antigen doubling time*)  $\leq 10$  luni.

Pacienții au fost incluși în studiu dacă prezentau 3 valori în creștere a antigenului specific prostatic (PSA) după nivelul cel mai scăzut, determinate la intervale de cel puțin 1 săptămână în timpul terapiei de privare de androgeni, PSA  $\geq 2$  ng/ml la selectare și un nivel al testosteronului seric sub castrare  $< 1,7$  nmol/l.

S-a permis înrolarea în studiu a pacienților cu antecedente medicale de convulsii. În grupul cu darolutamidă au fost înrolați 12 pacienți (0,21%) cu convulsii în antecedente.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată sau accident vascular cerebral, infarct miocardic, angină pectorală severă/instabilă, bypass coronarian/periferic cu grefoane arteriale, insuficiență cardiacă congestivă clasa III sau IV conform clasificării Asociației de Cardiologie din New York (NYHA) cu manifestare sau debut recent (în ultimele 6 luni) au fost excluși din studiu.

Pacienții cu tratament anterior cu inhibitori ai RA (Receptori Androgenici) de a doua generație, cum sunt enzalutamida, apalutamida și darolutamida sau inhibitori ai enzimelor CYP17, cum sunt acetatul de abirateronă precum și pacienții cărora li se administrează corticosteroid sistemic cu o doză mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison/zi în intervalul de 28 zile anterior randomizării au fost excluși din studiu.

În total au fost randomizați 1509 pacienți, în raport de 2:1, pentru a li se administra fie 600 mg de darolutamidă pe cale orală de două ori pe zi (n=955), fie placebo corespunzător (n=554). Tuturor pacienților li s-a administrat concomitent un analog al hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH) sau li s-a efectuat orhidectomie bilaterală. S-a permis înrolarea în studiu a pacienților cu prezența unor ganglioni limfatici pelvini cu axa scurtă <2 cm sub bifurcația aortică. Absența sau prezența metastazelor a fost evaluată prin analiză radiologică independentă la nivel central. În aceste analize au fost incluși 89 pacienți pentru care se identificaseră retrospectiv metastaze la momentul inițial. Randomizarea a fost stratificată după PSADT (≤6 luni sau >6 luni) și utilizarea terapiei țintite specifice osteoclastelor la intrarea în studiu (da sau nu).

Următoarele caracteristici demografice ale pacienților și caracteristici ale bolii au fost echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost 74 ani (interval: 48-95), 9% dintre pacienți având vârsta de 85 ani sau peste. Distribuția rasială a fost următoarea: 79% dintre pacienți erau de rasă caucaziană, 13% de rasă asiatică și 3% de rasă neagră. Majoritatea pacienților aveau un scor Gleason de 7 sau mai mare la momentul diagnosticării (73%). Durata mediană a PSADT fost 4,5 luni. La nouă procente (9%) dintre pacienți li se efectuase anterior orhidectomie, la 25% dintre pacienți li se efectuase anterior prostatectomie, iar la 50% dintre pacienți se efectuase anterior cel puțin un ciclu de radioterapie. La șaptezeci și șase de procente (76%) dintre pacienți li se administrase anterior mai mult de un tratament antihormonal. Pacienții prezentau un scor al statusului de performanță ECOG (al Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei) de 0 (69%) sau 1 (31%) la înrolarea în studiu.

Tratamentul cu darolutamidă a continuat până la progresia confirmată radiografic a bolii, conform evaluării pe baza scanărilor de imagistică convențională (TC, scintigrafie osoasă, IRM) prin analiză în regim orb la nivel central, până la toxicitate inacceptabilă sau retragerea din studiu. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de supraviețuirea fără metastaze (MFS – metastasis free survival). Criteriile finale secundare de evaluare au fost reprezentate de supraviețuirea globală (OS – overall survival), timpul până la progresia durerii, timpul până la inițierea primei chimioterapii citotoxice pentru cancerul de prostată și timpul până la primele evenimente simptomatice la nivel scheletic (definite prin apariția oricăruia dintre următoarele: radioterapie cu fascicul extern pentru ameliorarea simptomelor la nivel scheletic, fractură osoasă nou apărută pe os patologică simptomatică, compresia măduvei spinării sau intervenție chirurgicală ortopedică asociată tumorii).

Tratamentul cu darolutamidă a dus la o îmbunătățire a MFS în comparație cu placebo (vezi Tabelul 2 și Figura 1).

Rezultatele privind MFS au fost consecvente între subgrupurile de pacienți, indiferent de PSADT, utilizarea anterioară de medicamente care vizează sistemul osos sau boala loco-regională.

Subgrupurile suplimentare cu rezultate consecvente cu privire la MFS au inclus PSA la momentul inițial, scorul Gleason la momentul diagnosticării, vârsta, regiunea geografică, SP ECOG la momentul inițial, rasa și numărul de terapii hormonale anterioare.

După analiza primară a MFS, odată ce studiul a fost decodificat, pacienților cărora li s-a administrat placebo li s-a oferit opțiunea de tratament cu darolutamidă într-un studiu deschis (opțiunea cross-over). Dintre cei 554 pacienți randomizați pentru placebo, 170 (31%) s-au transferat pentru a primi tratamentul cu darolutamidă. Analiza OS nu a fost ajustată pentru efectele de confuzie ale transferului. În momentul analizei finale, tratamentul cu darolutamidă a determinat, o tendință de îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic cu privire la supraviețuirea globală, în comparație cu placebo (mediana nu a fost atinsă în niciunul dintre brațe, vezi Tabelul 2 și Figura 2).

Tratamentul cu darolutamidă a avut ca rezultat semnificativ statistic prelungiri ale timpului până la progresia durerii, ale timpului până la inițierea primei chimioterapii citotoxice și ale timpului până la primul eveniment simptomatic la nivel scheletic, în comparație cu placebo (vezi Tabelul 2).

Toate analizele au fost analizate în setul de analiză complet.

**Tabelul 2: Rezultate de eficacitate din studiul ARAMIS**

Parametru de eficacitate	Număr de evenimente (%)		Mediana (ÎÎ 95%)		Indice de risc <sup>b</sup> (Interval de încredere [ÎÎ] 95%) Valoarea p (bilateral) - HR
	Darolutamidă (n=955)	Placebo <sup>a</sup> (n=554)	Darolutamidă (n=955)	Placebo (n=554)	
Supraviețuire fără metastaze <sup>c</sup> (MFS)	221 (23,1%)	216 (39,0%)	40,4 luni (34,3, NA)	18,4 luni (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) <0,000001
Supraviețuire globală (OS)	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NA (56,1, NA)	NA (46,9, NA)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048 <sup>b</sup>
Timpul până la progresia durerii <sup>c; d</sup>	251 (26,3%)	178 (32,1%)	40,3 luni (33,2; 41,2)	25,4 luni (19,1; 29,6)	0,647 (0,533; 0,785) 0,000008
Timpul până la inițierea primei chimioterapiei citotoxice	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NA (NA, NA)	NA (NA; NA)	0,579 (0,444; 0,755) 0,000044
Timpul până la primul eveniment simptomatic la nivel scheletic	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	0,484 (0,287; 0,825) 0,005294

<sup>a</sup> inclusiv 170 de pacienți care au trecut în studiul deschis cu darolutamidă

<sup>b</sup> Indicele de risc < 1 favorizează darolutamida

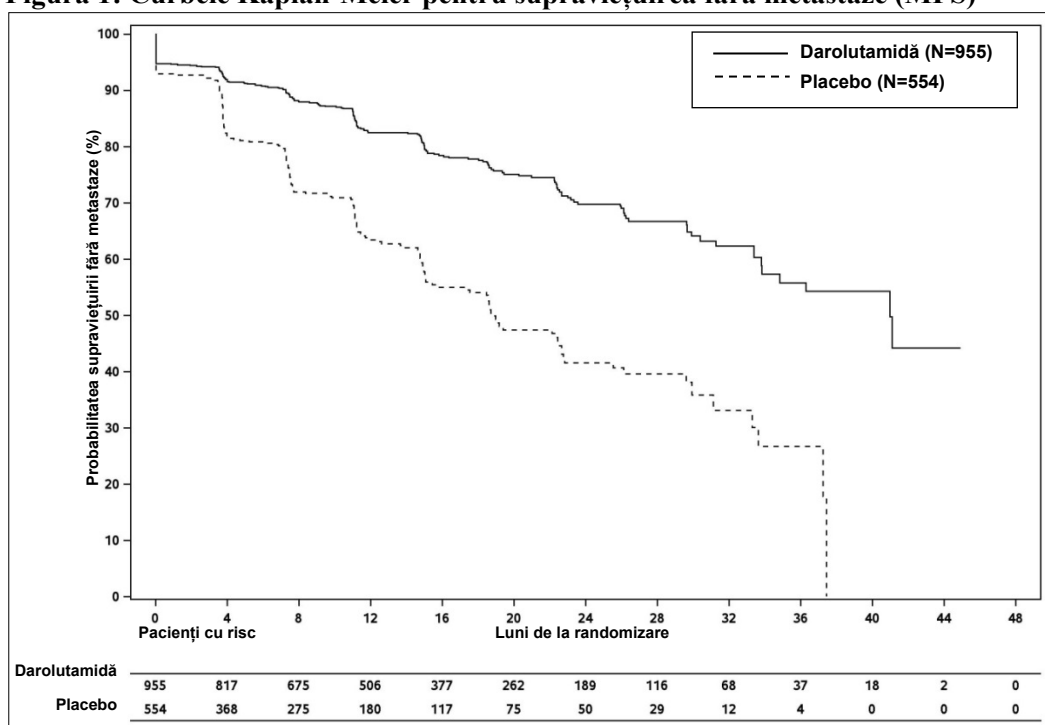
<sup>c</sup> pentru MFS și timpul până la progresia durerii, analiza efectuată în momentul finalizării primare este considerată ca fiind analiza finală

<sup>d</sup> Rezultatul raportat de pacient, conform evaluării pe baza chestionarului Inventar succint privind durerea, forma scurtă

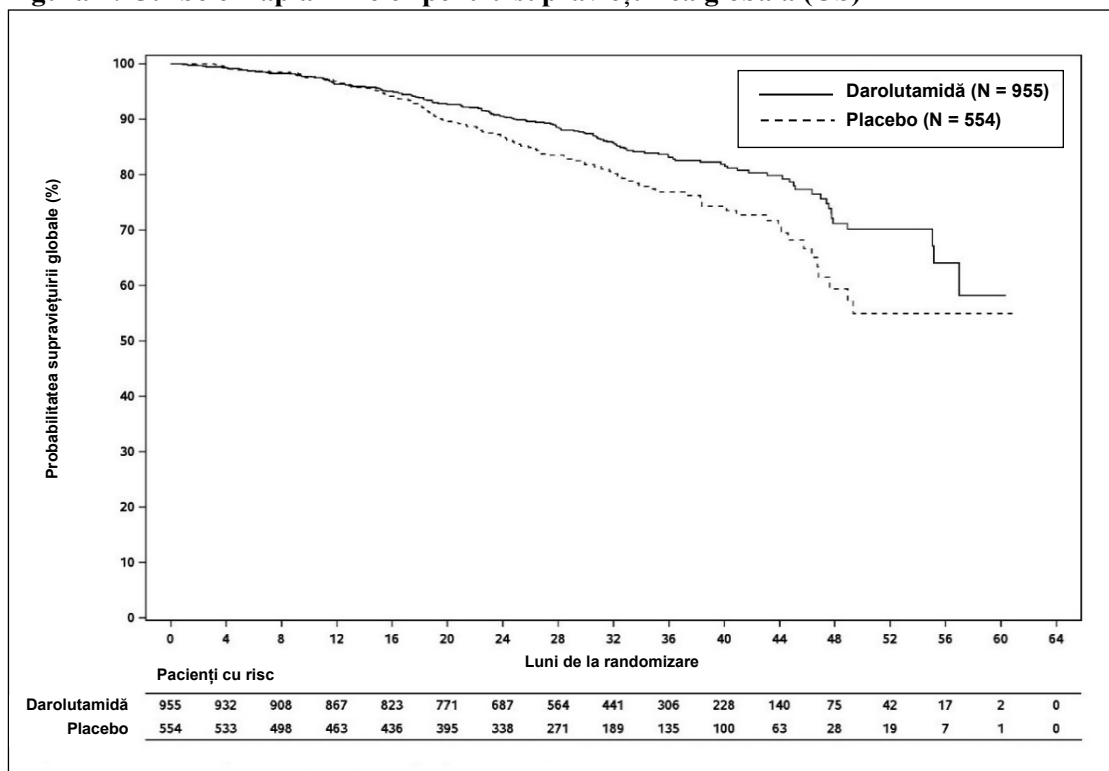
NA: Nu s-a atins.

Tratamentul cu darolutamidă a determinat, prelungirea supraviețuirii fără progresie (PFS, mediană 36,8 față de 14,8 luni, HR=0,380, valoarea p nominală <0,000001) și timpul până la progresia PSA (mediana 29,5 față de 7,2 luni, HR=0,164, valoarea p nominală <0,000001). S-a observat consecvența efectului pentru toate determinările privind supraviețuirea (MFS, OS și PFS).

**Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără metastaze (MFS)**



**Figura 2: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (OS)**



Pacienții cărora li s-a administrat darolutamidă în studiul ARAMIS (perioada dublu-orb) au demonstrat o rată confirmată de răspuns al PSA semnificativ mai crescută (definită ca o reducere  $\geq 50\%$  față de momentul inițial) în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, 84,0% față de 7,9% (diferența = 76,1%,  $p < 0,000001$  (valoare nominală p, numai informativ)).

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu darolutamidă la toate subgrupele de copii și adolescenți în neoplasmale maligne de prostată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Introducere generală

Darolutamida constă în doi diastereomeri [(*S,R*)-darolutamidă și (*S,S*)-darolutamidă] care fac obiectul interconversiei prin intermediul metabolitului principal din circulație, numit keto-darolutamidă.

*In vitro*, toate cele trei substanțe au prezentat activitate farmacologică similară. Darolutamida este solubilă în măsură redusă în solvenți apoși pe un interval pH amplu și este, în general, solubilă în mai mare măsură în solvenți organici.

### Absorbție

După administrarea pe cale orală a 600 mg (2 comprimate de 300 mg), concentrațiile plasmatice maxime de darolutamidă de 4,79 mg/l (coeficient de variație: 30,9%) se ating în mod uzual după 4 ore de la administrare. Raportul celor doi diastereomeri (*S,R*)-darolutamidă la (*S,S*)-darolutamidă s-a modificat de la un raport de 1:1 în comprimat la un raport de aproximativ 1:9 în plasmă, pe baza datelor privind  $ASC_{0-12}$  la starea de echilibru. După administrarea pe cale orală împreună cu alimente, starea de echilibru se atinge după 2-5 zile de administrare repetată a dozelor, de două ori pe zi. Biodisponibilitatea absolută în comparație cu o injecție intravenoasă este de aproximativ 30% după administrarea pe cale orală a unui comprimat de NUBEQA conținând 300 mg de darolutamidă, în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea darolutamidei a fost intensificată de 2,0 ori până la 2,5 ori la administrarea împreună cu alimente. S-a observat o creștere similară a expunerii pentru metabolitul major, keto-darolutamidă.

### Distribuție

Volumul aparent de distribuție al darolutamidei după administrarea intravenoasă este de 119 l, indicând că darolutamida se distribuie în mare măsură în întregul organism către spațiile de lichid intracelular și extracelular.

Darolutamida se leagă în măsură moderată (92%) de proteinele plasmatice umane, fără diferențe între cei doi diastereomeri. Metabolitul major al darolutamidei, keto-darolutamida, se leagă în mare măsură (99,8%) de proteinele plasmatice.

Traversarea de către darolutamidă a barierei hemato-encefalice nu a fost studiată din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, expunerile cerebrale la darolutamidă în ceea ce privește  $ASC_{0-24}$  sunt foarte reduse, cu 4,5% din expunerea plasmatică după o doză unică la șobolan și 1,9-3,9% după administrarea de doze repetate la șoarece. Acest lucru indică un pasaj de nivel redus al darolutamidei peste bariera hemato-encefalică intactă la șobolan și șoarece și o probabilitate redusă ca darolutamida să traverseze bariera hemato-encefalică intactă la om, într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic.

### Metabolizare

Diastereomerii (*S,R*)-darolutamidă și (*S,S*)-darolutamidă pot face obiectul interconversiei prin intermediul metabolitului keto-darolutamidă cu o preferință pentru (*S,S*)-darolutamidă.

După administrarea unică pe cale orală a 300 mg  $^{14}C$ -darolutamidă sub formă de soluție orală, keto-darolutamida este singurul metabolit major cu o expunere de aproximativ 2 ori mai mare decât expunerea totală în plasmă în comparație cu darolutamida. Darolutamida și keto-darolutamida au reprezentat împreună aproximativ 87,4% din  $^{14}C$ -radioactivitatea în plasmă, indicând că toți ceilalți metaboliți au o importanță minoră.

Darolutamida este metabolizată în principal prin metabolizare oxidativă mediată în principal prin intermediul CYP3A4, precum și prin glucuronidare mediată preferențial prin intermediul UGT1A9 și

UGT1A1. În plus, s-a demonstrat că în principal izoformele AKR1C catalizează reducerea keto-darolutamidei la diastereomerii substanței.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică efectiv al darolutamidei și keto-darolutamidei în plasma pacienților este de aproximativ 20 ore. Dintre cei doi diastereomeri care compun darolutamida, (S,R)-darolutamida are un timp de înjumătățire plasmatică efectiv mai scurt, de 9 ore, în comparație cu (S,S)-darolutamida, care are un timp de înjumătățire plasmatică efectiv de 22 ore. Clearance-ul darolutamidei după administrarea intravenoasă a fost de 116 ml/min (CV: 39,7%). În urină se excretă un procent de 63,4% din materia asociată substanței, în total (aproximativ 7% sub formă nemodificată), iar un procent de 32,4% se excretă în materiile fecale. Peste 95% din doză s-a recuperat într-un interval de 7 zile după administrare.

### Liniaritate/Non-liniaritate

În intervalul de doze de la 100 mg până la 700 mg (după o doză unică și la starea de echilibru), expunerea la cei doi diastereomeri și metabolitul major keto-darolutamidă crește liniar într-un mod aproximativ asociat cu doza. Pe baza unei absorbții saturate, nu s-a observat nicio creștere suplimentară a expunerii la darolutamidă la 900 mg de două ori pe zi.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu s-au observat diferențe relevante din punctul de vedere al farmacocineticii darolutamidei (65-95 ani).

#### *Insuficiență renală*

În cadrul unui studiu clinic de farmacocinetică, ASC și  $C_{max}$  pentru darolutamidă au fost de 2,5 ori și 1,6 ori mai mari la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară estimată [RFGe] 15 - 29 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) în comparație cu voluntarii sănătoși.

O analiză de farmacocinetică populațională indică o expunere de 1,1 ori, 1,3 ori și aproximativ 1,5 ori mai mare (ASC) la darolutamidă la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă (RFGe 15 - 89 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) în comparație cu pacienții cu funcție renală normală.

Farmacocinetica darolutamidei nu a fost studiată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal la care se efectua dializă (RFGe < 15 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Insuficiență hepatică*

În cadrul unui studiu clinic de farmacocinetică,  $C_{max}$  și ASC pentru darolutamidă au fost de 1,5 ori și 1,9 ori mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) în comparație cu voluntarii sănătoși. Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

#### *Diferențe etnice*

Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica darolutamidei, în funcție de originea etnică (caucaziană, japoneză, asiatică non-japoneză, neagră sau afro-americană). O analiză farmacocinetică a populației a indicat o creștere de 1,4 ori a expunerii (ASC) la pacienții japonezi în comparație cu pacienții din toate celelalte regiuni.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Toxicitate sistemică

În cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate la șobolan și câine, constatările principale au fost modificările la nivelul organelor de reproducere masculine (scăderea greutateii organului, cu atrofia prostatei și a epididimurilor). Aceste efecte au apărut la expuneri sistemice din intervalul expunerii anticipate la om sau situate sub respectivul interval (pe baza comparației ASC). Modificările suplimentare la nivelul țesuturilor reproducătoare au inclus o creștere minimă a vacuolizării glandei hipofize, atrofie și reducere secretorie la nivelul veziculelor seminale și al glandelor mamare la șobolan, precum și hipospermie testiculară, dilatație și degenerare la nivelul tuburilor seminifere la câine. Modificările la nivelul organelor reproducătoare masculine la ambele specii au fost concordante cu activitatea farmacologică a darolutamidei și s-au remis total sau parțial după perioade de recuperare de 4-8 săptămâni.

#### Embriotoxicitate/teratogenitate

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra dezvoltării.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere. Cu toate acestea, fertilitatea masculilor este probabil să fie afectată pe baza constatărilor din studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan și câine, care sunt în concordanță cu activitatea farmacologică a darolutamidei.

#### Genotoxicitate și carcinogenitate

Darolutamida nu a indus mutații în cadrul analizei de mutagenză microbiană (Ames). La concentrații crescute, darolutamida a indus însă aberații cromozomiale structurale *in vitro* la nivelul limfocitelor umane sub cultură. Cu toate acestea, nu s-a observat genotoxicitate în cadrul testului combinat al micronucleelor din măduva osoasă *in vivo* și al analizei Comet la nivelul ficatului și duodenului la șobolan, la expuneri care au depășit expunerea maximă la om.

Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen al darolutamidei.

#### Studii farmacologice privind evaluarea siguranței

*In vitro*, darolutamida a inhibat slab fluxul de potasiu hERG și canalul de calciu de tip L. *In vivo* la câini aneștiați, darolutamida a scăzut ușor durata intervalului QT, însă acest efect nu s-a constatat la câinii conștienți.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Nucleul comprimatului

Hidrogenofosfat de calciu (E 341)

Croscarmeloză sodică

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu (E 470b)

Povidonă (E 1201)

Filmul comprimatului  
Hipromeloză  
Lactoză monohidrat  
Macrogol (E 1521)  
Dioxid de titan (E 171)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere cu folie din PVC/aluminiu conținând 16 comprimate filmate.  
Fiecare ambalaj conține 96 sau 112 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1432/001	112 comprimate filmate
EU/1/20/1432/002	96 comprimate filmate

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 27 martie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Orion Corporation, Orion Pharma  
24100 Salo  
Finlanda

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NUBEQA 300 mg comprimate filmate  
darolutamidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține darolutamidă 300 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se citi prospectul înainte de utilizare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

96 comprimate filmate  
112 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1432/001 112 comprimate filmate  
EU/1/20/1432/002 96 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

NUBEQA 300 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NUBEQA 300 mg comprimate  
darolutamidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer (siglă)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru pacient

### NUBEQA 300 mg comprimate filmate darolutamidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este NUBEQA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați NUBEQA
3. Cum să luați NUBEQA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NUBEQA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este NUBEQA și pentru ce se utilizează**

NUBEQA conține substanța activă darolutamidă. Este utilizat pentru tratamentul **bărbaților adulți cu cancer de prostată** care nu s-a extins la alte părți ale organismului și nu mai răspunde la tratamentul medical sau chirurgical care scade nivelul de testosteron (se mai numește și cancer de prostată rezistent la castrare).

#### **Cum acționează NUBEQA**

NUBEQA blochează activitatea hormonilor sexuali masculini numiți androgeni, cum este testosteronul. Blocând acești hormoni, darolutamida oprește creșterea și diviziunea celulelor canceroase din prostată.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați NUBEQA**

##### **Nu luați NUBEQA dacă**

- sunteți alergic la darolutamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- sunteți o femeie gravidă sau care poate să rămână gravidă (care are relații sexuale cu un bărbat care se tratează cu darolutamidă).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați NUBEQA, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă

- aveți probleme cu rinichii
- aveți probleme cu ficatul
- aveți orice afecțiuni la inimă, inclusiv probleme de ritm cardiac sau dacă utilizați medicamente pentru aceste afecțiuni
- ați fost supus unei intervenții chirurgicale pentru tratarea afecțiunilor vaselor de sânge.

### **Copii și adolescenți**

Acest medicament nu este destinat utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Cancerul de prostată nu apare la această grupă de vârstă.

### **NUBEQA împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele medicamente pot influența efectul NUBEQA sau NUBEQA poate influența efectul acestor medicamente utilizate pentru a trata:

- infecțiile bacteriene, cum este **rifampicina**
- epilepsia, cum sunt **carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina**
- simptomele legate de dispoziție care pot fi ușor negative și anxietate ușoară: **sunătoare** (un medicament pe bază de plante)
- valorile crescute ale colesterolului, cum sunt **rosuvastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina**
- inflamația severă a articulațiilor, cazuri de afectare severă a pielii în psoriazis și cancer: **metotrexat**
- bolile intestinale inflamatorii: **sulfasalazina**

Prin urmare, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza medicamentelor pe care le luați.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

**NUBEQA nu este destinat utilizării la femei.**

Acest medicament poate avea un efect asupra fertilității la bărbați.

Urmați aceste recomandări în timpul tratamentului și timp de 4 săptămâni după ce ați oprit tratamentul:

- utilizați o metodă contraceptivă foarte eficace pentru a preveni apariția unei sarcini, în cazul în care întrețineți raporturi sexuale cu o femeie care poate să rămână gravidă.
- utilizați un prezervativ pentru a proteja copilul nenăscut, în cazul în care întrețineți raporturi sexuale cu o femeie gravidă.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca acest medicament să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **NUBEQA conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați NUBEQA**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Doza recomandată este de**

2 comprimate de 2 ori pe zi

Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza la 1 comprimat de 2 ori pe zi în cazul în care aveți probleme cu ficatul sau cu rinichii.

#### **Mod de utilizare**

Înghițiți comprimatele întregi, luați-le cu alimente și cu un pahar cu apă.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente în timp ce luați NUBEQA.

#### **Dacă luați mai mult NUBEQA decât trebuie**

Continuați tratamentul cu doza următoare, conform programului.

#### **Dacă uitați să luați NUBEQA**

Luați doza omisă imediat ce vă amintiți înainte de următoarea doză programată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa unul sau mai multe comprimate uitate.

#### **Dacă încetați să luați NUBEQA**

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul vă solicită acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse la NUBEQA cu următoarele frecvențe:

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- oboseală

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- blocarea arterelor de la nivelul inimii
- insuficiență cardiacă
- erupție trecătoare pe piele
- durere la nivelul brațelor și picioarelor
- durere la nivelul mușchilor și oaselor
- fracturi osoase

**Reacții adverse foarte frecvente care pot fi observate în analizele de sânge:**

- număr redus al unui tip de globule albe din sânge numite neutrofile
- valori crescute în sânge ale substanțelor produse de ficat: bilirubină, aspartat aminotransferaza

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează NUBEQA**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe fiecare blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține NUBEQA**

Substanța activă este darolutamida. Fiecare comprimat filmat conține darolutamidă 300 mg.

Celelalte componente sunt:

- hidrogenofosfat de calciu (E 341)
- croscarmeloză sodică
- hipromeloză
- lactoză monohidrat
- macrogol (E 1521)
- stearat de magneziu (E 470b)
- povidonă (E 1201)
- dioxid de titan (E 171)

Vezi „NUBEQA conține lactoză” la pct. 2 pentru informații suplimentare.

### **Cum arată NUBEQA și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate (comprimate) sunt ovale, de culoare albă până la aproape albă, cu lungimea de 16 mm și lățimea de 8 mm. Sunt marcate cu „300” pe o față și cu „BAYER” pe cealaltă față.

Fiecare cutie conține:

- 96 comprimate filmate constând din 6 blistere sau
- 112 comprimate filmate constând din 7 blistere

Fiecare blister conține 16 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

### **Fabricantul**

Orion Corporation, Orion Pharma  
24100 Salo  
Finlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

**Franța**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel.: +385-(0)1-6599 900

**Irlanda**

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

**Portugalia**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.