

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

NUBEQA 300 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af darolutamíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 186 mg af laktósamónóhýdrati (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga töflur sem eru 16 mm að lengd og 8 mm að breidd, merktar með „300“ á annarri hliðinni og „BAYER“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

NUBEQA er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum körlum með

- krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (nonmetastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC), sem eru í mikilli hættu á að fá meinvörp (sjá kafla 5.1).
- hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) í samsettri meðferð með docetaxeli og andrógenbælandi meðferð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðilæknar með reynslu af meðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli skulu hefja meðferð og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 600 mg af darolutamíði (tvær 300 mg töflur) tekinn tvisvar á dag, sem jafngildir heildardagskammtinum 1200 mg (sjá kafla 5.2).

Halda skal áfram meðferð með darolutamíði fram að versnun sjúkdóms eða óásættanlegum eiturverkunum.

Halda skal áfram hormónahvarfsmeðferð með LHRH (luteinising hormone releasing hormone) hliðstæðu meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum sem ekki hafa gengist undir vönnun með skurðaðgerð.

Hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC)

Sjúklingar með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum skulu hefja meðferð með darolutamíði í samsettri meðferð með docetaxeli (sjá kafla 5.1). Gefa skal fyrstu 6 loturnar af docetaxeli innan 6 vikna frá upphafi meðferðar með darolutamíði. Fylgja skal ráðleggingum í lyfjaupplýsingunum fyrir docetaxel. Halda skal áfram meðferð með darolutamíði fram að versnun sjúkdóms eða óásættanlegum eiturverkunum jafnvel þótt lotu af docetaxeli sé frestað, hlé gert á meðferðinni eða henni hætt.

Skammtur sem gleymist

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt, á hann að taka skammtinn um leið og hann man eftir honum áður en komið er að næsta áætlaða skammti. Sjúklingurinn á ekki tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Skammtaaðlögun

Ef sjúklingur fær ≥ 3 . stigs eiturverkun tengda darolutamíði eða aukaverkun sem þolist ekki (sjá kafla 4.8), skal gera hlé á meðferð eða minnka skammtinn í 300 mg tvisvar á dag þar til einkenni hafa gengið til baka. Síðan má hefja meðferð að nýju með skammtinum 600 mg tvisvar á dag.

Skammtaminnkun undir 300 mg tvisvar á dag er ekki ráðlögð þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Ráðlagður upphafsskammtur handa sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR 15-29 ml/mín./1,73 m²) sem ekki fá meðferð með blóðskilun er 300 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifr starfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifr starfsemi.

Fyrirliggjandi gögn um lyfjahvörf darolutamíðs hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifr starfsemi eru takmörkuð. Darolutamíð hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifr starfsemi.

Ráðlagður upphafsskammtur handa sjúklingum með verulega skerðingu á lifr starfsemi (Child-Pugh flokkar B og C) er 300 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Notkun darolutamíðs á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

NUBEQA er til inntöku.

Töflurnar á að taka í heilu lagi með mat (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Konur sem eru eða geta orðið þungaðar (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert nýrnastarfsemi

Takmörkuð gögn liggja fyrir varðandi sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi. Þar sem útsetning kann að vera aukin skal hafa náði eftirlit með aukaverkunum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Fyrirliggjandi upplýsingar hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi eru takmarkaðar og darolutamíð hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Þar sem útsetning kann að vera aukin skal hafa náði eftirlit með aukaverkunum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Nýlegur hjarta- og æðasjúkdómur

Sjúklingar með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm á síðustu 6 mánuðum, m.a. slag, hjartadrep, alvarlega/hvikula hjartaöng, kransæðar-/útslagæðargræðling og blóðfylluhjartabilun með einkennum voru útilokaðir frá klínísku rannsóknunum. Því hefur öryggi darolutamíðs ekki verið staðfest hjá þessum sjúklingum.

Ef NUBEQA er ávísað skal meðhöndla sjúklinga með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm við þessum kvillum samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum.

Hækkun á transamínasa í lifur

Ef í ljós kemur hækkun á gildum lifrartransamínasa, sem bendir til sérkennilegs lifrarskaða af völdum lyfja sem tengist darolutamíði, skal hætta meðferð með darolutamíði til frambúðar (sjá kafla 4.8).

Notkun samhliða öðrum lyfjum

Notkun öflugra CYP3A4 og P-gp virkja meðan á meðferð með darolutamíði stendur getur dregið út þéttni darolutamíðs í plasma og ekki er mælt með henni nema enginn annar meðferðarkostur sé í boði. Íhuga skal að velja annað lyf til samhliða notkunar sem er síður líklegt til að virkja CYP3A4 eða P-gp (sjá kafla 4.5).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til aukaverkana vegna BCRP, OATP1B1 og OATP1B3 hvarfefna þar sem samhliða gjöf darolutamíðs getur aukið þéttni þessara hvarfefna í plasma. Forðast skal samhliða gjöf rosuvastatíns nema enginn annar meðferðarkostur sé í boði (sjá kafla 4.5).

Andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið

Læknar skulu meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar á meðal hættuna á torsade de pointes, hjá sjúklingum með sögu um áhættuþætti fyrir lengingu QT-bils og hjá sjúklingum sem samhliða fá lyf sem geta lengt QT-bilið (sjá kafla 4.5) áður en meðferð með NUBEQA er hafin.

Upplýsingar um hjálparefni

NUBEQA inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á darolutamíð

CYP3A4- og P-gp-virkjar

Darolutamíð er hvarfefni CYP3A4 og P-glykópróteins (P-gp).

Ekki er mælt með notkun öflugra eða miðlungi öflugra CYP3A4-virkja og P-gp-virkja (t.d. karbamazepíns, fenóbarbítals, jóhannesarjurtar, fenýtóíns og rifampicíns) meðan á meðferð með darolutamíði stendur, nema ef engin önnur meðferðarræði eru fyrir hendi. Íhuga skal val á öðrum samhliða lyfjum sem hafa litla eða enga getu til virkjunar CYP3A4 eða P-gp.

Endurtekin gjöf rifampicíns (600 mg), sem er öflugur CYP3A4- og P-gp-virkir, með stökum skammti af darolutamíði (600 mg) með mat, leiddi til 72% lækkunar á meðalútsetningu (AUC_{0-72}) og 52% lækkunar á C_{max} darolutamíðs.

CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hemlar

Darolutamíð er hvarfefni CYP3A4, P-gp og BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Ekki er búist við neinum klínískt mikilvægum lyfjamilliverkunum við gjöf CYP3A4, P-gp eða BCRP hemla. Gefa má darolutamíð samhliða CYP3A4, P-gp eða BCRP hemlum. Samhliða notkun darolutamíðs og sameinaðra P-gp-hemla og öflugra CYP3A4-hemla eykur útsetningu fyrir darolutamíði, sem getur aukið hættu á aukaverkunum af darolutamíði. Ráðlagt er að fylgjast nánar með sjúklingum með tilliti til aukaverkana af darolutamíði og breyta skömmtum af darolutamíði eftir þörfum.

Gjöf ítrakónazóls (200 mg tvisvar á dag á fyrsta degi og einu sinni á dag næstu 7 daga), sem er öflugur CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hemill, með stökum skammti af darolutamíði (600 mg á degi 5 með mat) leiddi til 1,7-faldrar aukningar á meðalútsetningu (AUC_{0-72}) og 1,4-faldrar aukningar á C_{max} darolutamíðs.

UGT1A9 hemlar

Darolutamíð er hvarfefni fyrir UGT1A9.

Ekki er búist við neinum milliverkunum sem skipta máli klínískt við gjöf UGT1A9-hemla.

Gefa má darolutamíð samhliða UGT1A9-hemlum.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að samhliða gjöf UGT1A9-hemla og darolutamíðs leiddi til 1,2-faldrar aukningar á útsetningu (AUC_{0-72}) fyrir darolutamíði.

Docetaxel

Gjöf darolutamíðs í samsettri meðferð með docetaxeli leiddi ekki til klínískt mikilvægra breytinga á lyfjahvörfum darolutamíðs hjá sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (sjá kafla 5.1).

Áhrif darolutamíðs á önnur lyf

Hvarfefni BCRP, OATP1B1 og OATP1B3

Darolutamíð er hemill á BCRP og OATP (Organic Anion Transporting Polypeptide) 1B1 og 1B3.

Forðast skal samhliða gjöf rosuvastatíns nema enginn annar meðferðarkostur sé í boði. Íhuga skal að velja annað lyf til samhliða notkunar sem er síður líklegt til að hamla BCRP, OATP1B1 og OATP1B3. Gjöf darolutamíðs (600 mg tvisvar á dag í 5 daga) fyrir samtímis gjöf á stökum skammti af rosuvastatíni (5 mg) með mat leiddi til um það bil 5-faldrar aukningar á meðalútsetningu (AUC) og C_{max} rosuvastatíns.

Forðast á samhliða gjöf darolutamíðs og annarra hvarfefna fyrir BCRP ef kostur er.

Samtímis gjöf darolutamíðs getur aukið plasmabéttni annarra hvarfefna BCRP, OATP1B1 og OATP1B3 sem gefin eru samhliða (t.d. metótrexats, súlfasalazíns, flúvastatíns, atorvastatíns, pitavastatíns). Af þeim sökum er mælt með því að fylgjast með sjúklingum með tilliti til aukaverkana af hvarfefnum BCRP, OATP1B1 og OATP1B3. Að auki skal fylgja tengdum ráðleggingum í lyfjaupplýsingum fyrir þessi hvarfefni þegar þau eru gefin samhliða darolutamíði.

Hvarfefni P-gp

Ekki er búist við neinum klínískt mikilvægum lyfjamilliverkunum við gjöf P-gp hvarfefna. Gefa má darolutamíð samhliða P-gp hvarfefnum (t.d. dígoxíni, verapamíli eða nífedípíni). Gjöf darolutamíðs samtímis næma P-gp hvarfefninu dabigatran etexilati sýndi ekki fram á aukningu á útsetningu (AUC og C_{max}) dabigatrans.

Hvarfefni CYP3A4

Darolutamíð er vægur virkir CYP3A4.

Ekki er búist við neinum klínískt mikilvægum lyfjamilliverkunum við gjöf CYP hvarfefna. Gefa má darolutamíð samhliða CYP hvarfefnum (t.d. warfaríni, L-týroxíni, omeprasóli).

Gjöf darolutamíðs (600 mg tvisvar á dag í 9 daga) fyrir samtímis gjöf á stökum skammti af næma CYP3A4 hvarfefninu midazolami (1 mg) með mat, lækkaði meðalútsetningu (AUC) og C_{max} midazolams um 29% og 32%, í sömu röð.

Darolutamíð hamlaði ekki umbrotum valinna CYP hvarfefna *in vitro* við klínískt mikilvæga þéttni.

Docetaxel

Gjöf darolutamíðs í samsettri meðferð með docetaxeli leiddi ekki til klínískt mikilvægra breytinga á lyfjahvörfum docetaxels hjá sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (sjá kafla 5.1).

Lyf sem lengja QT-bilið

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið skal meta vandlega samhliða notkun með lyfjum sem þekkt er að lengi QT-bilið eða lyfjum sem geta orsakað torsade de pointes. Þetta á meðal annars við um lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. quinidín, disopyramid) eða flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacín og geðrofslyf (t.d. haloperidol).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Lyfið er ekki ætlað konum á barneignaraldri. Það má ekki nota handa konum sem eru eða kunna að vera þunguðar eða með barn á brjósti (sjá kafla 4.1 og 4.3)

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir karla og kvenna

Ekki er þekkt hvort darolutamíð eða umbrotsefni þess finnast í sæði. Ef sjúklingur stundar kynlíf með konu á barneignaraldri, þarf hann að nota mjög örugga tegund getnaðarvarnar (bregst í < 1% tilfella á ári) meðan á meðferð stendur og í 1 viku eftir að meðferð með NUBEQA lýkur til að koma í veg fyrir þungun.

Meðganga

Vegna verkunarháttar darolutamíðs getur það valdið fósturskaða. Engar forklínískar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á eiturverkunum á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki er þekkt hvort darolutamíð eða umbrotsefni þess finnast í sæði. Ef sjúklingur stundar kynlíf með þunguðri konu, þarf hann að nota smokk meðan á meðferð stendur og í 1 viku eftir að meðferð með NUBEQA lýkur. Forðast verður að útsetja fósturið fyrir andrógenviðtakahemli sem berst með sæði til þunguðrar konunnar, þar sem það gæti haft áhrif á þroska fóstursins.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort darolutamíð eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Engar dýrarrannsóknir hafa verið framkvæmdar til að meta útskilnað darolutamíðs eða umbrotsefna þess í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif darolutamíðs á frjósemi hjá mönnum.

Samkvæmt dýrarrannsóknum getur NUBEQA skert frjósemi kynþroska karldýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

NUBEQA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem fram komu hjá sjúklingum með

- krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, sem fengu darolutamíð voru þreyta/þróttleysi (15,8%)
- hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem fengu darolutamíð í samsettri meðferð með docetaxeli voru útbrot (16,6%) og háþrýstingur (13,8%).

Frekari upplýsingar um öryggi við gjöf darolutamíðs í samsettri meðferð má finna í lyfjaupplýsingunum fyrir viðkomandi lyf.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem komu fram hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, sem fengu meðferð með darolutamíði eru taldar upp í töflu 1.

Aukaverkanirnar sem komu fram hjá sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem fengu darolutamíð í samsettri meðferð með docetaxeli eru taldar upp í töflu 2.

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt flokkun eftir líffærum. Tíðniflokkar eru skilgreindir samkvæmt eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynnt var um í ARAMIS rannsókninni^a

Flokkun eftir líffærum (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar
Hjarta		Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta ^b Hjartabilun ^c
Húð og undirhúð		Útbrot ^d
Stoðkerfi og bandvefur		Verkur í útlím Stoðkerfisverkir Brot
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta/þróttleysi ^e	
Rannsóknaniðurstöður ^f	Fækkun daufkyrninga Aukinn gallrauði í blóði Hækkun á ASAT	

^a Miðgildi tímalengdar útsetningar var 14,8 mánuðir (bil: 0,0 til 44,3 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu darolutamíð og 11,0 mánuðir (bil: 0,1 til 40,5 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

^b Þar á meðal kransæðakölkun, kransæðasjúkdómur, kransæðastífla, kransæðaþrengsli, brátt kransæðaheilkenni, brátt hjartadrep, hjartaöng, hvíkul hjartaöng, hjartadrep, blóðþurrð í hjartavöðva.

^c Þar á meðal hjartabilun, bráð hjartabilun, langvinn hjartabilun, blóðfylluhjartabilun, hjartalost.

^d Þar á meðal útbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, graftarbólúútbrot, roði, húðbólga.

^e Þar á meðal þreyta og þróttleysi, svefnhöfgi og lasleiki

^f Almenn hugtakaviðmið um aukaverkanir (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), útgáfa 4.03. Tíðnin er byggð á gildum sem tilkynnt var um sem óeðlilega rannsóknarniðurstöðu.

Tafla 2: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC) sem fengu darolutamíð í samsettri meðferð með docetaxeli í ARASENS rannsókninni^{a, b}

Flokkun eftir líffærum (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar
Æðar	Háþrýstingur ^c	
Húð og undirhúð	Útbrot ^{d, e}	
Stoðkerfi og bandvefur		Beinbrot
Æxlunarfæri og brjóst		Brjóstastækkun hjá körlum
Rannsóknaniðurstöður ^f	Fækkun daufkyrninga Aukinn gallrauði í blóði Hækkun á ALAT Hækkun á ASAT	

^a Miðgildi tímalengdar útsetningar var 41,0 mánuður (bil: 0,1 til 56,5 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu darolutamíð+docetaxel og 16,7 mánuðir (bil: 0,3 til 55,8 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu+docetaxel.

^b Ekki er víst að rekja megi tíðni aukaverkana eingöngu til darolutamíðs, því þær geta einnig verið af völdum annarra lyfja sem notuð eru í samsettri meðferð.

^c Þar á meðal háþrýstingur, hækkaður blóðþrýstingur, lífshættuleg háþrýstingskreppa.

^d Þar á meðal útbrot, lyfjaútbrot, roðapotsútbrot, útbrot í háirsekkjum, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, graftarbólúútbrot, vessablöðruútbrot, roði, húðbólga.

^e Tíðnin var hæst á fyrstu 6 mánuðum meðferðar.

^f Almenn hugtakaviðmið um aukaverkanir (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfa 4.03. Tíðnin er byggð á gildum sem tilkynnt var um sem óeðlilega rannsóknaniðurstöðu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hækkun á gildum lifrartransamínasa

Tilkynnt hefur verið um sérkennilegar lifrarskemmdir af völdum lyfja með hækkun á alanín amínótransferasa (ALAT) af flokki 3 og 4 og aspartat amínótransferasa (ASAT) í ≥ 5 og ≥ 20 x efri mörk eðlilegra gilda (ULN) í klínískum rannsóknum á darolutamíði, þar með talið 1 tilfelli af transamínasa aukningu samhliða samtímis aukningu á heildar bilirúbíni í 3 x ULN (efri mörk eðlilegra gilda). Tíminn fram að slíkri hækkun var á bilinu 1 mánuður til 10,5 mánuðir frá upphafi meðferðar með darolutamíði. ALAT og ASAT hækkunir gengu til baka þegar meðferð með darolutamíði var hætt. Varðandi sérstakar leiðbeiningar, sjá kafla 4.4.

Krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (nmCRPC)

Þreyta

Tilkynnt var um þreytu/þröttleysi hjá 15,8% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði og hjá 11,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tilkynnt var um tilvik af stigi 3 í versta falli hjá 0,6% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði og hjá 1,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þreyta (að frátöldu þröttleysi, svefnhöfuga eða vanlíðan) kom fram hjá flestum sjúklingum (hjá 12,1% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði og hjá 8,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu).

Brot

Brot komu fram hjá 4,2% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði og hjá 3,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta og hjartabilun

Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta kom fram hjá 3,2% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði og hjá 2,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tilvik af stigi 5 komu fram hjá 0,3% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði og hjá 0,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjartabilun kom fram hjá 1,9% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði og hjá 0,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Fækkun daufkyrninga

Tilkynnt var um fækkun daufkyrninga sem óeðlilega rannsóknarniðurstöðu hjá 19,6% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði og hjá 9,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Miðgildi tímans fram að lággildi var 256 dagar. Óeðlilegar rannsóknarniðurstöður voru að mestu af stigi 1 eða 2. Tilkynnt var um fækkun daufkyrninga af stigi 3 og 4 hjá 3,5% og 0,5% sjúklinga, í þessari röð. Aðeins einn sjúklingur hætti endanlega meðferð með darolutamíði vegna daufkyrningafæðar. Daufkyrningafæð var ýmist skammvinn eða afturkræf (88% sjúklinga) og henni fylgdu engin klínískt marktæk merki eða einkenni.

Aukinn gallrauði í blóði

Tilkynnt var um aukinn gallrauða sem óeðlilega rannsóknarniðurstöðu hjá 16,4% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði og hjá 6,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Slík tilvik voru að mestu af stigi 1 eða 2, þeim fylgdu engin klínískt marktæk merki eða einkenni og þau gengu til baka eftir að notkun darolutamíðs var hætt. Tilkynnt var um aukningu gallrauða af stigi 3 hjá 0,1% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði og hjá 0% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í hópnum sem fékk darolutamíð var meðallengd tíma þar til gallrauði byrjaði að aukast 153 dagar og meðallengd fyrsta tímabils sem gallrauði var aukinn var 182 dagar. Meðferð var ekki hætt hjá neinum sjúklingum vegna aukningar gallrauða.

Hækkað ASAT gildi

Tilkynnt var um hækkað ASAT gildi sem óeðlilega rannsóknarniðurstöðu hjá 22,5% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði og hjá 13,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Slík tilvik voru að mestu af stigi 1 eða 2, þeim fylgdu engin klínískt marktæk merki eða einkenni og þau gengu til baka eftir að notkun darolutamíðs var hætt. Tilkynnt var um hækkingu ASAT gildis sem nam stigi 3 hjá 0,5% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði og hjá 0,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í hópnum sem fékk darolutamíð var meðallengd tíma þar til gildi ASAT byrjaði að hækka 258 dagar og meðallengd fyrsta tímabils sem gildi ASAT var hækkað var 118 dagar. Meðferð var ekki hætt hjá neinum sjúklingum vegna hækkingar ASAT gildis.

Hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC)

Háþrýstingur

Í ARASENS rannsókninni var tilkynnt um háþrýsting hjá 13,8% sjúklinga sem fengu darolutamíð+docetaxel og hjá 9,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu+docetaxel.

Tilkynnt var um háþrýsting af stigi 3 hjá 6,4% sjúklinga sem fengu darolutamíð+docetaxel samanborið við 3,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu+docetaxel. Einn sjúklingur í hvorum meðferðarhópi var með háþrýsting af stigi 4.

Tilkynnt var um eitt tilvik háþrýstings af stigi 5 með æðakölkun af stigi 5 í darolutamíð+docetaxel hópnum. Þessi sjúklingur hafði langa sögu um háþrýsting og reykingar og tilvikið kom fram meira en 3 árum eftir að meðferð með darolutamíði var hafin. Tilkynningar um háþrýsting voru algengari hjá sjúklingum sem höfðu ekki sögu um háþrýsting í báðum meðferðarhópnum.

Beinbrot

Beinbrot komu fram hjá 7,5% sjúklinga sem fengu darolutamíð+docetaxel og 5,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu+docetaxel.

Fækkun daufkyrninga

Tilkynnt var um fækkun daufkyrninga sem óeðlilega rannsóknarniðurstöðu hjá 50,6% sjúklinga sem fengu darolutamíð+docetaxel og hjá 45,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu+docetaxel. Tilkynnt var um fækkun daufkyrninga af stigi 3 og 4 hjá 34,4% sjúklinga sem fengu darolutamíð+docetaxel og hjá 31,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu+docetaxel. Í báðum meðferðarhópnum var tíðni fækkunar daufkyrninga og daufkyrningafæðar mest fyrstu mánuði meðferðarinnar, en eftir það dró úr tíðni og alvarleika slíkra tilvika.

Aukinn gallrauði í blóði

Tilkynnt var um aukinn gallrauða sem óeðlilega rannsóknarniðurstöðu hjá 19,6% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði+docetaxeli og hjá 10,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu+docetaxel. Slík tilvik voru að mestu af stigi 1 eða 2. Tilkynnt var um aukinn gallrauða af stigi 3 og 4 hjá 0,5% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði+docetaxeli og 0,3% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu+docetaxeli.

Hækkuð ALAT og ASAT gildi

Tilkynnt var um hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALAT) sem óeðlilega rannsóknarniðurstöðu hjá 42,3% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði+docetaxeli og hjá 38,0 % sjúklinga sem fengu lyfleysu+docetaxel. Tilkynnt var um hækkað gildi aspartat amínótransferasa (ASAT) sem óeðlilega rannsóknarniðurstöðu hjá 43,9% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði+docetaxeli og hjá 39,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu+docetaxel. Hækkuð gildi ALAT og ASAT voru að mestu af stigi 1. Tilkynnt var um hækkað gildi ALAT af stigi 3 og 4 hjá 3,7% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði+docetaxeli og hjá 3,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu+docetaxel. Tilkynnt var um hækkað gildi ASAT af stigi 3 og 4 hjá 3,6% sjúklinga sem fengu meðferð með darolutamíði+docetaxeli og hjá 2,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu+docetaxel.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Stærsti skammtur af darolutamíði sem rannsakaður var klínískt var 900 mg tvisvar á dag, sem jafngildir heildardagskammtinum 1800 mg á dag. Engar skammtatakmarkandi eiturverkanir komu í ljós við þennan skammt.

Í ljósi mettanlegs frásogs (sjá kafla 5.2) og skorts á vísbendingum um bráðar eiturverkanir, er ekki gert ráð fyrir að inntaka á stærri en ráðlögðum skammti af darolutamíði valdi eiturverkunum.

Ef tekinn er skammtur sem er stærri en ráðlagður skammtur, má halda meðferð með darolutamíði áfram með næsta skammti samkvæmt áætlun.

Ekkert sértækt mótefni er til staðar fyrir darolutamíð og ekki hefur verið sýnt fram á einkenni ofskömmtunar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Innkirtlalyf, and-andrógen; ATC-flokkur: L02BB06

Verkunarháttur

Darolutamíð er andrógenviðtakahemill með sveigjanlega, pólsetna pýrasólbyggingu sem binst beint við bindisvæði viðtaka með mikilli sækni.

Darolutamíð veldur samkeppnishindrun (competitively inhibits) andrógenbindinga, tilfærslu andrógenviðtaka inn í kjarna og andrógenviðtakamiðlaðri umritun. Eitt helsta umbrotsefnið, ketó-darolutamíð, sýndi svipaða virkni og darolutamíð *in vitro*. Meðferð með darolutamíði dregur úr fjölgun æxlisfrumna í blóðruhálskirtli sem leiðir til öflugrar virkni gegn æxlum.

Lyfhrif

Engin lenging á meðal QTcF-bili (þ.e.a.s. meiri en 10 ms) kom fram eftir gjöf á 600 mg af darolutamíði til inntöku tvisvar á dag samanborið við lyfleysu.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun og öryggi í tveimur slembiröðuðum, fjölsetra, III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (ARAMIS) og hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (ARASENS). Allir sjúklingar fengu samhliða LHRH (luteinising hormone releasing hormone) hliðstæðu eða gengust undir brotnám beggja eistna.

Krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (nmCRPC)

Verkun og öryggi darolutamíðs voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (ARAMIS) hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa (samkvæmt hefðbundinni myndgreiningu með tölvusneiðmynd, beinaskanni eða segulómun), sem ekki svaraði hormónahvarfsmeðferð, þar sem tvöföldunartími PSA (prostate specific antigen doubling time, PSADT) var ≤ 10 mánuðir.

Sjúklingar voru teknir með í rannsóknina ef þeir voru með 3 hækkandi gildi PSA eftir lágmarksgildi, mæld með a.m.k. 1 viku millibili meðan á andrógenbælandi meðferð stóð, PSA ≥ 2 ng/ml við skimun og hormónahvarfsgildi testósteróns í sermi $< 1,7$ nmól/l.

Sjúklingar með sögu um krampa voru teknir með í rannsóknina. Tólf sjúklingar (0,21%) með sögu um krampa voru skráðir í darolutamíð hópinn.

Sjúklingar með ómeðhöndlaðan háþrýsting eða nýlegt (á síðustu 6 mánuðum) heilablóðfall, hjartadrep, verulega/óstöðuga hjartaöng, hjáveitugræðling í kransæð/útslagæð, blóðfylluhjartabilun í flokki III eða IV samkvæmt flokkun New York Heart Association (NYHA) voru útilokaðir frá rannsókninni.

Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með annarri kynslóð AR-hemla eins og enzalutamíði, apalutamíði og darolutamíði eða CYP17 ensímhemlum eins og abíratéron asetati, og sjúklingar sem höfðu fengið altæka barkstera í stærri skammti en sem svarar til 10 mg af prednisóni/dag innan við 28 dögum fyrir slembiröðunina, voru útilokaðir frá rannsókninni.

Alls var 1509 sjúklingum slembiraðað 2:1 til að fá annaðhvort 600 mg af darolutamíði til inntöku tvisvar á dag (n=955) eða samsvarandi lyfleysu (n=554).

Sjúklingar með < 2 cm eitla í grindarholi í stuttum ás undir ósæðarklofningnum voru teknir með í rannsóknina. Tilvist meinvarpa var metin með óháðu miðlægu myndgreiningarmati. Alls tóku 89 sjúklingar þátt í þessum greiningum sem voru afturvirkir greindir með meinvörp við upphaf rannsóknarinnar. Slembiröðun var lagskipt samkvæmt PSADT (≤ 6 mánuðir eða > 6 mánuðir) og notkun meðferðar sem beindist að beinúrátum (osteoclast) við upphaf rannsóknar (já eða nei).

Jafnvægi var á eftirfarandi lýðfræðilegum þáttum og einkennum sjúkdóms hjá meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 74 ár (á bilinu 48-95) og 9% sjúklinga var 85 ára eða eldri. Dreifing eftir kynþætti var 79% hvítir, 13% asískir og 3% svartir. Meirihluti sjúklinga var með Gleason-skor 7 eða hærra við greiningu (73%). Miðgildi PSADT var 4,5 mánuðir. Níu prósent (9%) sjúklinga höfðu áður farið í eistanám, 25% sjúklinga höfðu áður farið í blöðruhálskirtilsnám og 50% sjúklinga höfðu áður farið í a.m.k. eina geislameðferð. Sjötíu og sex prósent (76%) sjúklinga höfðu áður farið í fleiri en eina andhormónameðferð. Sjúklingar höfðu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnistuðul 0 (69%) eða 1 (31%) við upphaf rannsóknarinnar.

Meðferð með darolutamíði var haldið áfram fram að versnun sjúkdóms samkvæmt hefðbundinni myndgreiningu (tölvusneiðmynd, beinaskann, segulómun) sem framkvæmd var af blindaðri miðlægru matsnefnd, þar til eiturverkanir urðu óásættanlegar eða þátttöku í rannsókninni var hætt.

Aðalendapunkturinn var lifun án meinvarpa (MFS). Aukaendapunktur voru heildarlifun (OS), tími fram að versnun verkja, tími fram að upphafi fyrstu frumudrepandi lyfjameðferðar við krabbameini í blöðruhálskirtli og tími fram að fyrsta tilviki tengdu beinagrind með einkennum (skilgreint sem tilvik af einhverju af eftirfarandi: ytri geislameðferð til að draga úr einkennum í beinagrind, nýtt sjúklegt beinbrot með einkennum, þrýstingur á mænu eða æxlistengd bæklunaraðgerð).

Meðferð með darolutamíði bætti lifun án meinvarpa samanborið við lyfleysu (sjá töflu 3 og mynd 1). Niðurstöður fyrir lifun án meinvarpa voru í samræmi hjá undirhópum sjúklinga óháð PSADT, fyrir notkun lyfja sem beindust að beinum eða staðbundnum sjúkdómi. Aðrir undirhópar þar sem

niðurstöður hvað varðar lifun án meinvarpa voru í samræmi voru m.a. upphafsgildi PSA, Gleason-skor við sjúkdómsgreiningu, aldur, landsvæði, upphafsgildi ECOG-færnistuðuls, kynþáttur og fjöldi fyrri hormónameðferða.

Eftir frumgreiningu á lifun án meinvarpa og þegar búið var að rjúfa blindun rannsóknarinnar bauðst sjúklingum sem höfðu fengið lyfleysu að fá opna meðferð með darolutamíði (víxlun). Af þeim 554 sjúklingum sem hafði verið slembiraðað til að fá lyfleysu skiptu 170 (31%) yfir í meðferð með darolutamíði. Greining á heildarlifun var ekki aðlöguð að truflandi áhrifum víxlunarinnar.

Þegar lokagreining var framkvæmd hafði meðferð með darolutamíði leitt til tölfræðilega marktækrar bætingar á heildarlifun, samanborið við lyfleysu (miðgildi náðist í hvorugum hópnum, sjá töflu 3 og mynd 2). Meðferð með darolutamíði olli einnig tölfræðilega marktækri lengingu á tíma fram að versnun verkja, tíma fram að upphafi fyrstu frumudrepandi krabbameinslyfjameðferðar og tíma fram að fyrsta tilviki tengdu beinagrind með einkennum, samanborið við lyfleysu (sjá töflu 3).

Við lokagreiningu var miðgildi meðferðarlengdar hjá sjúklingum sem fengu darolutamíð 33,3 mánuðir (bil: 0,0 til 74,0 mánuðir) á samanlögðu tvíblindu og opnu tímabili.

Allar greiningar voru framkvæmdar á öllu greiningarþýðinu.

Tafla 3: Verkunarniðurstöður úr ARAMIS rannsókninni

Verkunarbreyta	Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik		Miðgildi (mánuðir) (95% CI)		Áhættuhlutfall ^b (95% öryggisbil [CI]) p-gildi (tvíhliða)
	Darolutamíð (N=955)	Lyfleysa ^a (N=554)	Darolutamíð (N=955)	Lyfleysa ^a (N=554)	
Lifun án meinvarpa ^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
Heildarlifun	148 (15,5%)	106 (19,1%)	NR (56,1; NR)	NR (46,9, NR)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Tími fram að versnun verkja ^{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
Tími fram að upphafi fyrstu frumudrepandi lyfjameðferðar	127 (13,3%)	98 (17,7%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,579 (0,444; 0,755) 0,000044
Tími fram að fyrsta tilviki tengdu beinagrind með einkennum	29 (3,0%)	28 (5,1%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

^a Þ.m.t. 170 sjúklingar sem skiptu yfir í meðferð með darolutamíði

^b Áhættuhlutfall < 1 er darolutamíði í hag

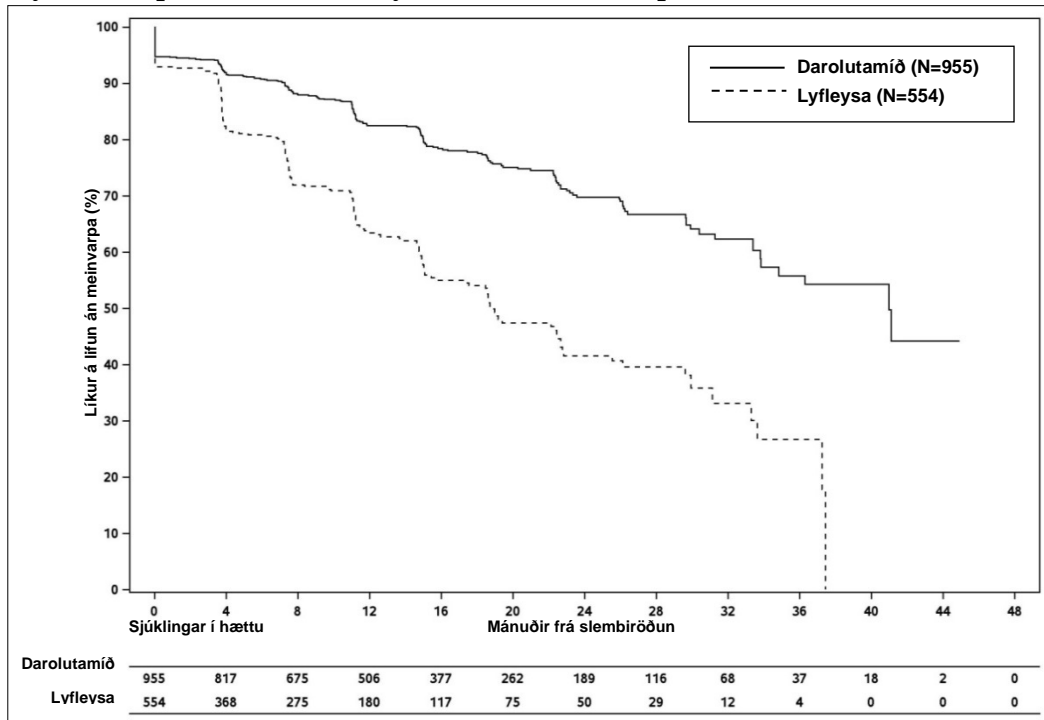
^c fyrir lifun án meinvarpa og tíma fram að versnun verkja var litið á greiningu sem framkvæmd var þegar meginhluta rannsóknarinnar var lokið sem lokagreiningu

^d Niðurstaða sem sjúklingar skráðu með Brief Pain Inventory Short Form-spurningalistanum

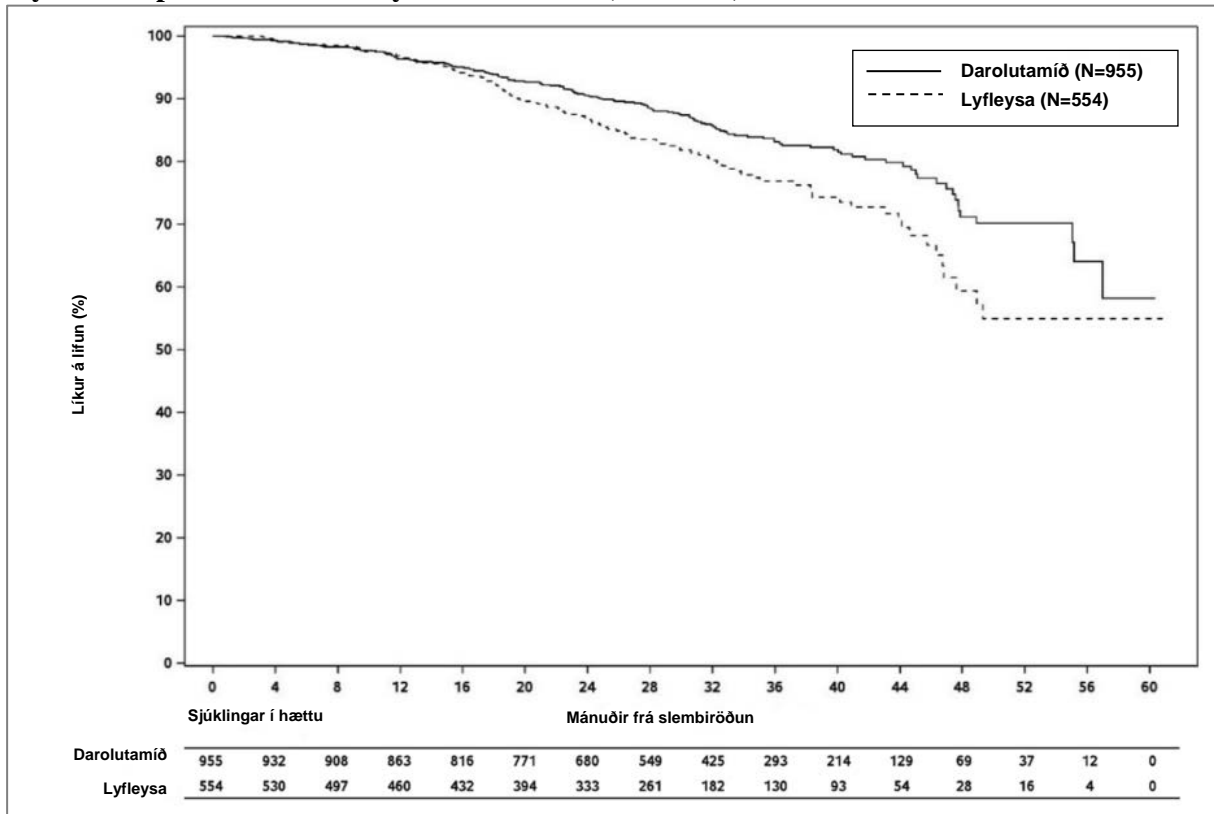
NR: Náðist ekki.

Meðferð með darolutamíði lengdi lifun án versnunar (PFS, miðgildi 36,8 samanborið við 14,8 mánuði, HR=0,380, nafngildi p < 0,000001) og tíma fram að versnun PSA (miðgildi 29,5 samanborið við 7,2 mánuði, HR=0,164, nafngildi p < 0,000001). Samræmd áhrif komu fram í öllum mælingum á lifun (MFS, OS og PFS).

Mynd 1: Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án meinvarpa (ARAMIS)



Mynd 2: Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlifun (ARAMIS)



Sjúklingar sem fengu darolutamíð í ARAMIS rannsókninni (tvíblint tímabil) sýndu marktækt herra staðfest PSA svörunarhlutfall (skilgreint sem $\geq 50\%$ lækkun frá grunngildi), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 84,0% samanborið við 7,9% (mismunur = 76,1%, $p < 0,000001$ (nafngildi p-gildis, einungis til upplýsinga)).

Hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC)

Verkun og öryggi darolutamíðs ásamt docetaxeli var metið í fjölsetra, tvíblindri, III. stigs samanburðarrannsókn með samanburði við lyfleysu (ARASENS) hjá sjúklingum með mHSPC. Alls var 1.306 sjúklingum slembiraðað 1:1 til að fá 600 mg af darolutamíði til inntöku tvisvar á dag (n=651) eða samsvarandi lyfleysu (n=655), samhliða 75 mg/m² af docetaxeli í 6 lotur. Meðferð með darolutamíði eða lyfleysu var haldið áfram fram að versnandi einkennum sjúkdómsins, breytingu á æxliseyðandi meðferð, óásættanlegum eiturverkunum, dauða eða þangað til þátttöku í rannsókninni var hætt.

Tilvist meinvarpa var metin með óháðu miðlægu myndgreiningarmati. Sjúklingar með sjúkdóm eingöngu í svæðisbundnum eitlum (M0) voru útilokaðir frá rannsókninni. Slembiröðuninni var lagskipt eftir umfangi sjúkdóms (meinvörp eingöngu í eitlum sem ekki eru svæðisbundnir (M1a), meinvörp í beinum með eða án meinvarpa í eitlum (M1b) eða meinvörp í innyflum með eða án meinvarpa í eitlum eða með eða án meinvarpa í beinum (M1c)) og magni alkalísks fosfatasa (< eða ≥ efri mörk eðlilegra gilda) við upphaf rannsókna. Leyfilegt var að taka sjúklinga með meinvörp í heila inn í rannsóknina, en engir sjúklingar með meinvörp í heila voru teknir inn í rannsóknina.

Jafnvægi var á eftirfarandi lýðfræðilegum þáttum og einkennum sjúkdóms hjá meðferðarhópnum. Miðgildi aldurs var 67 ár (á bilinu 41-89) og 0,5% sjúklinga var 85 ára eða eldri. Dreifing eftir kynþætti var 52% hvítir, 36% asískir og 4% svartir. Meirihluti sjúklinga var með Gleason-skor 8 eða hærra við greiningu (78%). 71% sjúklinga höfðu ECOG færnistuðulinn 0 og 29% sjúklinga höfðu ECOG færnistuðulinn 1. Alls voru 86,1% sjúklinga með *de novo* sjúkdóm og 12,9% sjúklinga voru með endurkominn sjúkdóm. Við upphaf rannsóknarinnar voru 3% sjúklinga með M1a sjúkdóm, 79,5% voru með M1b sjúkdóm og 17,5% voru með M1c sjúkdóm, alkalískur fosfatasi var < ULN hjá 44,5% sjúklinga og ≥ ULN hjá 55,5% sjúklinga; miðgildi PSA-gildis við upphaf var 30,3 µg/l og 24,2 µg/l fyrir hópinn sem fékk darolutamíð samanborið við lyfleysuhópinn, í sömu röð. Sjúklingar með sögu um krampa voru teknir með í rannsóknina og 4 sjúklingar (0,6%) voru skráðir í darolutamíð+docetaxel hópinn.

77,0% sjúklinga voru með fyrirferðarmikinn sjúkdóm og 23,0% sjúklinga voru með fyrirferðarlítinn sjúkdóm. Fyrirferðarmikill sjúkdómur var skilgreindur sem meinvörp í innyflum eða 4 eða fleiri skemmdir í beinum, með meinvörpum á a.m.k. einum stað öðrum en í hryggsúlu eða mjaðmarbeinum. U.þ.b. 25% sjúklinganna fengu samhliða meðferð með bisfosfónötum eða denosumabi.

Aðalendapunktur verkunar var heildarlifun (OS). Aukaendapunktur voru tími fram að krabbameini í blöðruhálskirtli sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, tími fram að versnun verkja, lifun án tilviks tengdu beinagrind með einkennum (SSE-FS), tími fram að fyrsta tilviki tengdu beinagrind með einkennum (SSE), tími fram að upphafi síðari æxlishefjandi meðferðar, tími fram að versnun líkamlegra einkenna sem tengjast sjúkdómnum og tími fram að upphafi notkunar ópíóíða í ≥ 7 daga samfleytt. Framgangur verkja var metinn með svörun sjúklinga við Brief Pain Inventory Short Form-spurningalistanum (BPI-SF) og var skilgreindur sem að minnsta kosti 2 stiga versnun frá lágmarksgildi, og upphafi notkunar skammvirkra eða langvirkra ópíóíða við verkjum í ≥ 7 daga samfleytt.

Miðgildi meðferðarlengdar var 41,0 mánuður (bil: 0,1 til 56,5 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með darolutamíði+docetaxeli og 16,7 mánuðir (bil: 0,3 til 55,8 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu+docetaxeli. Alls fengu 87,6% sjúklinga í darolutamíð+docetaxel hópnum og 85,5% sjúklinga í lyfleysu+docetaxel hópnum 6 heilar lotur af docetaxeli, 1,5% sjúklinga í darolutamíð+docetaxel hópnum og 2,0% sjúklinga í lyfleysu+docetaxel hópnum fengu ekki docetaxel.

Tafla 4: Verkunarniðurstöður úr ARASENS rannsókninni

Verkunarbreyta	Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik		Miðgildi (mánuðir) (95% CI)		Áhættuhlutfall ^b (95% öryggisbil [CI]) p-gildi (einhliða) ^c
	Darolutamíð + docetaxel (N=651)	Lyfleysa + docetaxel (N=654) ^a	Darolutamíð + docetaxel (N=651)	Lyfleysa + docetaxel (N=654) ^a	
Heildarlifun ^d	229 (35,2%)	304 (46,5%)	NR (NR, NR)	48,9 (44,4; NR)	0,675 (0,568; 0,801) < 0,0001

^a Einn sjúklingur í lyfleysuhópi var útilokaður frá öllum greiningum

^b Áhættuhlutfall < 1 er darolutamíði í hag

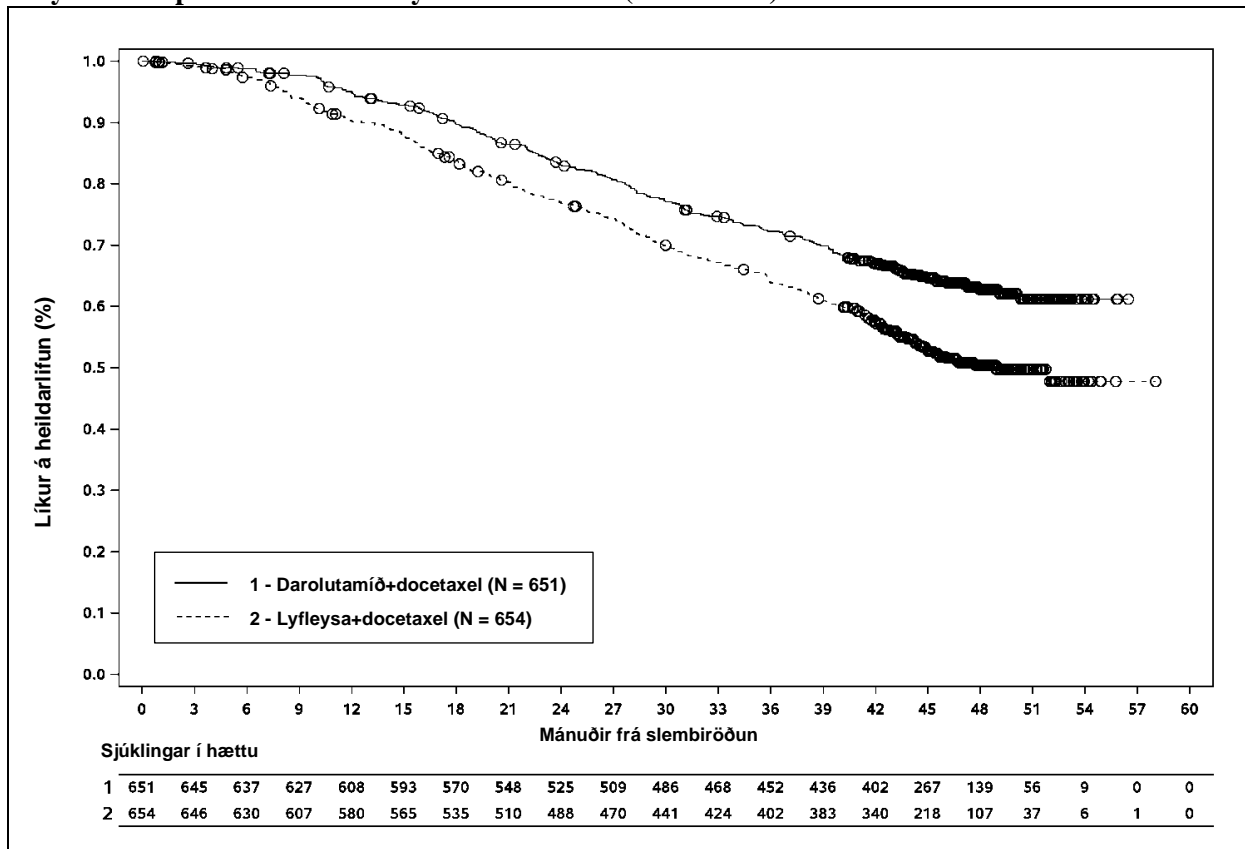
^c Byggt á lagskiptu log-rank prófi

^d Samræmi var í niðurstöðum um heildarlifun í undirhópum sjúklinga, þar á meðal hópum sem skilgreindir voru eftir umfangi sjúkdóms og magni alkalísks fosfatasa

NR: náðist ekki

Tölfræðilega marktækur ávinningur sást hjá sjúklingum í hópnum sem fékk darolutamíð+docetaxel, borið saman við sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu+docetaxel, fyrir eftirtaldar viðbótarmælibreytur fyrir verkun: tími þar til krabbamein í blöðruhálskirtli sem ekki svaraði hormónahvarfsmeðferð kom fram (miðgildi NR borið saman við 19,1 mánuði; áhættuhlutfall=0,357; p<0,0001); tími fram að fyrsta tilvik í beinum með einkennum (miðgildi NR borið saman við NR mánuði; áhættuhlutfall =0,712; p=0,0081); tími þar til síðari æxlishefjandi meðferð með krabbameinslyfjum var hafin (miðgildi NR borið saman við 25,3 mánuði; áhættuhlutfall =0,388; p<0,0001); tími þar til verkir versnuðu (miðgildi NR borið saman við 27,5 mánuði; áhættuhlutfall =0,792; p=0,0058); lifun án tilviks í beinum með einkennum (miðgildi 51,2 borið saman við 39,7 mánuði; áhættuhlutfall =0,609; p<0,0001).

Mynd 3: Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlifun (ARASENS)^a



^a Hlutfall heildarlifunar eftir 36 mánuði var 72,3% (95% CI, 68,8 til 75,8) í darolutamíð+docetaxel hópnum samanborið við 63,8% (95% CI, 60,1 til 67,6) í lyfleysu+docetaxel hópnum.

Hlutfall heildarlifunar eftir 48 mánuði var 62,7% (95% CI, 58,7 til 66,7) í darolutamíð+docetaxel hópnum samanborið við 50,4% (95% CI, 46,3 til 54,6) í lyfleysu+docetaxel hópnum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á darolutamíði hjá öllum undirhópum barna við illkynja æxli í blöðruhálskirtli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Almenn kynning

Darolutamíð samanstendur af tveimur fjölhverfum (diastereomers) [(*S,R*)darolutamíði og (*S,S*)darolutamíði] sem umbreytast hvor í aðra (interconvert) í gegnum aðalumbrotsefnið í blöðrásinni sem kallast keto-darolutamíð. Öll þrjú efnin sýna svipaða lyfjafræðilega virkni *in vitro*. Darolutamíð er illleysanlegt í vatnskenndum leysum á breiðu sýrustigssviði og er almennt leysanlega í lífrænum leysum.

Frásög

Eftir inntöku á 600 mg (2 töflur með 300 mg) tvisvar á dag var hámarksþéttni darolutamíðs í plasma við jafnvægi 4,79 mg/l (frávíksstuðull: 30,9%) hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (nmCRPC) í ARAMIS rannsókninni og 3,84 mg/l (frávíksstuðull: 35,6%) hjá sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC) í ARASENS rannsókninni. Miðgildi tíma þar til hámarksþéttni náðist í plasma var 3 til 4 klukkustundir. Hlutfall fjölhverfanna tveggja (*S,R*)-darolutamíðs og (*S,S*)-darolutamíðs breyttist úr 1:1 í töflunni í u.þ.b. 1:9 í plasma, samkvæmt gögnum um AUC₀₋₁₂ við jafnvægi. Eftir inntöku með mat næst jafnvægi eftir 2-5 daga endurtekna skömmtun tvisvar á dag. Nýting samanborið við inndælingu í bláæð er um það bil 30% eftir inntöku NUBEQA töflu sem inniheldur 300 mg af darolutamíði við fastandi aðstæður. Aðgengi darolutamíðs jókst 2,0 til 2,5-falt þegar það var gefið með mat. Sambærileg aukning varð á útsetningu fyrir aðalumbrotsefninu keto-darolutamíði.

Dreifing

Dreifingarrúmmál darolutamíðs eftir gjöf í bláæð er 119 l sem bendir til umfangsmikillar dreifingar darolutamíðs í líkamanum til innanfrumu- og utanfrumuvökvarýma.

Darolutamíð er miðlungsmikið (92%) bundið plasmapróteinum hjá mönnum og enginn munur er á milli fjölhverfanna tveggja. Aðalumbrotsefni darolutamíðs, keto-darolutamíð, er mikið (99,8%) bundið plasmapróteinum.

Flutningur darolutamíðs yfir blóð-heilaþröskuld hefur ekki verið rannsakaður klínískt. Þó er útsetning darolutamíðs í heila samkvæmt AUC₀₋₂₄ mjög lítil, með 4,5% útsetningu í plasma eftir stakan skammt hjá rottum og 1,9-3,9% eftir endurtekinn skammt hjá músum. Þetta bendir til þess að lítið magn darolutamíðs fari yfir óskertan blóð-heilaþröskuld hjá rottum og músum og litlar líkur eru á því að darolutamíð fari yfir óskertan blóð-heilaþröskuld hjá mönnum í klínískt mikilvægu magni.

Umbrot

Fjölhverfurnar tvær, (*S,R*)-darolutamíð og (*S,S*)-darolutamíð, geta umbreytt sér hvor í aðra í gegnum umbrotsefnið keto-darolutamíð þar sem (*S,S*)-darolutamíð er kjörefnið.

Eftir inntöku á stökum 300 mg¹⁴ skammti af darolutamíði sem gefinn var sem mixtúra er keto-darolutamíð eina aðalumbrotsefnið, með um það bil tvöfalt hærri heildarútsetningu í plasma en darolutamíð. Darolutamíð og keto-darolutamíð stóðu saman fyrir 87,4% af ¹⁴C geislavirkninni í plasma sem bendir til þess að öll önnur umbrotsefni skipti litlu máli.

Darolutamíð umbrotnar fyrst og fremst með oxun, einkum fyrir tilstilli CYP3A4, sem og með beinni glúkúróníðtengingu, helst fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT1A1. Að auki var sýnt fram á að það eru einkum AKR1C ísóformin sem hvata afoxun keto-darolutamíðs í fjölhverfur darolutamíðs.

Brotthvarf

Virkur helmingunartími darolutamíðs og keto-darolutamíðs í plasma sjúklinga er um það bil 18 til 20 klst. Af tveimur fjölhverfum darolutamíðs hefur (*S,R*)-darolutamíð styttri virkan helmingunartíma sem nemur 9 klst., samanborið við (*S,S*)-darolutamíð sem hefur virkan helmingunartíma sem nemur 22 klst. Úthreinsun darolutamíðs eftir gjöf í bláæð var 116 ml/mín. (CV: 39,7%). Alls skilst 63,4% af lyfjatengdu efni út með þvagi (u.þ.b. 7% óbreytt), 32,4% skilst út með hægðum. Yfir 95% af skammtinum endurheimtist innan 7 daga eftir gjöf.

Línulegt/ólínulegt samband

Á skammtabilinu 100 til 700 mg (eftir stakan skammt og við jafnvægi) eykst útsetning fyrir fjölhverfunum tveimur og aðalumbrotsefninu keto-darolutamíði línulega á nokkurn veginn skammtaháðan hátt. Þar sem frásog mettast varð engin frekari aukning á útsetningu fyrir darolutamíði við 900 mg tvisvar á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum darolutamíðs (65-95 ár).

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískri lyfjahvarfarannsókn voru AUC og C_{max} fyrir darolutamíð 2,5- og 1,6-falt hærrí hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (áætlaður gauksúunarhraði [eGFR] 15 til 29 ml/mín./1,73 m²) samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum gaf til kynna 1,1-, 1,3- og u.þ.b. 1,5-falt hærrí útsetningu (AUC) fyrir darolutamíði hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla og verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR 15 til 89 ml/mín./1,73 m²) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Lyfjahvörf darolutamíðs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í skilun (eGFR < 15 ml/mín./1,73 m²).

Skert lifrarstarfsemi

Í klínískri lyfjahvarfarannsókn voru C_{max} og AUC fyrir darolutamíð 1,5- og 1,9-falt hærrí hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh C).

Munur á milli kynþátta

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum darolutamíðs eftir kynþætti (hjá hvítum, japönskum, asískum sem ekki voru japanskir, svörtum eða afrísk-amerískum einstaklingum).

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til aukningar á útsetningu (AUC) sem var að margfeldis meðaltali (geometric mean) allt að 1,56-föld (90% öryggisbil: 1,43 til 1,70) hjá japönskum sjúklingum, borið saman við sjúklinga í öllum öðrum heimshlutum í bæði ARAMIS og ARASENS rannsóknunum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Altækar eiturverkanir

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum voru helstu niðurstöðurnar breytingar á æxlunarferum karldýra (minnkuð þyngd líffæra ásamt rýrnun blöðruhálskirtils og eistalyppa). Þessi áhrif komu fram við altæka útsetningu sem var svipuð eða minni en sú útsetning sem búast má við hjá mönnum (byggð á samanburði á AUC). Aðrar breytingar á æxlunarvef voru meðal annars lágmarksaukning á frymisbólumyndun í heiladingli, rýrnun og minnkuð seyting í sáðblöðrum og mjólkurkirtlum hjá rottum sem og sæðisfrumnabrestur í eistum, útvíkkun og hrörnun sáðpípla hjá hundum. Breytingar á æxlunarferum karldýra hjá báðum tegundum voru í samræmi við lyfjafræðilega virkni darolutamíðs og gengu til baka að fullu eða að hluta til eftir 4 til 8 vikna afturbatímabil.

Eiturverkanir á fósturvísi/vanskapandi áhrif

Rannsóknir á eiturverkunum á þroska hafa ekki verið gerðar.

Eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlum hafa ekki verið gerðar. Samt er líklegt að frjósemi karldýra skerðist, samkvæmt niðurstöðum rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum sem eru í samræmi við lyfjafræðilega virkni darolutamíðs.

Eiturverkanir á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrif

Darolutamíð olli ekki stökkbreytingum í stökkbreytingaprófi hjá örverum (Ames). Við mikla þéttni olli darolutamíð byggingarlegum litningabreytingum *in vitro* í ræktuðum eitilfrumum úr mönnum. Þó komu ekki í ljós neinar eiturverkanir á erfðæfni *in vivo* í samsettu örkjarnaprófi í beinmerg og Comet-prófi í lifur og skeifugörn hjá rottum við útsetningu sem var meiri en sem nemur hámarks útsetningu hjá mönnum.

Inntaka darolutamíðs hjá rasH2-erfðabreyttum karlkyns músum í 6 mánuði leiddi ekki í ljós krabbameinsvaldandi áhrif í skömmtum allt að 1.000 mg/kg/dag, sem er 0,9-1,3-föld klínísk útsetning (AUC) fyrir darolutamíði og 2,1-2,3-föld klínísk útsetning fyrir keto-darolutamíði við ráðlagðan klínískan dagskammt sem er 1.200 mg/dag. Á grundvelli þessarar rannsóknar er ekki hægt að útiloka að fullu hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum af völdum darolutamíðs.

Lyfjafræðilegt öryggi

Darolutamíð hafði lítilliga hamlandi áhrif á rafstraum um kalíumgöng (hERG potassium current) og L-kalsíumgöng *in vitro*. Hjá svæfðum hundum stytta darolutamíð QT-bilið örliðið *in vivo*, en þessi áhrif komu ekki fram hjá hundum sem voru með meðvitund.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kalsíumvetnisfosfat (E 341)

Natríum kroskarmellósi

Laktósaeinhýdrat

Magnesíumsterat (E 470b)

Póvídón (E 1201)

Filmuhúð
Hýprómellósi
Laktósaeinhýdrat
Makrógól (E 1521)
Títantvíoxíð (E 171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/álþynnupakkningar sem innihalda 16 filmuhúðaðar töflur.
Hver pakkning inniheldur 96 eða 112 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1432/001	112 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1432/002	96 filmuhúðaðar töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27 mars 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

NUBEQA 300 mg filmuhúðaðar töflur
darolutamíð

2. VIRKT INNIHALDSEFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af darolutamíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

96 filmuhúðaðar töflur
112 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/20/1432/001 112 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1432/002 96 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

NUBEQA 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI –TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI –UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

NUBEQA 300 mg töflur
darolutamíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer (logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

NUBEQA 300 mg filmuhúðaðar töflur darolutamíð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um NUBEQA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota NUBEQA
3. Hvernig nota á NUBEQA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á NUBEQA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um NUBEQA og við hverju það er notað

NUBEQA inniheldur virka efnið darolutamíð.

Það er notað til meðferðar hjá **fullorðnum körlum með krabbamein í blöðruhálskirtli** sem:

- hefur ekki breiðst út til annarra hluta líkamans og svarar ekki lengur lyfjameðferð eða skurðaðgerð sem lækkar testósterón (einnig kallað krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð)
- hefur breiðst út til annarra hluta líkamans og svarar lyfjameðferð eða skurðaðgerð sem lækkar testósterón (einnig kallað hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum).

Hvernig virkar NUBEQA

NUBEQA kemur í veg fyrir virkni karlkynhormóna sem kallast andrógen, eins og testósteróns. Með því að koma í veg fyrir virkni þessara hormóna, stöðvar darolutamíð vöxt og skiptingu krabbameinsfrumna í blöðruhálskirtli.

2. Áður en byrjað er að nota NUBEQA

Ekki má nota NUBEQA ef

- um er að ræða ofnæmi fyrir darolutamíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- þú ert kona og ert eða getur orðið þunguð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en NUBEQA er notað ef

- þú ert með nýrnakvilla
- þú ert með lifrarkvilla
- þú ert með hjartasjúkdóm, þ.m.t. hjartsláttartruflanir, eða ef þú tekur lyf við slíkum sjúkdómum
- þú hefur farið í skurðaðgerð til að vinna á æðasjúkdómum.

Notkun lyfsins getur haft áhrif á lifrarpróf hjá þér. Ef blóðprufur sýna að lifrarstarfsemi þín sé óeðlileg, getur verið að læknirinn ákveði að láta þig hætta meðferðinni til frambúðar.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað börnum og unglimum yngri en 18 ára. Krabbamein í blöðruhálskirtli kemur ekki fram hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða NUBEQA

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Eftirfarandi lyf geta haft áhrif á verkun NUBEQA, eða NUBEQA getur haft áhrif á verkun þessara lyfja til að meðhöndla:

- bakteríusýkingar, eins og **rifampicín**
- flogaveiki, eins og **karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín**
- einkenni létrar geðdeyfðar og vægs kvíða: **jóhannesarjurt** (jurtalyf)
- hátt kólesteról, eins og **rosuvastatín, fluvastatín, atorvastatín, pitavastatín**
- verulega liðbólgu, alvarleg tilvik húðsjúkdómsins sóra og krabbamein: **metótrexat**
- bólgusjúkdóma í ristli: **súlfasalazín**

Því er hugsanlegt að læknirinn breyti skammti annarra lyfja sem þú tekur.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

NUBEQA er ekki ætlað til notkunar hjá konum.

Þetta lyf gæti hugsanlega haft áhrif á frjósemi karla.

Fylgja skal þessum ráðleggingum meðan á meðferð með NUBEQA stendur og í 1 viku eftir að meðferðinni er hætt:

- nota skal mjög örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun, ef kynlíf er stundað með konu sem getur orðið þunguð.
- nota skal smokk til þess að vernda ófædda barnið, ef kynlíf er stundað með konu sem er þunguð.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að lyfið hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

NUBEQA inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

3. Hvernig nota á NUBEQA

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er

2 töflur tvisvar á dag

Læknirinn minnkar hugsanlega skammtinn í eina töflu 2 sinnum á dag, ef þú ert með lifrar- eða nýrnakvilla.

Aðferð við lyfjagjöf

Gleyptu töflurnar heilar, taktu þær með mat og glasi af vatni.

Læknirinn gæti einnig ávísað öðrum lyfjum á meðan þú tekur NUBEQA.

Ef notaður er stærri skammtur af NUBEQA en mælt er fyrir um

Haltu meðferðinni áfram með næsta skammti samkvæmt áætlun.

Ef gleymist að taka NUBEQA

Taktu skammtinn sem gleymdist strax og þú manst eftir því fyrir næsta áætlaða skammt. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp eina eða fleiri töflur sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota NUBEQA

Ekki hætta að taka lyfið nema læknirinn hafi gefið þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir NUBEQA koma fyrir með eftirfarandi tíðni:

Hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þreyta
- blóðprufur sýna fækkun hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar
- blóðprufur sýna hækkuð blóðgildi efna sem framleidd eru í lifur: gallrauða, aspartat transamínasa

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- stífla í slagæðum hjartans
- hjartabilun
- útbrot
- verkur í handleggjum og fótleggjum
- verkur í vöðvum og beinum
- beinbrot

Hjá sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hár blóðþrýstingur
- útbrot
- blóðprufur sýna fækkun hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar
- blóðprufur sýna hækkuð blóðgildi efna sem framleidd eru í lifur: gallrauða, alanín transamínasa og aspartat transamínasa

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- beinbrot
- brjóstastækkun hjá körlum

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á NUBEQA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og hverri þynnu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

NUBEQA inniheldur

Virka innihaldsefnið er darolutamíð. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af darolutamíði.

Önnur innihaldsefni eru:

- kalsíumvetnisfosfat (E 341)
- natríumkroskarmellósi
- hýprómellósi
- laktósaeinhýdrat
- makrógól (E 1521)
- magnesíumsterat (E 470b)
- póvídón (E 1201)
- títantvíoxíð (E 171)

Sjá „NUBEQA inniheldur laktósa“ í kafla 2 til að fá frekari upplýsingar.

Lýsing á útliti NUBEQA og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar (töflur) eru hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga og eru 16 mm að lengd og 8 mm að breidd. Þær eru merktar með „300“ á annarri hliðinni og „BAYER“ á hinni hliðinni.

Hver askja inniheldur:

- 96 filmuhúðaðar töflur í 6 þynnum eða
- 112 filmuhúðaðar töflur í 7 þynnum.

Hver þynna inniheldur 16 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

Framleiðandi

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Finland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.