

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NUBEQA 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg darolutamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 186 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea tabletti, jonka pituus on 16 mm ja leveys 8 mm, ja jonka toisella puolella on merkintä ”300” ja toisella puolella merkintä ”BAYER”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

NUBEQA on tarkoitettu aikuisille miehille

- etäpesäkkeettömän kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon, kun potilaalla on korkea etäpesäkkeisen taudin kehittymisen riski (ks. kohta 5.1).
- etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoitoon yhdistelmänä androgeenideprivaatiohoidon kanssa (ks. kohta 5.1).
- etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoitoon yhdistelmänä dosetakselin ja androgeenideprivaatiohoidon kanssa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava ja toteutettava eturauhassyövän lääkehoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun annos on 600 mg darolutamidia (kaksi 300 mg:n tablettia) kahdesti päivässä, mikä vastaa 1 200 mg:n kokonaisannosta vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Darolutamidihoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa.

Lääkkeellistä kastreatiota lutenisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) agonistilla tai antagonistilla (GnRH-analogilla) on jatkettava hoidon aikana, jos potilaalle ei ole tehty kirurgista kastreatiota.

Etäpesäkkeinen hormonisensitiivinen eturauhassyöpä – darolutamidihoito yhdistelmänä dosetakselin kanssa

Etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden darolutamidihoito on aloitettava yhdistelmänä dosetakselin kanssa (ks. kohta 5.1). Ensimmäinen kuudesta dosetakselisyklistä on annettava 6 viikon sisällä darolutamidihoidon aloittamisesta. Dosetakselin valmistetiedoissa annettuja suosituksia on noudatettava. Darolutamidihoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa. Darolutamidihoitoa tulee jatkaa siitä huolimatta, että dosetakselisykli viivästyisi, se jouduttaisiin keskeyttämään tai lopettamaan.

Unohtunut annos

Jos annos unohtuu, potilaan pitää ottaa se heti muistaessaan ennen seuraavan annoksen ottoaikaa. Unohtuneen annoksen korvaamiseksi ei pidä ottaa kahta annosta yhdessä.

Annoksen muuttaminen

Jos potilaalla on darolutamidiin liittyvää $\geq$ asteen 3 toksisuutta tai sietämättömiä haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8), hoito on keskeytettävä tai sitä on pienennettävä annokseen 300 mg kahdesti päivässä, kunnes oireet lieventyvät. Sen jälkeen hoitoa voidaan jatkaa ottamalla 600 mg:n annos kahdesti päivässä.

Ei ole suositeltavaa pienentää annosta alle 300 mg kahdesti päivässä, koska tehoa ei ole varmistettu.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²), jotka eivät saa hemodialyysihoidoa, suositeltu aloitusannos on 300 mg kahdesti päivässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Tietoa darolutamidin farmakokinetiikasta keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on saatavilla rajoitetusti. Darolutamia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokat B ja C) suositeltu aloitusannos on 300 mg kahdesti päivässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2.).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää darolutamia pediatrisille potilaille.

Antotapa

NUBEQA otetaan suun kautta.

Tabletit otetaan kokonaisina ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Naiset, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoa tämän valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, on saatavilla rajoitetusti.

Koska altistus saattaa olla suurentunut, näitä potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Tietoa tämän valmisteen käytöstä keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on rajoitetusti, eikä darolutamidia ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Koska altistus saattaa olla suurentunut, näitä potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Äskettäin todettu sydän- tai verisuonitauti

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli edellisten 6 kuukauden aikana ollut kliinisesti merkittävä sydän- tai verisuonitauti, mukaan lukien aivohalvaus, sydäninfarkti, vaikea-asteinen tai epästabiili angina pectoris, sepelvaltimon tai ääreisverenkierron ohitussiirre tai oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Darolutamidin turvallisuutta näille potilasryhmille ei ole siksi varmistettu. Jos NUBEQA-valmistetta määrätään, pitää potilaan kliinisesti merkittävää sydän- tai verisuonitautia hoitaa vakiintuneiden hoito-ohjeiden mukaan.

Maksatoksisuus

Jos potilaalla ilmenee maksa-arvojen poikkeavuuksia, jotka viittaavat idiosynkraattiseen, lääkkeen aiheuttamaan maksavaurioon, on darolutamidihoito lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.8).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusoidijien käyttö darolutamidihoidon aikana voi pienentää darolutamidin pitoisuutta plasmassa eikä ole suositeltavaa, jos jokin muu hoitovaihtoehto on olemassa. On suositeltavaa valita sellainen vaihtoehtoinen, samanaikaisesti käytettävä lääkevalmiste, jonka indusoiva vaikutus CYP3A4-entsyymiin tai P-gp-kuljetusproteiiniin on heikompi (ks. kohta 4.5).

Potilaita on tarkkailtava BCRP:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattien haittavaikutusten varalta, sillä niiden samanaikainen käyttö darolutamidin kanssa voi lisätä näiden substraattien pitoisuutta plasmassa.

Samanaikaista antoa rosuvastatiinin kanssa on vältettävä, jos jokin muu hoitovaihtoehto on olemassa (ks. kohta 4.5).

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa

Jos potilaalla on aiemmin todettu QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä ja potilas käyttää samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5), lääkärin on ennen NUBEQA-hoidon aloittamista arvioitava hoidon hyöty-riskisuhde, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus.

Tietoa apuaineista

NUBEQA sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset darolutamidiin

CYP3A4:n ja P-gp:n induktorit

Darolutamidi on CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti.

Voimakkaiden ja kohtalaisten CYP3A4:n induktorien ja P-gp:n indusoidijien (esim. karbamatsipiini, fenobarbitaali, mäkikuisma, fenytoiini ja rifampisiini) käyttö darolutamidihoidon aikana ei ole suositeltavaa, jos jokin muu hoitovaihtoehto on olemassa. On suositeltavaa valita sellainen vaihtoehtoinen, samanaikaisesti käytettävä lääkevalmiste, joka ei indusoi CYP3A4-entsyymiä tai P-gp-kuljetusproteiinia tai indusoi niitä vain heikosti.

Rifampisiinin (600 mg), joka on voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n indusoiija, toistuva anto aterian yhteydessä otetun darolutamidin kerta-annoksen (600 mg) kanssa pienensi keskimääräistä altistusta 72 % (AUC_{0-72}) ja darolutamidin C_{max} -arvoa 52 %.

CYP3A4:n, P-gp:n ja BCRP:n estäjät

Darolutamidi on CYP3A4:n, P-gp:n ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti.

CYP3A4:n, P-gp:n tai BCRP:n estäjää annettaessa ei ole odotettavissa lääkeaineiden välisiä kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Darolutamia voidaan antaa samanaikaisesti CYP3A4:n P-gp:n tai BCRP:n estäjien kanssa. Darolutamidin samanaikainen käyttö yhdistetyn P-gp:n ja voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa lisää darolutamidialtistusta, mikä voi lisätä darolutamidin haittavaikutusten riskiä. On suositeltavaa tarkkailla potilaita useammin darolutamidin haittavaikutusten varalta ja tarvittaessa muuttaa darolutamidiannosta.

Voimakkaan CYP3A4:n, P-gp:n ja BCRP:n estäjän itrakonatsolin anto (200 mg kahdesti päivässä päivänä 1 ja kerran päivässä seuraavien 7 päivän ajan) darolutamidin kerta-annoksen (600 mg päivänä 5 aterian yhteydessä) kanssa johti keskimääräisen altistuksen 1,7-kertaiseen suurenemiseen (AUC_{0-72}) ja darolutamidin C_{max} -arvon 1,4-kertaiseen suurenemiseen.

UGT1A9:n estäjät

Darolutamidi on UGT1A9:n substraatti.

UGT1A9:n estäjää annettaessa ei ole odotettavissa lääkeaineiden välisiä kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Darolutamia voidaan antaa samanaikaisesti UGT1A9:n estäjien kanssa.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että UGT1A9:n estäjien ja darolutamidin samanaikainen anto johti darolutamidin altistuksen (AUC_{0-72}) lisääntymiseen 1,2-kertaiseksi.

Dosetakseli

Darolutamidin antaminen yhdistelmänä dosetakselin kanssa ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia darolutamidin farmakokinetiikkaan etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Darolutamidin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

BCRP:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatit

Darolutamidi on rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) ja orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien (OATP) 1B1 ja 1B3 estäjä.

Samanaikaista antoa rosuvastatiinin kanssa on vältettävä, jos jokin muu hoitovaihtoehto on olemassa. On suositeltavaa valita sellainen vaihtoehtoinen, samanaikaisesti käytettävä lääkevalmiste, jonka estävä vaikutus BCRP-, OATP1B1- ja OATP1B3-proteiineihin on heikompi.

Darolutamidin anto (600 mg kahdesti päivässä 5 päivän ajan) ennen samanaikaista rosuvastatiinin kerta-annoksen antamista (5 mg) aterian yhteydessä johti rosuvastatiinin keskimääräisen altistuksen (AUC) ja C_{max} -arvon noin 5-kertaiseen suurenemiseen.

Darolutamidin samanaikaista antoa muiden BCRP:n substraattien kanssa on vältettävä, jos mahdollista.

Darolutamidin samanaikainen anto voi lisätä muiden samanaikaisesti käytettyjen BCRP:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattien (esim. metotreksaatti, sulfasalatsiini, fluvastatiini, atorvastatiini, pitavastatiini) pitoisuutta plasmassa. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla potilaita

BCRP:n, OATP1B1:n ja OATPB3:n substraattien haittavaikutusten varalta. Lisäksi on noudatettava näiden substraattien valmistetietoihin sisältyvää asiaan liittyvää suositusta, kun niitä annetaan yhdessä darolutamidin kanssa.

P-gp:n substraatit

P-gp:n substraattia annettaessa ei ole odotettavissa lääkeaineiden välisiä kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia. Darolutamia voidaan antaa samanaikaisesti P-gp:n substraattien (esim. digoksiini, verapamiili tai nifedipiini) kanssa. Kun darolutamia annettiin samanaikaisesti yhdessä herkän P-gp:n substraatin dabigatranieteksilaatin kanssa, dabigatranin altistuksessa (AUC ja C_{max}) ei havaittu mitään suurenemista.

CYP3A4:n substraatit

Darolutamidi on CYP3A4:n heikko indusoija.

CYP-entsyymien substraattia annettaessa ei ole odotettavissa lääkeaineiden välisiä kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia. Darolutamia voidaan antaa samanaikaisesti CYP-entsyymien substraattien (esim. varfariini, levotyroksiini, omepratsoli) kanssa.

Darolutamidin anto (600 mg kahdesti päivässä 9 päivän ajan) ennen samanaikaista herkän CYP3A4:n substraatin midatsolaamin kerta-annoksen (1 mg) antamista aterian yhteydessä pienensi midatsolaamin keskimääräistä altistusta (AUC) 29 % ja C_{max} -arvoa 32 %.

Kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina annettuina darolutamidi ei estänyt valikoitujen CYP-entsyymien substraattien aineenvaihduntaa *in vitro*.

Dosetakseli

Darolutamidin antaminen yhdistelmänä dosetakselin kanssa ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia dosetakselin farmakokinetiikkaan etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Lääkevalmisteet, jotka pidentävät QT-aikaa

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, joten NUBEQA-valmisteiden ja QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkevalmisteiden tai kääntyvien kärkeiden takykardiaa mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä pitää arvioida tarkoin. Näitä lääkevalmisteita ovat muun muassa IA-ryhmän (esim. kinidiini, disopyramidi) tai III-ryhmän (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkevalmisteet, metadoni, moksifloksasiini ja psykoosilääkkeet (esim. haloperidoli).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Sitä ei pidä käyttää naisille, jotka ovat tai saattavat olla raskaana tai jotka imettävät tai saattavat imettää (ks. kohdat 4.1 ja 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

Ei tiedetä, erittyykö darolutamia tai sen metaboliitteja siemennesteeseen. Jos potilas on sukupuoliyhteydessä naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, potilaan on käytettävä raskauden ehkäisemiseksi jotakin erittäin luotettavaa (ehkäisyn pettäminen < 1 % / vuosi) ehkäisymenetelmää NUBEQA-hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Vaikutusmekanismistaan johtuen darolutamidi saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Prekliinisiä lisääntymistoksisuustutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

Ei tiedetä, erittyykö darolutamia tai sen metaboliitteja siemennesteeseen. Jos potilas on sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, potilaan on käytettävä kondomia NUBEQA-hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Sikiön altistumista androgeenireseptorin

estäjälle raskaana olevaan naiseen siirtyneen siemennesteen kautta on vältettävä, sillä tämä saattaa vaikuttaa sikiön kehitykseen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö darolutamidi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeita, joissa olisi tutkittu darolutamidin tai sen metaboliitin erittymistä maitoon, ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

Rintaruokittuun lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja darolutamidin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että NUBEQA saattaa heikentää lisääntymiskykyisten miesten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

NUBEQA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin havaittuja haittavaikutuksia

- potilailla, joilla on etäpesäkkeetön kastreatioresistentti eturauhassyöpä tai etäpesäkkeinen hormonisensitiivinen eturauhassyöpä ja jotka saavat darolutamia, ovat uupumus / asteeniset tilat (13,7 %)
- potilailla, joilla on etäpesäkkeinen hormonisensitiivinen eturauhassyöpä ja jotka saavat darolutamia yhdistelmänä dosetakselin kanssa, ovat ihottuma (16,6 %) ja hypertensio (13,8 %).

Lisätietoja turvallisuudesta käytettäessä darolutamia yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa on kyseisten lääkevalmisteiden valmistetiedoissa.

Haittavaikutustaulukko

Käytön yhteydessä etäpesäkkeetöntä kastreatioresistenttiä eturauhassyöpää tai etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavilla, darolutamidihoitoa saavilla potilailla havaitut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1. Käytön yhteydessä etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavilla, darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saavilla potilailla havaitut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmittäin. Ne on ryhmitelty yleisyyden mukaan.

Yleisyydsuokat ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset, joita raportoitiin etäpesäkkeetöntä kastreatioresistenttiä eturauhassyöpää ja etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavilla, darolutamidihoitoa saavilla potilailla ARAMIS- ja ARANOTE-tutkimuksissa^a

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen
Sydän		Iskeeminen sydänsairaus ^b Sydämen vajaatoiminta ^c
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma ^d
Luusto, lihakset ja sidekudos		Raajakipu Murtumat
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus /asteeniset tilat ^e	
Tutkimukset ^f	Neutrofiilimäärän lasku Veren bilirubiiniarvon nousu ALAT-arvon nousu ASAT-arvon nousu	

^a Altistuksen keston mediaani ARAMIS- ja ARANOTE-tutkimuksissa oli 18,2 kuukautta (vaihteluväli: 0,0–44,3 kuukautta) darolutamidihoitoa saaneilla potilailla ja 11,6 kuukautta (vaihteluväli: 0,0–40,5 kuukautta) lumelääkettä saaneilla potilailla.

^b Tähän sisältyy sepelvaltimokovettuma, sepelvaltimotauti, sepelvaltimotukos, sepelvaltimon ahtauma, äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä, äkillinen sydäninfarkti, angina pectoris, epävakaa angina pectoris, sydäninfarkti, sydänlihaksen hapenpuute.

^c Tähän sisältyy sydämen vajaatoiminta, äkillinen sydämen vajaatoiminta, krooninen sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki ja sydämen vajaatoiminta, jossa ejektiofraktio on säilynyt.

^d Tähän sisältyy ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, pustulaarinen ihottuma, eryteema ja dermatiitti.

^e Tähän sisältyy uupumus ja astenia, letargia ja pahoinvointi.

^f CTCAE -luokitus (Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 5.0. Ilmaantuvuus perustuu laboratorioarvojen poikkeavuuksina raportoituuihin arvoihin.

Taulukko 2: Haittavaikutukset, joita raportoitiin ARASENS-tutkimuksessa etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavilla, darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneilla potilailla^{a, b}

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen
Verisuonisto	Hypertensio ^c	
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma ^{d, e}	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Murtumat
Sukupuolielimet ja rinnat		Gynekomastia
Tutkimukset ^f	Neutrofiilimäärän lasku Veren bilirubiiniarvon nousu ALAT-arvon nousu ASAT-arvon nousu	

^a Altistuksen keston mediaani oli 41,0 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–56,5 kuukautta) darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneilla potilailla ja 16,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–55,8 kuukautta) lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneilla potilailla.

^b Haittavaikutusten ilmaantuvuudet eivät välttämättä liity pelkästään darolutamidiin, sillä myös muut samanaikaisesti käytetyt lääkevalmisteet saattavat vaikuttaa niihin.

^c Tähän sisältyy hypertensio, verenpaineen nousu ja hypertensiivinen hätätilanne.

^d Tähän sisältyy ihottuma, lääkeaineihottuma, erytematoottinen ihottuma, follikulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, pustulaarinen ihottuma, vesikulaarinen ihottuma, eryteema ja dermatiitti.

^e Ilmaantuvuus oli suurimmillaan 6 ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

^f CTCAE -luokitus (Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 4.03. Ilmaantuvuus perustuu laboratorioarvojen poikkeavuuksina raportoituuihin arvoihin.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksan toimintakokeet

Darolutamidilla hoidetuilla potilailla on raportoitu idiosynkraattisia, lääkkeen aiheuttamia maksavaurioita, joihin liittyi asteen 3 ja 4 alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) nousu ≥ 5 -kertaiseksi ja ≥ 20 -kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden mukaan lukien transaminaasiarvojen nousua, johon on liittynyt samanaikainen kokonaisbilirubiiniarvon nousu vähintään kaksinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden. Näiden vaikutusten alkamiseen kulunut aika vaihteli 1 kuukaudesta 12 kuukauteen darolutamidihoidon aloittamisesta. Monissa tapauksissa ALAT- ja ASAT-arvojen nousut korjaantuivat, kun darolutamidihoito lopetettiin. Katso tarkat suositukset kohdasta 4.4.

Etäpesäkkeetön kastraatioresistentti eturauhassyöpä ja etäpesäkkeinen hormonisensitiivinen eturauhassyöpä – darolutamidihoito

Uupumus

Uupumusta/asteenisia tiloja raportoitiin 13,7 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 11,7 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Pahimman eli 3. asteen tapahtumia raportoitiin 0,4 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 0,9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Uupumusta (kun mukaan ei luettu asteniala, letargiaa ja pahoinvointia) esiintyi suurimmalla osalla potilaista (10,0 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 8,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista).

Murtumat

Murtumia esiintyi 4,1 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 3,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Iskeeminen sydänsairaus ja sydämen vajaatoiminta

Iskeemistä sydänsairautta esiintyi 3,4 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 2,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Asteen 5 tapahtumia esiintyi 0,4 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 0,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Sydämen vajaatoimintaa esiintyi 1,6 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 0,9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Neutrofiilimäärän lasku

Neutrofiilimäärän laskua raportoitiin laboratorioarvojen poikkeavuutena 17,3 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 7,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Mediaaniaika nadiiriin oli 225 vuorokautta. Laboratorioarvojen poikkeavuudet ilmenivät pääasiassa voimakkuudeltaan asteen 1 tai 2 tapahtumina. Neutrofiilimäärän asteen 3 ja 4 laskua raportoitiin 2,6 %:lla ja vastaavasti 0,3 %:lla potilaista. Vain yksi potilas lopetti darolutamidihoidon pysyvästi neutropenian vuoksi. Neutropenia oli joko ohimenevä tai korjautuva (83 %:lla potilaista) eikä se liittynyt mihinkään kliinisesti merkityksellisiin löydöksiin tai oireisiin.

Veren bilirubiiniarvon nousu

Bilirubiiniarvon nousua raportoitiin laboratorioarvojen poikkeavuutena 16,1 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 6,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Nämä tapahtumat olivat enimmäkseen voimakkuudeltaan asteen 1 tai 2 tapahtumia, eivät liittyneet mihinkään kliinisesti merkityksellisiin löydöksiin tai oireisiin ja korjautuivat darolutamidihoidon lopettamisen jälkeen. Asteen 3 ja 4 bilirubiiniarvon nousua raportoitiin 0,2 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Darolutamidia saaneiden potilaiden tutkimushaarassa keskimääräinen aika bilirubiiniarvon nousun alkamiseen oli 187 päivää ja ensimmäisen tapahtuman keskimääräinen kesto oli 172 päivää. Yhden potilaan hoito lopetettiin bilirubiiniarvon nousun vuoksi.

ALAT- ja ASAT-arvon nousu

ALAT-arvon nousua raportoitiin laboratorioarvojen poikkeavuutena 13,3 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 9,7 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. ASAT-arvon nousua raportoitiin laboratorioarvojen poikkeavuutena 22,0 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 13,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Nämä tapahtumat olivat enimmäkseen voimakkuudeltaan asteen 1 tai 2 tapahtumia, eivät liittyneet mihinkään kliinisesti merkityksellisiin löydöksiin tai oireisiin ja korjautuivat darolutamidihoidon lopettamisen jälkeen. Asteen 3 ja 4 ALAT-arvon nousua raportoitiin 0,9 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 0,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Asteen 3 ja 4 ASAT-arvon nousua raportoitiin 1,2 %:lla darolutamidihoitoa saaneista potilaista ja 0,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Darolutamidia saaneiden potilaiden tutkimushaarassa keskimääräinen aika ALAT-arvon nousun alkamiseen oli 253 päivää ja ASAT-arvon nousun alkamiseen 257 päivää. Ensimmäisen tapahtuman keskimääräinen kesto oli ALAT-arvon nousun osalta 122 päivää ja ASAT-arvon nousun osalta 121 päivää. Kahden potilaan hoito lopetettiin ALAT-arvon nousun ja 3 potilaan hoito ASAT-arvon nousun vuoksi.

Etäpesäkkeinen hormonisensitiivinen eturauhassyöpä – darolutamidihoito yhdistelmänä dosetakselin kanssa

Hypertensio

ARASENS-tutkimuksessa hypertensiota raportoitiin 13,8 %:lla darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista ja 9,4 %:lla lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista.

Asteen 3 hypertensiota raportoitiin 6,4 %:lla darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista ja 3,5 %:lla lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista. Molemmissa hoitoryhmissä yhdellä potilaalla esiintyi asteen 4 hypertensiota.

Yksi darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneessa ryhmässä esiintynyt tapaus raportoitiin asteen 5 hypertensiona, johon liittyi asteen 5 arterioskleroosi. Kyseinen potilas oli tupakoinut ja sairastanut hypertensiota jo kauan, ja tapaus ilmeni yli 3 vuotta darolutamidihoidon aloittamisen jälkeen. Molemmissa hoitoryhmissä potilailla, joilla ei ollut anamneesissa hypertensiota, raportoitiin yleisemmin hypertensiotapahtumia.

Murtumat

Murtumia esiintyi 7,5 %:lla darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista ja 5,1 %:lla lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista.

Neutrofiilimäärän lasku

Neutrofiilimäärän laskua raportoitiin laboratorioarvojen poikkeavuutena 50,6 %:lla darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista ja 45,5 %:lla lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista. Neutrofiilimäärän asteen 3 ja 4 laskua raportoitiin 34,4 %:lla darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista ja 31,4 %:lla lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista. Molemmissa hoitoryhmissä neutrofiilimäärän laskun ja neutropenian esiintyvyys oli suurin hoidon ensimmäisten kuukausien aikana, minkä jälkeen tapahtumien ilmaantuvuus ja vakavuus vähenivät.

Veren bilirubiiniarvon nousu

Bilirubiiniarvon nousua raportoitiin laboratorioarvojen poikkeavuutena 19,6 %:lla darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista ja 10 %:lla lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista. Nämä tapahtumat olivat enimmäkseen voimakkuudeltaan asteen 1 tai 2 tapahtumia. Asteen 3 ja 4 bilirubiiniarvon nousua raportoitiin 0,5 %:lla darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista ja 0,3 %:lla lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista.

ALAT- ja ASAT-arvojen nousu

Alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) nousua raportoitiin laboratorioarvojen poikkeavuuksina 42,3 %:lla darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista ja 38,0 %:lla lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista. Aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) nousuja raportoitiin laboratorioarvojen poikkeavuuksina 43,9 %:lla darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista ja 39,3 %:lla lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista. ALAT- ja ASAT-arvojen nousut olivat enimmäkseen voimakkuudeltaan asteen 1 tapahtumia. Asteen 3 ja 4 ALAT-arvojen nousua raportoitiin 3,7 %:lla darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista ja 3,0 %:lla lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista. Asteen 3 ja 4 ASAT-arvojen nousua raportoitiin 3,6 %:lla darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista ja 2,3 %:lla lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa tutkittu suurin darolutamidiannos oli 900 mg kahdesti päivässä, joka vastaa 1 800 mg:n päivittäistä kokonaisannosta. Annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu tällä annoksella. Kun otetaan huomioon kyllästyvä absorptio (ks. kohta 5.2) ja se, että näyttöä akuutista toksisuudesta ei ole, suositeltua annosta suuremman darolutamidiannoksen saannin ei odoteta johtavan toksisuuteen. Jos potilas on ottanut suositeltua suuremman annoksen, darolutamidihoitoa voidaan jatkaa ottamalla seuraava annos normaalin aikataulun mukaan.

Darolutamidiyliannostukseen ei tunneta spesifistä vastalääkettä eikä yliannostuksen oireita ole määritetty.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: endokrinologiset lääkkeaineet, anti-androgeenit; ATC-koodi: L02BB06

Vaikutusmekanismi

Darolutamidi on androgeenireseptorin estäjä. Sen joustava polaarisesti korvattu pyratsolirakenne sitoutuu suurella voimakkuudella suoraan reseptorin ligandia sitovaan osaan.

Darolutamidi estää kilpailevasti androgeenin sitoutumisen, androgeenireseptorin nukleaarisen translokaation ja androgeenireseptorivälitteisen transkription. Darolutamidi ja sen pääasiallinen metaboliitti, ketodarolutamidi, olivat *in vitro* -aktiivisuudeltaan vastaavat. Darolutamidihoito vähentää eturauhassyövän kasvainsolujen proliferaatiota, mikä johtaa voimakkaaseen antituumorivaikutukseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Keskimääräisessä QTcF-ajassa ei havaittu pidentymistä (ts. suurempaa kuin 10 ms) verrattuna lumelääkkeeseen sen jälkeen, kun darolutamia oli annettu suun kautta 600 mg kahdesti päivässä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho ja turvallisuus varmistettiin kolmessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, faasin III monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli etäpesäkkeetön kastreatioresistentti eturauhassyöpä (ARAMIS) ja etäpesäkkeinen hormonisensitiivinen eturauhassyöpä (ARANOTE ja ARASENS). Kaikki potilaat saivat samanaikaisesti luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) agonistia tai antagonistia tai heille oli tehty bilateraalin orkiektomia.

Etäpesäkkeetön kastreatioresistentti eturauhassyöpä – darolutamidihoito

Darolutamidin kliininen teho ja turvallisuus arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa faasin III monikeskustutkimuksessa (ARAMIS) potilailla, joilla oli etäpesäkkeetön (arvioituna tavanomaisella CT-kuvauksella, luustokartoituksella, MRI:llä) kastreatioresistentti eturauhassyöpä ja joilla prostataspesifisen antigeenin kahdentumisaika (PSADT) oli ≤ 10 kuukautta.

Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen seuraavin ehdoin: heiltä oli saatu 3 suurenevaa prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuutta nadiirin jälkeen vähintään 1 viikon välein androgeenideprivaatiohoidon aikana, $PSA \geq 2$ ng/ml seulonassa ja seerumin testosteronin kastreattipitoisuus $< 1,7$ nmol/l.

Tutkimukseen hyväksyttiin mukaan potilaat, joiden esitiedoissa oli kouristuskohtauksia.

Darolutamidihaaraan otettiin 12 potilasta (0,21 % potilaista), joilla oli aiemmin ollut kouristuskohtauksia.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine tai hiljattain (viimeisten 6 kuukauden aikana) esiintynyt aivohalvaus, sydäninfarkti, vaikea/epästabiili angina pectoris, sepelvaltimon- tai ääreisvaltimon ohitusleikkaus, NYHA (New York Heart Association) III-IV -luokan sydämen vajaatoiminta.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joita oli aiemmin hoidettu toisen sukupolven androgeenireseptorien estäjillä kuten entsalutamidi, apalutamidi ja darolutamidi tai CYP17-entsyymien estäjillä kuten abirateroniasetaatti samoin kuin potilaat, joita oli hoidettu 28 vuorokauden sisällä ennen satunnaistamista systeemisellä kortikosteroidilla, jonka annos oli suurempi kuin 10 mg prednisonia/vrk.

Kaikkiaan 1 509 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko 600 mg darolutamidia suun kautta kahdesti päivässä ($n = 955$) tai lumelääkettä ($n = 554$).

Potilaat, joilla oli lyhyen akselin näkymässä aortan haarautumiskohdan alapuolella lantion imusolmukkeita, joiden koko oli < 2 cm, hyväksyttiin mukaan tutkimukseen. Metastaasin esiintyminen tai esiintymättömyys arvioitiin riippumattomassa keskitetyssä radiologisessa arvioissa. Jälkeenpäin tarkasteltuna 89 potilaalla tunnistettiin olleen metastaasi lähtötilanteessa. Satunnaistamisessa käytettiin PSADT-arvoa (≤ 6 kuukautta tai > 6 kuukautta) ja osteoklasteihin vaikuttavan hoidon käyttöä tutkimukseen osallistumishetkellä (kyllä tai ei).

Potilaiden seuraavat demografiset ja sairautta koskevat lähtötilanteen ominaisuudet olivat tasapainossa hoitoryhmien kesken. Iän mediaani oli 74 vuotta (vaihteluväli 48-95 vuotta), ja 9 % tutkittavista oli vähintään 85-vuotiaita. Potilaat jakautuivat etnisen taustan mukaan seuraavasti: 79 % oli valkoihoisia, 13 % aasialaisia ja 3 % mustaihoisia. Valtaosalla (73 %) potilaista Gleason-pisteet olivat diagnoosihetkellä vähintään 7. Mediaani PSADT oli 4,5 kuukautta. Yhdeksälle prosentille (9 %) potilaista oli aiemmin tehty orkiektomia, 25 %:lle potilaista oli aiemmin tehty prostatektomia ja 50 % potilaista oli saanut aiemmin ainakin kerran sädehoitoa. Seitsemänkymmentäkuusi prosenttia (76 %) potilaista oli aiemmin saanut enemmän kuin yhden antihormonaalisen hoitokuurin. Tutkimukseen osallistumishetkellä potilaiden ECOG-toimintakykyluokka (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) oli 0 (69 %:lla) tai 1 (31 %:lla).

Darolutamidihoitoa jatkettiin, kunnes taudin eteneminen vahvistettiin sokkoutetulla keskitetyllä radiologisella arviolla käyttäen tavanomaisia kuvantamismenetelmiä (CT, luustokartta, MRI) tai kunnes potilas ei enää sietänyt hoitoa, tai kunnes potilas vetäytyi tutkimuksesta.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli metastaasivapaa elossaoloaika (MFS). Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselossaoloaika (OS), aika kivun etenemiseen, aika ensimmäiseen eturauhassyövän hoitoon käytetyn sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen ja aika oireileviin

luustotapahtumiin (ulkoinen sädehoito kivun lievittämiseksi, uusi oireileva patologinen luunmurtuma, selkäytimen kompressio tai kasvaimeen liittyvä kirurginen toimenpide).

Darolutamidihoito pidensi metastaasivapaata elossaoloaikaa verrattuna lumelääkkeeseen (ks. taulukko 3 ja kuva 1).

MFS-tulokset olivat yhdenmukaisia kaikissa potilasryhmissä riippumatta PSADT-arvosta, luustoa vahvistavien lääkeaineiden aiemmasta käytöstä tai taudin paikallisesta levinneisyydestä. Muita alaryhmiä, joissa MFS-tulokset olivat yhdenmukaisia, olivat seuraavat: PSA lähtötilanteessa, Gleason-pisteet diagnoosihetkellä, ikä, maantieteellinen alue, ECOG-toimintakykyluokitus lähtötilanteessa, etninen tausta ja aiempien hormonihoitojen lukumäärä.

Ensisijaisen MFS-analyysin jälkeen, kun tutkimuksen sokkoutus oli purettu, lumelääkettä saaneille potilaille tarjottiin sokkouttamatonta hoitoa darolutamidilla (vaihtovuoroisen hoidon mahdollisuus). Lumelääkkeelle satunnaistetuista 554 potilaasta 170 potilasta (31 %) siirtyi saamaan darolutamidihoitoa. Kokonaiselossaoloajan analyysissä ei huomioitu vaihtovuoroisen hoidon aiheuttamia vaikutuksia.

Loppuanalyysin kohdalla lumelääkkeeseen verrattuna darolutamidihoito sai aikaan tilastollisesti merkitsevää pitenemistä kokonaiselinajassa (kummassakaan ryhmässä mediaania ei oltu saavutettu, ks. taulukko 3 ja kuva 2).

Darolutamidihoito sai aikaan myös tilastollisesti merkitsevän viiveen ajassa kivun etenemiseen, ajassa ensimmäisen sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen ja ajassa ensimmäiseen oireilevaan luustotapahtumaan verrattuna lumelääkkeeseen (ks. taulukko 3).

Lopullisen analyysin ajankohtana hoidon mediaanikesto darolutamidihoitoa saaneilla potilailla oli 33,3 kuukautta (vaihteluväli 0,0–74,0 kuukautta) kaksoissokkoutetun ja avoimen vaiheen aikana yhteensä.

Kaikki analyysit suoritettiin täydellisessä analyysijoukossa.

Taulukko 3: Tehoa koskevat tulokset ARAMIS-tutkimuksesta

Tehoa kuvaava muuttuja	Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtumia		Mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)		Riskisuhde ^b (95 %:n luottamusväli [CI]) p-arvo (2-puolinen)
	Darolutamidi (N = 955)	Lumelääke ^a (N = 554)	Darolutamidi (N = 955)	Lumelääke ^a (N = 554)	
Metastaasivapaa elossaoloaika ^c	221 (23,1 %)	216 (39,0 %)	40,4 (34,3; NR)	18,4 (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) < 0,000001
Kokonaiselossaoloaika	148 (15,5 %)	106 (19,1 %)	NR (56,1; NR)	NR (46,9; NR)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Aika kivun etenemiseen ^{c, d}	251 (26,3 %)	178 (32,1 %)	40,3 (33,2; 41,2)	25,4 (19,1; 29,6)	0,647 (0,533; 0,785) 0,000008
Aika 1. sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen	127 (13,3 %)	98 (17,7 %)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	0,579 (0,444; 0,755) < 0,000044
Aika 1. oireilevaan luustotapahtumaan	29 (3,0 %)	28 (5,1 %)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

^a Mukaan lukien 170 potilasta, jotka siirtyivät avoimelle darolutamidille (vaihtovuoroinen asetus)

^b Riskisuhde < 1 suosii darolutamia

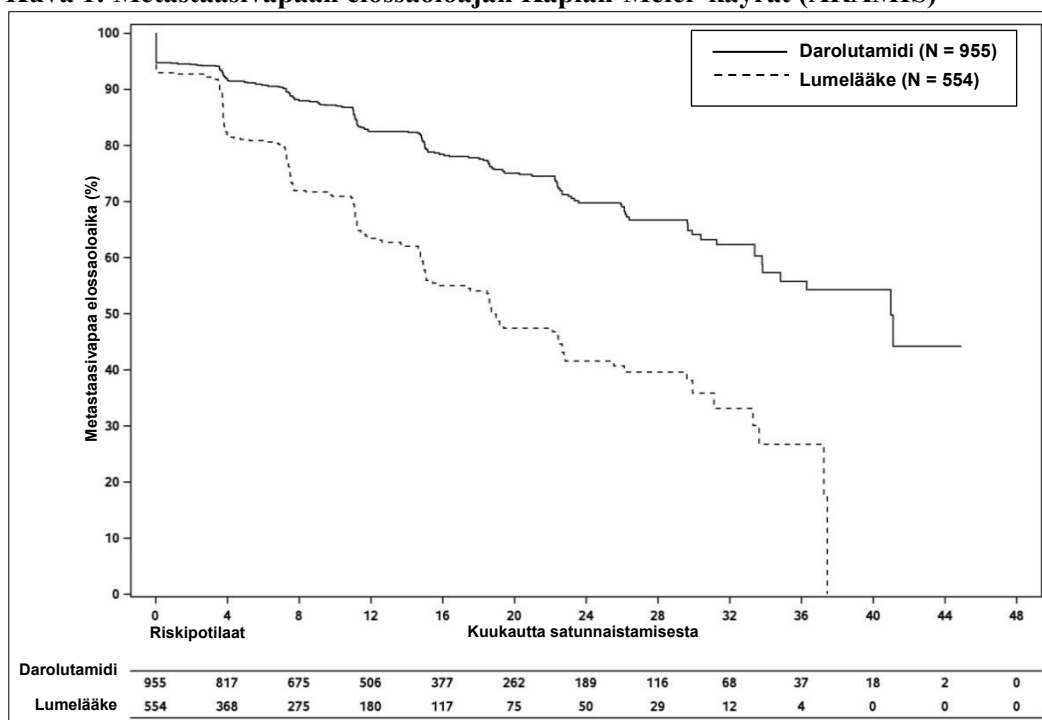
^c Metastaasivapaan elossaoloajan (MFS) ja aika kivun etenemiseen osalta analyysiä, joka suoritettu ensisijaisen analyysipisteen kohdalla, pidetään lopullisena analyysinä

^d Potilaan ilmoittamat tulokset arvioituna kyselylomakkeen (Brief Pain Inventory-Short Form) avulla

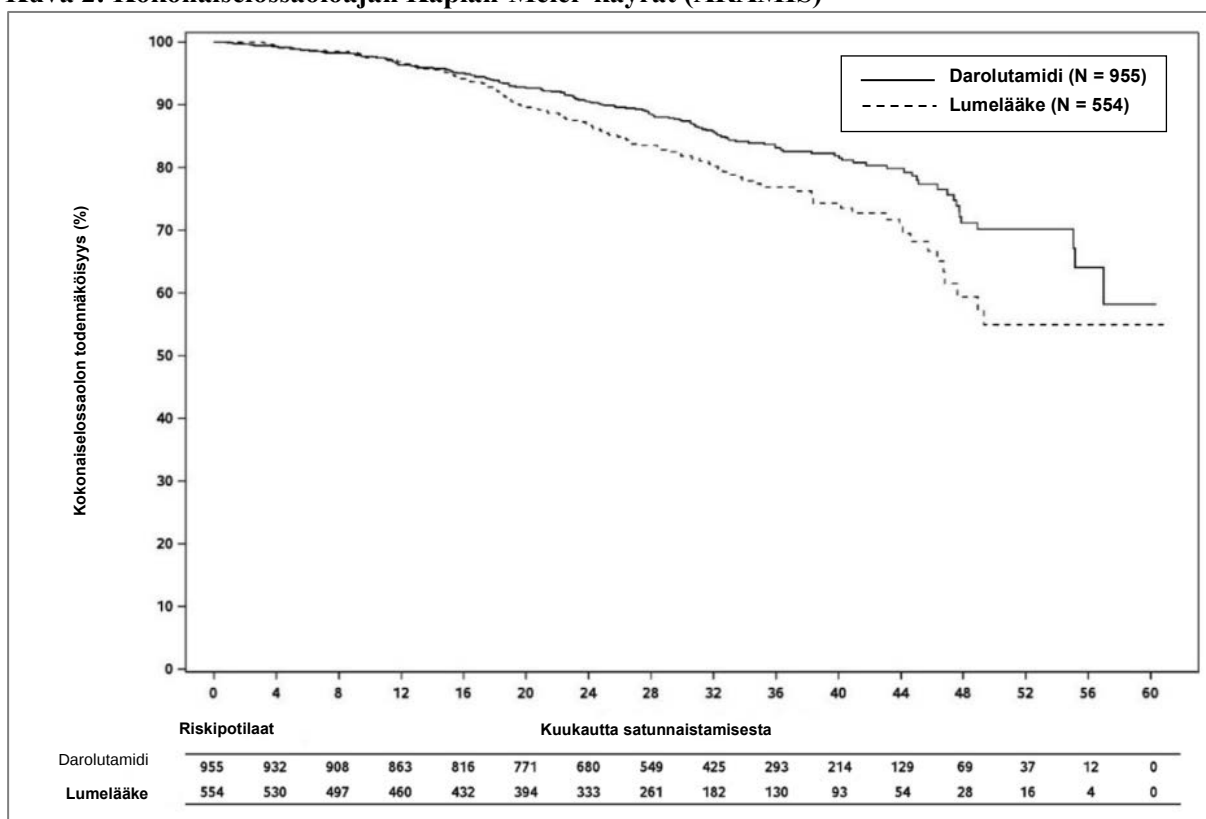
NR Not reached (ei saavutettu)

Darolutamidihoito pidensi etenemisvapaata elossaoloaikaa (PFS, mediaani 36,8 vs. 14,8 kuukautta, HR = 0,380, nimellinen p < 0,000001) ja aikaa PSA:n etenemiseen (mediaani 29,5 vs. 7,2 kuukautta, HR = 0,164, nimellinen p < 0,000001). Vaikutus todettiin yhdenmukaiseksi kaikilla elossaoloajan mittareilla (MFS, OS ja PFS).

Kuva 1: Metastaasivapaan elossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät (ARAMIS)



Kuva 2: Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät (ARAMIS)



ARAMIS-tutkimuksessa (kaksoissokkoutetussa vaiheessa) darolutamia saaneiden potilaiden PSA-vasteprosentti oli merkitsevästi suurempi (määriteltiin ≥ 50 %:n vähenemäksi lähtötilanteesta) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, vastaavasti 84,0 % vs. 7,9 % (ero = 76,1 %, $p < 0,000001$ (nominaalinen p-arvo, vain tiedoksi)).

Etäpesäkkeinen hormonisensitiivinen eturauhassyöpä – darolutamidihoito

Darolutamidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa faasin III monikeskustutkimuksessa (ARANOTE) potilailla, joilla oli etäpesäkkeinen hormonisensitiivinen eturauhassyöpä. Kaikkiaan 669 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko 600 mg darolutamia suun kautta kahdesti päivässä ($n = 446$) tai lumelääkettä ($n = 223$). Darolutamidi- tai lumehoitoa jatkettiin taudin etenemiseen asti, tai kunnes potilaan syöpähoitoa muutettiin, potilas ei enää sietänyt hoitoa, potilas kuoli tai potilas vetäytyi tutkimuksesta.

Metastaasien esiintyminen arvioitiin riippumattomassa keskitetyssä radiologisessa arviossa. Potilaat, joiden tauti oli levinnyt vain alueellisiin imusolmukkeisiin (M0), suljettiin pois tutkimuksesta. Satunnaistaminen stratifioitiin viskeraalisten metastaasien ja aiemman paikallishoidon perusteella. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joita oli aiemmin hoidettu toisen sukupolven androgeenireseptorien estäjillä kuten entsalutamidilla, apalutamidilla tai darolutamidilla, tai CYP17-entsyymien estäjillä kuten abirateroniasetaattilla, tai kemoterapialla, mukaan lukien dosetakseli.

Potilaiden demografiset ja sairautta koskevat seuraavat lähtötilanteen ominaisuudet olivat tasapainossa hoitoryhmien kesken. Iän mediaani oli 70 vuotta (vaihteluväli 43–93 vuotta), ja 4,2 % potilaista oli vähintään 85-vuotiaita. Potilaat jakautuivat etnisen taustan mukaan seuraavasti: 56,2 % oli valkoihoisia, 31,2 % aasialaisia, 9,7 % mustaihoisia tai afroamerikkalaisia ja 2,8 % muita. Valtaosalla (68,3 %) potilaista Gleason-pisteet olivat diagnoosihetkellä vähintään 8. Tutkimukseen osallistumishetkellä potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 49,8 %:lla potilaista 0, 47,2 %:lla potilaista 1 ja 3,0 %:lla potilaista 2. Potilaista 72,5 %:lla oli *de novo* -tauti ja 21,7 %:lla uusiutunut tauti. Tutkimukseen osallistumishetkellä tautiluokitus oli 3,8 %:lla potilaista M1a (metastaaseja vain muissa kuin alueellisissa imusolmukkeissa), 77,1 %:lla M1b (luustometastaaseja joko imusolmukemetastaasien kanssa tai ilman) ja 19,1 %:lla M1c (viskeraalisia metastaaseja imusolmukemetastaasien kanssa tai ilman, tai luustometastaasien kanssa tai ilman). PSA-arvon

mediaani oli lähtötilanteessa 21,3 mikrog/l. 70,6 %:lla potilaista oli korkean tautivolyymin sairaus ja 29,4 %:lla matalan tautivolyymin sairaus. Tauti luokiteltiin korkean volyymin sairaudeksi, kun potilaalla oli viskeraalisia metastaaseja tai 4 tai useampi leesio luustossa, joista vähintään yksi metastaasi oli selkärangan ja lantion luiden ulkopuolella. Tutkimukseen hyväksyttiin mukaan potilaat, joiden esitiedoissa oli kouristuskouristuksia, ja darolutamidiryhmään otettiin yksi tällainen potilas (0,2 %).

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli radiologinen etenemisvapaa elossaoloaika (rPFS). Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselossaoloaika (OS), aika seuraavan syöpähoidon aloittamiseen, aika kastroatioresistenttiin eturauhassyöpään, aika PSA-etenemiseen, aika havaitsemistason alapuolella olevaan PSA-arvoon ja aika kivun etenemiseen. Kivun etenemistä arvioitiin kyselylomakkeella (Brief Pain Inventory-Short Form) potilaan ilmoittamien tulosten perusteella, ja se määriteltiin vähintään kahden pisteen huononemiseksi nadiirista tai ≥ 7 peräkkäistä päivää kestävä lyhyt- tai pitkävaikutteisten opioidikipulääkkeiden käytön aloittamiseksi syöpäsairauden takia. rPFS-analyysin käytettävien tietojen keruun päättymispäivämäärä oli 7. kesäkuuta 2024. rPFS:n ensisijaisen analyysin jälkeen, kun tutkimuksen sokkoutus oli purettu, lumelääkettä saaneille potilaille tarjottiin mahdollisuus siirtyä avoimeen darolutamidihaaraan. Niistä 63 potilaasta, jotka olivat edelleen lumelääkehoidossa ensisijaisen analyysin tietojen keruun päättymispäivänä, 60 potilasta (95 %) siirtyi saamaan avointa darolutamidihoitoa. Lopullisen kokonaiselossaoloaika-analyysin tietojen keruun päättymispäivä oli 10. tammikuuta 2025. Kokonaiselossaoloaika-analyysille ei tehty tilastollista korjausta avoimen darolutamidihaaran aiheuttamalle mahdolliselle vääristävälle vaikutukselle.

Taulukko 4: Tehoa koskevat tulokset ARANOTE-tutkimuksesta

Tehoa kuvaava muuttuja	Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtumia		Mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)		Riskisuhde ^a (95 %:n luottamusväli [CI]) p-arvo (1-puolinen) ^b
	Darolutamidi (N = 446)	Lumelääke (N = 223)	Darolutamidi (N = 446)	Lumelääke (N = 223)	
Radiologinen etenemisvapaa elossaoloaika ^c	128 (28,7 %)	94 (42,2 %)	A (A; A)	25,0 (19,0; A)	0,541 (0,413; 0,707) < 0,0001
Kokonaiselossaoloaika ^d	115 (25,8 %)	70 (31,4 %)	A (A; A)	A (A; A)	0,776 (0,577; 1,045)

^a Riskisuhde < 1 suosii darolutamia

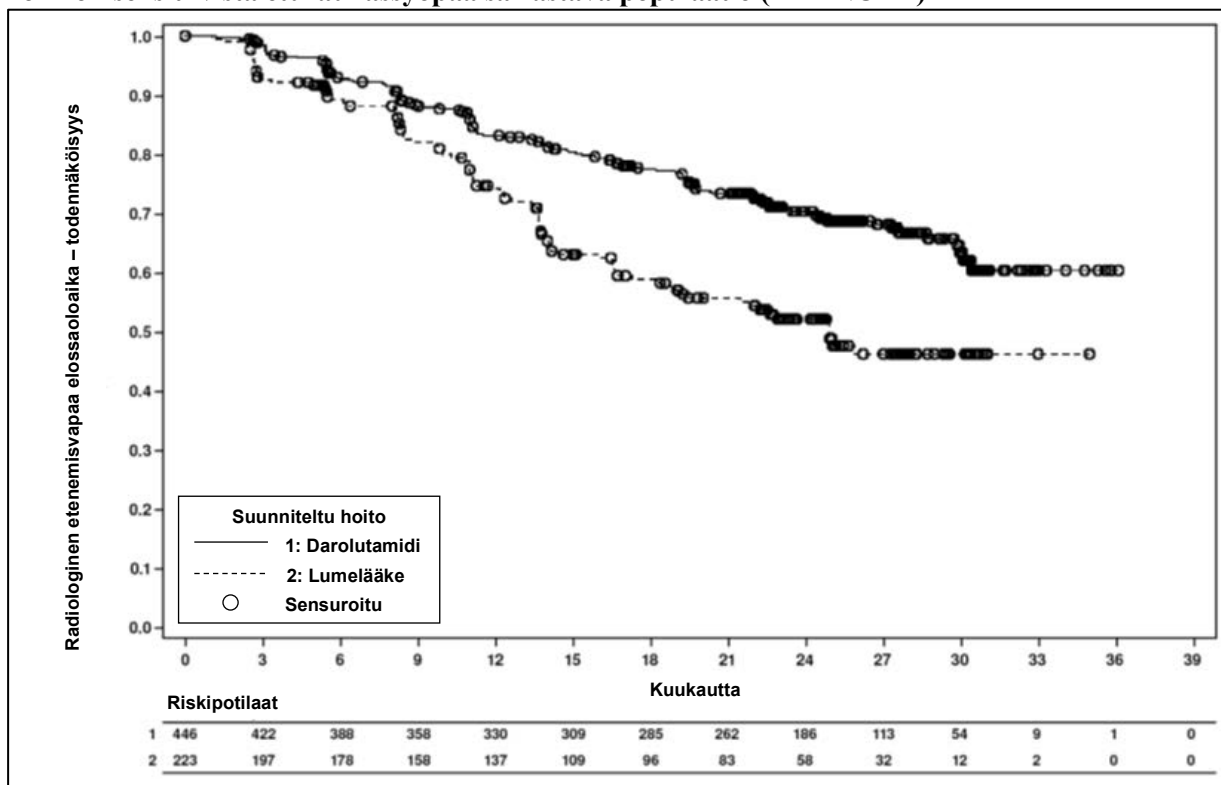
^b Perustuu stratifioituun log rank -testiin

^c rPFS-analyysin tietojen keruun päättymispäivä oli 7. kesäkuuta 2024.

^d Kokonaiselossaoloajan p-arvo ei ollut saavuttanut etukäteen määritettyä tilastollisen merkitsevyyden raja-arvoa kokonaiselossaoloajan lopullisen analyysin ajankohtana. Tietojen keruun päättymispäivä oli 10. tammikuuta 2025.

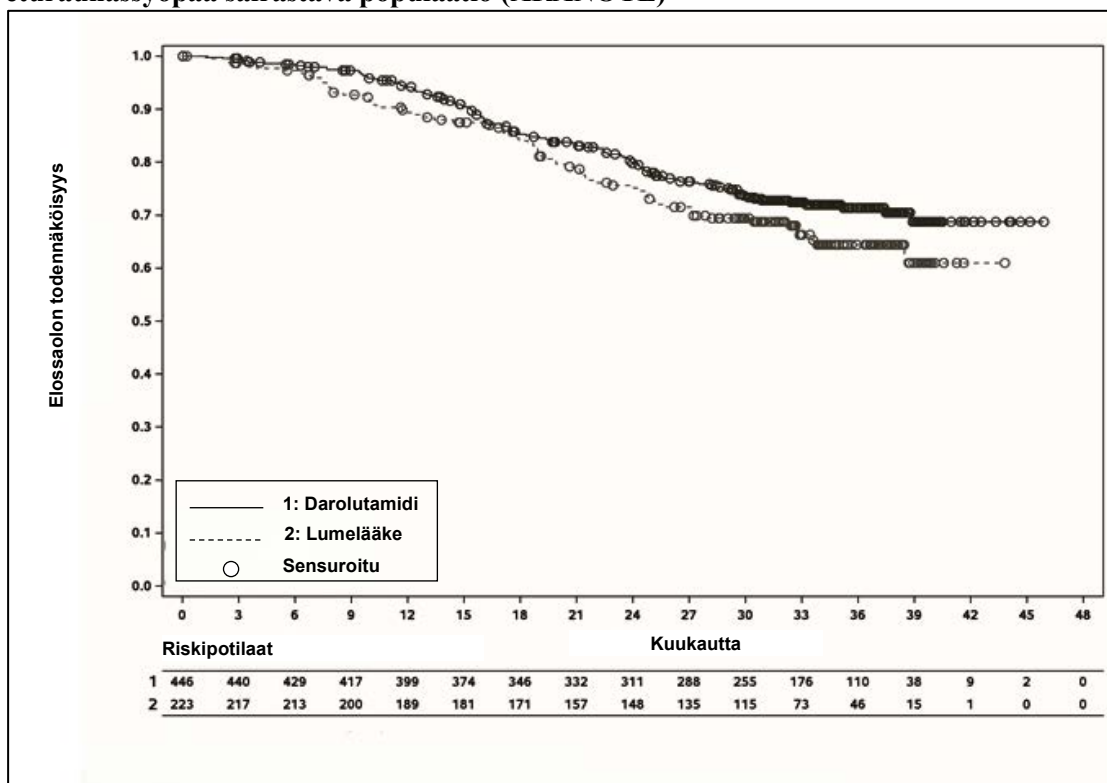
A: arvoa ei voida arvioida tietojen sensuroinnin vuoksi

Kuva 3: Kaplan-Meier-käyrät radiologisesta etenemisvapaasta elossaoloajasta; etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastava populaatio (ARANOTE)^a



^a rPFS:n prosenttiosuus 12 kuukauden kohdalla oli darolutamidiryhmässä 83,1 % (95 %:n luottamusväli 79,5-86,7 %) ja lumeryhmässä 74,1 % (95 %:n luottamusväli 68,0-80,2 %). rPFS:n prosenttiosuus 24 kuukauden kohdalla oli darolutamidiryhmässä 70,3 % (95 %:n luottamusväli 65,7-74,9 %) ja lumeryhmässä 52,1 % (95 %:n luottamusväli 44,7-59,5 %). Tietojen keruun päättymispäivä oli 7. kesäkuuta 2024.

Kuva 4: Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät; etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastava populaatio (ARANOTE)^a



^a OS:n prosenttiosuus 36 kuukauden kohdalla oli darolutamidiryhmässä 71,4 % (95 %:n luottamusväli 66,8-76,0 %) ja lumeryhmässä 64,4 % (95 %:n luottamusväli 57,3-71,4 %). Tietojen keruun päättymispäivä oli 10. tammikuuta 2025.

Etäpesäkkeinen hormonisensitiivinen eturauhassyöpä – darolutamidihoito yhdistelmänä dosetakselin kanssa

Darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa faasin III monikeskustutkimuksessa (ARASENS) potilailla, joilla oli etäpesäkkeinen hormonisensitiivinen eturauhassyöpä. Kaikkiaan 1 306 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 600 mg darolutamidia suun kautta kahdesti päivässä (n = 651) tai lumelääkettä (n = 655) ja samanaikaisesti 75 mg/m² dosetakselia 6 syklin ajan. Darolutamidi- tai lumehoitoa jatkettiin oireiseen taudin etenemiseen asti, tai kunnes potilaan syöpähoitoa muutettiin, potilas ei enää sietänyt hoitoa, potilas kuoli tai potilas vetäytyi tutkimuksesta.

Metastaasien esiintyminen arvioitiin riippumattomassa keskitetyssä radiologisessa arviossa. Potilaat, joiden tauti oli levinnyt vain alueellisiin imusolmukkeisiin (M0), suljettiin pois tutkimuksesta. Satunnaistaminen stratifioitiin taudin levinneisyyden (metastaaseja vain muissa kuin alueellisissa imusolmukkeissa [M1a], metastaaseja luustossa imusolmukemetastaasien kanssa tai ilman [M1b] tai metastaaseja sisäelimissä imusolmukemetastaasien tai luustometastaasien kanssa tai ilman [M1c]) ja alkalisen fosfataasiarvon (< tai ≥ normaaliarvojen yläraja) perusteella tutkimukseen osallistumishetkellä. Potilaat, joilla oli aivometastaaseja, saivat osallistua tutkimukseen. Yhtään tällaista potilasta ei kuitenkaan ollut tutkimuspotilaiden joukossa.

Potilaiden seuraavat demografiset ja sairautta koskevat ominaisuudet olivat tasapainossa hoitoryhmien kesken. Iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli 41–89 vuotta), ja 0,5 % tutkittavista oli vähintään 85-vuotiaita. Potilaat jakautuivat etnisen taustan mukaan seuraavasti: 52 % oli valkoihoisia, 36 % aasialaisia ja 4 % mustaihoisia. Valtaosalla (78 %) potilaista Gleason-pisteet olivat diagnoosihetkellä vähintään 8. ECOG-toimintakykyluokka oli 71 %:lla potilaista 0 ja 29 %:lla potilaista 1. Potilaista 86,1 %:lla oli *de novo* -tauti ja 12,9 %:lla uusiutunut tauti. Tutkimukseen osallistumishetkellä tautiluokitus oli 3 %:lla potilaista M1a, 79,5 %:lla M1b ja 17,5 %:lla M1c. Alkalinen fosfataasi oli 44,5 %:lla potilaista < ULN ja 55,5 %:lla potilaista ≥ ULN. PSA-arvon mediaani oli lähtötilanteessa 30,3 mikrog/l darolutamidiryhmässä ja 24,2 mikrog/l lumeryhmässä. Tutkimukseen hyväksyttiin mukaan potilaat, joiden esitiedoissa oli kouristuskohtauksia, ja darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneeseen ryhmään otettiin neljä tällaista potilasta (0,6 %).

77,0 %:lla potilaista oli korkean tautivolyymien sairaus ja 23,0 %:lla matalan tautivolyymien sairaus. Korkean volyymin sairaus määriteltiin, kun potilaalla oli viskeraalisia metastaaseja tai 4 tai useampi leesio luustossa, joista vähintään yksi metastaasi oli selkärangan ja lantion luiden ulkopuolella. Noin 25 % potilaista sai samanaikaista hoitoa bisfosfonaateilla tai denosumabilla.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika (OS). Toissijaisia päätetapahtumia olivat aika kastroaatioresistenttiin eturauhassyöpään, aika kivun etenemiseen, elossaoloaika ilman oireilevia luustotapahtumia (SSE-FS), aika ensimmäiseen oireilevaan luustotapahtumaan (SSE), aika seuraavan syöpähoidon aloittamiseen, aika sairauteen liittyvien fyysisten oireiden pahenemiseen ja aika ≥ 7 peräkkäistä päivää kestävä opioidien käytön aloittamiseen. Kivun etenemistä arvioitiin kyselylomakkeella (Brief Pain Inventory-Short Form) potilaan ilmoittamien tulosten perusteella, ja se määriteltiin vähintään kahden pisteen huononemiseksi nadiirista tai ≥ 7 peräkkäistä päivää kestävä lyhyt- tai pitkävaikutteisten opioidikipulälääkkeiden käytön aloittamiseksi.

Hoidon keston mediaani oli 41,0 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–56,5 kuukautta) darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneilla potilailla ja 16,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–55,8 kuukautta) lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneilla potilailla. Darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 87,6 % potilaista sai täydet 6 sykliä dosetakselia ja 1,5 % potilaista ei saanut dosetakselia. Lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 85,5 % potilaista sai täydet 6 sykliä dosetakselia ja 2,0 % potilaista ei saanut dosetakselia.

Taulukko 5: Tehoa koskevat tulokset ARASENS-tutkimuksesta

Tehoa kuvaava muuttuja	Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla esiintyi tapahtumia		Mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)		Riskisuhde ^b (95 %:n luottamusväli [CI]) p-arvo (1-puolinen) ^c
	Darolutamidi + dosetakseli (N = 651)	Lumelääke + dosetakseli (N = 654) ^a	Darolutamidi + dosetakseli (N = 651)	Lumelääke + dosetakseli (N = 654) ^a	
Kokonaiselossaoloaika ^d	229 (35,2 %)	304 (46,5 %)	NR (NR, NR)	48,9 (44,4, NR)	0,675 (0,568; 0,801) < 0,0001

^a Yksi lumeryhmän potilas suljettiin pois kaikista analyyseista

^b Riskisuhde < 1 suosii darolutamidia

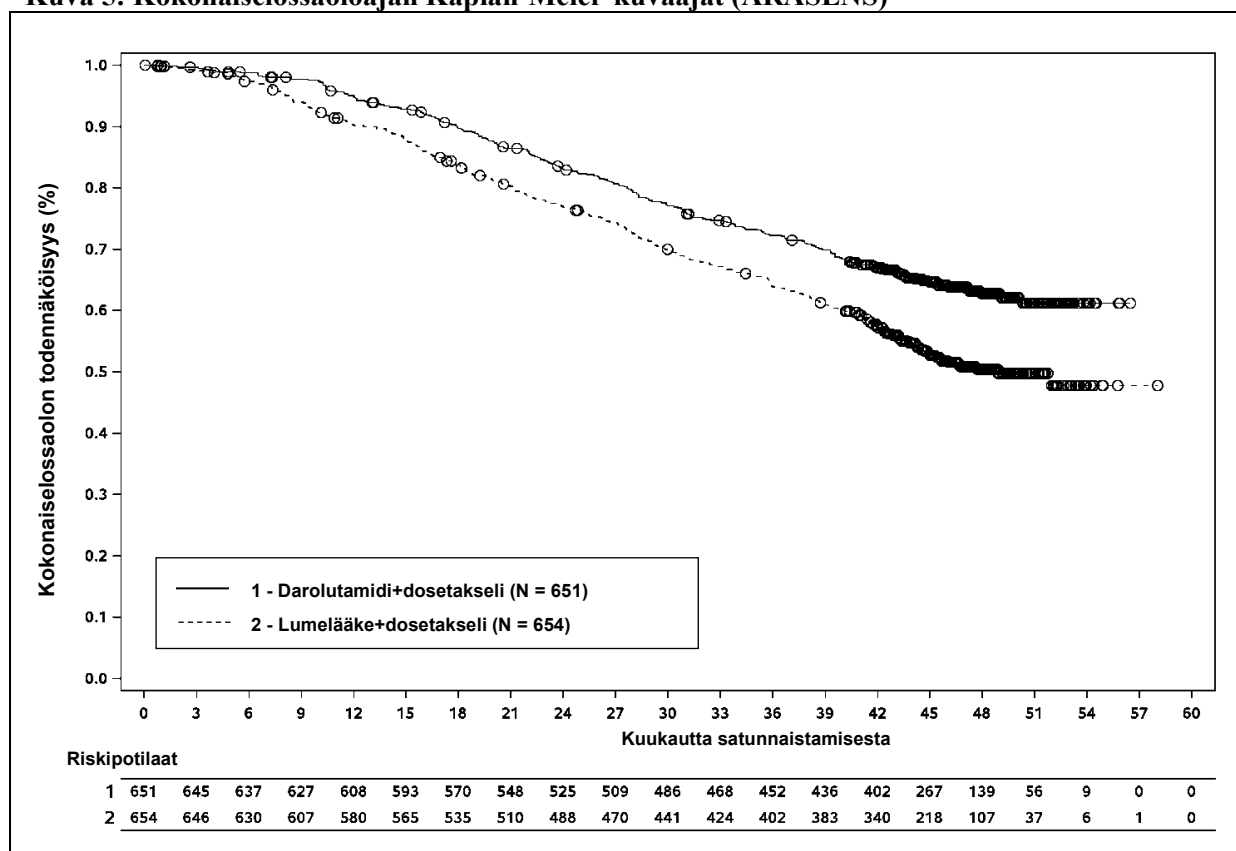
^c Perustuu stratifioituun log rank -testiin

^d Kokonaiselossaoloajan tulokset olivat yhdenmukaisia potilaiden alaryhmissä, taudin levinneisyys ja alkalinen fosfataasiarvo mukaan lukien

NR: Not reached (ei saavutettu)

Seuraavat tehon toissijaiset päätetapahtumat osoittivat tilastollisesti merkitsevän edun darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneiden potilaiden hyväksi verrattuna lumelääkettä ja dosetakselia saaneisiin potilaisiin: aika kastroaatioreseptenttiin eturauhassyöpään (mediaani NR vs. 19,1 kuukautta, HR = 0,357, p < 0,0001), aika ensimmäiseen oireilevaan luustotapahtumaan (mediaani NR vs. NR kuukautta, HR = 0,712, p < 0,0081), aika seuraavan syöpähoidon aloittamiseen (mediaani NR vs. 25,3 kuukautta, HR = 0,388, p < 0,0001), aika kivun etenemiseen (mediaani NR vs. 27,5 kuukautta, HR = 0,792, p < 0,0058), elossaoloaika ilman oireilevia luustotapahtumia (mediaani 51,2 vs. 39,7 kuukautta, HR = 0,609, p < 0,0001).

Kuva 5: Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-kuvaajat (ARASENS)^a



^a Kokonaiselossaoloprosentti 36 kuukauden kohdalla oli 72,3 % (95 %:n luottamusväli 68,8–75,8 %) darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneessa ryhmässä vs. 63,8 % (95 %:n luottamusväli 60,1–67,6 %) lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Kokonaiselossaoloprosentti 48 kuukauden kohdalla oli 62,7 % (95 %:n luottamusväli 58,7–66,7 %) darolutamidin ja dosetakselin yhdistelmää saaneessa ryhmässä vs. 50,4 % (95 %:n luottamusväli 46,3–54,6 % lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmää saaneessa ryhmässä).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset darolutamidin käytöstä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä eturauhasen malignien neoplasmoiden hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yleinen johdanto

Darolutamidi koostuu kahdesta diastereomeeristä [(*S,R*)darolutamidi ja (*S,S*)darolutamidi], jotka konvertoituvat keskenään tärkeimmän verenkierron esiintyvän metaboliitin, ketodarolutamidin, välityksellä. Kaikkien kolmen aineen farmakologinen aktiivisuus *in vitro* on samankaltainen. Darolutamidi liukenee heikosti vesiliuottimiin laajalla pH-alueella. Yleisesti se liukenee paremmin orgaanisiin liuottimiin.

Imeytyminen

Suun kautta annetun 600 mg:n annoksen (kaksi 300 mg:n tablettia) kahdesti päivässä antamisen jälkeen darolutamidin huippupitoisuudet plasmassa vakaassa tilassa olivat 4,79 mg/l (variaatiokerroin: 30,9 %) etäpesäkkeetöntä kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ARAMIS-tutkimuksessa ja 3,84 mg/l (variaatiokerroin: 35,6 %) etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ARASENS-tutkimuksessa. Mediaaniaika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa oli 3–4 tuntia. Kahden diastereomeerin eli (*S,R*)darolutamidin ja (*S,S*)darolutamidin suhde muuttui tabletin sisältämästä 1:1-suhteesta niiden suhteeksi plasmassa, joka on noin 1:9 perustuen tietoihin AUC₀₋₁₂ -arvosta vakaassa tilassa. Ruokailun yhteydessä suun kautta tapahtuneen annon jälkeen vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 25 vuorokauden kuluttua, kun lääkettä on annettu toistuvasti kahdesti päivässä.

Absoluuttinen biologinen hyötyosuus vs. laskimoon annetun injektion hyötyosuus on noin 30 % tyhjään mahaan suun kautta otetun, 300 mg darolutamidia sisältävän NUBEQA-tabletin annon jälkeen. Darolutamidin biologinen hyötyosuus parani 2,0–2,5-kertaisesti, kun se annettiin ruoan kanssa. Samanlainen altistuksen lisääntyminen havaittiin lääkeaineen pääasiallisen metaboliitin eli ketodarolutamidin osalta.

Jakautuminen

Darolutamidin keskimääräinen laskennallinen jakautumistilavuus laskimoon annon jälkeen on 119 litraa, mikä osoittaa, että darolutamidi jakautuu laajasti koko elimistöön, sekä solunsisäisiin että solunulkoisiin nestetiloihin.

Darolutamidi sitoutuu kohtalaisesti (92 %) ihmisen plasman proteiineihin, eikä kahden eri diastereomeerin välillä ole eroa. Darolutamidin pääasiallinen metaboliitti ketodarolutamidi sitoutuu voimakkaasti (99,8 %) plasman proteiineihin.

Darolutamidin kulkeutuminen veri-aivoesteeseen läpi ei ole tutkittu kliinisesti. Darolutamidin altistusprosentit aivoissa AUC₀₋₂₄-arvon osalta ovat kuitenkin hyvin alhaisia: altistus plasmassa on 4,5 % rotille annetun kerta-annoksen jälkeen ja 1,9–3,9 % hiirille annetun toistuvan annoksen jälkeen. Tämä osoittaa, että darolutamidi kulkeutuu rotilla ja hiirillä ehjän veri-aivoesteeseen läpi vähäisessä määrin ja että todennäköisyys, että darolutamidi läpäisisi kliinisesti merkittävässä määrin ehjän veri-aivoesteeseen ihmisillä, on vähäinen.

Biotransformaatio

Diastereomeerit (*S,R*)-darolutamidi ja (*S,S*)-darolutamidi voivat konvertoitua keskenään ketodarolutamidi-metaboliitin kautta. Aineenvaihdunta suosii (*S,S*)-darolutamidia.

Sen jälkeen kun 300 mg ^{14}C -darolutamidia on annettu suun kautta kerta-annoksena oraaliliuoksen muodossa, ainoa pääasiallinen metaboliitti on ketodarolutamidi, jonka kokonaisaltistus plasmassa on noin 2 kertaa darolutamidin altistusta suurempi. Plasman ^{14}C -radioaktiivisuudesta 87,4 % johtui darolutamidin ja ketodarolutamidin yhteisestä vaikutuksesta, mikä osoittaa muiden metaboliittien vähäisen merkityksen.

Darolutamidi metaboloituu ensisijaisesti oksidatiivisen aineenvaihdunnan kautta pääasiassa CYP3A4:n välityksellä sekä suoran glukuronidaation kautta ensisijaisesti UGT1A9:n ja UGT1A1:n välityksellä. Lisäksi osoitettiin, että pääasiassa AKR1C-isoentsyymit katalysoivat ketodarolutamidin reduktiota diastereomeeriaineiksi.

Eliminaatio

Darolutamidin ja ketodarolutamidin efektiivinen puoliintumisaika potilaiden plasmassa on noin 18-20 tuntia. Kahdesta darolutamidia sisältävästä diastereomeerista (*S,R*)-darolutamidilla on lyhyempi efektiivinen puoliintumisaika (9 tuntia) verrattuna (*S,S*)-darolutamidiin, jonka puoliintumisaika on 22 tuntia. Darolutamidin puhdistuma laskimoon annon jälkeen oli 116 ml/min (CV: 39,7 %).

Lääkeaineeseen liittyvästä aineksesta noin 63,4 % erittyy virtsaan (noin 7 % muuttumattomana) ja 32,4 % erittyy ulosteeseen. Annoksesta yli 95 % poistui elimistöstä 7 päivän aikana annon jälkeen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annoksen ollessa välillä 100-700 mg (kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa) molempien diastereomeerien ja pääasiallisen metaboliitin eli ketodarolutamidin altistus suurenee lineaarisesti lähes annosriippuvaisella tavalla. Darolutamidille altistumisessa ei havaittu lisää suurenemista, kun lääkeainetta annettiin 900 mg kahdesti päivässä. Tämä perustuu saturoituneeseen absorptioon.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Darolutamidin farmakokineetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja (65-95-vuotiaat).

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa darolutamidin AUC oli 2,5 kertaa suurempi ja $C_{\max}$ 1,6 kertaa suurempi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] 15-29 ml/min/1,73 m²) sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Eräässä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä osoitetaan, että potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15-89 ml/min/1,73 m²), darolutamidin altistus (AUC) on vastaavasti 1,1-kertaisesti, 1,3-kertaisesti ja noin 1,5-kertaisesti suurempi verrattuna potilaisiin, joilla munuaiset toimivat normaalisti.

Darolutamidin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saavat dialyysihoitoa (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoiminta

Kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa darolutamidin $C_{\max}$ oli 1,5 kertaa suurempi ja AUC 1,9 kertaa suurempi potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B) verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista (Child-Pugh C) ei ole.

Etnisten ryhmien väliset erot

Darolutamidin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä etnisyyteen perustuvia eroja (valkoinen, japanilainen, muu aasialainen kuin japanilainen, mustaihoinen tai afroamerikkalainen). Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti altistuksen (AUC) geometrisen keskiarvon kohoavan jopa 1,56-kertaisesti (90 % luottamusväli: 1,43-1,70) japanilaisilla potilailla verrattuna muiden alueiden potilaisiin sekä ARAMIS- että ARASENS-tutkimuksissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus

Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa pääasialliset löydökset olivat muutokset urosten sukupuolielimissä (elinten painon pieneneminen, johon liittyi eturauhasen atrofiaa ja lisäkivesten tulehduksia). Nämä vaikutukset esiintyivät systeemillä altistuksilla, jotka olivat samaa luokkaa kuin ihmisellä odotettavissa oleva altistus tai sen alle (AUC-vertailun perusteella). Muita lisääntymisjärjestelmän kudosten muutoksia olivat mm. rotilla hyvin pieni vakuolisaation lisääntyminen aivolisäkkeessä ja siemenrakkuloiden ja rintarauhasen atrofia ja eritystoiminnan väheneminen sekä koirilla kivesten hypospermia, siementiehyiden laajeneminen ja rappeuma. Urosten lisääntymiselinten muutokset olivat molemmilla eläinlajeilla yhdenmukaiset darolutamidin farmakologisen aktiivisuuden kanssa, ja muutokset palautuivat kokonaan tai osittain 4-8 viikon toipumisjakson jälkeen.

Sikiötoksisuus/teratogeenisuus

Kehitystoksikologisia tutkimuksia ei ole tehty.

Lisääntymistoksisuus

Lisääntymistoksikologisia tutkimuksia ei ole tehty. Rotilla ja koirilla tehtyjen toistuvan annoksen toksisuustutkimusten tulosten perusteella urosten hedelmällisyys kuitenkin todennäköisesti heikentyy, mikä on yhdenmukaista darolutamidin farmakologisen aktiivisuuden kanssa.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Darolutamidi ei aiheuttanut mutaatioita Amesin testissä (mikrobien mutageneesitesti). Suurina pitoisuuksina darolutamidi sai kylläkin aikaan rakenteellisia kromosomipoikkeavuuksia *in vitro* viljellyissä ihmisen lymfosyyteissä. Rotan maksassa ja pohjukaissuolessa *in vivo* tehdyissä yhdistetyissä luuytimen ja mikrotuman testeissä ja Comet- (SCGE-) -määrittelyssä ei havaittu genotoksisuutta altistuksilla, jotka ylittivät ihmisen maksimialtistuksen.

Kun darolutamidia annettiin suun kautta rasH2-siirtogeenisille uroshiirille 6 kuukauden ajan, karsinogeenistä potentiaalia ei todettu enintään 1 000 mg/kg/vrk annoksilla, jotka vastaavat 0,9–1,3-kertaista kliinistä darolutamidialtistusta (AUC) ja 2,1–2,3-kertaista kliinistä ketodarolutamidialtistusta suositellulla kliinisellä vuorokausiannoksella 1 200 mg/vrk. Tämän tutkimuksen perusteella darolutamidin karsinogeenistä riskiä ei voida täysin poissulkea.

Turvallisuusfarmakologia

In vitro darolutamidi esti heikosti hERG-kaliumvirtaa ja L-tyypin kalsiumkanavaa. *In vivo* nukutetuilla koirilla darolutamidi lyhensi hieman QT-ajan kestoa, mutta tätä vaikutusta ei havaittu tajuissaan olleilla koirilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kalsiumvetyfosfaatti (E341)

Kroskarmelloosinatrium

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti (E470b)

Povidoni (E1201)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti

Makrogoli (E1521)

Titaanioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/alumiinifolioläpipainopakkaukset, jotka sisältävät kukin 16 kalvopäällysteistä tablettia.

Yksi pakkaus sisältää 112 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG

51368 Leverkusen

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1432/001 112 kalvopäällysteistä tablettia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. maaliskuuta 2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. lokakuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Suomi

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NUBEQA 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
darolutamidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg darolutamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

112 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1432/001 112 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

NUBEQA 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NUBEQA 300 mg tabletit
darolutamidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

NUBEQA 300 mg kalvopäällysteiset tabletit darolutamidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä NUBEQA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat NUBEQA-valmistetta
3. Miten NUBEQA-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. NUBEQA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä NUBEQA on ja mihin sitä käytetään

NUBEQA-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on darolutamidi. Sitä käytetään **aikuisten miesten eturauhassyövän** hoitoon, kun

- syöpä ei ole levinnyt muualle elimistöön ja kun testosteronipitoisuutta pienentävä lääkehoito tai leikkaushoito ei enää tehoa (eli ns. etäpesäkkeetön kastreatioresistentti eturauhassyöpä) tai
- syöpä on levinnyt muualle elimistöön ja kun testosteronin määrää pienentävä lääkkeellinen tai kirurginen hoito tehoaa siihen (eli ns. etäpesäkkeinen hormonisensitiivinen eturauhassyöpä). Tämän hoitoon lääkäri voi määrätä sinulle myös dosetakselia.

Miten NUBEQA vaikuttaa

NUBEQA estää miessukupuolihormonien eli androgeenien, kuten esimerkiksi testosteronin, vaikutusta. Androgeenit voivat aiheuttaa eturauhassyövän kasvua. Näiden hormonien vaikutusta estämällä darolutamidi pysäyttää eturauhassyöpäsolujen kasvun ja jakautumisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat NUBEQA-valmistetta

Älä ota NUBEQA-valmistetta jos

- olet allerginen darolutamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- olet nainen, joka on raskaana tai voi tulla raskaaksi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat NUBEQA-valmistetta, jos

- sinulla on munuaisvaivoja
- sinulla on maksavaivoja
- sinulla on jokin sydänsairaus, mukaan lukien sydämen rytmihäiriöt, tai käytät jotakin sydänlääkettä
- sinulle on tehty leikkaus verisuoniston sairauksien hoitamiseksi.

Tämän lääkkeen ottaminen voi vaikuttaa maksasi toimintaan. Jos verikokeesi osoittavat poikkeavia tuloksia maksan toiminnasta, lääkäri saattaa päättää, että sinun on lopetettava NUBEQA-hoito pysyvästi.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten käyttöön. Tällä ikäryhmällä ei esiinny eturauhassyöpää.

Muut lääkkeet ja NUBEQA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Seuraavat lääkkeet saattavat vaikuttaa NUBEQA-valmisteen tehoon tai NUBEQA saattaa vaikuttaa niiden tehoon:

- bakteerilääkkeet, esim. **rifampisiini**
- epilepsialääkkeet, esim. **karbamatsiini, fenobarbitaali, fenytoiini**
- lievän masennuksen ja lievän ahdistuneisuuden hoitoon käytettävät lääkkeet: **mäkikuisma** (rohdosvalmiste)
- korkean kolesterolin hoitoon käytettävät lääkkeet, esim. **rosuvastatiini, fluvastatiini, atorvastatiini, pitavastatiini**
- lääkkeitä, joita käytetään vaikean niveltulehduksen, vaikean psoriaasin (ihosairaus) ja syöpien hoitoon: **metotreksaatti**
- tulehduksellisen suolistotaudin hoitoon käytettävät lääkkeet: **sulfasalatsiini**

Lääkäri saattaa sen vuoksi muuttaa käyttämiesi lääkkeiden annosta.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

NUBEQA-valmistetta ei ole tarkoitettu naisille.

Tämä lääke saattaa heikentää miesten hedelmällisyyttä.

Noudata seuraavia ohjeita hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen:

- jos olet sukupuoliyhteydessä naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, käytä kondomia tai jotakin muuta erittäin luotettavaa ehkäisymenetelmää. Kysy lääkäriltä, mikä ehkäisymenetelmä sopii sinulle parhaiten.
- jos olet sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, käytä kondomia syntymättömän lapsen suojaamiseksi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa ja käyttää koneita.

NUBEQA sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten NUBEQA-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on

2 tablettia 2 kertaa päivässä. Älä ota enempää kuin 4 tablettia päivässä.

Jos sinulla on jokin maksa- tai munuaissairaus, lääkäri saattaa pienentää annoksesi 1 tablettiin 2 kertaa päivässä.

Ottaminen

Niele tabletit kokonaisina – älä halkaise äläkä murskaa niitä. Ota tabletit ruoan kanssa ja veden kera.

Lääkäri voi määrätä NUBEQA-hoidon aikana myös muita lääkkeitä.

Jos otat enemmän NUBEQA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jatka hoitoa ottamalla seuraava annos normaalin aikataulun mukaan.

Jos unohdat ottaa NUBEQA-valmistetta

Ota unohtamasi annos heti kun muistat ennen seuraavan annoksen ottoaikaa. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi yhden tai useamman unohtamasi tabletin.

Jos lopetat NUBEQA-valmisteen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri niin määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

NUBEQA-valmisteen haittavaikutukset ja niiden yleisyydet ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä):

- väsymys
- verikokeissa näkyvä neutrofiilien (eräs valkosolutyyppe) määrän väheneminen
- verikokeissa näkyvä eräiden maksan tuottamien aineiden (bilirubiini, alaniiniaminotransferaasi ja aspartaattiaminotransferaasi) lisääntynyt määrä veressä

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- sydämen valtimoiden tukkeuma
- sydämen vajaatoiminta
- ihottuma
- kipu käsivarsissa ja jaloissa
- luunmurtumat

NUBEQA-valmisteen haittavaikutukset, kun sitä käytetään yhdessä dosetakselin kanssa, ja niiden yleisyydet:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä):

- korkea verenpaine
- ihottuma
- verikokeissa näkyvä neutrofiilien (eräs valkosolutyyppe) määrän väheneminen
- verikokeissa näkyvä eräiden maksan tuottamien aineiden (bilirubiini, alaniiniaminotransferaasi ja aspartaattiaminotransferaasi) lisääntynyt määrä veressä

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- luunmurtumat
- rintojen suureneminen miehillä

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. NUBEQA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja jokaisessa läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä NUBEQA sisältää

Vaikuttava aine on darolutamidi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg darolutamidia.

Muut aineet ovat:

- kalsiumvetyfosfaatti (E341)
- kroscarmelloosinatrium
- hypromelloosi
- laktoosimonohydraatti
- makrogoli (E1521)
- magnesiumstearaatti (E470b)
- povidoni (E1201)
- titaanioksidi (E171)

Ks. lisätietoja kohdasta 2, ”NUBEQA sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita tabletteja, joiden pituus on 16 mm ja leveys 8 mm. Niiden toisella puolella on merkintä ”300” ja toisella puolella merkintä ”BAYER”.

Yksi pakkaus sisältää 112 kalvopäällysteistä tablettia seitsemässä läpipainopakkauksessa, joissa kussakin on 16 kalvopäällysteistä tablettia.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Valmistaja on tunnistettavissa eränumerosta, joka on painettu pahvikoteloon ja jokaiseen läpipainoliuskkaan:

- Jos merkit ovat ainoastaan numeroita, valmistaja on
Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Suomi
- Jos ensimmäinen ja toinen merkki ovat BX, valmistaja on
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-5356311

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 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: +31-23-799 1000

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

Tämä pakkausseloste on viimeksi tarkistettu

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.