

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

NUBEQA 300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg darolutamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 186 mg laktoza hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijele do bjelkaste, ovalne tablete duljine 16 mm i širine 8 mm, s oznakom „300“ na jednoj i „BAYER“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek NUBEQA indiciran je za liječenje odraslih muškaraca s

- nemetastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*, nmCRPC) u kojih postoji visok rizik od razvoja metastatske bolesti (vidjeti dio 5.1).
- metastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate (engl. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) u kombinaciji s terapijom docetakselom i androgenom deprivacijom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju raka prostate.

Doziranje

Preporučena doza je 600 mg darolutamida (dvije tablete od 300 mg) dvaput na dan, što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 1200 mg (vidjeti dio 5.2).

Primjenu darolutamida potrebno je nastaviti sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

U bolesnika koji nisu podvrgnuti kirurškoj kastraciji potrebno je tijekom liječenja nastaviti farmakološku kastraciju analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone releasing hormone*, LHRH).

Metastatski hormonski osjetljiv rak prostate (mHSPC)

Primjenu darolutamida u bolesnika s mHSPC-om potrebno je započeti u kombinaciji s docetakselom (vidjeti dio 5.1). Prvi od 6 ciklusa docetaksela potrebno je primijeniti unutar 6 tjedana od početka liječenja darolutamidom. Potrebno je slijediti preporuke u informacijama o lijeku za docetaksel.

Liječenje darolutamidom potrebno je nastaviti sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, čak i ako se ciklus docetaksela odgodi ili se privremeno ili trajno prekine.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka, treba ju uzeti čim se sjeti prije sljedeće doze. Bolesnik ne smije uzeti dvije doze odjednom kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

Modifikacija doze

Ako se u bolesnika javi toksičnost ≥ 3 . stupnja ili nepodnošljiva nuspojava povezana s darolutamidom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8), doziranje je potrebno odgoditi ili smanjiti na 300 mg dvaput na dan dok se simptomi ne povuku. Nakon toga liječenje se može nastaviti dozom od 600 mg dvaput na dan.

Ne preporučuje se smanjenje doze ispod 300 mg dvaput na dan jer djelotvornost nije ustanovljena.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) koji nisu na hemodijalizi, preporučena početna doza iznosi 300 mg dvaput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Dostupni podaci o farmakokinetici darolutamida u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni. Primjena darolutamida nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B i C) preporučena početna doza iznosi 300 mg dvaput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene darolutamida u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Lijek NUBEQA namijenjen je za peroralnu primjenu.

Tablete je potrebno uzeti cijele s hranom (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Trudnice ili žene u fertilnoj dobi (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije bubrega

Dostupni podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni. S obzirom na to da u takvih bolesnika izloženost može biti povećana, potrebno ih je pažljivo nadzirati radi nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni podaci za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni i primjena darolutamida nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na to da u takvih bolesnika izloženost može biti povećana, potrebno ih je pažljivo nadzirati radi nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Nedavna kardiovaskularna bolest

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću u prethodnih 6 mjeseci, uključujući moždani udar, infarkt miokarda, tešku/nestabilnu anginu pektoris, ugrađenu prenosnicu koronarnih/perifernih arterija i simptomatsko kongestivno zatajivanje srca. Stoga nije ustanovljena sigurnost darolutamida u tih bolesnika.

Ako se propiše lijek NUBEQA, bolesnike s klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću potrebno je liječiti u skladu s utvrđenim smjernicama za liječenje takvih stanja.

Hepatotoksičnost

U slučaju odstupanja u rezultatima pretraga funkcije jetre koja upućuju na idiosinkratsko lijekovima uzrokovano oštećenje jetre, potrebno je trajno prekinuti primjenu darolutamida (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Primjena jakih induktora CYP3A4 i Pgp-a tijekom liječenja darolutamidom može smanjiti koncentraciju darolutamida u plazmi te se ne preporučuje, osim ako nema druge terapije. Potrebno je razmotriti izbor drugog lijeka koji je slabiji induktor CYP3A4 ili Pgp-a (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike je potrebno nadzirati radi nuspojava na supstrate BCRP-a, OATP1B1 i OATP1B3 jer istodobna primjena s darolutamidom može povećati koncentracije tih supstrata u plazmi. Istodobna primjena s rosuvastatinom mora se izbjegavati, osim ako nema terapijske alternative (vidjeti dio 4.5).

Terapija androgenom deprivacijom može produljiti QT interval.

U bolesnika koji u anamnezi imaju faktore rizika za produljenje QT intervala te bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5) liječnici moraju prije uvođenja lijeka NUBEQA ocijeniti omjer koristi i rizika, uključujući mogućnost pojave *torsades de pointes*.

Podaci o pomoćnim tvarima

Lijek NUBEQA sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na darolutamid

Induktori CYP3A4 i Pgp-a

Darolutamid je supstrat CYP3A4 i P-glikoproteina (Pgp-a).

Ne preporučuje se primjena jakih i umjereno jakih induktora CYP3A4 i Pgp-a (npr. karbamazepina, fenobarbitala, gospine trave, fenitoina i rifampicina) tijekom liječenja darolutamidom, osim ako nema terapijske alternative. Potrebno je razmotriti primjenu drugog lijeka koji nema potencijal za indukciju CYP3A4 ili Pgp-a ili je taj potencijal slab.

Ponovljena primjena rifampicina (600 mg), jakog induktora CYP3A4 i Pgp-a, uz jednokratnu dozu darolutamida (600 mg) uzetu s hranom, dovela je do smanjenja srednje vrijednosti izloženosti za 72 % (AUC_{0-72}) te smanjenja C_{max} darolutamida za 52 %.

Inhibitori CYP3A4, Pgp-a i BCRP-a

Darolutamid je supstrat CYP3A4, Pgp-a i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Ne očekuju se klinički značajne interakcije lijekova u slučaju primjene inhibitora CYP3A4, Pgp-a ili BCRP-a. Darolutamid se može davati istodobno s inhibitorima CYP3A4, Pgp-a ili BCRP-a.

Istodobna primjena darolutamida s kombinacijom inhibitora Pgp-a i jakog inhibitora CYP3A4 povećava izloženost darolutamidu, što može povećati rizik od nuspojava na darolutamid. Preporučuje se češće nadzirati bolesnike zbog nuspojava na darolutamid te po potrebi mijenjati dozu darolutamida. Primjena itrakonazola (200 mg dvaput na dan tijekom prvog dana i jedanput na dan sljedećih 7 dana), jakog inhibitora CYP3A4, Pgp-a i BCRP-a uz jednokratnu dozu darolutamida (600 mg tijekom petog dana zajedno s hranom) dovela je do porasta srednje vrijednosti izloženosti (AUC_{0-72}) za 1,7 puta i porasta C_{max} darolutamida za 1,4 puta.

Inhibitori UGT1A9

Darolutamid je supstrat UGT1A9.

Ne očekuje se klinički značajna interakcija lijekova u slučaju primjene inhibitora UGT1A9.

Darolutamid se može davati istodobno s inhibitorima UGT1A9.

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da istodobna primjena inhibitora UGT1A9 s darolutamidom rezultira većom izloženosti (AUC_{0-72}) darolutamida za 1,2 puta.

Docetaxsel

Primjena darolutamida u kombinaciji s docetakselom u bolesnika s mHSPC-om nije dovela do klinički značajnih promjena farmakokinetike darolutamida (vidjeti dio 5.1).

Učinci darolutamida na druge lijekove

Supstrati BCRP-a, OATP1B1 i OATP1B3

Darolutamid je inhibitor proteina rezistencije raka dojke (BCRP) i polipeptida za prijenos organskih aniona (engl. *Organic Anion Transporting Polypeptides*, OATP) 1B1 i 1B3.

Istodobna primjena rosuvastatina mora se izbjegavati osim ako nema terapijske alternative. Za istodobnu primjenu potrebno je razmotriti izbor drugog lijeka koji je slabiji inhibitor BCRP-a, OATP1B1 i OATP1B3.

Primjena darolutamida (600 mg dvaput na dan tijekom 5 dana) prije istodobne primjene jednokratne doze rosuvastatina (5 mg) zajedno s hranom dovela je do otprilike peterostrukog porasta srednje vrijednosti izloženosti (AUC) i C_{max} rosuvastatina.

Kad je to moguće, treba izbjegavati istodobnu primjenu darolutamida s drugim supstratima BCRP-a. Istodobna primjena darolutamida može povećati plazmatske koncentracije drugih istodobnih supstrata BCRP-a, OATP1B1 i OATP1B3 (npr. metotreksata, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina). Stoga se preporučuje pratiti bolesnike zbog mogućih nuspojava supstrata BCRP-a, OATP1B1 i OATP1B3. Osim toga, kada se ti supstrati primjenjuju istodobno s darolutamidom, potrebno je slijediti odgovarajuće preporuke navedene u informacijama o tim lijekovima.

Supstrati Pgp-a

Ne očekuju se klinički značajne interakcije lijekova u slučaju primjene supstrata Pgp-a. Darolutamid se može davati istodobno sa supstratima Pgp-a (npr. digoksinom, verapamilom ili nifedipinom).

Istodobna primjena darolutamida s dabigatraneteksilatom, osjetljivim supstratom Pgp-a, nije dovela do porasta izloženosti dabigatranu (AUC i C_{max}).

Supstrati CYP3A4

Darolutamid je blagi induktor CYP3A4.

Ne očekuju se klinički značajne interakcije lijekova u slučaju primjene supstrata CYP-a. Darolutamid se može davati istodobno sa supstratima CYP-a (npr. varfarinom, L-tiroksinom, omeprazolom).

Primjena darolutamida (600 mg dvaput na dan tijekom 9 dana) prije istodobne primjene jednokratne doze osjetljivog supstrata CYP3A4 midazolama (1 mg), zajedno s hranom, dovela je do smanjenja srednje vrijednosti izloženosti (AUC) i C_{max} midazolama za 29 %, odnosno 32 %.

Darolutamid nije inhibirao metabolizam odabranih supstrata CYP-a *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama.

Docetaksel

Primjena darolutamida u kombinaciji s docetakselom u bolesnika s mHSPC-om nije dovela do klinički značajnih promjena farmakokinetike docetaksela (vidjeti dio 5.1).

Lijekovi koji produljuju QT interval

Budući da terapija androgenom deprivacijom može produljiti QT interval, potrebno je pažljivo ocijeniti istodobnu primjenu s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval ili lijekovima koji mogu inducirati *torsades de pointes*. To uključuje lijekove kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin i antipsihotici (npr. haloperidol).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Ovaj lijek nije indiciran u žena reproduktivne dobi. Ne smije se primjenjivati u trudnica ili žena koje bi mogle biti trudne te u dojilja (vidjeti dijelove 4.1 i 4.3).

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Nije poznato nalaze li se darolutamid ili njegovi metaboliti u sjemenjnoj tekućini. Ako se bolesnik upušta u seksualne aktivnosti sa ženom reproduktivne dobi, tijekom liječenja i tjedan dana nakon završetka liječenja lijekom NUBEQA mora se koristiti visoko učinkovita metoda kontracepcije (stope neuspjeha tijekom jedne godine < 1 %) kako bi se spriječila trudnoća.

Trudnoća

S obzirom na mehanizam djelovanja, darolutamid može štetiti fetusu. Neklinička ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu provedena (vidjeti dio 5.3).

Nije poznato nalaze li se darolutamid ili njegovi metaboliti u sjemenjnoj tekućini. Ako se bolesnik upušta u seksualne aktivnosti s trudnicom, tijekom liječenja i tjedan dana nakon završetka liječenja lijekom NUBEQA mora koristiti kondom. Izloženost fetusa inhibitoru androgenih receptora putem prijenosa sjemenne tekućine trudnici mora se izbjeći jer to može utjecati na razvoj fetusa.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se darolutamid ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama za procjenu izlučivanja darolutamida ili njegovih metabolita u mlijeko nisu provedena (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenje.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju darolutamida na plodnost u ljudi.

Na temelju ispitivanja na životinjama, lijek NUBEQA može utjecati na plodnost u muškaraca reproduktivnog potencijala (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek NUBEQA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće uočene nuspojave u bolesnika s

- nmCRPC-om koji primaju darolutamid su stanja umora/astenije (15,8 %).
- mHSPC-om koji primaju darolutamid u kombinaciji s docetakselom su osip (16,6 %) i hipertenzija (13,8 %).

Za ostale sigurnosne informacije o primjeni darolutamida u kombinaciji, pogledati informacije o lijeku za pojedine lijekove.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave uočene u bolesnika s nmCRPC-om liječenih darolutamidom navedene su u Tablici 1. Nuspojave uočene u bolesnika s mHSPC-om liječenih darolutamidom u kombinaciji s docetakselom navedene su u Tablici 2.

Nuspojave su klasificirane prema klasifikaciji organskih sustava. Podijeljene su u skupine prema učestalosti. Skupine učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 1: Nuspojave prijavljene u ispitivanju ARAMIS^a

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često
Srčani poremećaji		Ishemijska bolest srca ^b Zatajivanje srca ^c
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip ^d
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bol u ekstremitetima Bol u kostima i mišićima Prijelomi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Stanja umora/astenije ^e	
Pretrage ^f	Smanjen broj neutrofila Porast razine bilirubina u krvi Porast razine AST-a	

^a Medijan trajanja izloženosti bio je 14,8 mjeseci (raspon: 0,0 do 44,3 mjeseca) u bolesnika liječenih darolutamidom i 11,0 mjeseci (raspon: 0,1 do 40,5 mjeseci) u bolesnika koji su primali placebo.

^b Uključuje arteriosklerozu koronarnih arterija, bolest koronarnih arterija, okluziju koronarnih arterija, stenozu koronarnih arterija, akutni koronarni sindrom, akutni infarkt miokarda, anginu pectoris, nestabilnu anginu, infarkt miokarda, ishemiju miokarda.

^c Uključuje zatajivanje srca, akutno zatajivanje srca, kronično zatajivanje srca, kongestivno zatajivanje srca, kardiogeni šok.

^d Uključuje osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pustularni osip, eritem, dermatitis.

^e Uključuje umor i asteniju, letargiju i malaksalost.

^f Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) verzija 4.03. Učestalost se temelji na vrijednostima koje su prijavljene kao odstupanja u laboratorijskim nalazima.

Tablica 2: Nuspojave u bolesnika s mHSPC-om liječenih darolutamidom u kombinaciji s docetakselom prijavljene u ispitivanju ARASENS^{a, b}

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija ^c	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip ^{d, e}	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Prijelomi
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Ginekomastija
Pretrage ^f	Smanjenje broja neutrofila Porast razine bilirubina u krvi Porast razine ALT-a Porast razine AST-a	

^a Medijan trajanja izloženosti bio je 41,0 mjeseci (raspon: 0,1 do 56,5 mjeseci) u bolesnika liječenih kombinacijom darolutamid+docetaksel te 16,7 mjeseci (raspon: 0,3 do 55,8 mjeseci) u bolesnika liječenih kombinacijom placebo+docetaksel.

^b Učestalosti nuspojava možda se ne mogu pripisati samo darolutamidu već njima mogu doprinijeti drugi lijekovi primjenjivani u kombinaciji.

^c Uključuje hipertenziju, povišen krvni tlak, hitno stanje zbog hipertenzije.

^d Uključuje osip, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, eritematozni osip, folikularni osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip, pustularni osip, vezikularni osip, eritem, dermatitis.

^e Učestalost je bila najveća tijekom prvih 6 mjeseci liječenja.

^f Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) verzija 4.03. Učestalost se temelji na vrijednostima koje su prijavljene kao odstupanja u laboratorijskim nalazima.

Opis odabranih nuspojava

Pretrage funkcije jetre

Kod liječenja darolutamidom prijavljeni su slučajevi idiosinkratskih lijekom uzrokovanih oštećenja jetre, s porastom razine alanin aminotransferaze (ALT) i/ili aspartat aminotransferaze (AST) 3. i 4. stupnja na ≥ 5 i ≥ 20 x gornje granice normale (GGN), uključujući povišenje transaminaza zajedno s istodobnim povećanjem ukupnog bilirubina do ≥ 2 x GGN. Vrijeme do nastupa reakcije bilo je u rasponu od 1 mjeseca do 12 mjeseci nakon uvođenja darolutamida. U velikom broju slučajeva, povišene razine ALT-a i AST-a bile su reverzibilne nakon prekida primjene darolutamida. Za specifične preporuke, vidjeti dio 4.4.

Nemetastatski rak prostate rezistentan na kastraciju (nmCRPC)

Umor

Stanja umora/astenije prijavljena su u 15,8 % bolesnika liječenih darolutamidom te u 11,4 % bolesnika koji su primali placebo. Događaji s najgorim 3. stupnjem težine prijavljeni su u 0,6 % bolesnika liječenih darolutamidom te u 1,1 % bolesnika koji su primali placebo. Umor (ne uključujući asteniju, letargiju ili malaksalost) javio se u većine bolesnika (u 12,1 % bolesnika liječenih darolutamidom te 8,7 % bolesnika koji su primali placebo).

Prijelomi

Prijelomi su se javili u 4,2 % bolesnika liječenih darolutamidom te u 3,6 % bolesnika koji su primali placebo.

Ishemijska bolest srca i zatajivanje srca

Ishemijska bolest srca javila se u 3,2 % bolesnika liječenih darolutamidom te u 2,5 % bolesnika koji su primali placebo. Događaji 5. stupnja javili su se u 0,3 % bolesnika liječenih darolutamidom te u 0,2 % bolesnika koji su primali placebo. Do pojave zatajivanja srca došlo je u 1,9 % bolesnika liječenih darolutamidom te u 0,9 % bolesnika koji su primali placebo.

Smanjen broj neutrofila

Smanjen broj neutrofila prijavljen je kao odstupanje rezultata laboratorijskog nalaza u 19,6 % bolesnika liječenih darolutamidom te u 9,4 % bolesnika koji su primali placebo. Medijan vremena do najniže vrijednosti iznosio je 256 dana. Odstupanja rezultata laboratorijskih nalaza najčešće su se očitovala kao 1. ili 2. stupanj. Smanjenje broja neutrofila 3. ili 4. stupnja prijavljeno je u 3,5 %, odnosno 0,5 % bolesnika. Samo je u jednog bolesnika primjena darolutamida trajno prekinuta zbog neutropenije. Neutropenija je bila prolazna ili reverzibilna (88 % bolesnika) i nije bila povezana s ikakvim klinički značajnim simptomima ili znakovima.

Porast razine bilirubina u krvi

Porast razine bilirubina prijavljen je kao odstupanje rezultata laboratorijskog nalaza u 16,4 % bolesnika liječenih darolutamidom te u 6,9 % bolesnika koji su primali placebo. Događaji su uglavnom bili intenziteta 1. ili 2. stupnja, nisu bili povezani s ikakvim klinički značajnim simptomima ili znakovima te su se povukli nakon prekida primjene darolutamida. Porast razine bilirubina 3. stupnja prijavljen je u 0,1 % bolesnika liječenih darolutamidom te u 0 % bolesnika koji su primali placebo. U skupini s darolutamidom srednja vrijednost vremena do prvog povišenja razine bilirubina bila je 153 dana, a srednja vrijednost trajanja prve epizode bila je 182 dana. Nijedan bolesnik nije trajno prekinuo liječenje zbog povišenog bilirubina.

Porast razine AST-a

Porast razine AST-a prijavljen je kao odstupanje rezultata laboratorijskog nalaza u 22,5 % bolesnika liječenih darolutamidom te u 13,6 % bolesnika koji su primali placebo. Događaji su uglavnom bili intenziteta 1. ili 2. stupnja, nisu bili povezani s ikakvim klinički značajnim simptomima ili znakovima te su se povukli nakon prekida primjene darolutamida. Porast razine AST-a 3. stupnja prijavljen je u 0,5 % bolesnika liječenih darolutamidom te u 0,2 % bolesnika koji su primali placebo. U skupini s darolutamidom srednja vrijednost vremena do prvog povišenja razine AST-a bila je 258 dana, a srednja vrijednost trajanja prve epizode bila je 118 dana. Nijedan bolesnik nije trajno prekinuo liječenje zbog povišenog AST-a.

Metastatski hormonski osjetljiv rak prostate (mHSPC)

Hipertenzija

U ispitivanju ARASENS hipertenzija je prijavljena u 13,8 % bolesnika liječenih kombinacijom darolutamid+docetaksel te u 9,4 % bolesnika liječenih kombinacijom placebo+docetaksel. Hipertenzija 3. stupnja prijavljena je u 6,4 % bolesnika liječenih kombinacijom darolutamid+docetaksel u usporedbi s 3,5 % bolesnika liječenih kombinacijom placebo+docetaksel. U svakoj terapijskoj skupini po jedan bolesnik imao je hipertenziju 4. stupnja. Jedan je slučaj u skupini darolutamid+docetaksel prijavljen kao hipertenzija 5. stupnja uz arteriosklerozu 5. stupnja. Taj je bolesnik imao dugogodišnju povijest hipertenzije i pušenja, a slučaj se javio više od 3 godine nakon početka liječenja darolutamidom. Slučajevi hipertenzije u obje terapijske skupine prijavljeni su češće u bolesnika koji nisu imali hipertenziju u anamnezi.

Prijelomi

Prijelomi su se javili u 7,5 % bolesnika liječenih kombinacijom darolutamid+docetaksel te u 5,1 % bolesnika liječenih kombinacijom placebo+docetaksel.

Smanjenje broja neutrofila

Smanjenje broja neutrofila prijavljeno je kao odstupanje rezultata laboratorijskog nalaza u 50,6 % bolesnika liječenih kombinacijom darolutamid+docetaksel te u 45,5 % bolesnika liječenih kombinacijom placebo+docetaksel. Smanjenje broja neutrofila 3. i 4. stupnja prijavljeno je u 34,4 % bolesnika liječenih kombinacijom darolutamid+docetaksel te u 31,4 % bolesnika liječenih kombinacijom placebo+docetaksel. U obje skupine ispitanika, učestalosti smanjenja broja neutrofila i neutropenije bile su najviše tijekom prvih mjeseci liječenja, nakon čega su se učestalost i težina događaja smanjili.

Porast razine bilirubina u krvi

Porast razine bilirubina prijavljen je kao odstupanje rezultata laboratorijskog nalaza u 19,6 % bolesnika liječenih kombinacijom darolutamid+docetaksel te u 10,0 % bolesnika liječenih kombinacijom placebo+docetaksel. Događaji su uglavnom bili intenziteta 1. ili 2. stupnja. Porast razine bilirubina 3. i 4. stupnja prijavljen je u 0,5 % bolesnika liječenih kombinacijom darolutamid+docetaksel, odnosno u 0,3 % bolesnika liječenih kombinacijom placebo+docetaksel.

Porast razine ALT-a i AST-a

Porast razine alanin aminotransferaze (ALT-a) prijavljen je kao odstupanje rezultata laboratorijskog nalaza u 42,3 % bolesnika liječenih kombinacijom darolutamid+docetaksel, odnosno u 38,0 % bolesnika liječenih kombinacijom placebo+docetaksel. Porast razine aspartat aminotransferaze (AST-a) prijavljen je kao odstupanje rezultata laboratorijskog nalaza u 43,9 % bolesnika liječenih kombinacijom darolutamid+docetaksel, odnosno u 39,3 % bolesnika liječenih kombinacijom placebo+docetaksel. Porasti razine ALT-a i AST-a bili su uglavnom intenziteta 1. stupnja. Porasti razine ALT-a 3. i 4. stupnja prijavljeni su u 3,7 % bolesnika liječenih kombinacijom darolutamid+docetaksel, odnosno u 3,0 % bolesnika liječenih kombinacijom placebo+docetaksel. Porasti razine AST-a 3. i 4. stupnja prijavljeni su u 3,6 % bolesnika liječenih kombinacijom darolutamid+docetaksel, odnosno u 2,3 % bolesnika liječenih kombinacijom placebo+docetaksel.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Najviša klinički ispitivana doza darolutamida bila je 900 mg dvaput na dan, što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 1800 mg. Pri toj dozi nije uočena toksičnost koja ograničava dozu.

S obzirom na saturabilnu apsorpciju (vidjeti dio 5.2) i izostanak dokaza za akutnu toksičnost, ne očekuje se da će unos darolutamida u dozi većoj od preporučene dovesti do toksičnosti.

U slučaju unosa doze koja je veća od preporučene, liječenje darolutamidom može se nastaviti sljedećom dozom prema rasporedu.

Nema specifičnog antidota za darolutamid, a simptomi predoziranja nisu ustanovljeni.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija, anti-androgeni; ATK oznaka: L02BB06

Mehanizam djelovanja

Darolutamid je inhibitor androgenih receptora s fleksibilnom polarno supstituiranom pirazolskom strukturom koji se visokim afinitetom veže izravno na receptorsku domenu za vezanje liganda.

Darolutamid kompetitivno inhibira vezanje androgena, nuklearnu translokaciju androgenih receptora te transkripciju posredovanu androgenim receptorima. Glavni metabolit, ketodarolutamid, pokazao je sličnu *in vitro* aktivnost kao darolutamid. Liječenje darolutamidom smanjuje proliferaciju stanica tumora prostate te tako postiže snažno antitumorsko djelovanje.

Farmakodinamički učinci

Nakon primjene 600 mg darolutamida peroralno dvaput na dan nije uočeno produljenje srednje vrijednosti QTcF intervala (tj. više od 10 ms) u usporedbi s placebom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost ustanovljene su u dva randomizirana, multicentrična, placebom kontrolirana ispitivanja faze III u bolesnika s nmCRPC-om (ARAMIS) i mHSPC-om (ARASENS). Svi su bolesnici istodobno primali analog hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH) ili su bili podvrgnuti bilateralnoj orhidektomiji.

Nemetastatski rak prostate rezistentan na kastraciju (nmCRPC)

Djelotvornost i sigurnost darolutamida ocijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze III (ARAMIS) u bolesnika s nemetastatskim (prema ocjeni konvencionalnim oslikavanjem CT-om, scintigrafijom kostiju, MR-om) rakom prostate rezistentnim na kastraciju s vremenom do udvostručenja vrijednosti antigena specifičnog za prostatu (engl. *prostate specific antigen doubling time*, PSADT) od ≤ 10 mjeseci.

Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje ako su imali 3 povišene razine antigena specifičnog za prostatu (engl. *prostate specific antigen*, PSA) nakon najniže izmjerene vrijednosti, zabilježene u razmacima od najmanje tjedan dana tijekom terapije deprivacijom androgena, $PSA \geq 2$ ng/ml pri probiru te razinu testosterona u serumu $< 1,7$ nmol/l nakon kastracije.

Bolesnici čija je anamneza sadržavala epileptičke napadaje, mogli su se uključiti u ispitivanje. U skupinu na darolutamidu bilo je uključeno 12 bolesnika (0,21 %) čija je anamneza sadržavala epileptičke napadaje.

Bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom ili nedavnim (u zadnjih 6 mjeseci) moždanim udarom, infarktom miokarda, teškom/nestabilnom anginom pectoris, premosnicom na koronarnim/perifernim arterijama, III. ili IV. stupnjem kongestivnog zatajivanja srca prema New York Heart Association (NYHA) klasifikaciji bili su isključeni iz ispitivanja.

Bolesnici koji su prethodno liječeni drugom generacijom inhibitora androgenih receptora kao što su enzalutamid, apalutamid i darolutamid ili inhibitorima enzima CYP17 kao što je abirateronacetat, kao i bolesnici koji su primali sistemske kortikosteroide u dozi većoj od one koja odgovara 10 mg prednizona na dan unutar 28 dana prije randomizacije, bili su isključeni iz ispitivanja.

Ukupno je 1509 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 2:1 kako bi primali 600 mg darolutamida peroralno dvaput na dan ($n = 955$) ili odgovarajući placebo ($n = 554$).

Bolesnici koji su ispod bifurkacije aorte imali zdjelične limfne čvorove čiji je manji promjer iznosio < 2 cm, mogli su sudjelovati u ispitivanju. Odsutnost ili prisutnost metastaza bila je procijenjena neovisnom središnjom radiološkom procjenom. U analize je bilo uključeno 89 bolesnika za koje je retrospektivno utvrđeno da su imali metastaze na početku. Randomizacija je bila stratificirana prema PSADT-u ≤ 6 mjeseci ili > 6 mjeseci) te terapiji lijekovima koji djeluju na osteoklaste i bili su primjenjivani u vrijeme uključivanja u ispitivanje (da ili ne).

Sljedeći demografski podaci bolesnika i značajke njihovih bolesti bile su podjednako raspoređene među terapijskim skupinama. Medijan dobi bio je 74 godine (raspon 48 - 95), a 9 % bolesnika bilo je u dobi od 85 godina ili stariji. Prema rasnoj raspodjeli bilo je 79 % bijelaca, 13 % azijata i 3 % crnaca. Gleasonov zbroj je u većine bolesnika bio 7 ili veći u vrijeme dijagnoze (73 %). Medijan PSADT-a iznosio je 4,5 mjeseci. Devet posto (9 %) bolesnika prethodno je bilo podvrgnuto orhidektomiji, 25 % bolesnika prostatektomiji, a 50 % bolesnika prethodno je primilo najmanje jednu radioterapiju. Sedamdeset i šest posto (76 %) bolesnika prethodno je primilo više od jednog antihormonskog liječenja. Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje imali ECOG funkcionalni status (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) 0 (69 %) ili 1 (31 %).

Liječenje darolutamidom nastavilo se do radiografske progresije bolesti prema ocjeni konvencionalnih snimaka (CT, scintigrafija kostiju, MR) pomoću slijepog središnjeg pregleda, do neprihvatljive toksičnosti ili prekida.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bilo je preživljenje bez metastaza (engl. *metastasis free survival*, MFS). Sekundarne mjere ishoda bile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), vrijeme do progresije boli, vrijeme do uvođenja prve citotoksične kemoterapije za rak prostate i vrijeme do prvih simptomatskih koštanih događaja (definiranih kao pojava bilo čega od sljedećeg: primjena vanjske radioterapije za olakšanje koštanih simptoma, novi simptomatski patološki prijelom kosti, kompresija leđne moždine ili ortopedski kirurški zahvat zbog tumora).

Liječenje darolutamidom dovelo je do poboljšanja MFS-a u usporedbi s placebom (vidjeti Tablicu 3 i Sliku 1).

Rezultati MFS-a nisu se razlikovali između različitih podskupina bolesnika, bez obzira na PSADT, prethodnu primjenu lijekova s djelovanjem na kosti ili lokoregionalnu bolest. Dodatne podskupine s postojećim rezultatima MFS-a uključivale su PSA na početku, Gleasonov zbroj u vrijeme dijagnoze, dob, geografsku regiju, ECOG PS na početku, rasu i broj prethodnih hormonskih terapija.

Nakon primarne analize MFS-a, nakon što je ispitivanje otkriveno, bolesnicima koji su primali placebo, ponuđeno je liječenje otvorenog tipa darolutamidom (mogućnost prelaska). Od 554 bolesnika randomiziranih na placebo, 170 (31%) prešlo je na liječenje darolutamidom. Analiza OS-a nije bila prilagođena uzimanjem u obzir čimbenika posredne povezanosti radi prelaska.

U vrijeme završne analize, liječenje darolutamidom dovelo je do statistički značajnog poboljšanja u ukupnom preživljenju u usporedbi s placebom (medijan nije bio dosegnut ni u jednoj terapijskoj skupini, vidjeti Tablicu 3 i Sliku 2).

Liječenje darolutamidom također je rezultiralo u statistički značajnim odgodama vremena do progresije boli, vremena do uvođenja prve citotoksične kemoterapije i vremena do prvog simptomatskog koštanog događaja u usporedbi s placebom (vidjeti Tablicu 3).

U vrijeme završne analize, medijan trajanja liječenja bolesnika liječenih darolutamidom bio je 33,3 mjeseca (raspon: 0,0 do 74,0 mjeseca), tijekom kombiniranog razdoblja dvostruko slijepog i otvorenog liječenja.

Sve analize provedene su u potpunom skupu podataka za analizu.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja ARAMIS

Parametar djelotvornosti	Broj (%) bolesnika s događajima		Medijan (mjeseci) (95 % CI)		Omjer hazarda ^b (95 %-tni interval pouzdanosti [CI]) p-vrijednost (dvostrana)
	Darolutamid (N = 955)	Placebo ^a (N = 554)	Darolutamid (N = 955)	Placebo ^a (N = 554)	
Preživljenje bez metastaza ^c	221 (23,1 %)	216 (39,0 %)	40,4 (34,3; ND)	18,4 (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) < 0,000001
Ukupno preživljenje	148 (15,5 %)	106 (19,1 %)	ND (56,1; ND)	ND (46,9; ND)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Vrijeme do progresije boli ^{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
Vrijeme do uvođenja prve citotoksične kemoterapije	127 (13,3 %)	98 (17,7 %)	ND (ND; ND)	ND (ND; ND)	0,579 (0,444; 0,755) 0,000044
Vrijeme do prvog simptomatskog koštanog događaja	29 (3,0 %)	28 (5,1 %)	ND (ND; ND)	ND (ND; ND)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

^a Uključujući 170 bolesnika koji su prešli na liječenje otvorenog tipa s darolutamidom.

^b Omjer hazarda < 1 govori u prilog darolutamidu.

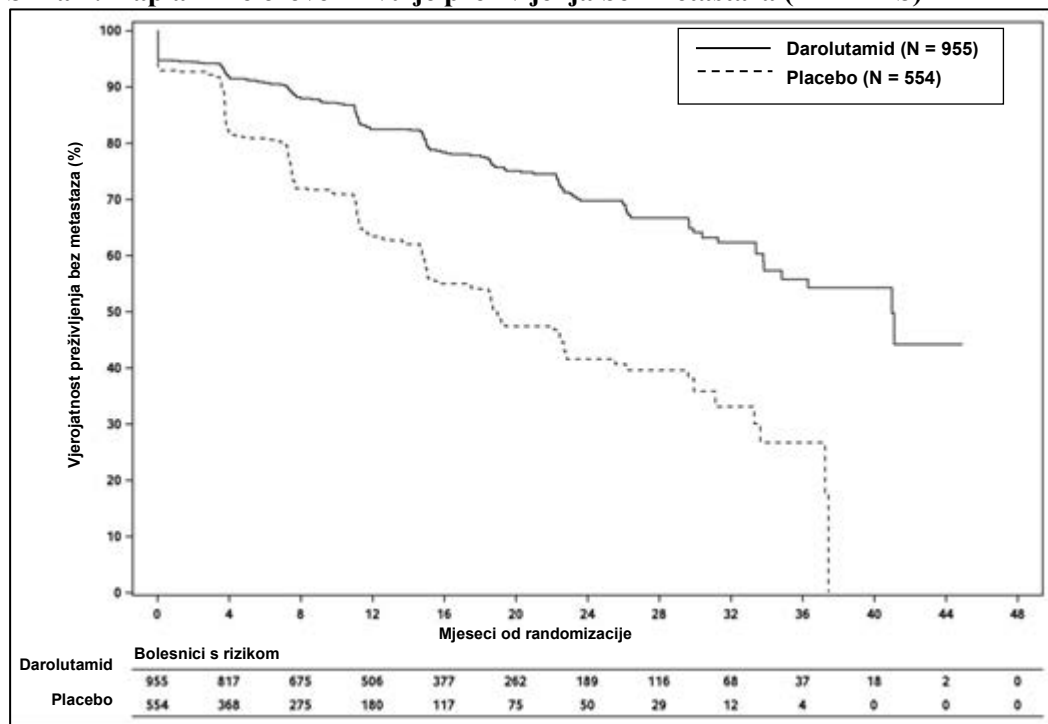
^c Za MFS i vrijeme do progresije boli analiza napravljena u vrijeme primarnog dovršetka smatra se konačnom analizom.

^d Ishod prijavljen od strane bolesnika, procijenjen Kratkim upitnikom o boli (engl. *Brief Pain Inventory - Short Form*).

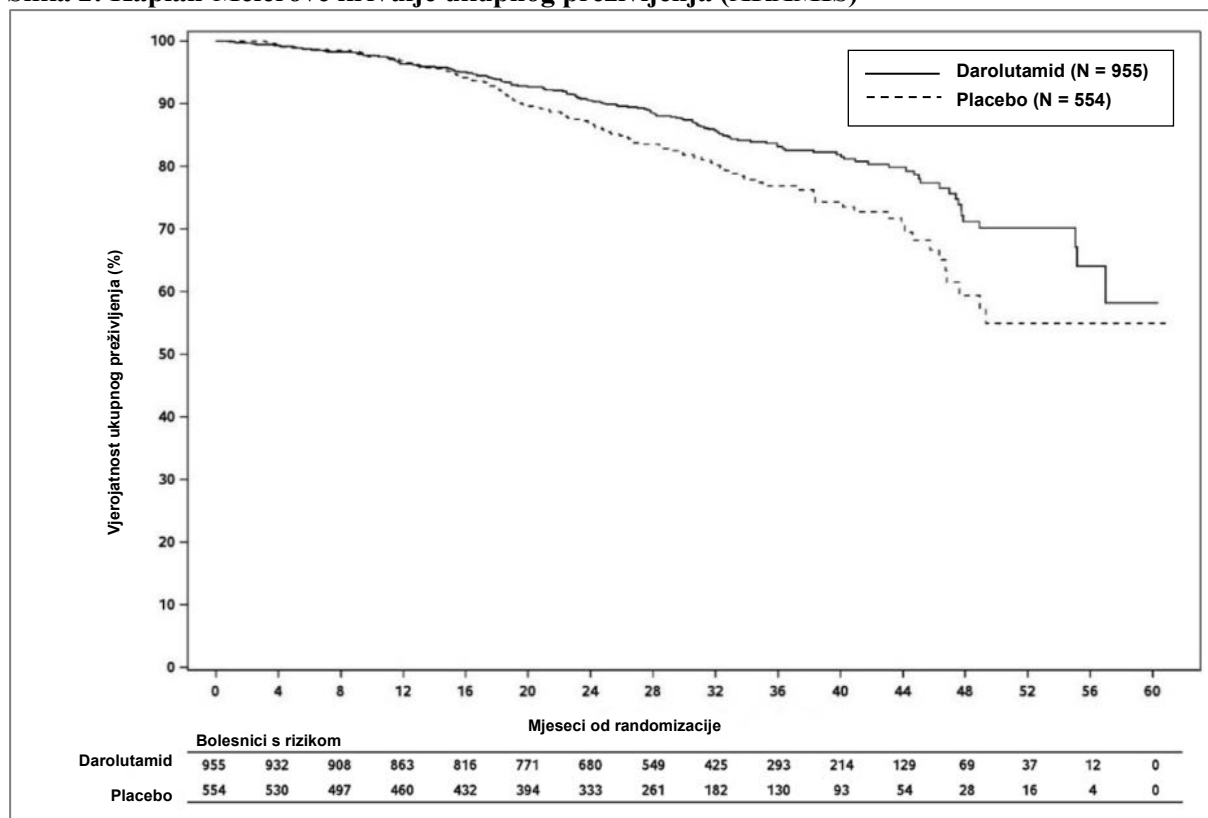
ND: Nije dosegnuto.

Liječenje darolutamidom dovelo je do duljeg preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS; medijan 36,8 u odnosu na 14,8 mjeseci; HR = 0,380; nominalni $p < 0,000001$) i duljeg vremena do progresije PSA (medijan 29,5 u odnosu na 7,2 mjeseci; HR = 0,164, nominalni $p < 0,000001$). Postojanost učinka zapažena je u svim mjerama preživljenja (MFS, OS i PFS).

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez metastaza (ARAMIS)



Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja (ARAMIS)



U bolesnika koji su primali darolutamid u ispitivanju ARAMIS (dvostruko slijepo razdoblje), uočena

je značajno veća potvrđena stopa odgovora PSA (definirana kao smanjenje od $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrijednost) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, i to 84,0 % naprama 7,9 % (razlika = 76,1 %, $p < 0,000001$ (nominalna p vrijednost, samo za informaciju)).

Metastatski hormonski osjetljiv rak prostate (mHSPC)

Djelotvornost i sigurnost darolutamida u kombinaciji s docetakselom u bolesnika s mHSPC-om ocijenjene su u multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (ARASENS). Ukupno je 1306 bolesnika randomizirano u omjeru 1:1 kako bi peroralno primali 600 mg darolutamida dvaput na dan ($n = 651$) ili odgovarajući placebo ($n = 655$), istodobno sa 75 mg/m² docetaksela tijekom 6 ciklusa. Liječenje darolutamidom ili placebo nastavilo se sve do simptomatske progresije bolesti, promjene antineoplastične terapije, neprihvatljive toksičnosti, smrti ili povlačenja iz ispitivanja.

Prisutnost metastaza ocijenjena je neovisnim centralnim radiološkim pregledom. Bolesnici u kojih su bili zahvaćeni samo regionalni limfni čvorovi (M0) isključeni su iz ispitivanja. Randomizacija je bila stratificirana prema proširenosti bolesti (metastaze prisutne samo u neregionalnim limfnim čvorovima (M1a), metastaze u kostima sa ili bez metastaza u limfnim čvorovima (M1b) ili visceralne metastaze sa ili bez metastaza u limfnim čvorovima ili sa ili bez metastaza u kostima (M1c)) te prema razini alkalne fosfataze ($<$ ili $\geq$ gornje granice normale) pri uključanju u ispitivanje. Bolesnicima s metastazama na mozgu bilo je dopušteno uključanje u ispitivanje, ali nije bilo uključenih ispitanika s metastazama na mozgu.

Sljedeći demografski podaci bolesnika i značajke njihovih bolesti bili su podjednaki među terapijskim skupinama. Medijan dobi bio je 67 godina (raspon 41 – 89), a 0,5 % bolesnika bilo je u dobi od 85 godina ili stariji. Prema rasnoj raspodjeli bilo je 52 % bijelaca, 36 % azijata i 4 % crnaca. Većina bolesnika imala je Gleasonov zbroj 8 ili veći u vrijeme postavljanja dijagnoze (78 %). 71 % bolesnika imalo je ECOG PS zbroj 0, a 29 % bolesnika imalo je ECOG PS zbroj 1. U 86,1 % bolesnika bolest je bila novootkrivena, a u 12,9 % bolesnika je bila rekurentna. Pri ulasku u ispitivanje 3 % bolesnika imalo je stadij M1a, 79,5 % je imalo M1b, a 17,5 % je imalo M1c; razina alkalne fosfataze bila je $<$ GGN u 44,5 % bolesnika, a $\geq$ GGN u 55,5 % bolesnika; medijan razine PSA-e na početku ispitivanja bio je 30,3 µg/l naspram 24,2 µg/l u darolutamid odnosno placebo skupini. Bolesnicima s epileptičkim napadajima u anamnezi bilo je dopušteno uključanje u ispitivanje, a od njih su 4 bolesnika (0,6 %) uključena u skupinu darolutamid+docetaksel.

77,0 % bolesnika imalo je bolest visokog volumena, dok je 23,0 % bolesnika imalo bolest niskog volumena. Bolest visokog volumena definirana je kao prisutnost visceralnih metastaza ili 4 ili više lezija na kostima, s najmanje 1 metastazom izvan kralježnice i kosti zdjelice. Oko 25 % bolesnika bilo je istodobno liječeno bisfosfonatima ili denosumabom.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Mjere sekundarnog ishoda bile su vrijeme do raka prostate rezistentnog na kastraciju, vrijeme do progresije boli, preživljenje bez simptomatskih koštanih događaja (engl. *symptomatic skeletal event free survival*, SSE FS), vrijeme do prvog simptomatskog koštanog događaja (engl. *symptomatic skeletal event*, SSE), vrijeme do uvođenja sljedeće antineoplastične terapije, vrijeme do pogoršanja tjelesnih simptoma povezanih s bolešću i vrijeme do uvođenja primjene opioda tijekom ≥ 7 uzastopnih dana. Progresija boli ocijenjena je prema ishodima koje su prijavili bolesnici (engl. *patient-reported outcome*, PRO) ispunjavanjem kraće verzije Kratkog upitnika o boli (engl. *Brief Pain Inventory-Short Form*, BPI-SF), a definirana je kao pogoršanje u odnosu na najblažu izmjerenu bol od najmanje 2 točke i uvođenje primjene kratkodjelujućih ili dugodjelujućih opioda za ublažavanje boli tijekom ≥ 7 uzastopnih dana.

Medijan trajanja liječenja bio je 41,0 mjeseci (raspon: 0,1 do 56,5 mjeseci) u bolesnika liječenih kombinacijom darolutamid+docetaksel te 16,7 mjeseci (raspon: 0,3 do 55,8 mjeseci) u bolesnika liječenih kombinacijom placebo+docetaksel. 87,6 % i 85,5 % bolesnika primilo je svih 6 ciklusa docetaksela, a 1,5 % i 2,0 % bolesnika nije primilo docetaksel u skupini darolutamid+docetaksel, odnosno placebo+docetaksel.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja ARASENS

Parametar djelotvornosti	Broj (%) bolesnika s događajima		Medijan (mjeseci) (95 % CI)		Omjer hazarda ^b (95 %-tni interval pouzdanosti [CI]) p-vrijednost (jednostrana) ^c
	Darolutamid + docetaksel (N = 651)	Placebo + docetaksel (N = 654) ^a	Darolutamid + docetaksel (N = 651)	Placebo + docetaksel (N = 654) ^a	
Ukupno preživljenje ^d	229 (35,2 %)	304 (46,5 %)	NR (NR, NR)	48,9 (44,4; NR)	0,675 (0,568; 0,801) < 0,0001

^a jedan bolesnik u skupini placebo bio je isključen iz svih analiza

^b omjer hazarda < 1 ide u prilog darolutamidu

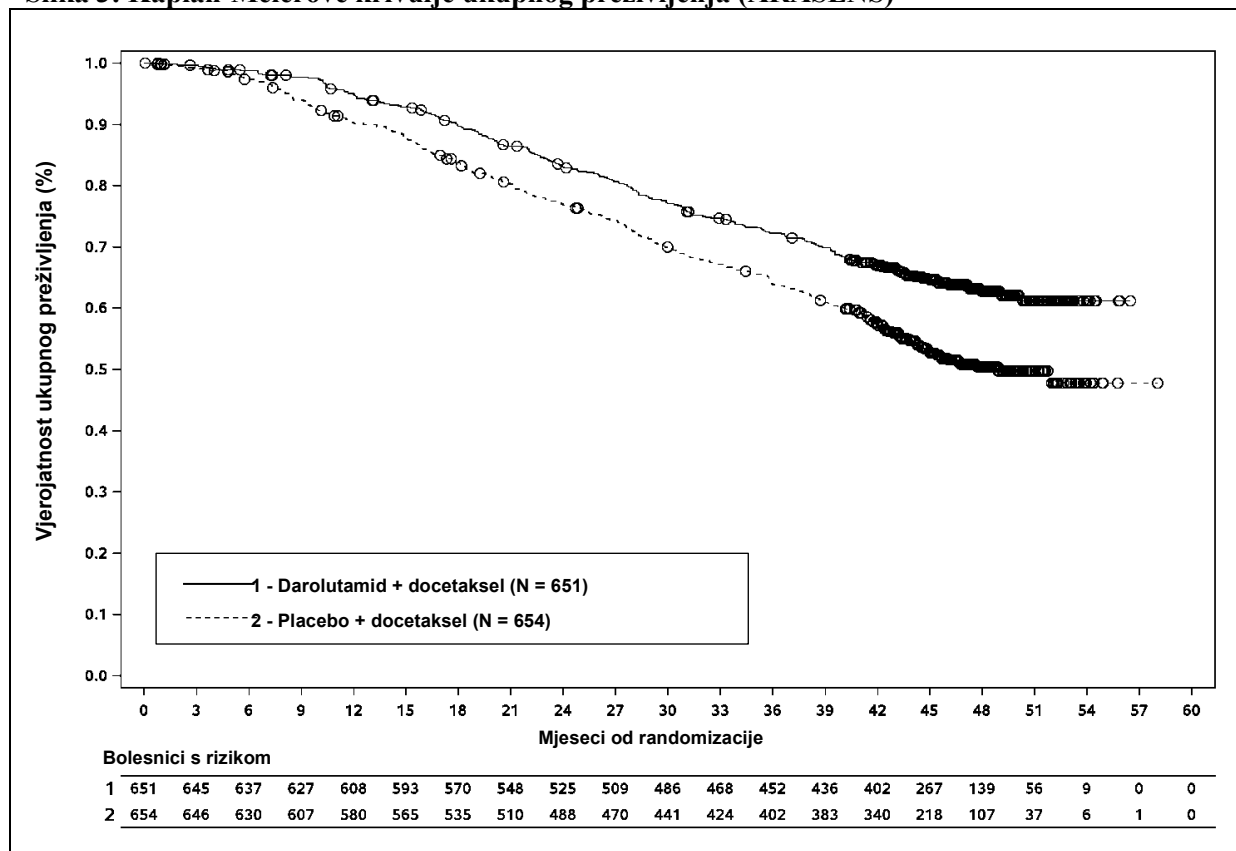
^c na temelju stratificiranog log-rang testa

^d rezultati OS-a bili su konzistentni u svim podskupinama bolesnika, uključujući proširenost bolesti i razine alkalne fosfataze

NR: nije dosegnuto (engl. *not reached*)

Sljedeće sekundarne mjere ishoda djelotvornosti pokazale su statistički značajnu prednost u skupini bolesnika koji su primali darolutamid+docetaksel u odnosu na skupinu bolesnika koji su primali placebo+docetaksel: vrijeme do raka prostate rezistentnog na kastraciju (medijan NR naspram 19,1 mjeseca; HR = 0,357, p < 0,0001); vrijeme do prvog simptomatskog koštanog događaja (medijan NR naspram NR; HR = 0,712, p = 0,0081); vrijeme do uvođenja sljedeće antineoplastične kemoterapije (medijan NR naspram 25,3 mjeseca; HR = 0,388, p < 0,0001); vrijeme do progresije boli (medijan NR naspram 27,5 mjeseci; HR = 0,792, p = 0,0058); vrijeme preživljenja bez simptomatskog koštanog događaja (medijan 51,2 naspram 39,7 mjeseci; HR = 0,609, p < 0,0001).

Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja (ARASENS)^a



^a Stopa OS-a nakon 36 mjeseci bila je 72,3 % (95 % CI 68,8 do 75,8) u skupini darolutamid+docetaksel naspram 63,8 % (95 % CI 60,1 do 67,6) u skupini placebo+docetaksel.

Stopa OS-a nakon 48 mjeseci bila je 62,7 % (95 % CI 58,7 do 66,7) u skupini darolutamid+docetaksel naspram 50,4 % (95 % CI 46,3 do 54,6) u skupini placebo+docetaksel.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja darolutamida u svim podskupinama pedijatrijske populacije za maligne neoplazme prostate (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Općeniti uvod

Darolutamid se sastoji od dva diastereomera [(*S,R*)-darolutamid i (*S,S*)-darolutamid] koji prelaze jedan u drugi preko glavnog cirkulirajućeg metabolita nazvanog ketodarolutamid. *In vitro*, sve tri tvari pokazuju sličnu farmakološku aktivnost. Darolutamid je slabo topljiv u otapalima na bazi vode u širokom rasponu pH i općenito se bolje otapa u organskim otapalima.

Apsorpcija

Nakon primjene 600 mg peroralno (2 tablete od 300 mg) dvaput na dan, vršne plazmatske koncentracije darolutamida u stanju dinamičke ravnoteže bile su 4,79 mg/l (koeficijent varijacije: 30,9 %) u bolesnika s nmCRPC-om u ispitivanju ARAMIS te 3,84 mg/l (koeficijent varijacije 35,6 %) u bolesnika s mHSPC-om u ispitivanju ARASENS. Medijan vremena za postizanje vršne plazmatske koncentracije bio je 3 do 4 sata. Omjer dvaju diastereomera, (*S,R*)-darolutamida i (*S,S*)-darolutamida, promijenio se od omjera 1:1 u tableti na omjer od približno 1:9 u plazmi, temeljeno na podacima o AUC₀₋₁₂ u stanju dinamičke ravnoteže. Nakon peroralne primjene s hranom, stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 2-5 dana ponavljano doziranja dvaput na dan. U usporedbi s intravenskom injekcijom apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 30 % nakon peroralne primjene natašte tablete lijeka NUBEQA koja sadrži 300 mg darolutamida. Bioraspoloživost darolutamida bila je veća za 2,0 do 2,5 puta kada je bio primijenjen s hranom. Sličan porast izloženosti uočen je i za glavni metabolit, ketodarolutamid.

Distribucija

Prividni volumen distribucije darolutamida nakon intravenske primjene je 119 l, što upućuje na opsežnu distribuciju u organizmu, i u odjeljak intracelularne i u odjeljak ekstracelularne tekućine. Darolutamid se umjereno (92 %) veže na proteine u ljudskoj plazmi, bez razlike između dvaju diastereomera. Glavni metabolit darolutamida, ketodarolutamid, veže se za proteine plazme u velikoj mjeri (99,8 %).

Prolazak darolutamida kroz krvno-moždanu barijeru nije klinički ispitivan. Međutim, izloženosti mozga darolutamidu u smislu AUC₀₋₂₄ vrlo su niske i iznose 4,5 % izloženosti plazme nakon jednokratne doze u štakora te 1,9-3,9 % nakon ponovljenih doza u miša. To ukazuje na slab prolazak darolutamida kroz neoštećenu krvno-moždanu barijeru u štakora i miševa te malu vjerojatnost prolaska darolutamida kroz neoštećenu krvno-moždanu barijeru u ljudi u klinički značajnoj mjeri.

Biotransformacija

Dijastereomeri (*S,R*)-darolutamid i (*S,S*)-darolutamid mogu prelaziti jedan u drugi preko metabolita ketodarolutamida s većim udjelom (*S,S*)-darolutamida.

Nakon jednokratne peroralne primjene 300 mg ¹⁴C-darolutamida u obliku oralne otopine, ketodarolutamid je jedini glavni metabolit s otprilike 2 puta većom ukupnom izloženosti u plazmi u usporedbi s darolutamidom. Darolutamid i ketodarolutamid zajedno su sačinjavali 87,4 % ¹⁴C-radioaktivnosti u plazmi iz čega proizlazi da su svi drugi metaboliti od manje važnosti. Darolutamid se primarno metabolizira oksidativnim metabolizmom posredovanim uglavnom enzimom CYP3A4, kao i izravnom glukuronidacijom posredovanom uglavnom enzimima UGT1A9 i UGT1A1. Osim toga, pokazalo se da uglavnom izoforme AKR1C kataliziraju redukciju ketodarolutamida u diastereomere spoja.

Eliminacija

Efektivno poluvrijeme eliminacije darolutamida i ketodarolutamida u plazmi bolesnika iznosi približno 18 do 20 sati. Od dva diastereomera koja sačinjavaju darolutamid, (*S,R*)-darolutamid ima kraće efektivno poluvrijeme eliminacije od 9 sati u usporedbi sa (*S,S*)-darolutamidom koji ima efektivno poluvrijeme eliminacije od 22 sata. Klirens darolutamida nakon intravenske primjene bio je 116 ml/min (CV: 39,7 %). Ukupno se 63,4 % tvari povezanih s lijekom izlučilo urinom (približno 7 % nepromijenjeno), a 32,4 % se izlučilo fecesom. Više od 95 % doze bilo je prikupljeno unutar 7 dana nakon primjene.

Linearnost/nelinearnost

U rasponu doza od 100 do 700 mg (nakon jednokratne doze i u stanju dinamičke ravnoteže), izloženost dvama diastereomerima i glavnom metabolitu ketodarolutamidu raste linearno, gotovo ovisno o dozi. Na temelju zasićenja apsorpcije nije uočen daljnji porast izloženosti darolutamidu pri dozi od 900 mg dvaput na dan.

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici darolutamida (65 - 95 godina).

Oštećenje funkcije bubrega

U kliničkim ispitivanjima farmakokinetike, vrijednosti AUC i $C_{\max}$ za darolutamid bile su 2,5 i 1,6 puta veće u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] od 15 do 29 ml/min/1,73 m²) nego u zdravih dobrovoljaca.

Analiza populacijske farmakokinetike upućuje na 1,1, 1,3 i približno 1,5 puta veću izloženost (AUC) darolutamidu u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 15 do 89 ml/min/1,73 m²) nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Farmakokinetika darolutamida nije ispitivana u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na dijalizi (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Oštećenje funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima farmakokinetike, vrijednosti $C_{\max}$ i AUC za darolutamid bile su 1,5 i 1,9 puta veće u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) nego u zdravih dobrovoljaca. Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Etničke razlike

Nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici darolutamida na temelju etničke pripadnosti (bijelci, Japanci, Azijati osim Japanaca, crnci, Afroamerikanci). Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je povećanje geometrijske srednje vrijednosti izloženosti (AUC) do 1,56 puta (90 % CI: 1,43 do 1,70) kod japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima iz svih ostalih regija i u ispitivanju ARAMIS i u ispitivanju ARASENS.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sistemska toksičnost

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima, glavni nalaz bile su promjene muških spolnih organa (smanjenje težine organa uz atrofiju prostate i epididimisa). Ovi su se učinci pojavili pri sistemskim izloženostima u rasponu predviđene izloženosti u ljudi ili ispod njega (temeljeno na usporedbi AUC-a). Ostale promjene tkiva vezanih uz reprodukciju uključuju minimalno pojačanu vakuolizaciju hipofize, atrofiju i smanjenu sekreciju sjemenih mjehurića i mliječnih žlijezda u štakora, kao i testikularnu hipospermiju, dilataciju i degeneraciju sjemenih kanalića u pasa. Promjene muških spolnih organa u obje vrste bile su u skladu s farmakološkim djelovanjem

darolutamida te su se potpuno ili djelomično povukle nakon 4 do 8 tjedana od prestanka uzimanja lijeka.

Embriotoksičnost/teratogenost

Ispitivanja razvojne toksičnosti nisu provedena.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu provedena. Međutim, na temelju nalaza u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima, vjerojatno je da će plodnost u muškaraca biti oslabljena, što je u skladu s farmakološkim djelovanjem darolutamida.

Genotoksičnost i kancerogenost

Darolutamid nije izazvao mutacije u bakterijskom testu mutagenosti (Amesov test). No, pri visokim koncentracijama darolutamid je izazvao strukturne aberacije kromosoma *in vitro* u uzgojenim ljudskim limfocitima. Međutim, kombinacija mikronukleusnog testa na koštanoj srži i Komet testa na jetri i duodenumu štakora nije pokazala genotoksičnost *in vivo* pri izloženostima koje premašuju maksimalnu izloženost u ljudi.

Tijekom 6 mjeseci peroralne primjene darolutamida u mužjaka rasH2 transgeničnih miševa nije se pokazao kancerogeni potencijal pri dozama od 1000 mg/kg/dan, što je 0,9 – 1,3 puta za darolutamid i 2,1 do 2,3 puta za keto-darolutamid veća klinička izloženost (AUC) pri preporučenoj kliničkoj dnevnoj dozi od 1200 mg/dan. Na temelju ovog ispitivanja kancerogeni rizik pri primjeni darolutamida ne može se potpuno isključiti.

Sigurnosna farmakologija

Darolutamid je *in vitro* slabo inhibirao protok kalija kroz hERG kanal te kalcijev kanal L-tipa. *In vivo* darolutamid je blago skratio trajanje QT intervala u anesteziranih pasa, ali taj učinak nije pronađen u pasa pri svijesti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

kalcijev hidrogenfosfat (E 341)

karmelozanatrij, umrežena

laktoza hidrat

magnezijev stearat (E 470b)

povidon (E 1201)

Film ovojnica

hipromeloza

laktoza hidrat

makrogol (E 1521)

titanijev dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od PVC-a i aluminijske folije sa 16 filmom obloženih tableta.
Jedno pakiranje sadrži 112 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1432/001 112 filmom obloženih tableta

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. ožujak 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

NUBEQA 300 mg filmom obložene tablete
darolutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg darolutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

112 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1432/001 112 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

NUBEQA 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR –2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR –PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

NUBEQA 300 mg tablete
darolutamid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer (logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

NUBEQA 300 mg filmom obložene tablete darolutamid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je NUBEQA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek NUBEQA
3. Kako uzimati lijek NUBEQA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek NUBEQA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je NUBEQA i za što se koristi

NUBEQA sadrži djelatnu tvar darolutamid. Koristi se za liječenje **odraslih muškaraca s rakom prostate:**

- koji se nije proširio na druge dijelove tijela i koji više ne odgovara na farmakološko ili kirurško liječenje koje snižava razinu testosterona (naziva se još i nemetastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju)
- koji se proširio na druge dijelove tijela i odgovara na liječenje lijekovima ili kirurško liječenje koje snižava razinu testosterona (naziva se još i metastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate).

Kako NUBEQA djeluje

NUBEQA blokira djelovanje muških spolnih hormona koji se zovu androgeni, kao što je testosteron. Blokiranjem tih hormona, darolutamid zaustavlja rast i dijeljenje stanica raka prostate.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek NUBEQA

Nemojte uzimati lijek NUBEQA

- ako ste alergični na darolutamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste žena koja je trudna ili može zatrudnjeti.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek NUBEQA

- ako imate problema s bubrežima
- ako imate problema s jetrom
- ako imate bilo kakvo stanje srca uključujući probleme sa srčanim ritmom ili ako uzimate lijekove za ta stanja
- ako ste imali kirurški zahvat radi liječenja stanja krvnih žila.

Uzimanje ovog lijeka može utjecati na jetrene probe. Ako krvne pretrage pokazuju neuobičajene rezultate funkcije jetre, liječnik Vam može trajno prekinuti liječenje.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Rak prostate ne javlja se u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i NUBEQA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Sljedeći lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka NUBEQA ili NUBEQA može utjecati na djelovanje tih lijekova, koji služe za liječenje:

- bakterijskih infekcija, kao što je **rifampicin**;
- epilepsije, kao što su **karbamazepin, fenobarbital, fenitoin**;
- simptoma blago sniženog raspoloženja i blage tjeskobe: **gospina trava** (biljni lijek);
- visokog kolesterola, kao što su **rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin**;
- jake upale zglobova, teških slučajeva kožne bolesti psorijaze i raka: **metotreksat**;
- upalnih bolesti crijeva: **sulfasalazin**.

Vaš liječnik će možda promijeniti doze drugih lijekova koje uzimate.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Lijek NUBEQA nije namijenjen za primjenu u žena.

Ovaj bi lijek mogao utjecati na plodnost u muškaraca.

Tijekom liječenja i još tjedan dana nakon završetka liječenja:

- koristite visoko učinkovitu metodu kontracepcije za sprečavanje trudnoće ako imate spolne odnose sa ženom koja može zatrudnjeti.
- koristite prezervativ radi zaštite nerođenog djeteta ako imate spolne odnose s trudnicom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Lijek NUBEQA sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati lijek NUBEQA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je

2 tablete 2 puta na dan

Vaš liječnik Vam može smanjiti dozu na 1 tabletu 2 puta na dan ako imate problema s jetrom ili bubrezima.

Način primjene

Tablete progutajte cijele, s čašom vode, uz obrok.

Liječnik će Vam tijekom liječenja lijekom NUBEQA možda propisati i neke druge lijekove.

Ako uzmete više lijeka NUBEQA nego što ste trebali

Nastavite liječenje sljedećom dozom prema rasporedu.

Ako ste zaboravili uzeti lijek NUBEQA

Uzmite propuštenu dozu čim se sjetite prije uzimanja sljedeće doze prema rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili jednu ili više zaboravljenih tableta.

Ako prestanete uzimati lijek NUBEQA

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam tako kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave lijeka NUBEQA javljaju se sa sljedećim učestalostima:

U bolesnika s nemetastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- umor
- krvne pretrage koje pokazuju smanjeni broj jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju neutrofili
- krvne pretrage koje pokazuju povišene razine tvari koje proizvodi jetra: bilirubina, aspartat transaminaze

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- začepljenje arterija u srcu
- zatajivanje srca
- osip
- bolovi u rukama i nogama
- bolovi u mišićima i kostima
- prijelomi kostiju

U bolesnika s metastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- visok krvni tlak
- osip
- krvne pretrage koje pokazuju smanjen broj bijelih krvnih stanica koje se nazivaju neutrofili
- krvne pretrage koje pokazuju povišene razine tvari koje proizvodi jetra: bilirubina, alanin transaminaze i aspartat transaminaze

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- prijelomi kostiju
- povećanje dojki u muškaraca

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek NUBEQA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i svakom blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek NUBEQA sadrži

Djelatna tvar je darolutamid. Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg darolutamida.

Drugi sastojci su:

- kalcijev hidrofosfat (E 341)
- karmelozanatrij, umrežena
- hipromeloza
- laktoza hidrat
- makrogol (E 1521)
- magnezijev stearat (E 470b)
- povidon (E 1201)
- titanijev dioksid (E 171)

Za više informacija pogledajte "Lijek NUBEQA sadrži laktozu" u dijelu 2.

Kako lijek NUBEQA izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete (tablete) su bijele do bjelkaste boje, ovalne, duljine 16 mm i širine 8 mm. Označene su oznakom „300“ na jednoj i „BAYER“ na drugoj strani.

Jedna kutija sadrži 112 filmom obloženih tableta pakiranih u 7 blistera, od kojih svaki sadrži po 16 filmom obloženih tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.