

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

NUBEQA 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg darolutamidot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

186 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér-törtfehér színű, ovális, 16 mm hosszúságú és 8 mm szélességű tabletták, egyik oldalán „300”, másik oldalán pedig „BAYER” felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A NUBEQA felnőtt férfiak kezelésére javallt:

- nem metasztatikus, kasztráció-rezisztens prosztatarák (non-metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC) kezelésére olyan betegeknél, akiknél a metasztatikus betegség kialakulásának kockázata magas (lásd 5.1 pont);
- metasztatikus, hormonszenzitív prosztatarák (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) kezelésére androgén-deprivációs kezeléssel kombinációban (lásd 5.1 pont);
- metasztatikus, hormonszenzitív prosztatarák (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) kezelésére docetaxellel és androgén-deprivációs kezeléssel kombinációban (lásd 5.1 pont)

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a prosztatarák kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Az ajánlott dózis 600 mg darolutamid (két 300 mg-os tabletták) naponta kétszer bevéve; ez napi 1200 mg összdózisnak felel meg (lásd 5.2 pont).

A darolutamid alkalmazását a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig kell folytatni.

A sebészi kasztráción át nem esett betegek kezelése alatt a luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) agonistával vagy antagonistával (GnRH-analóggal) végzett gyógyszeres kasztrációt folytatni kell.

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztaták (mHSPC) – darolutamid és docetaxel kombinációjával végzett kezelés

Az mHSPCben szenvedő betegeknél a darolutamid alkalmazását docetaxellel kombinációban kell megkezdeni (lásd 5.1 pont). A 6 docetaxel-kezelési ciklus közül az elsőt a darolutamid-kezelés megkezdését követő 6 héten belül be kell adni. A docetaxel kísérőiratban elfogadott ajánlásokat követni kell. A darolutamid-kezelés alkalmazását a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig folytatni kell, még abban az esetben is, ha a docetaxel alkalmazásának egyik kezelési ciklusa késleltetésre, megszakításra vagy leállításra kerül.

Kimaradt dózis

Ha kimaradt egy dózis, azt a lehető leghamarabb be kell venni a következő esedékes dózis előtt, amint a betegnek eszébe jut. A betegnek nem szabad egyszerre dupla dózist bevennie a kihagyott dózis pótlására.

Dózismódosítás

Amennyiben a beteg 3. fokozatú vagy súlyosabb toxicitást vagy nem tolerálható mellékhatást (lásd 4.4 és 4.8 pont) tapasztal a darolutamid alkalmazásával összefüggésben, az adagolást fel kell függeszteni, vagy az dózist naponta kétszer 300 mg-ra kell csökkenteni a tünetek javulásáig. Ezt követően a kezelés naponta kétszer 600 mg-os dózissal folytatható.

A dózist naponta kétszer 300 mg alá nem javasolt csökkenteni, mivel a hatásosságát nem igazolták.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban (eGFR 15-29 ml/perc/1,73 m²) szenvedő, de hemodialízis-kezelésben nem részesülő betegeknél a javasolt kezdő dózis 300 mg naponta kétszer (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges.

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a darolutamid farmakokinetikájával kapcsolatban közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A darolutamidot súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A közepesen súlyos vagy súlyos (Child–Pugh B vagy C osztályú) májkárosodásban szenvedő betegek számára a javasolt kezdő dózis 300 mg naponta kétszer (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A darolutamidnak gyermekeknél és serdülőknél nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A NUBEQA szájon át alkalmazandó.

A tablettát egészben, étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhes vagy fogamzóképes nők (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesekárosodás

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásról.

Mivel az expozíció fokozott lehet, ezeket a betegeket gondosan monitorozni kell a nemkívánatos reakciók előfordulása tekintetében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásról; a darolutamidot súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Mivel az expozíció fokozott lehet, ezeket a betegeket gondosan monitorozni kell a nemkívánatos reakciók előfordulása tekintetében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Közel múltbeli kardiovaszkuláris betegségek

Azokat a betegeket, akiknél az előző 6 hónapban klinikailag jelentős kardiovaszkuláris betegség, köztük stroke, miokardiális infarktus, súlyos, vagy instabil angina pectoris, coronaria- vagy perifériás artéria-bypass-műtét és tüneteket okozó congestív szívelégtelenség fordult elő, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért a darolutamid biztonságosságát ezeknél a betegeknél nem igazolták.

NUBEQA rendelése esetén a klinikailag jelentős kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegeket az ezekre az állapotokra vonatkozó, elfogadott irányelveknek megfelelően kezelni kell.

Hepatotoxicitás

Idioszinkráziás, gyógyszerindukált májkárosodásra utaló májfunkciós vizsgálati eltérések esetén a darolutamid-kezelést végleg abba kell hagyni (lásd 4.8 pont).

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

A darolutamid-kezelés során az erős CYP3A4 és P-gp induktorok alkalmazása csökkentheti a darolutamid plazmakoncentrációját, ezért ezek alkalmazása nem ajánlott, kivéve, ha nincs más terápiás lehetőség. Megfontolandó az egyidejű alkalmazásra olyan alternatív gyógyszert választani, amely kevésbé fejt ki CYP3A4 vagy P-gp indukáló hatást (lásd 4.5 pont).

A betegeknél monitorozni kell a BCRP, OATP1B1 és OATP1B3 szubsztrátok okozta nemkívánatos reakciók előfordulását, mivel a darolutamiddal történő együttes alkalmazás megnövelheti ezeknek a szubsztrátoknak a plazmakoncentrációit.

A rozuvasztatinnal való együttes alkalmazás kerülendő, kivéve, ha nincs más terápiás lehetőség (lásd 4.5 pont).

Az androgén-deprivációs-kezelés megnyújthatja a QT-intervallumot

Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében a QT-megnyúlás rizikófaktorai szerepelnek, és azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket kapnak, amelyek megnyújthatják a QT-intervallumot (lásd 4.5 pont), az orvosoknak a NUBEQA adásának elkezdése előtt fel kell mérniük az előny-kockázat arányt, beleértve a *torsades de pointes* lehetőségét is.

Információk a segédanyagokról

A NUBEQA laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatásai a darolutamidra

CYP3A4- és P-gp-induktorok

A darolutamid a CYP3A4 és a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja.

Erős és közepesen erős CYP3A4- és P-gp-induktorok (például karbamazepin, fenobarbitál, közönséges orbáncfű, fenitoin és rifampicin) alkalmazása a darolutamid-kezelés alatt nem javasolt, kivéve, ha nincs más terápiás lehetőség. Az egyidejű alkalmazásra megfontolandó olyan egyéb gyógyszer választása, amelynek nincs, vagy csupán gyenge a CYP3A4-, illetve P-gp indukáló potenciálja. Az erős CYP3A4- és P-gp-induktor rifampicin (600 mg) ismételt, étkezés közbeni együttes alkalmazása a darolutamid egyszeri dóziséval (600 mg) az átlagos darolutamid-expozíció (AUC_{0-72}) 72%-os csökkenését és a darolutamid C_{max} -értékének 52%-os csökkenését eredményezte.

CYP3A4-, P-gp- és BCRP-inhibitorok

A darolutamid a CYP3A4, a P-gp és az emlőrák-rezisztencia-protein (breast cancer resistance protein, BCRP) szubsztrátja.

Nem várhatók klinikai szempontból releváns gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások CYP3A4-, P-gp- vagy BCRP-inhibitorok alkalmazásakor. A darolutamid együtt adható CYP3A4-, P-gp- és BCRP-inhibitorokkal. A darolutamid egyidejű alkalmazása egyszerre P-gp- és erős CYP3A4-inhibitorral növeli a darolutamid expozíciót, amely a mellékhatások kialakulásának kockázatát emelheti. Javasolt a betegek gyakoribb monitorozása a mellékhatások előfordulása tekintetében és a darolutamid dózisének szükség szerinti módosítása.

Az erős CYP3A4-, P-gp- és BCRP-inhibitor itakonazol együttes alkalmazása (200 mg az 1. napon naponta kétszer, a következő 7 napon pedig naponta egyszer) a darolutamid egyszeri dóziséval (600 mg az 5. napon, étkezés közben) az átlagos darolutamid-expozíció (AUC_{0-72}) 1,7-szeres növekedését és a darolutamid C_{max} -értékének 1,4-szeres növekedését eredményezte.

UGT1A9-inhibitorok

Darolutamid az UGT1A9 szubsztrátja.

UGT1A9 inhibitor alkalmazásakor nem várható klinikailag releváns gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás.

A darolutamid adható UGT1A9 inhibitorokkal egyidejűleg.

Egy populációs farmakokinetikai elemzés kimutatta, hogy a darolutamid UGT1A9 inhibitorokkal történő együttes alkalmazásakor a darolutamid expozíció (AUC_{0-72}) 1,2-szeresére növekedett.

Docetaxel

Az mHSPC-ben szenvedő betegeknél a darolutamid docetaxellel kombinációban történő alkalmazása nem okozott klinikailag releváns változásokat a darolutamid farmakokinetikájában (lásd 5.1 pont).

A darolutamid hatása más gyógyszerekre

BCRP-, OATP1B1- és OATP1B3-szubsztrátok

A darolutamid az emlőrák-rezisztencia-protein (breast cancer resistance protein, BCRP) és az organikus anion transzporter polipeptid (Organic Anion Transporting Polypeptides, OATP) 1B1 és 1B3 típusainak inhibitora.

Az egyidejű alkalmazás a rozuvasztatinnal kerülendő, kivéve, ha nincs terápiás lehetőség.

Megfontolandó egyidejű alkalmazásra olyan alternatív gyógyszert választani, amely kevésbé fejt ki BCRP-, OATP1B1- vagy OATP1B3-gátló hatást.

Amikor rozuvasztatin egyszeri dózisének (5 mg) étkezés közben történő bevétele előtt darolutamidot alkalmaztak (600 mg naponta kétszer, 5 napon át), az átlagos rozuvasztatin-expozíció (AUC), valamint a rozuvasztatin C_{max} -értéke körülbelül 5-szörösére emelkedett.

A darolutamid együttes alkalmazása más BCRP-szubsztrátokkal lehetőség szerint kerülendő.

A darolutamid együttes alkalmazása növelheti más, egyidejűleg alkalmazott BCRP-, OATP1B1-, és OATP1B3-szubsztrátok (például metotrexát, szulfaszalazin, fluvasztatin, atorvasztatin, pitavasztatin) plazmakoncentrációját, ezért javasolt a betegek monitorozása a BCRP-, OATP1B1-, és OATP1B3-szubsztrátok mellékhatásainak előfordulása tekintetében. Továbbá a fenti szubsztrátok

darolutamiddal együtt történő alkalmazása esetén követni kell az adott szubsztrát kísérőiratában szereplő erre vonatkozó ajánlást.

P-gp-szubsztrátok

Nem várhatók klinikai szempontból releváns gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások P-gp szubsztrátok alkalmazásakor. A darolutamid együtt adható P-gp szubsztrátokkal (pl. digoxinnal, verapamillal vagy nifedipinnel). Amikor a darolutamidot együtt alkalmazták az érzékeny P-gp-szubsztrát dabigatrán-etexiláttal, nem mutatkozott növekedés a dabigatrán-expozícióban (AUC és C_{max}).

CYP3A4-szubsztrátok

A darolutamid a CYP3A4 gyenge induktora.

Nem várhatók klinikai szempontból releváns gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások CYP szubsztrátok alkalmazásakor. A darolutamid együtt adható CYP szubsztrátokkal (pl. warfarinnal, L-tiroxinnal vagy omeprazollal).

Amikor az érzékeny CYP3A4-szubsztrát midazolám egyszeri dózisának (1 mg) étkezés közben történő bevétele előtt előzetesen darolutamidot alkalmaztak (600 mg naponta kétszer, 9 napon át), az átlagos midazolám-expozíció (AUC) 29%-kal, a midazolám C_{max} -értéke pedig 32%-kal csökkent.

A darolutamid klinikailag releváns koncentrációkban, *in vitro* nem gátolta a vizsgált CYP-szubsztrátok metabolizmusát.

Docetaxel

Az mHSPC-ben szenvedő betegeknél a darolutamid docetaxellel kombinációban történő alkalmazása nem okozott klinikailag releváns változásokat a docetaxel farmakokinetikájában (lásd 5.1 pont).

A QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek

Mivel az androgén-deprivációs-kezelés megnyújthatja a QT-intervallumot, gondosan mérlegelni kell az egyidejű alkalmazást olyan gyógyszerekkel, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-intervallumot, vagy olyan gyógyszerekkel, amelyek *torsades de pointes*-t indukálhatnak. Ilyen gyógyszerek például az IA. osztályba tartozó (pl. kinidin, dizopiramid) vagy III. osztályba tartozó (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid) antiarrhythmás gyógyszerek, a metadon, a moxifloxacin és az antipszichotikumok (pl. haloperidol).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Ennek a gyógyszernek fogamzóképes korban lévő nők esetében nincs javallata. Alkalmazása nem jön szóba bizonyítottan vagy vélhetőleg terhes, fogamzóképes vagy szoptató nőknél (lásd 4.1 és 4.3 pont).

Fogamzóképes korban lévő nők, illetve fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Nem ismert, hogy a darolutamid vagy a metabolitjai jelen vannak-e a spermában. Amennyiben a beteg fogamzóképes korban lévő nővel létesít nemi kapcsolatot, a terhesség megelőzése érdekében nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert (sikertelenségi arány < 1%/év) kell alkalmazni a NUBEQA-kezelés alatt és annak befejezését követő 1 héten át.

Terhesség

Hatásmechanizmusa alapján a darolutamid magzatkárosodást okozhat. Nem végeztek nem klinikai reprodukciós toxicitási vizsgálatokat (lásd 5.3 pont).

Nem ismert, hogy a darolutamid vagy metabolitjai jelen vannak-e a spermában. Amennyiben a beteg terhes nővel létesít nemi kapcsolatot, gumióvszert kell használnia a NUBEQA-kezelés alatt és annak befejezését követő 1 héten át. A magzat androgénreceptor-inhibitor-expozícióját – a készítmény ondóváladékkal a terhes nő szervezetébe történő átvitele útján – el kell kerülni, mivel ez befolyásolhatja a magzat fejlődését.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a darolutamid vagy a metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. Nem végeztek állatkísérleteket a darolutamid vagy metabolitjai tejbe történő kiválasztásának értékelése céljából (lásd 5.3 pont). A szoptatott gyermekekre nézve a vonatkozó kockázatot nem lehet kizárni.

Termékenység

A darolutamid termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek humán adatok.

Az állatkísérletes eredmények szerint a NUBEQA csökkentheti a nemzőképes férfiak termékenységét (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A NUBEQA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a betegeknél a következők:

- darolutamidot kapó, nmCRPC-ben vagy mHSPC-ben szenvedő betegeknél a fáradtság, illetve gyengeséggel járó állapotok (13,7%);
- darolutamidot docetaxellel kombinációban kapó, mHSPC-ben szenvedő betegeknél a bőrkíütés (16,6%) és a hypertensio (13,8%).

A darolutamid kombinációban történő alkalmazása esetén további gyógyszerbiztonsági információkért olvassa el az egyes gyógyszerek kiséőiratait.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A darolutamiddal kezelt, nmCRPC-ben vagy mHSPC-ben szenvedő betegeknél megfigyelt mellékhatásokat az 1. táblázat sorolja fel. A darolutamiddal docetaxellel való kombinációban kezelt, mHSPC-ben szenvedő betegeknél megfigyelt mellékhatásokat a 2. táblázat sorolja fel.

A mellékhatások szervrendszerek szerint vannak osztályozva. Csoportosításuk gyakoriságuk szerint történt. A gyakorisági csoportok meghatározása megegyezés szerint a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Az ARAMIS és az ARANOTE vizsgálatok során a darolutamiddal kezelt, nmCRPC-ben, illetve mHSPC-ben szenvedő betegeknek jelentett mellékhatások^a

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Ischaemiás szívbetegség ^b Szívelégtelenség ^c
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Végtagfájdalom Csonttörések
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság, illetve gyengeséggel járó állapotok ^e	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei ^f	Csökkent neutrofil sejtszám Emelkedett bilirubinszint a vérben Emelkedett GPT-szint Emelkedett GOT-szint	

^a Az expozíció medián időtartama az ARAMIS és az ARANOTE vizsgálatok során 18,2 hónap (tartomány: 0,0–44,3 hónap) volt a darolutamiddal kezelt betegeknek, és 11,6 hónap (tartomány: 0,0–40,5 hónap) volt a placebót kapó betegeknek.

^b Beletartozik a coronaria arteriosclerosis, coronaria-betegség, coronaria-elzáródás, coronaria-szűkület, akut coronaria szindróma, akut myocardialis infarctus, angina pectoris, instabil angina, myocardialis infarctus és myocardialis ischaemia.

^c Beletartozik a szívelégtelenség, akut szívelégtelenség, krónikus szívelégtelenség, congestiv szívelégtelenség, kardiogén sokk, és szívelégtelenség megtartott ejekciós frakció mellett.

^d Beletartozik a bőrkiütés, a macularis bőrkiütés, a maculopapularis bőrkiütés, a papularis bőrkiütés, a pustulosus bőrkiütés, az erythema és a dermatitis.

^e Beletartozik a fáradékonyság és gyengeség, a levertség és a rossz közérzet.

^f Nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 verzió. Az incidencia a laboratóriumi eltérésekként jelentett értékeken alapul.

2. táblázat: Az ARASENS vizsgálat során a darolutamid és a docetaxel kombinációjával kezelt, mHSPC-ben szenvedő betegeknek jelentett mellékhatások^{a, b}

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori
Érbetegségek és tünetek	Hypertensio ^c	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés ^{d, e}	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Csonttörések
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Gynaecomastia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei ^f	Csökkent neutrofil sejtszám Emelkedett bilirubinszint a vérben Emelkedett GPT-szint Emelkedett GOT-szint	

^a Az expozíció medián időtartama 41,0 hónap (tartomány: 0,1–56,5 hónap) volt a darolutamiddal + docetaxellel kezelt betegeknek, és 16,7 hónap (tartomány: 0,3–55,8 hónap) volt a placebóval + docetaxellel kezelt betegeknek.

^b A mellékhatások incidenciája nem feltétlenül tulajdonítható kizárólag a darolutamidnak, hanem az azzal kombinációban alkalmazott egyéb gyógyszerek is hozzájárulhatnak.

- ^c Beletartozik a hypertensio, az emelkedett vérnyomás és a hypertensiv sürgősségi állapot.
- ^d Beletartozik a bőrkiütés, a gyógyszer okozta bőrkiütés, az erythemás bőrkiütés, a follicularis bőrkiütés, a macularis bőrkiütés, a maculopapularis bőrkiütés, a papularis bőrkiütés, a viszkető bőrkiütés, a pustulosus bőrkiütés, a vesiculosus exanthema, az erythema és a dermatitis.
- ^e Az incidencia a kezelés első 6 hónapja során volt a legmagasabb.
- ^f Nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (CTCAE) 4.03 verzió. Az incidencia a laboratóriumi eltérésekként jelentett értékeken alapul.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Májfunkciós vizsgálati eltérések

Darolutamid-kezelések során beszámoltak idioszinkráziás gyógyszerindukált májkárosodás eseteiről amelyeknél a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, másnéven ALAT) és/vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT, másnéven ASAT) szintje a normáltartomány felső határértékének (ULN) ≥ 5 -szörösére (3. fokozat), illetve ≥ 20 -szorosára (4. fokozat) emelkedett, beleértve olyan eseteket is, amelyek során a transzaminázszint-emelkedéssel párhuzamosan az összbilirubinszint is a normáltartomány felső határértékének (ULN) ≥ 2 -szeresére emelkedett. Ezek megjelenési ideje a darolutamid-kezelés megkezdése után 1 hónap és 12 hónap között változott. Számos esetben a GPT- és a GOT-szint-emelkedés reverzibilisnek bizonyult a darolutamid-kezelés abbahagyását követően. A konkrét ajánlásokat lásd a 4.4 pontban.

Nem metasztatikus, kasztráció-rezisztens prosztatarák (nmCRPC) és metasztatikus, hormonszenzitív prosztatarák (mHSPC) – darolutamiddal végzett kezelés

Fáradtság

A darolutamiddal kezelt betegek 13,7%-ánál, míg a placebót kapók 11,7%-ánál számoltak be fáradtságról, illetve gyengeséggel járó állapotokról. Az előforduló legsúlyosabb, 3. fokozatú eseményeket a darolutamiddal kezelt betegek 0,4%-ánál és a placebót kapók 0,9%-ánál jelentették. Fáradtság (nem idesorolva a gyengeséget, levertséget vagy rossz közérzetet) a betegek jelentős részénél (a darolutamiddal kezelték 10%-ánál és a placebót kapók 8,5%-ánál) előfordult.

Csonttörések

A darolutamiddal kezelt betegek 4,1%-ánál, míg a placebót kapók 3,2%-ánál következtek be csonttörések.

Ischaemiás szívbetegség és szívelégtelenség

A darolutamiddal kezelt betegek 3,4%-ánál, míg a placebót kapók 2,2%-ánál fordult elő ischaemiás szívbetegség. 5. fokozatú nemkívánatos események a darolutamiddal kezelt betegek 0,4%-ánál, míg a placebót kapók 0,4%-ánál jelentkeztek. Szívelégtelenség a darolutamiddal kezelt betegek 1,6%-ánál, míg a placebót kapók 0,9%-ánál alakult ki.

Csökkent neutrofil sejtszám

Laboratóriumi eltérésként a darolutamiddal kezelt betegek 17,3%-ánál, míg a placebót kapók 7,4%-ánál számoltak be a neutrofil sejtek számának csökkenéséről. A mélyponti érték (nadír) eléréséig eltelt medián időtartam 225 nap volt. A laboratóriumi leleteken észlelt eltérések súlyossága zömmel 1. vagy 2. fokozatú volt. A neutrofil sejtszám 3. fokozatú csökkenését a betegek 2,6%-ánál, 4. fokozatú csökkenését a betegek 0,3%-ánál jelentették. Mindösszesen egy beteg hagyta abba végleg a darolutamid szedését neutropenia miatt. A neutropenia vagy átmeneti, vagy reverzibilis volt (a betegek 83%-ánál) és nem járt együtt semmiféle, klinikai szempontból releváns jellel vagy tünettel.

Emelkedett bilirubinszint a vérben

Laboratóriumi eltérésként a darolutamiddal kezelt betegek 16,1%-ánál és a placebót kapók 6,1%-ánál számoltak be emelkedett bilirubinszintről. Ezeknek az epizódoknak az intenzitása zömmel 1. vagy 2. fokozatú volt; nem társultak semmiféle, klinikai szempontból releváns jellel vagy tünettel, továbbá reverzibilisek voltak a darolutamid-kezelés leállítását követően. 3. és 4. fokozatú hyperbilirubinaemiát a darolutamiddal kezelt betegek 0,2%-ánál és a placebót kapók 0%-ánál jelentettek. A darolutamid-karon az emelkedett bilirubinszint első megjelenéséig eltelt átlagos idő 187 nap volt és az első epizód átlagos időtartama 172 nap volt. Egy beteg kezelését abbahagyták a bilirubinszint emelkedése miatt.

Emelkedett GPT- és GOT-szint

Laboratóriumi eltérésként a darolutamiddal kezelt betegek 13,3%-ánál és a placebót kapók 9,7%-ánál számoltak be emelkedett GPT-szintről. Laboratóriumi eltérésként a darolutamiddal kezelt betegek 22,0%-ánál és a placebót kapók 13,4%-ánál számoltak be emelkedett GOT-szintről. Ezeknek az epizódoknak az intenzitása zömmel 1. vagy 2. fokozatú volt; nem társultak semmiféle, klinikai szempontból releváns jellel vagy tünettel, továbbá reverzibilisek voltak a darolutamid-kezelés leállítását után. A GPT-szint 3. és 4. fokozatú emelkedését a darolutamiddal kezelt betegek 0,9%-ánál, míg a placebót kapók 0,3%-ánál jelentették. A GOT-szint 3. és 4. fokozatú emelkedését a darolutamiddal kezelt betegek 1,2%-ánál, míg a placebót kapók 0,3%-ánál jelentették. A darolutamid karon az emelkedett GPT-szint első megjelenéséig eltelt átlagos idő 253 nap volt, és az emelkedett GOT-szintnél ugyanez az idő 257 nap volt. Az első epizód átlagos időtartama az emelkedett GPT-szintnél 122 nap, míg az emelkedett GOT-szintnél 121 nap volt. 2 beteg kezelését abbahagyták a GPT-szint, illetve 3 betegét a GOT-szint emelkedése miatt.

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztatarák (mHSPC) – darolutamid és docetaxel kombinációjával végzett kezelés

Hypertensio

Az ARASENS vizsgálatban a darolutamiddal + docetaxellel kezelt betegek 13,8%-ánál és placebóval + docetaxellel kezelt betegek 9,4%-ánál számoltak be hypertenzióról.

3. fokozatú hypertenzióról a darolutamiddal + docetaxellel kezelt betegek 6,4%-ánál, míg a placebóval + docetaxellel kezelt betegek 3,5%-ánál számoltak be. Egy betegnél lépett fel 4. fokozatú hypertensio mindkét kezelési karon.

Egy esetet 5. fokozatú atherosclerosissal járó 5. fokozatú hypertenzióként jelentettek a darolutamid + docetaxel vizsgálati karon. Ennél a betegnél régóta fennálló hypertonia és dohányzás szerepelt az anamnézisben; az esemény pedig több mint 3 évvel a darolutamid-kezelés megkezdése után fordult elő. Mindkét kezelési karon gyakrabban számoltak be hypertenziós eseményekről azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében nem szerepelt hypertensio.

Csonttörések

A darolutamiddal + docetaxellel kezelt betegek 7,5%-ánál és a placebóval + docetaxellel kezelt betegek 5,1%-ánál fordultak elő csonttörések.

Csökkent neutrofil sejtszám

Laboratóriumi eltérésként a darolutamiddal + docetaxellel kezelt betegek 50,6%-ánál és a placebóval + docetaxellel kezelt betegek 45,5%-ánál jelentettek csökkent neutrofilszámot. A darolutamiddal + docetaxellel kezelt betegek 34,4%-ánál és a placebóval + docetaxellel kezelt betegek 31,4%-ánál jelentettek 3. és 4. fokozatú neutrofilsejtszám-csökkenést. A neutrofilsejtszám-csökkenés és a neutropenia incidenciája mindkét kezelési karon a kezelés első hónapjaiban volt a legmagasabb, majd ezt követően az események incidenciája és súlyossága csökkent.

Emelkedett bilirubinszint a vérben

Laboratóriumi eltérésként a darolutamiddal + docetaxellel kezelt betegek 19,6%-ánál és a placebóval + docetaxellel kezelt betegek 10,0%-ánál jelentették a bilirubinszint emelkedését. Az események főként 1. vagy 2. fokozatúak voltak. A bilirubinszint 3. és 4. fokozatú emelkedéséről a darolutamiddal + docetaxellel kezelt betegek 0,5%-ánál és a placebóval + docetaxellel kezelt betegek 0,3%-ánál számoltak be.

Emelkedett GPT- és GOT-szint

Laboratóriumi eltérésként a darolutamiddal + docetaxellel kezelt betegek 42,3%-ánál és a placebóval + docetaxellel kezelt betegek 38,0%-ánál jelentették a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, másnéven ALAT) szintjének emelkedését. Laboratóriumi eltérésként a darolutamiddal + docetaxellel kezelt betegek 43,9%-ánál és a placebóval + docetaxellel kezelt betegek 39,3%-ánál jelentették a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT, másnéven ASAT) szintjének emelkedését. A GPT- és GOT-szint-emelkedések túlnyomórészt 1. fokozatúak voltak. A GPT-szint 3. és 4. fokozatú emelkedéséről a darolutamiddal + docetaxellel kezelt betegek 3,7%-ánál és a placebóval + docetaxellel kezelt betegek 3,0%-ánál számoltak be. A GOT-szint 3. és 4. fokozatú emelkedéséről a darolutamiddal + docetaxellel kezelt betegek 3,6%-ánál és a placebóval + docetaxellel kezelt betegek 2,3%-ánál számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A darolutamid klinikai körülmények között vizsgált legmagasabb dózisa naponta kétszer 900 mg volt, amely napi 1800 mg-os összdózisnak felel meg. Dóziskorlátozó toxicitást ennél a dózisonál nem figyeltek meg.

Figyelembe véve a telíthető felszívódást (lásd 5.2 pont), valamint az akut toxicitásra utaló bizonyítékok hiányát, a darolutamid ajánlottánál magasabb dózisének bevétele várhatóan nem vezet toxicitáshoz.

Az ajánlottánál magasabb dózis bevétele esetén a darolutamid-kezelés előírászerűen folytatható a következő dózissal.

A darolutamidnak nincs specifikus antidotuma, és a túlادagolás tüneteit nem állapították meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Endokrin terápia, antiandrogének; ATC kód: L02BB06

Hatásmechanizmus

A darolutamid androgén-receptor (AR) gátló, amelynek flexibilis, poláris csoportokkal szubsztituált pirazol struktúrája nagy affinitással, közvetlenül kötődik a receptor ligandkötő doménjéhez.

A darolutamid kompetitíven gátolja az androgének kötődését, az AR sejtmagba történő transzlokációját, valamint az AR-mediált transzkripciót. Fő metabolitja, a keto-darolutamid a darolutamidhoz hasonló *in vitro* aktivitást mutat. A darolutamid-kezelés a prosztatata tumorsejtek proliferációjának visszaszorításával erőteljes daganatellenes hatáshoz vezet.

Farmakodinámiás hatások

Naponta kétszer 600 mg darolutamid *per os* alkalmazását követően nem figyelték meg a QTcF-intervallum átlagos hosszának megnyúlását (vagyis 10 ms fölé növekedését) a placebóhoz képest.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A hatásosságot és a biztonságosságot 3 randomizált, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatban igazolták nmCRPC-ben (ARAMIS) és mHSPC-ben (ARANOTE és ARASENS) szenvedő betegeknél. Az összes beteg egyidejűleg luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) agonistát vagy antagonistát kapott vagy kétoldali orchidectomián esett át.

Nem metasztatikus, kasztráció-rezisztens prosztatarák (nmCRPC) – darolutamiddal végzett kezelés

A darolutamid hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, többcentrumos, III. fázisú vizsgálat során (ARAMIS) értékelték (hagyományos képalkotó vizsgálatok, CT, csontszintigráfia és MRI alapján) nem metasztatikus, kasztráció-rezisztens prosztatarákban szenvedő betegeknél, akiknél a prosztataspecifikus antigén duplázódási ideje (prostate-specific antigen doubling time, PSADT) legfeljebb 10 hónap volt.

A betegeket akkor vonták be a vizsgálatba, ha androgén-deprivációs terápia alatt volt 3 emelkedő prosztata-specifikus antigén (PSA) szint-értékük a mélyponti értéket (nadír) követően, legalább 1 hetes különbséggel mérve; míg a szűrőkor a PSA-szint 2 ng/ml vagy afeletti, és a kasztrációs szérumszint 1,7 nmol/l alatti volt.

Azok a betegek, akiknek anamnézisében görcsroham fordult elő, részt vehettek a vizsgálatban.

12 (0,21%) olyan beteget vontak be a darolutamid-karra, akinek görcsroham szerepelt az anamnézisében.

A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél nem kontrollált hypertonia állt fenn, illetve akiknél a közelmúltban (az elmúlt 6 hónapban) stroke, myocardialis infarctus, súlyos vagy instabil angina pectoris, coronaria vagy perifériás artéria-bypass-műtét, a New York Heart Association (NYHA) szerinti III. vagy IV. stádiumú congestív szívelégtelenség fordult elő.

A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiket korábban második generációs AR-inhibitorokkal, például enzalutamiddal, apalutamiddal és darolutamiddal vagy CYP17-enzimgátlókkal, például abirateron-acetáttal kezeltek, valamint azokat a betegeket, akik a randomizáció előtti 28 napon belül szisztémás kortikoszteroid-kezelésben részesültek napi 10 mg prednisonnal ekvivalenset meghaladó dózisban.

Összesen 1509 beteget randomizáltak 2:1 arányban vagy naponta kétszer 600 mg darolutamid (n = 955), vagy azonos kinézetű placebo (n = 554) szájon át történő alkalmazására.

Azok a betegek, akiknél az aorta bifurcatiójának szintje alatt olyan kismedencei nyirokcsomók voltak jelen, amelyek a rövidebb tengely mentén 2 cm-nél kisebbek voltak, beléphettek a vizsgálatba. A metasztázis hiányát vagy fennállását független központi radiológiai értékelés alapján ítélték meg. Ezekben az elemzésekben 89 olyan beteg is szerepelt, akiknél a vizsgálat kezdetén meglévő metasztázist retrospektíven azonosították. A randomizációt a PSADT alapján (≤ 6 hónap vagy >6 hónap), valamint aszerint rétegezték, hogy alkalmaztak-e osteoclastokra ható terápiát a vizsgálat kezdetén (igen vagy nem).

A betegek következő demográfiai adatai és betegség-jellemzői kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 74 év volt (tartomány: 48-95) és a betegek 9%-a volt 85 éves vagy idősebb. Rassz tekintetében a megoszlás a következő volt: 79% fehérbőrű, 13% ázsiai és 3% fekete bőrű. A betegek többségénél a Gleason-pontszám 7 vagy magasabb volt a diagnózis felállításakor (73%). A medián PSADT 4,5 hónap volt. A betegek kilenc százaléka (9%) esett át korábban orchidectomián, a betegek 25%-a prostatectomián, és 50%-uk kapott korábban egynél több radioterápiás kezelést. A betegek 76%-a részesült korábban egynél több antihormon-terápiában. A vizsgálatba való belépéskor a betegek ECOG teljesítmény státusza (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) 0 (69%) vagy 1 (31%) volt.

A darolutamid-kezelést addig folytatták, amíg hagyományos képalkotó eljárásokkal (CT, csontszintigráfia, MRI) radiológiai progressziót nem lehetett igazolni a besorolás ismerete nélkül végzett központi kiértékelés alapján, illetve amíg elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezett, vagy a beteg ki nem lépett a vizsgálatból.

Az elsődleges hatásossági végpont a metasztázismentes túlélés (metastasis free survival, MFS) volt. A másodlagos végpontok a következők voltak: teljes túlélés (overall survival, OS), a fájdalom progressziójáig eltelt idő, a prosztatarák kezelésére szolgáló első citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő, illetve az első tünetekkel járó csontrendszeri érintő esemény bekövetkezéséig eltelt idő (ami meghatározás szerint a következők bármelyikének előfordulását jelentette:

csontrendszert érintő tünetek enyhítésére alkalmazott külső sugárterápia, új keletű, tünetekkel járó patológiás csonttörés, gerincvelő kompresszió vagy a tumorról összefüggő ortopédiai műtéti beavatkozás).

A darolutamid-kezelés a placebohoz képest az MFS javulását eredményezte (lásd 3. táblázat és 1. ábra).

Az MFS-eredmények egységesek voltak a betegek alcsoportjaiban, a PSADT-tól, a csontokra ható szerek korábbi alkalmazásától és a loco-regionális betegség jelenlététől függetlenül. A hasonló MFS-eredményeket mutató további alcsoportok közé a kiindulási PSA-szint, a diagnózis felállításakor meghatározott Gleason-pontszám, az életkor, a földrajzi régió, a kiindulási ECOG-teljesítmény pontszám, valamint a korábbi hormonterápiák száma alapján felállított alcsoportok tartoztak.

Az MFS elsődleges elemzését követően, miután a vizsgálat kettősvak jellegét megszüntették, a placebokezelésben részesülő betegek számára lehetővé tették a nyílt elrendezésű darolutamid-kezelésben való részvételt (átjelentkezés, „*cross-over*” lehetőség). Az 554 placebokezelésre randomizált bevont beteg közül 170 (31%) jelentkezett át darolutamid-kezelésre. A teljes túlélés elemzését nem módosították annak érdekében, hogy az átjelentkezésekből fakadó zavaró hatásokat kiigazítsák.

A végső elemzés idején a darolutamid-kezelés a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a teljes túlélés vonatkozásában (a mediánt egyik karon sem érték el, lásd 3. táblázat és 2. ábra).

Továbbá a darolutamid-kezelés a fájdalom progressziójáig eltelt idő, az első citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő és az első, tünetekkel járó csontrendszert érintő esemény jelentkezéséig eltelt idő statisztikailag szignifikáns mértékű megnyúlását is eredményezte a placebokezeléshez képest (lásd 3. táblázat).

A végső elemzés idején a kezelés medián időtartama a darolutamiddal kezelt betegeknél 33,3 hónap volt (tartomány: 0,0–74,0 hónap) a kettős vak és a nyílt elrendezésű időszakban együttesen.

Minden egyes elemzést elvégeztek a teljes elemzés tételei közül.

3. táblázat: Az ARAMIS vizsgálat során kapott hatásossági eredmények

Hatásossági paraméter	Eseményekkel érintett betegek száma (%)		Medián (hónap) (95%-os CI)		Relatív hazard ^b (95%-os konfidencia-intervallum [CI]) p-érték (kétoldalú)
	Darolutamid (n = 955)	Placebo ^a (n = 554)	Darolutamid (n = 955)	Placebo ^b (n = 554)	
Metasztázismentes túlélés ^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
Teljes túlélés	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NR (56,1, NR)	NR (46,9; NR)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
A fájdalom progressziójáig eltelt idő ^{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
Az első citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,579 (0,444; 0,755) <0,000044
Az első, tünetekkel járó csontrendszeri érintő eseményig eltelt idő	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

^a Köztük az a 170 beteg, aki átkerült a nyílt darolutamid vizsgálati karra

^b Az 1-nél alacsonyabb relatív hazard a darolutamid előnyét jelzi

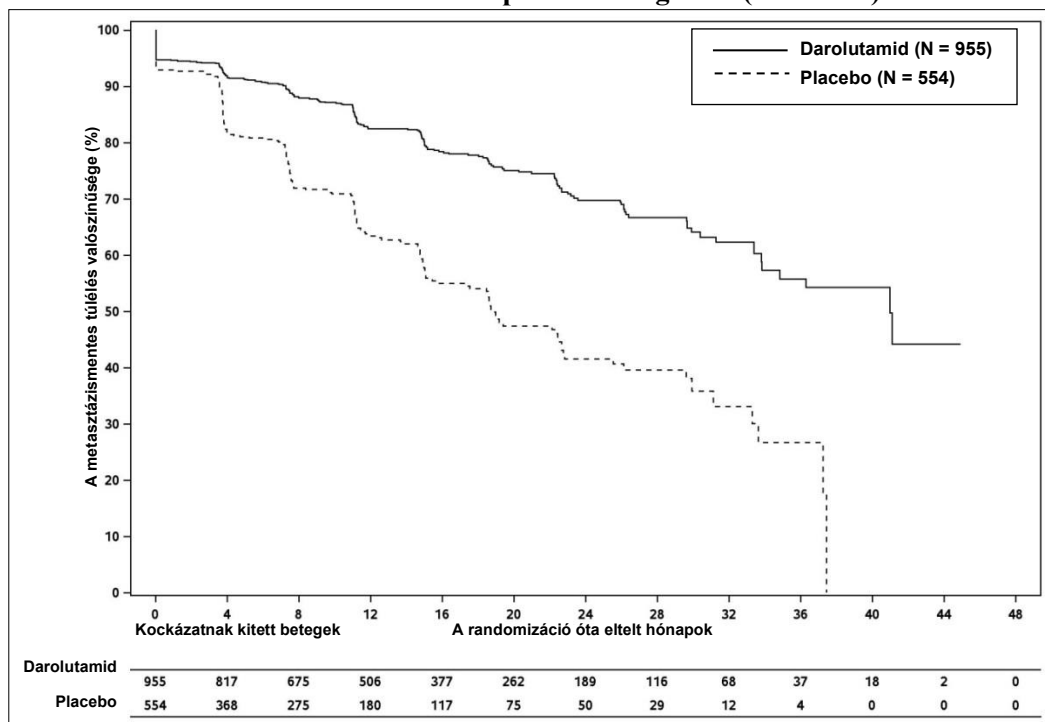
^c Az MFS-re és a fájdalom progressziójáig eltelt idő vonatkozásában a vizsgálat elsődleges lezárásakor elvégzett elemzést tekintették véglegesnek

^d A kimenetel beteg általi megítélése a rövid fájdalomértékelő kérdőív (Brief Pain Inventory-Short Form) alapján.

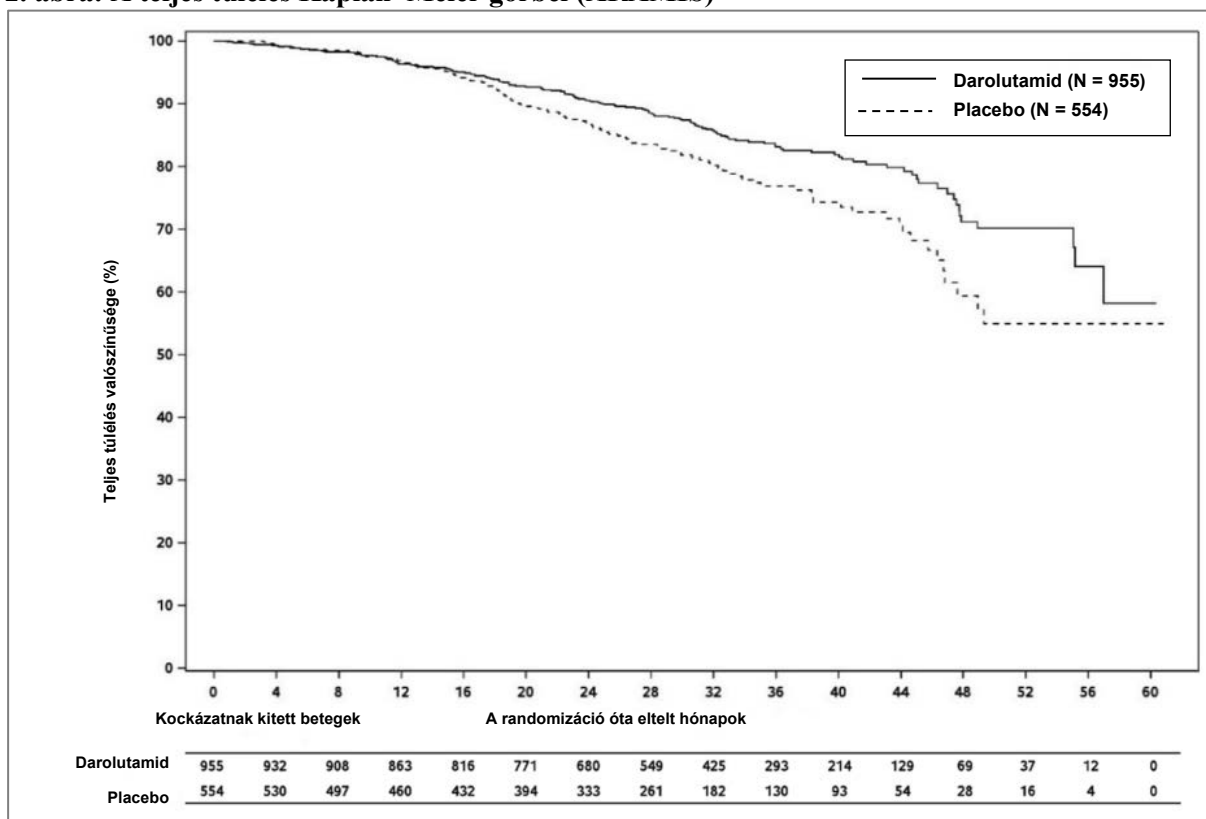
NR: ('Not reached'). Nem érték el.

A darolutamid-kezelés a progressziómentes túlélés (medián PFS 36,8 vs. 14,8 hónap, relatív hazard = 0,380, névleges p <0,000001) és a PSA progressziójáig eltelt idő (medián 29,5 vs. 7,2 hónap, relatív hazard = 0,164, névleges p <0,000001) meghosszabbodását is eredményezte. Az összes túlélési mutató (MFS, OS és PFS) tekintetében hasonló hatást figyeltek meg.

1. ábra: A metasztázismentes túlélés Kaplan–Meier görbéi (ARAMIS)



2. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier görbéi (ARAMIS)



Az ARAMIS vizsgálat során (annak kettős vak időszakában) darolutamiddal kezelt betegeknél szignifikánsan magasabb volt az igazolt PSA válaszarány (a meghatározás szerint a kiindulási értékhez képest bekövetkezett $\geq 50\%$ -os csökkenés) a placebót kapó betegekhez képest, 84,0% vs. 7,9% (a különbség = 76,1%, $p < 0,000001$) (névleges p-érték, kizárólag tájékoztatás céljából.)

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztaták (mHSPC) – darolutamiddal végzett kezelés

A darolutamid hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (ARANOTE) vizsgálták mHSPC-ben szenvedő betegeknél. Összesen 669 beteget randomizáltak 2:1 arányban naponta kétszer 600 mg darolutamid (n = 446), vagy azonos kinézetű placebo (n = 223) száján át történő alkalmazására. A darolutamid-kezelés vagy a placebo alkalmazása a betegség progressziójáig, a daganatellenes terápia megváltoztatásáig, elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig, a beteg elhalálásáig vagy a vizsgálatból való kilépéséig tartott.

A metasztázis fennállását független, központi radiológiai értékelés alapján ítélték meg. Nem vehettek részt a vizsgálatban azok a betegek, akiknél csak regionális nyirokcsomói érintettség (M0) állt fenn. A randomizálást a zsigeri metasztázisok jelenléte és a korábbi lokális kezelés alapján rétegezték. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiket korábban második generációs AR-inhibitorokkal, például enzalutamiddal, apalutamiddal és darolutamiddal vagy CYP17-enzimgátlókkal, például abirateron-acetáttal kezeltek, vagy docetaxelt is tartalmazó kombinált kemoterápiát kaptak.

A betegek következő demográfiai adatai és betegség-jellemzői kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 70 év volt (tartomány: 43-93) és a betegek 4,2%-a volt 85 éves vagy idősebb. Rasz tekintetében a megoszlás a következő volt: 56,2% fehérbőrű, 31,2% ázsiai, 9,7% fekete bőrű vagy afroamerikai és 2,8% egyéb. A betegek többségénél a Gleason-pontszám 8 vagy magasabb volt a diagnózis felállításakor (68,3%). A vizsgálatba való belépéskor a betegek ECOG teljesítmény státusza (ECOG PS) 0 (49,8%), 1 (47,2%) és 2 (3,0%) volt. A betegek 72,5%-ánál állt fenn *de novo*, 21,7%-uknál pedig recidiváló betegség. A vizsgálatba való belépéskor betegek 3,8%-a M1a (kizárólag nem regionális nyirokcsomói metasztázisok), 77,1%-a M1b (csontmetasztázisok nyirokcsomói metasztázisokkal vagy azok nélkül) és 19,1%-a M1c (zsigeri metasztázisok nyirokcsomói metasztázisokkal vagy azok nélkül, vagy pedig csontmetasztázisokkal vagy azok nélkül) besorolású volt. A PSA-szint mediánja kiinduláskor 21,3 µg/l volt. A betegek 70,6%-ának nagy volumenű, 29,4%-ának pedig kis volumenű betegsége volt. A nagy volumenű betegséget zsigeri metasztázisok, vagy 4 vagy több csontlézió jelenléteként definiálták, legalább 1, a gerincoszlopon és a medencecsontokon kívüli metasztázissal. A vizsgálatba beléphettek olyan betegek, akiknek az anamnézisében görcsroham szerepelt, és 1 beteg (0,2%) részt is vett a darolutamid karon.

Az elsődleges hatásossági végpont a radiológiai progresszió-mentes túlélés (radiological progression free survival, rPFS) volt. A másodlagos végpontok a következők voltak: a teljes túlélés (overall survival, OS), a későbbi daganatellenes terápia megkezdéséig eltelt idő, a kasztráció-rezisztens prosztaták kialakulásáig eltelt idő, a PSA progressziójáig eltelt idő, nem mérhető PSA-szintek, valamint a fájdalom progressziójáig eltelt idő. A fájdalom progresszióját a betegek által jelentett eredményeken (Patient Reported Outcome, PRO) alapulórövid fájdalomértékelő kérdőív (Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF) felhasználásával értékelték. A fájdalom progresszióját a következőképpen határozták meg: legalább 2 pontos romlás a mélyponti értékhez (nadír) képest, vagy valamilyen, daganatos betegségek esetén használatos, rövid- vagy hosszú-hatástartamú opioid készítmény ≥ 7 egymást követő napon keresztüli alkalmazásának megkezdése.

A radiológiai progresszió-mentes túlélés (radiological progression free survival, rPFS) elemzéshez tartozó adatlezárás időpontja 2024. június 7. volt. Az rPFS elsődleges elemzését követően, miután a vizsgálat kettősvak jellegét megszüntették, a placebót kapó betegek számára lehetővé tették a nyílt-elrendezésű darolutamid-kezelésben való részvételt (átjelentkezés, „*cross-over*” lehetőség). Az elsődleges elemzéshez szükséges adatok lezárásának időpontjában 63 fő, még placebót kapó beteg közül 60 fő (96%) jelentkezett át darolutamid-kezelésre.

A teljes túlélés (Overall Survival, OS) elemzéshez tartozó adatlezárás időpontja 2025. január 10. volt. A teljes túlélés (OS) elemzését nem módosították annak érdekében, hogy az átjelentkezésekből fakadó zavaró hatásokat kiigazítsák.

4. táblázat: Az ARANOTE vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	Eseményekkel érintett betegek száma (%)		Medián (hónap) (95%-os CI)		Relatív házard ^a (95%-os konfidencia-intervallum [CI]) p-érték (egyoldalú) ^b
	Darolutamid (n = 446)	Placebo (n = 223)	Darolutamid (n = 446)	Placebo (n = 223)	
Radiológiaiprogresszió-mentes túlélés ^c	128 (28,7%)	94 (42,2%)	A (A; A)	25,0 (19,0; A)	0,541 (0,413; 0,707) <0,0001
Teljes túlélés ^d	115 (25,8%)	70 (31,4%)	A (A; A)	A (A; A)	0,776 (0,577; 1,045)

^a Az 1-nél alacsonyabb relatív házard a darolutamid előnyét jelzi

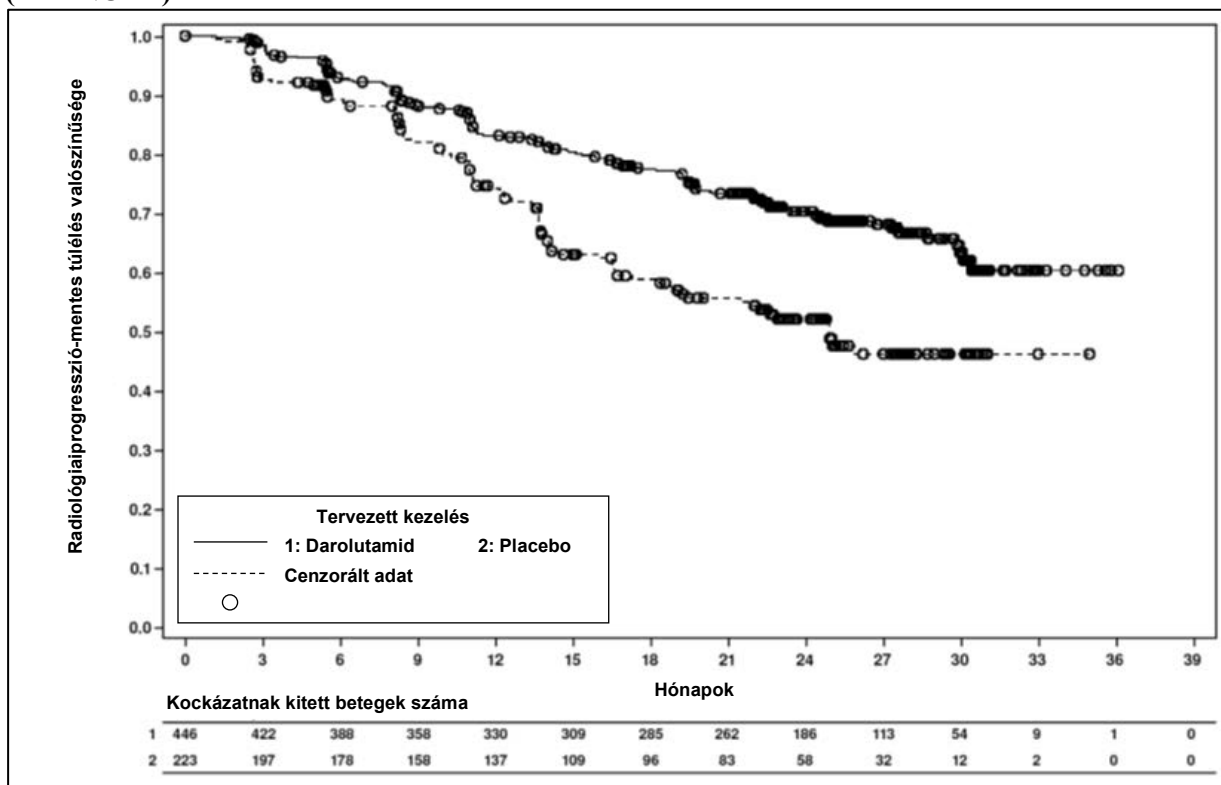
^b Rétegezett log-rang-próba alapján

^c Az rPFS elemzéshez tartozó adatlezárás időpontja 2024. június 7. volt

^d A végső OS elemzés idején az OS p-értéke nem érte el a statisztikai szignifikancia előre meghatározott küszöbértékét. Az adatlezárás időpontja 2025. január 10. volt

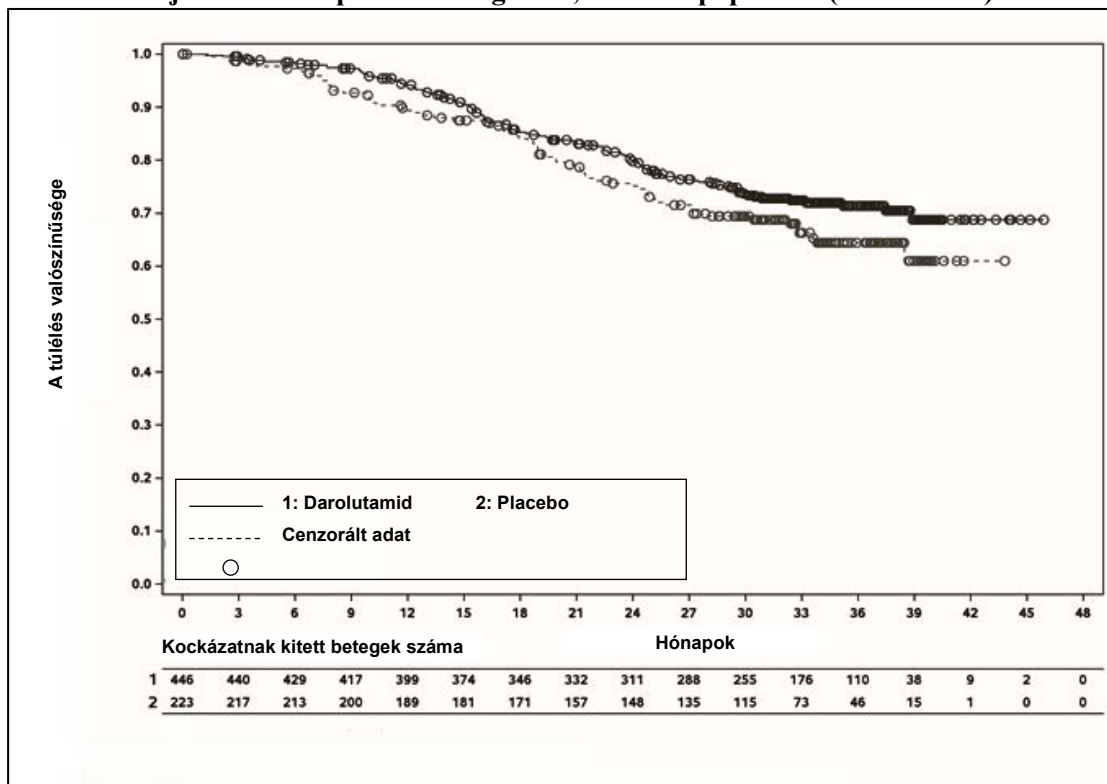
A: Az értéket nem lehet megbecsülni a cenzorált adatok miatt.

3. ábra: A radiológiaiprogresszió-mentes túlélés Kaplan–Meier-görbéi; mHSPC populáció (ARANOTE)^a



^a A rPFS aránya a 12. hónapban: 83,1% (95% CI, 79,5% - 86,7%) volt a darolutamid vizsgálati karon, míg 74,1% (95% CI, 68,0% - 80,2%) volt a placebo csoportban. A rPFS aránya a 24. hónapban 70,3% (95% CI, 65,7% - 74,9%) volt a darolutamid vizsgálati karon, míg 52,1% (95% CI, 44,7% - 59,5%) volt a placebo csoportban. Az adatlezárás időpontja 2024. június 7. volt.

4. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi; mHSPC populáció (ARANOTE)^a



^a Az OS aránya a 36. hónapban 71,4% (95% CI, 66,8% - 76,0%) volt a darolutamid vizsgálati karon, míg 64,4% (95% CI, 57,3% - 71,4%) a placebo csoportban.

Metasztatikus, hormonszenzitív prosztaták (mHSPC) – darolutamid és docetaxel kombinációjával végzett kezelés

A docetaxellel kombinációban alkalmazott darolutamid hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (ARASENS) vizsgálták mHSPC-ben szenvedő betegeknek. Összesen 1306 beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy naponta kétszer 600 mg darolutamid ($n = 651$), vagy azonos küllemű placebo ($n = 655$) száján át történő alkalmazására, 75 mg/m² docetaxel 6 cikluson át történő alkalmazásával egyidejűleg. A darolutamid-kezelés vagy a placebo alkalmazása a betegség tünetekkel járó progressziójáig, a daganatellenes terápia megváltoztatásáig, elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig, a beteg elhalálozásáig vagy a vizsgálatból való kilépéséig tartott.

A metasztázis fennállását független központi radiológiai értékelés alapján ítélték meg. Nem vehettek részt a vizsgálatban azok a betegek, akiknél csak regionális nyirokcsomói érintettség (M0) állt fenn. A randomizálást a következő szempontok szerint rétegezték: a betegség kiterjedése (kizárólag nem regionális nyirokcsomói metasztázisok (M1a), csontmetasztázisok nyirokcsomói metasztázisokkal vagy azok nélkül (M1b), illetve zsigeri metasztázisok nyirokcsomói metasztázisokkal vagy azok nélkül, vagy pedig csontmetasztázisokkal vagy azok nélkül (M1c) és az alkalikus foszfatáz szintje (a normáltartomány felső határértékénél kisebb, illetve nagyobb vagy egyenlő) a vizsgálatba való belépéskor. A vizsgálatba beléphetek olyan betegek, akiknek agyi metasztázisok voltak jelen, de ilyen beteg végül nem vett részt a vizsgálatban.

A betegek következő demográfiai adatai és betegség-jellemzői kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 67 év volt (tartomány: 41–89) és a betegek 0,5%-a volt 85 éves vagy idősebb. Rasz tekintetében a megoszlás a következő volt: 52% fehér bőrű, 36% ázsiai és 4% fekete bőrű. A betegek többségénél a Gleason-pontszám 8 vagy magasabb volt a diagnózis felállításakor (78%). A betegek 71%-ának volt az ECOG PS pontszáma 0, míg a betegek 29%-ának volt az ECOG PS pontszáma 1. A betegek 86,1%-ánál állt fenn *de novo*, 12,9%-uknál pedig recidiváló betegség. A vizsgálatba való belépéskor a betegek 3%-ánál állt fenn M1a, 79,5%-uknál M1b és 17,5%-uknál M1c státusz; az alkalikus foszfatáz < ULN volt a betegek 44,5%-ánál és $\geq$ ULN a betegek 55,5%-ánál; a PSA szintjének mediánja kiinduláskor 30,3 mikrogramm/l volt a darolutamidot

kapó csoportban és 24,2 mikrogramm/l volt a placebocsoportban. A vizsgálatba beléphettek olyan betegek, akiknek az anamnézisében görcsroham szerepelt, és 4 beteg (0,6%) részt is vett a darolutamid + docetaxel karon.

A betegek 77,0%-ának nagy volumenű, 23,0%-ának pedig kis volumenű betegsége volt. A nagy volumenű betegséget zsigeri metasztázisok, vagy 4 vagy több csontlézió jelenlétéként definiálták, legalább 1, a gerincoszlopon és a medencecsontokon kívüli metasztázissal. A betegek mintegy 25%-a kapott egyidejűleg biszfoszfonát- vagy denozumab-kezelést.

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos végpontok a következők voltak: a kasztráció-rezisztens prosztatarák kialakulásáig eltelt idő, a fájdalom progressziójáig eltelt idő, a tünetekkel járó, csontrendszeret érintő események nélküli túlélés (SSE-FS), az első tünetekkel járó, csontrendszeret érintő eseményig (SSE) eltelt idő, a későbbi daganatellenes terápia megkezdéséig eltelt idő, a betegséggel összefüggő fizikális tünetek romlásáig eltelt idő, valamint a ≥ 7 egymást követő napon keresztül opioid-alkalmazás bevezetéséig eltelt idő. A fájdalom progresszióját a betegek által jelentett eredményeken (Patient Reported Outcome, PRO) alapuló, rövid fájdalomértékelő kérdőív (Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF) felhasználásával értékelték. A fájdalom progresszióját a következőképpen határozták meg: legalább 2 pontos romlás a mélyponti értéktől (nadír), vagy valamilyen rövid- vagy hosszú-hatástartamú opioid készítmény ≥ 7 egymást követő napon keresztül alkalmazásának megkezdése fájdalomcsillapítás céljából.

A kezelés medián időtartama 41,0 hónap (tartomány: 0,1–56,5 hónap) volt a darolutamiddal + docetaxellel kezelt betegeknél, míg 16,7 hónap (tartomány: 0,3–55,8 hónap) volt a placeboval + docetaxellel kezelt betegeknél. A darolutamid + docetaxel karon a betegek 87,6%-a kapott teljes, 6 ciklusból álló docetaxel-kezelést, míg 1,5%-uk egyáltalán nem kapott docetaxelt; ugyanezek aránya a placebo + docetaxel vizsgálati karon 85,5% és 2,0% volt.

5. táblázat: Az ARASENS vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	Eseményekkel érintett betegek száma (%)		Medián (hónap) (95%-os CI)		Relatív hazard ^b (95%-os konfidencia-intervallum [CI]) p-érték (egyoldalú) ^c
	Darolutamid + docetaxel (n = 651)	Placebo + docetaxel (n = 654) ^a	Darolutamid + docetaxel (n = 651)	Placebo + docetaxel (n = 654) ^a	
Teljes túlélés ^d	229 (35,2%)	304 (46,5%)	NR (NR, NR)	48,9 (44,4; NR)	0,675 (0,568; 0,801) <0,0001

^a A placebocsoportban egy beteget az összes elemzésből kizártak

^b Az 1-nél alacsonyabb relatív hazard a darolutamid előnyét jelzi

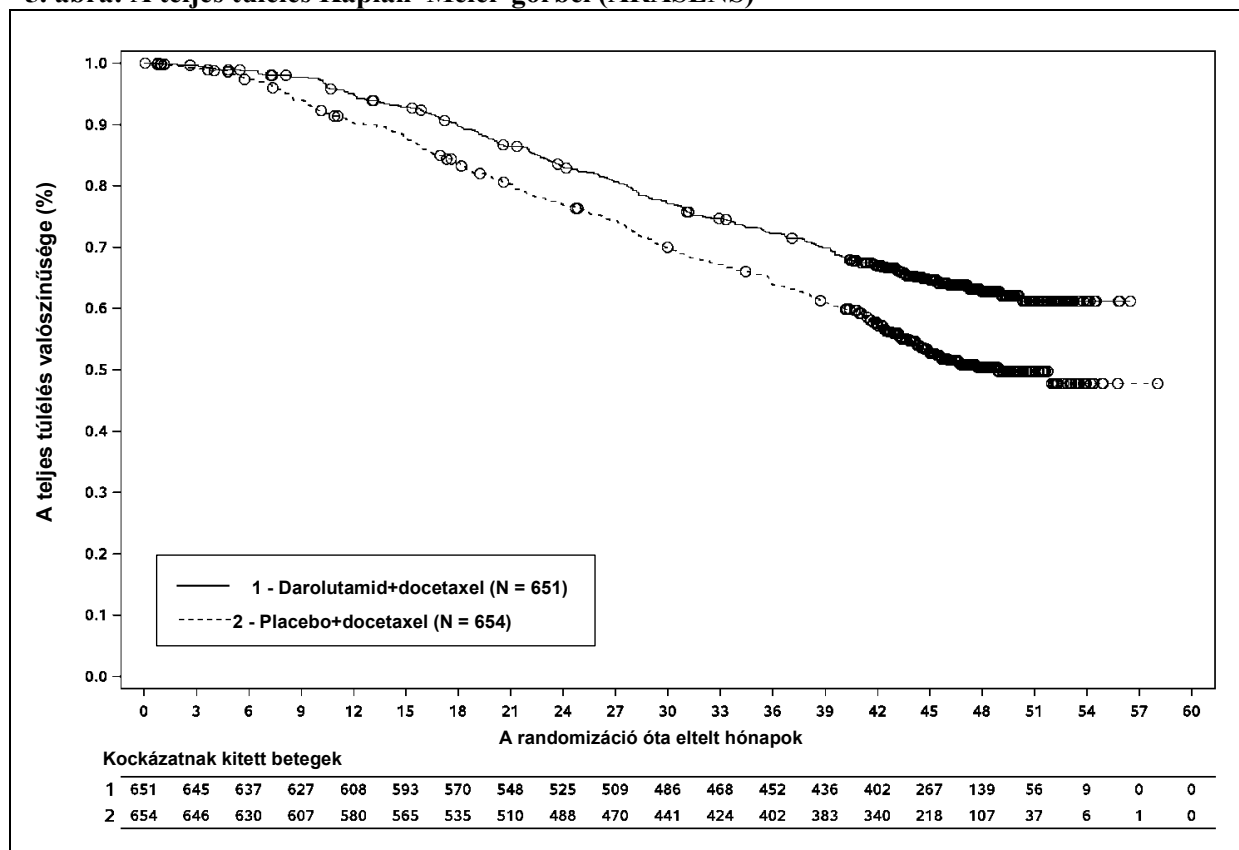
^c Rétegezett lograng-próba alapján

^d Az OS eredmények konzisztensek voltak a betegek alcsoportjaiban, beleszámítva a betegség kiterjedését és az alkalikusfoszfátáz-szinteket

NR: nem érték el

A következő másodlagos hatékonysági végpontok statisztikailag szignifikáns előnyt mutattak a darolutamid+docetaxel karon lévő betegek javára a placebo+docetaxel karon lévő betegekkel szemben: a kasztráció-rezisztens prosztatarák kialakulásáig eltelt idő (medián NR vs. 19,1 hónap; relatív hazard=0,357, $p<0,0001$); az első tünetekkel járó, csontrendszeret érintő eseményig eltelt idő (medián NR vs. NR; relatív hazard=0,712, $p=0,0081$); a későbbi antineoplasztikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő (medián NR vs 25,3 hónap; relatív hazard=0,388, $p<0,0001$); a fájdalom progressziójáig eltelt idő (medián NR vs 27,5 hónap; relatív hazard=0,792, $p=0,0058$); tünetekkel járó, csontrendszeret érintő esemény nélküli túlélés (medián 51,2 vs 39,7 hónap; relatív hazard = 0,609, $p<0,0001$).

5. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi (ARASENS)^a



- ^a Az OS aránya a 36. hónapban 72,3% (95%-os CI: 68,8%–75,8%) volt a darolutamid + docetaxel vizsgálati karon, míg 63,8% (95%-os CI: 60,1%–67,6%) volt a placebo + docetaxel vizsgálati karon.
- ^a Az OS aránya a 48. hónapban 62,7% (95%-os CI: 58,7%–66,7%) volt a darolutamid + docetaxel vizsgálati karon, míg 50,4% (95%-os CI: 46,3%–54,6%) volt a placebo + docetaxel vizsgálati karon.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a darolutamid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a prostata malignus daganatai javallatban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános bevezetés

A darolutamid két diasztereomerből áll [(*S,R*)-darolutamid és (*S,S*)-darolutamid], amelyek a keto-darolutamid nevű, fő keringő metaboliton keresztül alakulnak át egymásba. *In vitro* mindhárom anyag hasonló farmakológiai aktivitást mutat. A darolutamid vizes oldószerekben széles pH-tartományban rosszul oldódik, és általában jobb oldékonyságot mutat szerves oldószerekben.

Felszívódás

600 mg (2 db 300 mg-os tabletta) napi két alkalommal történő *per os* alkalmazását követően a darolutamid dinamikus egyensúlyi állapotbeli plazma-csúskoncentrációja a nmCRPC-ben szenvedő betegeknél 4,79 mg/l (relatív szórás: 30,9%) volt az ARAMIS vizsgálatban és a mHSCP betegeknél 3,84 mg/ml (relatív szórás: 35,6%) volt az ARASENS vizsgálatban. A plazma-csúskoncentráció eléréséhez szükséges medián idő 3-4 óra volt. A két diasztereomer, vagyis az (*S,R*)-darolutamid/(*S,S*)-darolutamid tablettában lévő 1:1 aránya dinamikus egyensúlyi állapotban 1:9-es arányra módosult a plazmában az AUC₀₋₁₂ adatok alapján. Étkezés mellett történő *per os* alkalmazás esetén 2-5 napos ismételt, napi kétszeri adagolást követően érhető el a dinamikus egyensúlyi állapot.

A 300 mg darolutamidot tartalmazó NUBEQA tabletta éhgyomorra történő *per os* alkalmazását követően az abszolút biohasznosulás körülbelül 30%-os az intravénás injekcióéhoz viszonyítva. A darolutamid biohasznosulását az étkezés közben történő bevétel 2,0-2,5-szeresére növelte. A keto-darolutamid nevű fő metabolit esetében az expozíció hasonló mértékű növekedését figyelték meg.

Eloszlás

A darolutamid látszólagos eloszlási térfogata intravénás beadást követően 119 l, ami azt jelzi, hogy a darolutamid nagymértékben eloszlik a szervezetben, mind az intracelluláris, mind az extracelluláris folyadékterekben.

A darolutamid közepes mértékben (92%) kötődik a humán plazmafehérjékhez, és a kötődésben nincs különbség a két diasztereomer között. A darolutamid fő metabolitja, a keto-darolutamid nagy-mértékben (99,8%) kötődik plazmafehérjékhez.

A darolutamid vér-agy-gáton történő átjutását klinikai körülmények között nem vizsgálták.

Ugyanakkor az agyban a darolutamid-expozíció az AUC₀₋₂₄ tekintetében nagyon kis mértékű: patkányoknál egyszeri dózis alkalmazása után a plazmaexpozíció 4,5%-a, míg egereknél ismételt adagolást követően annak 1,9-3,9%-a. Ez azt jelzi, hogy patkányoknál és egereknél a darolutamid átjutása az ép vér-agy-gáton kismértékű és csekély a valószínűsége annak, hogy a darolutamid klinikailag jelentős mértékben átjusson az ép vér-agy-gáton emberek esetében.

Biotranszformáció

Az (*S,R*)-darolutamid és (*S,S*)-darolutamid diasztereomerek a keto-darolutamid metaboliton keresztül képesek átalakulni egymásba, túlsúlyal az (*S,S*)-darolutamid irányába.

300 mg¹⁴C-darolutamid belsőleges oldat formájában történő *per os* alkalmazása után a keto-darolutamid az egyetlen fő metabolit, amelynek teljes expozíciója körülbelül 2-szer magasabb a plazmában, mint a darolutamidé. A darolutamid és a keto-darolutamid együttesen a ¹⁴C-radioaktivitás 87,4%-át tették ki a plazmában, ami azt jelzi, hogy az összes egyéb metabolit csekély jelentőségű.

A darolutamid elsősorban főként a CYP3A4 által mediált oxidatív metabolizmus, valamint túlnyomórészt az UGT1A9 és az UGT1A1 által mediált közvetlen glükuronidáció útján metabolizálódik. Ezenkívül, főként az AKR1C izoformákról igazolták, hogy katalizálják a keto-darolutamid redukálását a diasztereomer vegyületekké.

Elimináció

A darolutamid és a keto-darolutamid tényleges felezési ideje a betegek plazmájában körülbelül 18-20 óra. A darolutamidot tartalmazó két diasztereomer közül az (*S,R*)-darolutamidnak rövidebb, 9 órás a tényleges felezési ideje az (*S,S*)-darolutamidhoz képest, amelynek tényleges felezési ideje 22 óra. A darolutamid clearance-e intravénás alkalmazás után 116 ml/perc volt (variációs koefficiens: 39,7%). A hatóanyagnak és a metabolitjainak összesen 63,4%-a választódik ki a vizeletbe (körülbelül 7% változatlan formában), és 32,4%-a a székletbe. A dózis több, mint 95%-a volt visszanyerhető a beadást követő 7 napon belül.

Linearitás/non-linearitás

A 100-700 mg-os dózistartományban (egyszeri dózis után és dinamikus egyensúlyi állapotban) a két diasztereomer, valamint a keto-darolutamid fő metabolit expozíciója lineárisan, közel dózisarányosan nő. A felszívódás telítődésekor a darolutamid-expozíció további növekedését nem figyelték meg naponta kétszer 900 mg-os adag alkalmazása mellett.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem figyelték meg klinikailag releváns különbségeket a darolutamid farmakokinetikájában (65–95 éveseknél).

Vesekárosodás

Egy klinikai farmakokinetikai vizsgálat során a súlyos vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta [estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR]: 15-29 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknek a darolutamid AUC-értéke 2,5-szer, C_{max}-értéke pedig 1,6-szer magasabb volt, mint az egészséges önkénteseknél.

Egy populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatja, hogy a darolutamid-expozíció (AUC) enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknek 1,1-szer, közepes fokú vesekárosodásban szenvedőknek 1,3-szer, súlyos vesekárosodásban szenvedőknek pedig 1,5-szer magasabb (eGFR 15-89 ml/perc/1,73 m²), mint normális veseműködésű betegeknek.

A darolutamid farmakokinetikáját végstádiumú vesebetegségben szenvedő dializált betegeknek (eGFR <15 ml/perc/1,73 m²) nem vizsgálták.

Májkárosodás

Egy klinikai farmakokinetikai vizsgálat során közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B) szenvedő betegeknek a darolutamid C_{max}-értéke 1,5-szer, az AUC-értéke pedig 1,9-szer magasabb volt, mint az egészséges önkénteseknél. Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő betegekről nincsenek adatok.

Etnikai különbségek

Az etnikum alapján (fehérbőrű, japán, nem japán ázsiai, feketebőrű vagy afroamerikai) nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a darolutamid farmakokinetikájában. Egy populációs farmakokinetikai elemzés japán betegeknek az expozíció (AUC) geometriai átlagának legfeljebb 1,56-szorosára (90%-os CI: 1,43–1,70) történő emelkedését jelezte az összes többi régió betegeihez képest mindkét vizsgálatban (ARAMIS és ARASENS).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szisztémás toxicitás

Patkányoknál és kutyáknál az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során észlelt fő eltérések a hím reproduktív szerveket érintették (a szervek tömegének csökkenése a prosztata és a mellékherék atrófiájával). Ezek a hatások a várható humán expozíció tartományába eső, illetve az alatti szisztémás expozíciók mellett jelentkeztek (az AUC-értékek összehasonlítása alapján). A reproduktív szövetekben észlelt további változások a következők voltak: patkányoknál a hypophysis vakuolizációjának minimális fokozódása, valamint az ondóhólyagok és az emlőmirigyek atrófiája és szekréciójuk csökkenése, kutyáknál pedig a testicularis hypospermia és a kanyarulat csatornák dilatációja és degenerációja. A hím reproduktív szervekben bekövetkezett változások mindkét fajnál megfeleltek a darolutamid farmakológiai hatásának, és 4-8 hetes regenerálódási időszak elteltével elmúltak vagy részlegesen rendeződtek.

Embriotoxicitás/teratogenitás

A fejlődésre kifejtett toxicitás értékelésére vizsgálatokat nem végeztek.

Reprodukciós toxicitás

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokat nem végeztek. Azonban - a patkányoknál és kutyáknál elvégzett, ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban szerzett azon tapasztalatok alapján, melyek összefüggésben vannak a darolutamid farmakológiai hatásával - hím termékenyítőképesség valószínűleg gyengül.

Genotoxicitás és karcinogenitás

A darolutamid a mikrobiális mutagenitási (Ames-) teszt során nem idézett elő mutációkat. Nagy koncentrációkban a darolutamid *in vitro* indukált szerkezeti kromoszóma-aberrációkat tenyésztett humán lymphocytákban. Ugyanakkor az *in vivo* kombinált csontvelői mikronukleusz-teszt és a patkánymájjal és -nyombéllel végzett Comet-próba során nem figyeltek meg genotoxikus hatást a maximális humán expozíciót meghaladó expozíció esetén.

Hím rasH2 transzgenikus egereknél a darolutamid 6 hónapon keresztül, szájon át történő alkalmazása nem igazolt karcinogén potenciált napi 1000 mg/ttkg-ig terjedő dózisokban, amely adag a darolutamid esetében 0,9–1,3-szerese, a keto-darolutamid esetében pedig 2,1–2,3-szerese a napi 1200 mg-os ajánlott klinikai dózis melletti klinikai expozíciónak (AUC). E vizsgálat alapján a darolutamiddal kapcsolatos karcinogenitási kockázat nem zárható ki teljesen.

Biztonságossági farmakológia

In vitro, a darolutamid gyengén gátolta a hERG kálium-áramot és az L-típusú kalciumcsatornát. *In vivo*, altatott kutyáknál a darolutamid kismértékben csökkentette a QT-intervallum időtartamát, azonban ezt a hatást éber kutyáknál nem észlelték.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

kalcium-hidrogén-foszfát (E341)
kroszkarmellóz-nátrium
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát (E470b)
povidon (E1201)

Filmbevonat

hipromellóz
laktóz-monohidrát
makrogol (E1521)
titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

16 db filmtablettát tartalmazó PVC/alumíniumfólia buboréksomagolás.
112 db filmtablettát tartalmaz dobozonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1432/001 112 db filmtabletta

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. március 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. október 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finnország

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilancia tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

NUBEQA 300 mg filmtabletta
darolutamid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

300 mg darolutamidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

112 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1432/001 112 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

NUBEQA 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

NUBEQA 300 mg tabletta
darolutamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bayer (logó)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

NUBEQA 300 mg filmtabletta darolutamid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a NUBEQA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a NUBEQA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a NUBEQA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a NUBEQA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a NUBEQA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A NUBEQA a darolutamid nevű hatóanyagot tartalmazza. **Felnőtt férfi betegek kezelésére alkalmazzák**, akik olyan **prosztatarákban** szenvednek, amely

- egyéb testrészekre nem terjedt át és már nem reagál a tesztoszteronszintet csökkentő gyógyszeres vagy műtéti kezelésre (ezt a betegséget nem áttétes, kasztráció-rezisztens prosztataráknak is nevezik);

vagy

- áttért egyéb testrészekre és a tesztoszteronszintet csökkentő gyógyszeres vagy műtéti kezelésre reagál (ezt a betegséget áttétes, hormonszenzitív prosztataráknak is nevezik). Ebben az esetben a kezelőorvosa docetaxelt is adhat mellé Önnek.

Hogyan hat a NUBEQA?

A NUBEQA gátolja a férfi nemi hormonok, az úgynevezett androgének (mint például a tesztoszteron) hatását. Az androgének hatására a rákos daganat növekedhet. Ezen hormonok gátlásával a darolutamid megakadályozza a prosztata daganatos sejteinek növekedését és osztódását.

2. Tudnivalók a NUBEQA szedése előtt

Ne szedje a NUBEQA-t, ha

- allergiás a darolutamidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- Ön terhes vagy fogamzóképes nő.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A NUBEQA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha

- veseproblémái vannak,
- májproblémái vannak,
- bármilyen szívbetegsége (a szívritmuszavart is beleértve) van, vagy annak kezelésére szolgáló gyógyszereket szed,
- érbetegség kezelése céljából műtétet végeztek Önnél.

Ennek a gyógyszernek a szedése befolyásolhatja a májfunkciót. Ha az Ön vérvizsgálata kóros májfunkciós eredményeket mutat, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a NUBEQA szedését végleg abba kell hagynia.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer nem alkalmazható 18 év alatti gyermekek és serdülők kezelésére. A prosztatarák ebben a korcsoportban nem fordul elő.

Egyéb gyógyszerek és a NUBEQA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A következő gyógyszerek befolyásolhatják a NUBEQA hatását, illetve a NUBEQA is befolyásolhatja ezeknek a gyógyszereknek a hatását. Ezeket a gyógyszereket jellemzően az alábbi esetekben alkalmazzák:

- bakteriális fertőzések kezelésére, például **rifampicin**;
- epilepszia kezelésére, például **karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin**;
- enyhe depresszió és enyhe szorongás kezelésére, például **közönséges orbáncfű** (növényi gyógyszer);
- emelkedett koleszterinszintcsökkentésére, például **rozuvasztatin, fluvasztatin, atorvasztatin, pitavasztatin**;
- súlyos ízületi gyulladás, súlyos pikkelysömör (pszoriázis), valamint daganatos megbetegedések kezelésére: **metotrexát**;
- gyulladásos bélbetegségek kezelésére: **szulfaszalazin**.

Kezelőorvosa ezek miatt módosíthatja az Ön által szedett egyéb gyógyszerek adagját.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A NUBEQA nők kezelésére nem alkalmazható.

Ez a gyógyszer csökkentheti a férfi termékenységet.

Kövesse az alábbi tanácsokat a NUBEQA-kezelés alatt és a kezelés leállítását követő 1 héten át:

- használjon gumióvszert vagy más nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert, ha Ön fogamzóképes nővel él nemi életet. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy az Ön számára melyik a legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer.
- használjon gumióvszert a magzat védelme érdekében, ha Ön terhes nővel él nemi életet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy ez a gyógyszer befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A NUBEQA laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a NUBEQA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

2 tablettát naponta kétszer. Ne vegyen be 4 tablettánál többet naponta.

Kezelőorvosa napi kétszer 1 tablettára csökkentheti az Ön gyógyszeradagját, ha Önnek máj- vagy veseproblémái vannak.

Az alkalmazás módja

A tablettát egészben kell lenyelni, ne törje ketté és ne törje össze. A tablettát étkezés közben kell bevenni egy pohár vízzel.

Kezelőorvosa más gyógyszereket is felírhat Önnek, mialatt Ön a NUBEQA-t szedi.

Ha az előírtnál több NUBEQA-t vett be

Folytassa a kezelést a következő adaggal az előírás szerint.

Ha elfelejtette bevenni a NUBEQA-t

Vegye be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, még a következő esedékes adag előtt. Ne vegyen be kétszeres adagot 1 vagy több kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a NUBEQA szedését

Ne hagyja abba idő előtt a gyógyszer szedését, kivéve, ha kezelőorvosa tanácsolja ezt Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A NUBEQA mellékhatásai a következő gyakoriságokkal fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- fáradtság;
- a neutrofileknek nevezett fehérvérsejtek számának csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények;
- a máj által termelt anyagok: a bilirubin, valamint a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) és a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) enzim szintjének emelkedését mutató vérvizsgálati eredmények.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a szív koszorúereinek elzáródása;
- szívelégtelenség;
- kiütés;
- a karokban és lábakban jelentkező fájdalom;
- csonttörések.

A NUBEQA mellékhatásai a következő gyakorisággal fordulhatnak elő, amikor docetaxellel kombinációban alkalmazzák:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- magas vérnyomás;
- bőrkiütés;
- a neutrofileknek nevezett fehérvérsejtek számának csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények;
- a máj által termelt anyagok: a bilirubin, valamint a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) és a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) enzimek szintjének emelkedését mutató vérvizsgálati eredmények.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csonttörések
- emlő-megnagyobbodás férfiaknál.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a NUBEQA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a NUBEQA?

A készítmény hatóanyaga a darolutamid. 300 mg darolutamidot tartalmaz filmtablettaként.

Egyéb összetevők:

- kalcium-hidrogén-foszfát (E341)
- kroszkarmellóz-nátrium
- hipromellóz
- laktóz-monohidrát
- makrogol (E1521)
- magnézium-sztearát (E470b)
- povidon (E1201)
- titán-dioxid (E171)

A további információkat illetően lásd 2. pont: „A NUBEQA laktózt tartalmaz”.

Milyen a NUBEQA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér-törtfehér színű, ovális filmtabletta (tabletta), hosszúsága 16 mm, szélessége 8 mm, egyik oldalán „300”, másik oldalán pedig „BAYER” felirattal.

Az alábbi csomagolásban kerül forgalomba:
112 filmtablettát tartalmaz 7 buboréksomagolásban, dobozban.
A buboréksomagolás mindegyikében 16 filmtabletta található.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

Gyártó

A gyártó a doboz oldalán és a buboréksomagoláson feltüntetett gyártási szám alapján azonosítható:

- Ha a karakterek csak számok, akkor a gyártó
Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finnország
- Ha az első két karakter BX, akkor a gyártó
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 1 487 4100

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.