

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NUBEQA 300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg darolutamido (*darolutamidum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 186 mg laktozės monohidrato (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Baltos ar beveik baltos, ovalios 16 mm ilgio ir 8 mm pločio tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašas „300“, kitoje – „BAYER“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

NUBEQA skirtas gydyti suaugusiems vyrams, sergantiems:

- nemetastazavusių kastracijai atsparių prostatos vėžių (nmKAPV), kuriems yra didelė metastazinės ligos išsivystymo rizika (žr. 5.1 skyrių);
- metastazavusių hormonams jautrių prostatos vėžių (mHJPV), kartu skiriant androgenų deprivacijos terapiją (žr. 5.1 skyrių);
- metastazavusių hormonams jautrių prostatos vėžių (mHJPV), kartu skiriant docetakselį ir androgenų deprivacijos terapiją (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas specialistas, turintis prostatos vėžio gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra po 600 mg darolutamido (po dvi 300 mg tabletės) du kartus per parą, kas atitinka 1 200 mg bendrąją paros dozę (žr. 5.2 skyrių).

Gydymą darolutamidu reikia tęsti iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Pacientams, kuriems neatlikta chirurginė kastracija, gydymo metu turi būti tęsiama medicininė kastracija liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu arba antagonistu (GnAH analogu).

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys (mHJPV) – gydymas darolutamido ir docetakselio deriniu

mHJPV sergantiems pacientams gydymą reikia pradėti darolutamido ir docetakselio deriniu (žr. 5.1 skyrių). Pirmuosius 6 docetakselio ciklus reikia skirti per 6 savaites nuo gydymo darolutamidu pradžios. Reikia laikytis docetakselio vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose pateikiamų rekomendacijų. Gydymą darolutamidu reikia tęsti iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio, net jeigu docetakselio ciklas atidedamas, sustabdomas arba nutraukiamas.

Praleista dozė

Jei dozė praleidžiama, ją pacientas turi suvartoti iš karto, kai prisimins, prieš vartodamas kitą pagal grafiką vartojamą dozę. Pacientui negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Dozės koregavimas

Jei pacientui pasireiškia ≥ 3 laipsnio toksinis poveikis arba netoleruojama nepageidaujama reakcija, susijusi su darolutamidu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius), reikia laikinai sustabdyti vartojimą arba sumažinti dozę iki po 300 mg du kartus per parą, kol susilpnės simptomai. Gydymą tada galima tęsti, skiriant po 600 mg du kartus per parą dozę.

Nerekomenduojama mažinti dozės iki mažesnės nei po 300 mg du kartus per parą dozės, nes veiksmingumas neištirtas.

Ypatingosios populiacijos

Senyvi žmonės

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($aGFR$ 15–29 ml/min./1,73 m²) ir netaikoma hemodializė, rekomenduojama pradinė dozė yra po 300 mg du kartus per parą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Turimų duomenų apie darolutamido farmakokinetiką esant vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimui nepakanka.

Darolutamido tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B ir C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), rekomenduojama pradinė dozė yra po 300 mg du kartus per parą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Darolutamidas nėra skirtas vartoti vaikų populiacijai.

Vartojimo metodas

NUBEQA skirtas vartoti per burną.

Tabletes reikia nuryti nepažeistas valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Moterims, kurios yra nėščios arba gali pastoti (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sutrikusi inkstų funkcija

Turimi duomenys apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, yra riboti. Tokiems pacientams ekspozicija gali būti didesnė, todėl juos reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Turimų duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka, o darolutamido tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Tokiems pacientams ekspozicija gali būti didesnė, todėl juos reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Neseniai buvusi širdies ir kraujagyslių liga

Pacientai, per paskutinius 6 mėnesius sirgę reikšminga širdies ir kraujagyslių liga, įskaitant insultą, miokardo infarktą, sunkią ir (arba) nestabilią krūtinės anginą, turėję vainikinės ir (arba) periferinės arterijos šuntavimo operaciją ir patyrę simptominių stazinių širdies nepakankamumą, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Todėl darolutamido saugumas šiems pacientams neištirtas. Jeigu pacientams, sergantiems kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių liga, skiriamas NUBEQA, juos reikia gydyti pagal šioms būklėms nustatytas rekomendacijas.

Hepatotoksiškumas

Esant pakitusiems kepenų funkcijos tyrimų rodmenims, kurie rodo vaistinių preparatų sukeltą kepenų pažeidimą, visam laikui nutraukite gydymą darolutamidu (žr. 4.8 skyrių).

Skirimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Jeigu gydant darolutamidu kartu skiriama stiprių CYP3A4 ir P-gp induktorių, gali sumažėti darolutamido koncentracija plazmoje, todėl šių vaistinių preparatų skirti kartu nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai nėra alternatyvių gydymo būdų. Alternatyvus gydymas parenkamas atsižvelgiant į tai, kad kartu vartojamas vaistinis preparatas silpniau sužadintų CYP3A4 arba P-gp (žr. 4.5 skyrių).

Pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia BCRP, OATP1B1 ir OATP1B3 substratų sukeltamų nepageidaujamų reakcijų, nes skiriant kartu su darolutamidu gali padidėti šių substratų koncentracija plazmoje.

Reikia vengti skirti kartu su rozuvastatinu, išskyrus atvejus, kai nėra alternatyvaus gydymo būdo (žr. 4.5 skyrių).

Androgenų deprivacijos terapija gali ilginti QT intervalą

Prieš skiriant NUBEQA, gydytojai turi įvertinti naudos ir rizikos santykį, įskaitant galimą dvikryptės verpstinės skilvelinės tachikardijos (*Torsade de pointes*) pasireiškimą pacientams, kuriems anksčiau buvo QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksnių, ir pacientams, kartu vartojantiems vaistinius preparatus, galinčius pailginti QT intervalą (žr. 4.5 skyrių).

Informacija apie pagalbines medžiagas

NUBEQA sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis darolutamidui

CYP3A4 ir P-gp induktoriai

Darolutamidas yra CYP3A4 ir P-glikoproteino (P-gp) substratas.

Gydymo darolutamidu metu nerekomenduojama kartu skirti stiprių ir vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių ir P-gp induktorių (pvz., karbamazepino, fenobarbitalio, jonažolės preparatų, fenitoino ir rifampicino), išskyrus atvejus, kai nėra kitų gydymo būdų. Reikia apsvarstyti galimybę skirti kartu vartoti kitą vaistinį preparatą, kuris nėra CYP3A4 arba P-gp induktorius arba yra silpnas jų induktorius.

Stiprų CYP3A4 ir P-gp induktorių rifampiciną (600 mg) kartotinai vartojant su vienkartinę darolutamido (600 mg) doze valgio metu, darolutamido vidutinė ekspozicija (AUC_{0-72}) sumažėjo 72 %, o C_{max} sumažėjo 52 %.

CYP3A4, P-gp ir BCRP inhibitoriai

Darolutamidas yra CYP3A4, P-gp ir atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substratas.

Skiriant CYP3A4, P-gp arba BCRP inhibitorių, kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos nesitikima. Darolutamidas gali būti skiriamas kartu su CYP3A4, P-gp arba BCRP inhibitoriais.

Darolutamido vartojimas kartu su kombinuotu P-gp ir stipriu CYP3A4 inhibitoriumi padidina darolutamido ekspoziciją, todėl gali padidėti darolutamido sukeliamų nepageidaujamų reakcijų rizika. Rekomenduojama dažniau stebėti pacientus, ar nepasireiškia darolutamido nepageidaujamų reakcijų ir, esant poreikiui, koreguoti darolutamido dozę.

Stipraus CYP3A4, P-gp ir BCRP inhibitoriaus itrakonazolo (po 200 mg du kartus per parą 1-ąją parą ir kartą per parą kitas 7 paras) skyrus kartu su vienkartinę darolutamido doze (600 mg 5-ąją parą kartu su maistu), darolutamido vidutinė ekspozicija (AUC_{0-72}) padidėjo 1,7 karto, o C_{max} – 1,4 karto.

UGT1A9 inhibitoriai

Darolutamidas yra UGT1A9 substratas.

Skiriant UGT1A9 inhibitorių, kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.

Darolutamidas gali būti skiriamas kartu su UGT1A9 inhibitoriais.

Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad kartu su darolutamidu skyrus UGT1A9 inhibitorių, darolutamido ekspozicija (AUC_{0-72}) padidėjo 1,2 karto.

Docetakselis

mHJPV sergantiems pacientams darolutamido derinio su docetakseliu vartojimas kliniškai reikšmingų darolutamido farmakokinetikos pokyčių nesukėlė (žr. 5.1 skyrių).

Darolutamido poveikis kitiems vaistiniams preparatams

BCRP, OATP1B1 ir OATP1B3 substratai

Darolutamidas yra atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. BCRP) ir organinius anijonus transportuojančių polipeptidų (angl. *Organic Anion Transporting Polypeptides*, OATP) 1B1 ir 1B3 inhibitorius.

Reikia vengti skirti kartu su rozuvastatinu, išskyrus atvejus, kai nėra alternatyvaus gydymo būdo.

Reikia apsvarstyti galimybę kartu skirti kitą vaistinį preparatą, kuris gali mažiau slopinti BCRP, OATP1B1 ir OATP1B3.

Darolutamido (po 600 mg du kartus per parą 5 paras) skiriant prieš kartu vartojamą vienkartinę rozuvastatino (5 mg) dozę valgio metu, rozuvastatino vidutinė ekspozicija (AUC) ir C_{max} padidėjo maždaug 5 kartus.

Jei įmanoma, reikia vengti kartu su darolutamidu skirti kitų BCRP substratų.

Kartu vartojant darolutamido gali padidėti kitų kartu vartojamų BCRP, OATP1B1 ir OATP1B3 substratų (pvz., metotreksato, sulfasalazino, fluvastatino, atorvastatino, pitavastatino) koncentracija plazmoje. Todėl rekomenduojama stebėti pacientus, ar nepasireiškia BCRP, OATP1B1 ir OATP1B3 substratų nepageidaujamos reakcijos. Skiriant kartu su darolutamidu taip pat reikia vadovautis šių substratų vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose pateikiamomis rekomendacijomis.

P-gp substratai

Skiriant P-gp substratų, kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos nesitikima. Darolutamidas gali būti skiriamas kartu su P-gp substratais (pvz., digoksinu, verapamilu arba nifedipinu). Darolutamido vartojant kartu su jautriu P-gp substratu dabigatranu eteksilatu, dabigatrano ekspozicijos (AUC ir $C_{\max}$) padidėjimo nenustatyta.

CYP3A4 substratai

Darolutamidas yra silpnas CYP3A4 induktorius.

Skiriant CYP substratų, kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos nesitikima. Darolutamidas gali būti skiriamas kartu su CYP substratais (pvz., varfarinu, L-tiroksinu, omeprazolu).

Darolutamido (po 600 mg du kartus per parą 9 paras) skiriant prieš kartu vartojamą vienkartinę jautraus CYP3A4 substrato midazolamo (1 mg) dozę valgio metu, midazolamo vidutinė ekspozicija (AUC) ir $C_{\max}$ atitinkamai sumažėjo 29 % ir 32 %.

Esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, darolutamidas neslopino atrinktų CYP substratų metabolizmo *in vitro*.

Docetakselis

mHJPV sergantiems pacientams darolutamido derinio su docetakseliu vartojimas kliniškai reikšmingų docetakselio farmakokinetikos pokyčių nesukėlė (žr. 5.1 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurie ilgina QT intervalą

Androgenų deprivacijos terapija gali pailginti QT intervalą, todėl reikia atidžiai įvertinti skyrimą kartu su vaistiniais preparatais, apie kuriuos žinoma, kad jie ilgina QT intervalą, arba vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti dvikryptę verpstinę skilvelinę tachikardiją. Tai tokie vaistiniai preparatai, tarp kurių yra IA klasės (pvz., chinidinas, dizopiramidas) arba III klasės (pvz., amjodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas) antiaritminiai vaistiniai preparatai, metadonas, moksifloksacinas ir antipsichoziniai vaistiniai preparatai (pvz., haloperidolis).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Šis vaistinis preparatas nėra skirtas vartoti vaisingo amžiaus moterims. Jo negalima vartoti moterims, kurios yra arba gali būti pastojusios, o taip pat žindyvėms (žr. 4.1 ir 4.3 skyrius).

Vaisingo amžiaus moterų / vyrų ir moterų kontracepcija

Nežinoma, ar darolutamidas arba jo metabolitai patenka į spermą. Jeigu pacientas turi lytinių santykių su vaisingo amžiaus moterimi, gydymo NUBEQA metu ir 1 savaitę baigus gydymą reikia naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą (kurio nepatikimumo rodiklis < 1 % per metus) nėštumui išvengti.

Nėštumas

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, darolutamidas gali pakenkti vaisiui. Ikiklinikinių toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Nežinoma, ar darolutamidas arba jo metabolitai patenka į spermą. Jeigu pacientas turi lytinių santykių su nėščia moterimi, gydymo NUBEQA metu ir 1 savaitę baigus gydymą reikia naudoti prezervatyvą. Reikia vengti androgenų receptorių inhibitorių ekspozicijos vaisiui per spermą, patekusią į nėščiosios organizmą, nes tai gali turėti poveikį vaisiaus vystymuisi.

Žindymas

Nežinoma, ar darolutamidas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais, skirtų darolutamido arba jo metabolitų išsiskyrimui į pieną įvertinti, neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Rizikos žindomam vaikui negalima atmesti.

Vaisingumas

Duomenų apie darolutamido poveikį žmonių vaisingumui nėra.

Remiantis tyrimais su gyvūnais, NUBEQA gali pakenkti reprodukcinio potencialo turinčių vyrų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

NUBEQA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos pacientams, sergantiems:

- nmKAPV arba mHJPV, gydomiems darolutamidu, yra nuovargis ir (arba) asteninės būklės (13,7 %);
- mHJPV, gydomiems darolutamido deriniu su docetakseliu, yra išbėrimas (16,6 %) ir hipertenzija (13,8 %).

Papildoma saugumo, vartojant darolutamido derinį, informacija pateikiama atitinkamų vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

nmKAPV sergantiems pacientams, gydomiems darolutamidu, pastebėta nepageidaujamų reakcijų, išvardytų 1 lentelėje. mHJPV arba mHJPV sergantiems pacientams, gydomiems darolutamido deriniu su docetakseliu, pastebėta nepageidaujamų reakcijų, išvardytų 2 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal organų sistemų klasę. Jos sugrupuotos pagal dažnį. Dažnio grupės apibrėžiamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos nmKAPV ir mHJPV sergantiems darolutamidu gydytiems pacientams, apie kurias pranešta ARAMIS ir ARANOTE tyrimų metu^a

Organų sistemų klasė (MedDRA)	Labai dažnas	Dažnas
Širdies sutrikimai		Išeminė širdies liga ^b Širdies nepakankamumas ^c
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas ^d
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Galūnių skausmas Lūžiai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis ir (arba) asteninės būklės ^e	
Tyrimai ^f	Sumažėjęs neutrofilų skaičius Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje Padidėjęs ALT aktyvumas Padidėjęs AST aktyvumas	

^a Ekspozicijos trukmės mediana ARAMIS ir ARANOTE tyrimų metu buvo 18,2 mėnesio (intervalas: nuo 0,0 iki 44,3 mėnesio) darolutamidu gydomiems pacientams ir 11,6 mėnesio (intervalas: nuo 0,0 iki 40,5 mėnesio) placebo gydomiems pacientams.

^b Įskaitant vainikinių arterijų arteriosklerozę, vainikinių arterijų ligą, vainikinių arterijų okliuziją, vainikinių arterijų stenozę, ūminį koronarinį sindromą, ūminį miokardo infarktą, krūtinės anginą, nestabilią krūtinės anginą, miokardo infarktą, miokardo išemiją.

- ^c Įskaitant širdies nepakankamumą, ūminį širdies nepakankamumą, lėtinį širdies nepakankamumą, stazinį širdies nepakankamumą, kardiogeninį šoką, širdies nepakankamumą su išlikusia išstūmimo frakcija.
- ^d Įskaitant išbėrimą, makulinį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, pustulinį išbėrimą, eritemą, dermatitą.
- ^e Įskaitant nuovargį ir asteniją, letargiją bei negalavimą.
- ^f Pagal bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijų (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) 5.0 versiją. Dažnis paremtas laboratorinių rodiklių nukrypimais nuo normos.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos mHJPV sergantiems pacientams, gydytiems darolutamido ir docetakselio deriniu, tyrimo ARASENS metu^{a, b}

Organų sistemų klasė (MedDRA)	Labai dažnas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^c	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ^{d, e}	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Lūžiai
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Ginekomastija
Tyrimai ^f	Sumažėjęs neutrofilų skaičius Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje Padidėjęs ALT aktyvumas Padidėjęs AST aktyvumas	

- ^a Ekspozicijos trukmės mediana buvo 41,0 mėnesis (intervalas: nuo 0,1 iki 56,5 mėnesio) darolutamidu + docetakseliu gydomiems pacientams ir 16,7 mėnesio (intervalas: nuo 0,3 iki 55,8 mėnesio) placebo + docetakseliu gydomiems pacientams.
- ^b Nepageidaujamų reakcijų dažnį galėjo nulemti ne vien tik darolutamidas, bet ir kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai.
- ^c Įskaitant hipertenziją, padidėjusį kraujospūdį, skubios medicininės pagalbos reikalaujančią hipertenzinę krizę.
- ^d Įskaitant išbėrimą, vaistinių preparatų sukiamą išbėrimą, eriteminį išbėrimą, folikulinį išbėrimą, makulinį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, niežtinį išbėrimą, pustulinį išbėrimą, vezikulinį išbėrimą, eritemą, dermatitą.
- ^e Didžiausias dažnis buvo pirmuosius 6 gydymo mėnesius.
- ^f Pagal bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijų (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) 4.03 versiją. Dažnis paremtas laboratorinių rodiklių nukrypimais nuo normos.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kepenų funkcijos tyrimai

Darolutamido vartojimo metu nustatyta idiosinkrazinio vaistinių preparatų sukiamo kepenų pažeidimo atvejų su ≥ 5 ir $\geq 20 \times$ viršutinę normos ribą (VNR) viršijančiu 3 ir 4 laipsnio alaninaminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimu, įskaitant transaminazių aktyvumo padidėjimo kartu su bendro bilirubino koncentracijos padidėjimu, iki ≥ 2 kartų viršijančiu VNR, atvejį. Laikas iki pradžios svyravo nuo 1 mėnesio iki 12 mėnesių po gydymo darolutamidu pradžios. Daugeliu atvejų nutraukus darolutamido vartojimą, ALT ir AST padidėjęs aktyvumas grįždavo į normą. Konkretios rekomendacijos pateiktos 4.4 skyriuje.

Nemetastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys (nmKAPV) ir metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys (mHJPV) – gydymas darolutamidu

Nuovargis

Nuovargis ir (arba) asteninės būklės nustatytos 13,7 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 11,7 % pacientų, vartojusių placebo. Sunkiausio 3-iojo laipsnio reiškiniai nustatyti 0,4 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 0,9 % pacientų, vartojusių placebo. Daugumai pacientų (10,0 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 8,5 % pacientų, vartojusių placebo) pasireiškė nuovargis (neskaitant astenijos, letargijos arba negalavimo).

Lūžiai

Kaulų lūžių patyrė 4,1 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 3,2 % pacientų, vartojusių placebo.

Išeminė širdies liga ir širdies nepakankamumas

Išeminė širdies liga pasireiškė 3,4 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 2,2 % pacientų, vartojusių placebo. 5-ojo laipsnio reiškinių patyrė 0,4 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 0,4 % pacientų, vartojusių placebo. Širdies nepakankamumas pasireiškė 1,6 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 0,9 % pacientų, vartojusių placebo.

Sumažėjęs neutrofilų skaičius

Nukrypęs nuo laboratorinių rodiklių normos neutrofilų skaičiaus sumažėjimas nustatytas 17,3 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 7,4 % pacientų, vartojusių placebo. Laiko iki žemiausiojo skaičiaus pasiekimo mediana buvo 225 paros. Laboratorinių rodiklių nukrypimai nuo normos dažniausiai buvo 1-ojo arba 2-ojo intensyvumo laipsnio. 2,6 % pacientų neutrofilų skaičius sumažėjo iki 3-iojo laipsnio, o 0,3 % pacientų – iki 4-ojo. Dėl neutropenijos gydymas darolutamidu visam laikui buvo nutrauktas tik vienam pacientui. Neutropenija buvo laikino arba grįžtamo pobūdžio (83 % pacientų) ir nebuvo susijusi su reikšmingais klinikiniais požymiais arba simptomais.

Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje

Nukrypęs nuo laboratorinių rodiklių normos bilirubino koncentracijos padidėjimas nustatytas 16,1 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 6,1 % pacientų, vartojusių placebo. Daugiausia nustatyta 1-ojo arba 2-ojo intensyvumo laipsnio epizodų, nesusijusių su reikšmingais klinikiniais požymiais ar simptomais, o sutrikimas praeidavo nutraukus darolutamido vartojimą. 3-iojo ir 4-ojo laipsnio bilirubino koncentracijos padidėjimas nustatytas 0,2 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 0 % pacientų, vartojusių placebo. Darolutamido grupėje vidutinis laikas iki pirmojo bilirubino koncentracijos padidėjimo pradžios buvo 187 paros, o pirmojo epizodo vidutinė trukmė buvo 172 paros. Dėl bilirubino koncentracijos padidėjimo gydymas buvo nutrauktas vienam pacientui.

Padidėjęs ALT ir AST aktyvumas

Nukrypęs nuo laboratorinių rodiklių normos ALT aktyvumo padidėjimas nustatytas 13,3 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 9,7 % pacientų, vartojusių placebo. Nukrypęs nuo laboratorinių rodiklių normos AST aktyvumo padidėjimas nustatytas 22,0 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 13,4 % pacientų, vartojusių placebo. Daugiausia nustatyta 1-ojo arba 2-ojo intensyvumo laipsnio epizodų, nesusijusių su reikšmingais klinikiniais požymiais ir simptomais, o sutrikimas praeidavo nutraukus darolutamido vartojimą. Apie 3-iojo ir 4-ojo laipsnio ALT aktyvumo padidėjimą pranešė 0,9 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 0,3 % pacientų, vartojusių placebo. Apie 3-iojo ir 4-ojo laipsnio AST aktyvumo padidėjimą pranešė 1,2 % pacientų, vartojusių darolutamido, ir 0,3 % pacientų, vartojusių placebo. Darolutamido grupėje vidutinis laikas iki pirmojo ALT aktyvumo padidėjimo pradžios buvo 253 paros, iki pirmojo AST aktyvumo padidėjimo pradžios – 257 paros. Pirmojo ALT aktyvumo padidėjimo epizodo vidutinė trukmė buvo 122 paros, AST aktyvumo padidėjimo – 121 para. Dėl ALT ir AST aktyvumo padidėjimo gydymas buvo nutrauktas atitinkamai dviem ir 3 pacientams.

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys (mHJVP) – gydymas darolutamido ir docetakselio deriniu

Hipertenzija

Tyrimo ARASENS metu hipertenzija nustatyta 13,8 % pacientų, gydytų darolutamidu + docetakseliu, ir 9,4 % pacientų, gydytų placebo + docetakseliu.

3 laipsnio hipertenzija nustatyta 6,4 % pacientų, gydytų darolutamidu + docetakseliu, palyginti su 3,5 % pacientų, gydytų placebo + docetakseliu. 4 laipsnio hipertenzija nustatyta po vieną pacientą kiekvienoje gydymo grupėje.

Nustatytas vienas 5 laipsnio hipertenzijos su 5 laipsnio arterioskleroze atvejis darolutamido + docetakselio grupėje. Šio paciento anamnezėje buvo ilgalaikė hipertenzija ir rūkymas, šis atvejis nustatytas praėjus daugiau kaip 3 metams po gydymo darolutamidu pradžios. Hipertenzijos reiškiniai abiejose gydymo grupėse dažniau nustatyti pacientams, kurių anamnezėje buvo hipertenzija.

Lūžiai

Kaulų lūžių patyrė 7,5 % pacientų, gydytų darolutamidu + docetakseliu, ir 5,1 % pacientų, gydytų placebo + docetakseliu.

Sumažėjęs neutrofilų skaičius

Laboratorinių rodiklių nukrypimas – sumažėjęs neutrofilų skaičius nustatytas 50,6 % pacientų, gydytų darolutamidu + docetakseliu, ir 45,5 % pacientų, gydytų placebo + docetakseliu. 3 ir 4 laipsnio neutrofilų skaičiaus sumažėjimas nustatytas 34,4 % pacientų, gydytų darolutamidu + docetakseliu, ir 31,4 % pacientų, gydytų placebo + docetakseliu. Abiejose gydymo grupėse didžiausias neutrofilų skaičiaus sumažėjimo ir neutropenijos dažnis buvo pirmuosius gydymo mėnesius, paskui reiškinų dažnis ir sunkumas sumažėjo.

Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje

Padidėjusi bilirubino koncentracija kaip laboratorinių rodiklių nukrypimas nuo normos nustatytas 19,6 % pacientų, gydytų darolutamidu + docetakseliu, ir 10,0 % pacientų, gydytų placebo + docetakseliu. Šie reiškiniai dažniausiai buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio. 3 ir 4 laipsnio bilirubino koncentracijos padidėjimas nustatytas 0,5 % pacientų, gydytų darolutamidu + docetakseliu, bei 0,3 % pacientų, gydytų placebo + docetakseliu.

Padidėjęs ALT ir AST aktyvumas

Laboratorinių rodiklių nukrypimas – padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas nustatytas 42,3 % pacientų, gydytų darolutamidu + docetakseliu, bei 38,0 % pacientų, gydytų placebo + docetakseliu. Laboratorinių rodiklių nukrypimas – padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas nustatytas 43,9 % pacientų, gydytų darolutamidu + docetakseliu, ir 39,3 % pacientų, gydytų placebo + docetakseliu. Padidėjęs ALT ir AST aktyvumas dažniausiai buvo 1 sunkumo laipsnio. 3 ir 4 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas nustatytas 3,7 % pacientų, gydytų darolutamidu + docetakseliu, bei 3,0 % pacientų, gydytų placebo + docetakseliu. 3 ir 4 laipsnio AST aktyvumo padidėjimas nustatytas 3,6 % pacientų, gydytų darolutamidu + docetakseliu, ir 2,3 % pacientų, gydytų placebo + docetakseliu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu tirta didžiausia po 900 mg du kartus per parą darolutamido dozė, kuri atitinka bendrąją 1 800 mg paros dozę. Vartojant šią dozę nenustatyta toksinio poveikio, dėl kurio būtų reikėję mažinti dozę.

Atsižvelgiant į ištirpusios medžiagos absorbciją (žr. 5.2 skyrių) ir nesant ūminio toksiškumo įrodymų, toksinis poveikis suvartojus didesnę nei rekomenduojama darolutamido dozę nėra tikėtinas.

Suvartojus didesnę nei rekomenduojama dozę, galima tęsti gydymą darolutamidu vartojant kitą dozę pagal grafiką.

Specifinio darolutamido priešnuodžio nėra, perdozavimo simptomai neištirti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – endokrininė terapija, antiandrogenai; ATC kodas – L02BB06

Veikimo mechanizmas

Darolutamidas yra androgenų receptorių (AR) inhibitorius, turintis lanksčią polinę-pakeistąją pirazolo struktūrą, kuris su dideliu afiniškumu jungiasi tiesiogiai prie receptoriaus ligandą surišančio domeno. Darolutamidas konkurenciniu būdu slopina androgenų jungimąsi, AR branduolių translokaciją ir AR sąlygojamą transkripciją. Pagrindiniam metabolitui, ketodarolutamidui, nustatytas į darolutamidą panašus poveikis *in vitro*. Gydymas darolutamidu mažina prostatos naviko ląstelių vešėjimą, dėl to pasireiškia stiprus antinavikinis poveikis.

Farmakodinaminis poveikis

Per burną vartojant po 600 mg darolutamido du kartus per parą vidutinio QTcF intervalo pailgėjimo (t. y. didesnio kaip 10 ms), palyginti su placebo, nepastebėta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Veiksmingumas ir saugumas tirti atliekant 3 atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamus, daugiacentrius III fazės tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys nmKAPV (ARAMIS) ir mHJPV (ARANOTE ir ARASENS). Visi pacientai tuo pat metu buvo gydyti liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu arba antagonistu, arba jiems buvo atlikta abipusė orchiektomija.

Nemetastazavęs kastracijai atsparus prostatos vėžys (nmKAPV) – gydymas darolutamidu

Darolutamido veiksmingumas ir saugumas vertintas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame, daugiacentriame III fazės tyrime (ARAMIS), kuriame dalyvavo pacientai, sergantys nemetastazavusiu (įvertinus tradiciniais vizualizavimo KT, kaulų skenavimo ir MRT tyrimais) kastracijai atspariu prostatos vėžiu, kai prostatos specifinio antigeno padvigubėjimo laikas (angl. *Prostate-specific antigen doubling time*, PSADT) buvo ≤ 10 mėnesių.

Pacientai buvo įtraukti į tyrimą, jeigu jiems nustatyti 3 didėjantys prostatos specifinio antigeno (PSA) rodmenys po žemiausio rodmens, nustatyti su bent 1 savaitės pertrauka androgenų deprivacijos terapijos metu; atrankos metu PSA buvo ≥ 2 ng/ml ir testosterono koncentracijos serume kastracinis lygis buvo $< 1,7$ nmol/l.

Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė traukuliai, tyrime dalyvauti buvo leista. Į darolutamido grupę buvo įtraukta 12 pacientų (0,21 %), kuriems anksčiau pasireiškė traukuliai.

Pacientai, kuriems nustatyta nekontroliuojama hipertenzija, arba kurie neseniai (per paskutinius 6 mėnesius) buvo patyrę insultą, miokardo infarktą, sunkią ir (arba) nestabilią krūtinės anginą, vainikinės ir (arba) periferinės arterijos šuntavimo operaciją arba kuriems nustatyta III arba IV klasės stazinis širdies nepakankamumas pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association*, NYHA) klasifikaciją, į tyrimą įtraukti nebuvo.

Pacientai, anksčiau gydyti antrosios kartos AR inhibitoriais, pvz., enzalutamidu, apalutamidu ir darolutamidu, arba CYP17 fermentų inhibitoriais, pvz., abiraterono acetatu, bei pacientai, per 28 paras iki atsitiktinės atrankos vartoję sisteminį kortikosteroidą, kurio dozė buvo didesnė už 10 mg prednizolono per parą atitiktinei, į tyrimą įtraukti nebuvo.

Iš viso 1 509 pacientams, atsitiktinių imčių būdu suskirstytiems santykiu 2:1, buvo paskirta vartoti po 600 mg darolutamido per burną du kartus per parą ($n = 955$) arba atitinkamo placebo ($n = 554$).

Pacientams, kuriems žemiau aortos išsišakojimo buvo < 2 cm per trumpąją ašį dydžio dubens limfmazgių, tyrime dalyvauti buvo leista. Metastazių buvimas arba nebuvimas vertintas nepriklausomu centralizuotu radiologiniu įvertinimu. Į šias analizes įtraukti 89 pacientai, kuriems pradinio įvertinimo metu retrospektyviai nustatytos metastazės. Atsitiktinės imtys stratifikuotos pagal PSADT (≤ 6 mėnesiai arba > 6 mėnesiai) ir į osteoklastus nukreiptos terapijos taikymą įtraukimo į tyrimą metu (taip arba ne).

Abejose gydymo grupėse pacientai buvo tolygiai paskirstyti pagal toliau nurodytus demografinius duomenis ir ligos charakteristikas. Amžiaus mediana buvo 74 metai (intervalas 48–95), 9 % pacientų buvo 85 metų arba vyresni. Pasiskirstymas pagal rasę buvo toks: 79 % buvo baltieji, 13 % – azijiečiai, o 3 % – juodaodžiai. Daugumai pacientų (73 %) diagnozės metu nustatytas 7 arba didesnis laipsnis pagal Glisono (*Gleason*) skalę. PSADT mediana buvo 4,5 mėnesių. Devyniems procentams (9 %) pacientų anksčiau atlikta orchiektomija, 25 % pacientų anksčiau atlikta prostatektomija, o 50 % pacientų anksčiau taikyta bent viena radioterapija. Septynioliams procentams (76 %) pacientų anksčiau taikytas daugiau kaip vienas antihormoninis gydymas. Įtraukimo į tyrimą metu pacientų fizinė būklė įvertinta 0 (69 %) arba 1 (31 %) balu pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės fizinės būklės (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG PS) skalę.

Gydymas darolutamidu tęstas iki rentgenografinio ligos progresavimo, nustatyto pagal koduotus tradicinio vizualizavimo (KT, kaulų skenavimo, MRT) duomenis centralizuotu koduotu vertinimu; nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba pasitraukimo iš tyrimo.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be metastazių (IBM). Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (BI), laikas iki skausmo sustiprėjimo, laikas iki prostatos vėžio pirmosios citotoksinės chemoterapijos pradžios ir laikas iki pirmųjų simptominių su skeletu susijusių reiškinių (apibrėžiamų kaip bet kuris iš šių reiškinių: išorinė radioterapija su skeletu

susijusiems simptomams malšinti, naujas simptominis patologinis kaulų lūžis, nugaros smegenų suspaudimas arba su naviku susijusi ortopedinė chirurginė intervencija).

Gydant darolutamidu, palyginti su placebo, pagerėjo IBM (žr. 3 lentelę ir 1 paveikslą).

IBM rezultatai buvo panašūs visuose pacientų pogrupiuose, nepriklausomai nuo PSADT, anksčiau vartotų į kaulus nukreiptų vaistinių preparatų ir lokoregioninės ligos. Papildomi pogrupiai su panašiais IBM rezultatais buvo sudaryti pagal šiuos rodmenis: PSA pradinio įvertinimo metu, balas pagal Glisono skalę diagnozavimo metu, amžius, geografinis regionas, ECOG PS pradinio įvertinimo metu, rasė ir anksčiau taikytų hormonų terapijų skaičius.

Po pirminės IBM analizės, atkodavus tyrimą, pacientams, kuriems skirtas placebo, buvo pasiūlyta gydytis nekoduotu darolutamidu (pakaitine galimybe). 170 (31 %) iš 554 placebo grupei atsitiktinai atrinktų pacientų po atkodavimo pasirinko gydytis darolutamidu. BI analizė nebuvo pakoreguota atsižvelgiant į paties vaistinio preparato pakeitimo įtaką (angl. *confounding effects*).

Atliekant galutinę analizę, gydymas darolutamidu parodė statistiškai reikšmingą bendro išgyvenamumo pagerėjimą lyginant su placebo (mediana nepasiekta nė vienoje grupėje, žr. 3 lentelę ir 2 paveikslą).

Gydant darolutamidu, taip pat prireikė statistiškai reikšmingai ilgesnio laiko iki skausmo sustiprėjimo, iki pirmosios citotoksinės chemoterapijos pradžios ir iki pirmojo simptominio su skeletu susijusio reiškimo, lyginant su placebo (žr. 3 lentelę).

Galutinės analizės metu gydymo trukmės mediana darolutamidu gydytiems pacientams buvo 33,3 mėnesio (intervalas: nuo 0,0 iki 74,0 mėnesių) bendru dvigubai koduotu ir atviruoju laikotarpiu.

Visi duomenų vertinimai buvo atlikti, naudojant visą analizės grupę.

3 lentelė. ARAMIS tyrimo veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo parametras	Pacientų, kuriems registruota reiškinų, skaičius (%)		Mediana (mėnesiai) (95 % PI)		Santykinė rizika ^b (95 % pasikliautinis intervalas [PI]) p vertė (dvipusio kriterijaus)
	Darolutamidas (N = 955)	Placebas ^a (N = 554)	Darolutamidas (N = 955)	Placebas ^a (N = 554)	
Išgyvenamumas be metastazių ^c	221 (23,1 %)	216 (39,0 %)	40,4 (34,3; NP)	18,4 (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) < 0,000001
Bendras išgyvenamumas	148 (15,5 %)	106 (19,1 %)	NP (56,1; NP)	NP (46,9, NP)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Laikas iki skausmo sustiprėjimo ^{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
Laikas iki pirmosios citotoksinės chemoterapijos pradžios	127 (13,3%)	98 (17,7 %)	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)	0,579 (0,444; 0,755) < 0,000044
Laikas iki pirmojo simptominio su skeletu susijusio reiškinio	29 (3,0 %)	28 (5,1 %)	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

^a įskaitant 170 pacientų, kurie po atkodavimo pradėjo vartoti nekoduo to darolutamido

^b Santykinė rizika < 1, rodanti darolutamido pranašumą

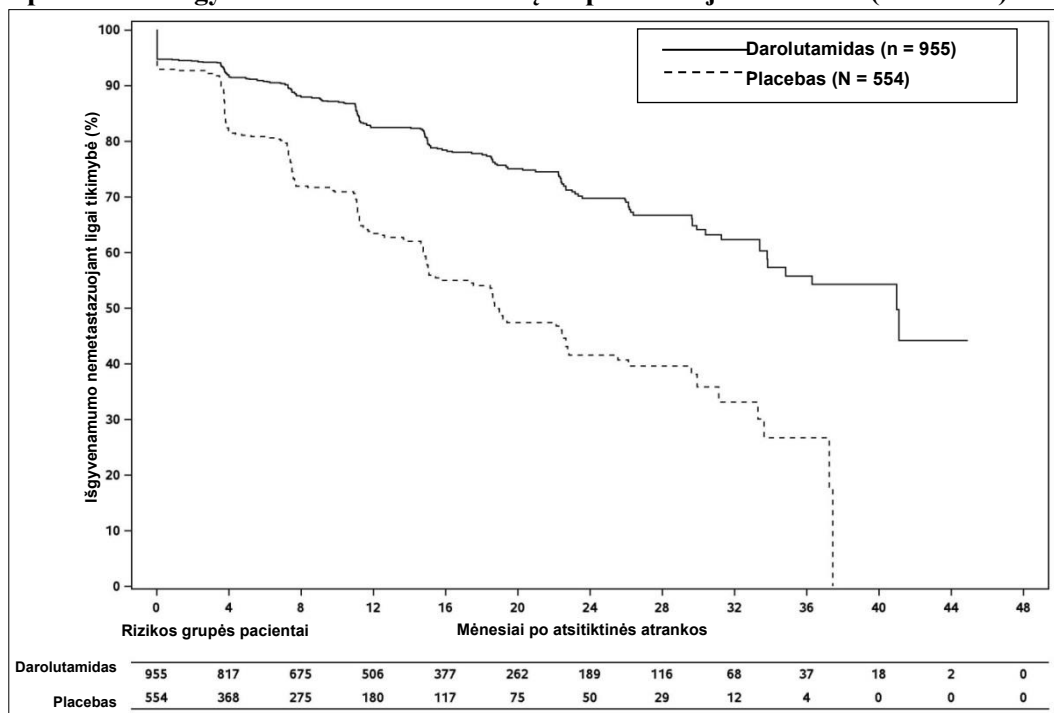
^c analizė, atlikta pirminės baigties metu, yra laikoma galutine analize IBM ir laiko iki skausmo sustiprėjimo rodiklių atveju

^d Paciento nurodyta pasekmė, vertinant pagal Skausmo Intensyvumo skalės trumpos formos klausimyną

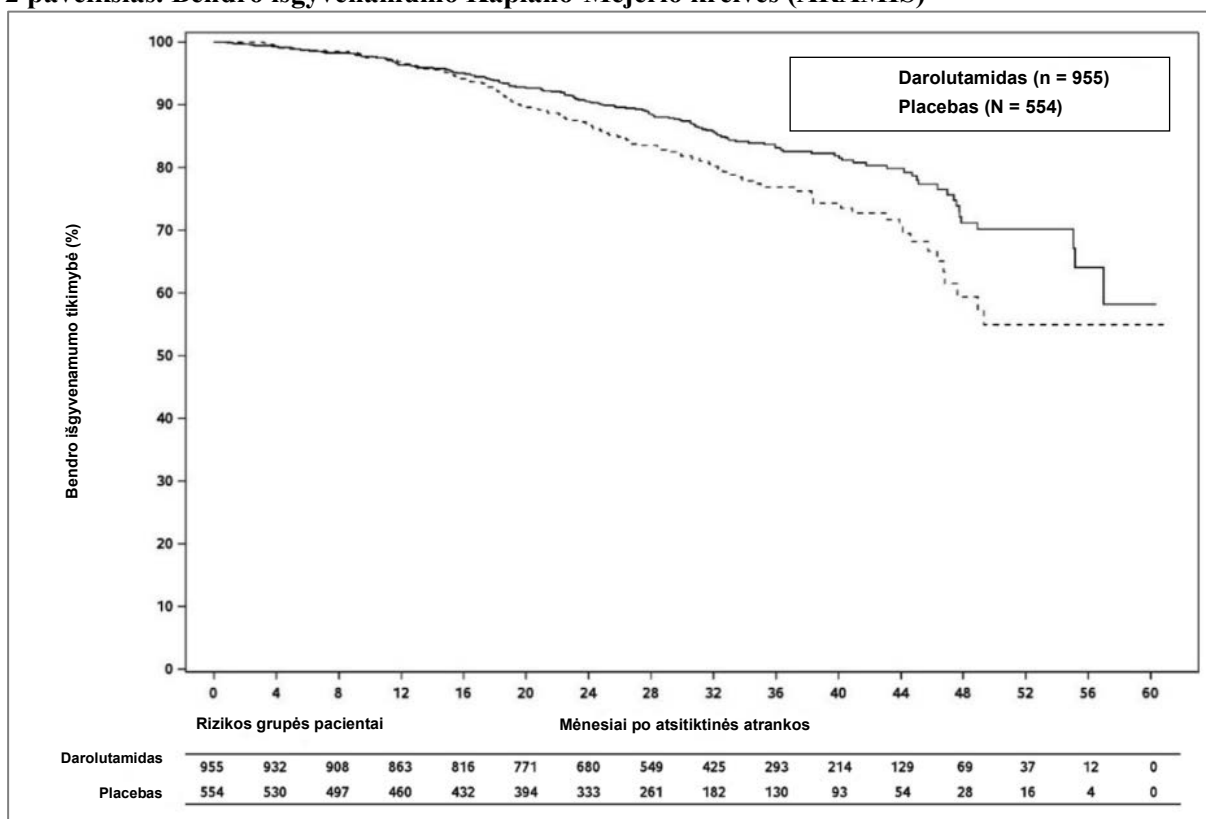
NP – nepasiekta.

Gydant darolutamidu nustatytas ilgesnis išgyvenamumas neprogresuojant ligai (InPL, mediana – 36,8, plg. su 14,8 mėn., SR = 0,380; vardinė p < 0,000001) ir laikas iki PSA progresavimo (mediana – 29,5, plg. su 7,2 mėn., SR = 0,164; vardinė p < 0,000001). Poveikis buvo panašus pagal visus išgyvenamumo rodiklius (IBM, BI ir InPL).

1 paveikslas. Išgyvenamumo be metastazių Kaplano-Mejerio kreivės (ARAMIS)



2 paveikslas. Bendro išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivės (ARAMIS)



Darolutamido vartojantiems pacientams ARAMIS tyrimo metu (dvigubai koduotame etape) nustatytas reikšmingai didesnis patvirtintas PSA atsako rodiklis (apibrėžiamas kaip sumažėjimas $\geq 50\%$ nuo pradinio įvertinimo), palyginti su placebo vartojusiais pacientais: 84,0 %, palyginti su 7,9 % (skirtumas = 76,1 %, $p < 0,000001$) (nominali p vertė, skirta tik informacijai).

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys (mHJVP) – gydymas darolutamidu

Darolutamido veiksmingumas ir saugumas vertintas daugiacentriame, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame III fazės tyrime (ARANOTE), kuriame dalyvavo pacientai, sergantys mHJVP. Iš viso 669 pacientams, atsitiktinių imčių būdu suskirstytiems santykiu 2:1, buvo paskirta vartoti po 600 mg darolutamido per burną du kartus per parą (n = 446) arba atitinkamo placebo (n = 223). Gydymas darolutamidu arba placebo tęstas iki ligos progresavimo, antineoplazinės terapijos pakeitimo, nepriimtino toksinio poveikio, mirties arba dalyvavimo tyrime nutraukimo.

Metastazių buvimas vertintas pagal nepriklausomą centralizuotą radiologinę peržiūrą. Pacientai, kuriems vėžys buvo išplitęs tik į sritinius limfmazgius (M0), į tyrimą įtraukti nebuvo. Atsitiktinės imtys stratifikuotos pagal visceralinių metastazių buvimą ir ankstesnį vietinio gydymo taikymą. Pacientai, anksčiau gydyti antrosios kartos AR inhibitoriais, pvz., enzalutamidu, apalutamidu ir darolutamidu, arba CYP17 fermentų inhibitoriais, pvz., abiraterono acetatu, arba chemoterapija, įskaitant docetakselį, į tyrimą įtraukti nebuvo.

Abejose gydymo grupėse pacientai tolygiai paskirstyti pagal toliau nurodytus demografinius duomenis ir ligos charakteristikas. Amžiaus mediana buvo 70 metų (intervalas 43-93), 4,2 % pacientų buvo 85 metų arba vyresni. Pasiskirstymas pagal rasę: 56,2 % buvo baltaodžiai, 31,2 % – azijiečiai, 9,7 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai ir 2,8 % – kitų rasių. Daugumai pacientų (68,3 %) diagnozės metu nustatytas 8 arba didesnis laipsnis pagal Glisono (*Gleason*) skalę. Įtraukimo į tyrimą metu pacientų fizinė būklė įvertinta 0 (49,8 %), 1 (47,2 %) ir 2 (3,0 %) balais pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės fizinės būklės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS*) skalę. 72,5 % pacientų sirgo naujai atsiradusia (*de novo*) ir 21,7 % – pasikartojusia liga. Įtraukimo į tyrimą metu 3,8 % pacientų buvo M1a (tik metastazės ne sritiniuose limfmazgiuose), 77,1 % buvo M1b (metastazės kauluose su metastazėmis sritiniuose limfmazgiuose arba be jų) ir 19,1 % buvo M1c (visceralinės metastazės su metastazėmis limfmazgiuose arba be jų arba su metastazėmis kauluose arba be jų). PSA mediana pradinio įvertinimo metu buvo 21,3 µg/l. 70,6 % pacientų sirgo labai išplitusia liga, o 29,4 % sirgo mažai išplitusia liga. Labai išplitusi liga apibrėžta kaip metastazių vidaus organuose arba 4 ar daugiau kaulų pažeidimų buvimas, su bent 1 metastaze už stuburo ir dubens kaulų ribų. Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė traukuliai, tyrime dalyvauti buvo leista, į darolutamido grupę buvo įtrauktas 1 toks pacientas (0,2 %).

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be radiologinių ligos progresavimo požymių (angl. *radiological Progression Free Survival, rPFS*). Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (BI), laikas iki tolesnės vėžio terapijos pradžios, laikas iki kastracijai atsparaus prostatos vėžio pasireiškimo, laikas iki PSA progresavimo, neaptinkamo PSA rodmenys ir laikas iki skausmo sustiprėjimo. Skausmo sustiprėjimas vertintas naudojant paciento nurodytą pasekmę (angl. *patient-reported outcome, PRO*) pagal skausmo intensyvumo skalės trumpos formos klausimyną (angl. *Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF*), apibrėžiamas kaip sustiprėjimas bent 2 balais nuo mažiausios vertės arba trumpai arba ilgai veikiančių opioidų vartojimas sergant piktybine liga ≥ 7 paras iš eilės. rPFS analizės duomenų rinkimo pabaiga buvo 2024 m. birželio 7 d. Po pirminės rPFS analizės, kai tyrimas buvo atkoduotas, pacientams, vartojusiems placebo, buvo pasiūlytas gydymas darolutamidu (suteikta „kryžminio“ gydymo [angl. *cross-over*] galimybė). Iš 63 pacientų, kurie pirminės analizės duomenų rinkimo pabaigoje vis dar vartojo placebo, 60 (95 %) perėjo į gydymą darolutamidu. Galutinės BI analizės duomenų rinkimo pabaiga buvo 2025 m. sausio 10 d. BI analizė nebuvo koreguota dėl rezultatams įtakos galinčio turėti „kryžminio“ gydymo poveikio.

4 lentelė. Tyrimo ARANOTE veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo parametras	Pacientų, kuriems registruota reiškinys, skaičius (%)		Mediana (mėnesiai) (95 % PI)		Santykinė rizika ^a (95 % pasikliautinis intervalas [PI]) p vertė (vienpusio kriterijaus) ^b
	Darolutamidas (N = 446)	Placebas (N = 223)	Darolutamidas (N = 446)	Placebas (N = 223)	

Išgyvenamumas be radiografinių ligos progresavimo požymių ^c	128 (28,7 %)	94 (42,2 %)	A (A; A)	25,0 (19,0; A)	0,541 (0,413; 0,707) < 0,0001
Bendras išgyvenamumas ^d	115 (25,8 %)	70 (31,4 %)	A (A; A)	A (A; A)	0,776 (0,577; 1,045)

^a Santykinė rizika < 1, rodanti darolutamido pranašumą

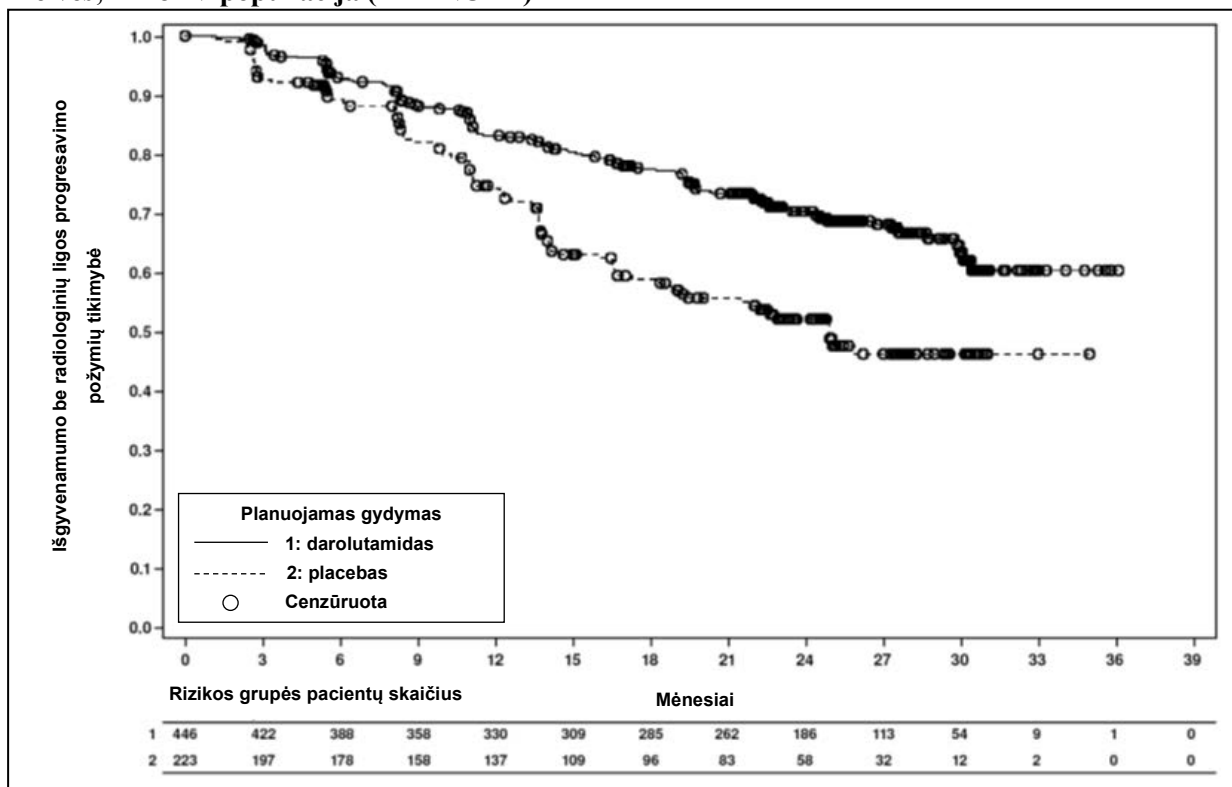
^b Remiantis stratifikuotu logranginiu (log-rank) testu

^c rPFS duomenų rinkimo pabaiga buvo 2024 m. birželio 7 d.

^d Galutinės BI analizės metu BI p vertė nepasiekė iš anksto nustatytos statistškai reikšmingos slenkstinės vertės. Duomenų rinkimo pabaiga buvo 2025 m. sausio 10 d.

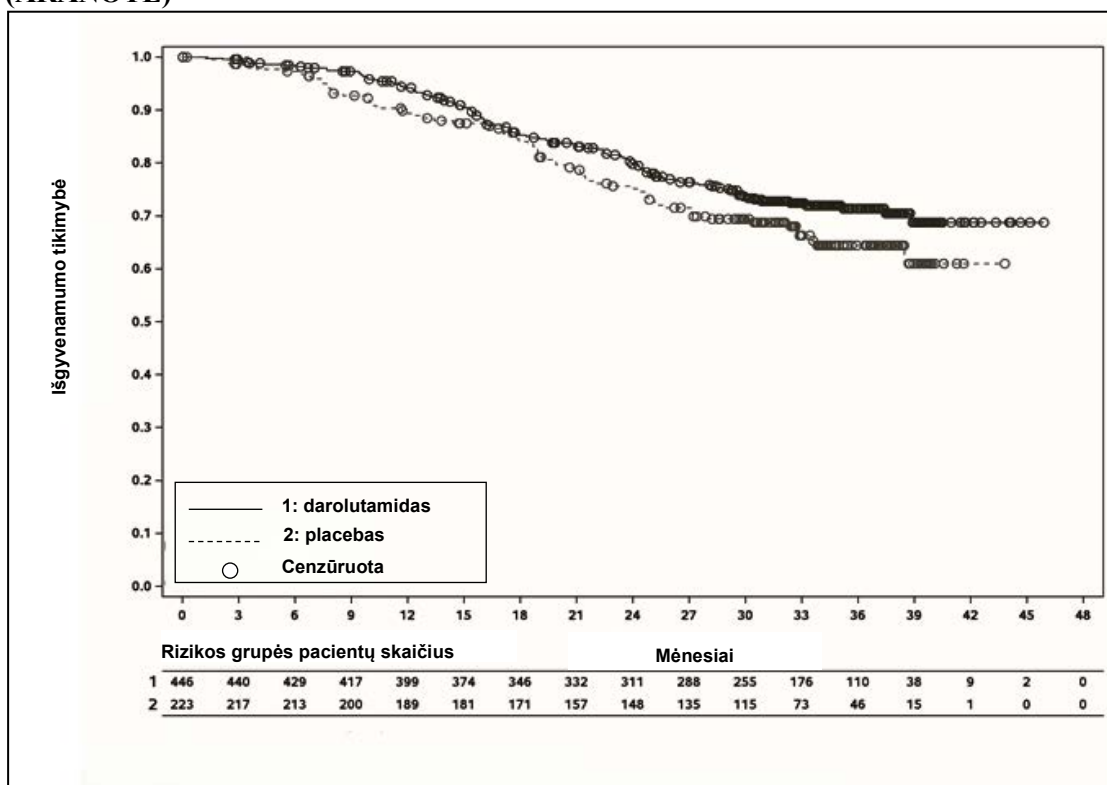
A: vertės negalima apskaičiuoti dėl cenzūruotų duomenų

3 paveikslas. Išgyvenamumo be radiografinių ligos progresavimo požymių Kaplano-Mejerio kreivės; mHJPV populiacija (ARANOTE)^a



^a rPFS rodiklis po 12 mėnesių buvo 83,1 % (95 % PI, nuo 79,5 % iki 86,7 %) darolutamido grupėje, palyginti su 74,1 % (95 % PI, nuo 68,0 % iki 80,2 %) placebo grupėje. rPFS rodiklis po 24 mėnesių buvo 70,3 % (95 % PI, nuo 65,7 % iki 74,9 %) darolutamido grupėje, palyginti su 52,1 % (95 % PI, nuo 44,7 % iki 59,5 %) placebo grupėje. Duomenų rinkimo pabaiga buvo 2024 m. birželio 7 d.

4 paveikslas. Bendro išgyvenamumo Kaplano Mejerio kreivės; mHJPV populiacija (ARANOTE)^a



^a BI rodiklis po 36 mėnesių buvo 71,4 % (95 % PI, nuo 66,8 % iki 76,0 %) darolutamido grupėje, palyginti su 64,4 % (95 % PI, nuo 57,3 % iki 71,4 %) placebo grupėje. Duomenų rinkimo pabaiga buvo 2025 m. sausio 10 d.

Metastazavęs hormonams jautrus prostatos vėžys (mHJPV) – gydymas darolutamido ir docetakselio deriniu

Darolutamido ir docetakselio veiksmingumas ir saugumas vertinti atliekant daugiacentrį, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą III fazės tyrimą (ARASENS), kuriame dalyvavo mHJPV sergantys pacientai. Iš viso 1306 pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 paskirta gerti 600 mg darolutamido du kartus per parą (n = 651) arba atitinkamą placebo (n = 655) kartu su 75 mg/m² docetakselio 6 ciklus. Gydymas darolutamidu arba placebo tęstas iki simptominės progresuojančios ligos, antineoplazinės terapijos pakeitimo, nepriimtino toksinio poveikio, mirties arba gydymo nutraukimo.

Metastazių buvimas vertintas pagal nepriklausomą centralizuotą radiologinę peržiūrą. Pacientai, kuriems vėžys buvo išplitęs tik į sritinius limfmazgius (M0), į tyrimą įtraukti nebuvo. Atsitiktinės imtys stratifikuotos pagal ligos išplitimą (tik metastazės ne sritiniuose limfmazgiuose (M1a), metastazės kauluose su metastazėmis sritiniuose limfmazgiuose arba be jų (M1b), visceralinės metastazės su metastazėmis limfmazgiuose arba be jų, arba su metastazėmis kauluose arba be jų (M1c)) ir pagal šarminės fosfatazės aktyvumą (< arba ≥ viršutinės normos ribą) įtraukimo į tyrimą metu. Pacientams, kuriems nustatyta metastazių galvos smegenyse, buvo leista dalyvauti tyrime, tačiau tokių pacientų į tyrimą įtraukta nebuvo.

Abejose gydymo grupėse pacientai tolygiai paskirstyti pagal toliau nurodytus demografinius duomenis ir ligos charakteristikas. Amžiaus mediana buvo 67 metai (intervalas 41–89), 0,5 % pacientų buvo 85 metų arba vyresni. Pasiskirstymas pagal rasę buvo toks: 52 % buvo baltaodžiai, 36 % – azijiečiai ir 4 % – juodaodžiai. Daugumai pacientų (78 %) diagnozės metu nustatytas 8 arba didesnis laipsnis pagal Glisono (*Gleason*) skalę. 71 % pacientų fizinė būklė įvertinta 0 balų ir 29 % pacientų – 1 balu pagal ECOG PS skalę. 86,1 % pacientų sirgo naujai atsiradusia (*de novo*) ir 12,9 % – pasikartojusia liga. Įtraukimo į tyrimą metu 3 % pacientų buvo M1a, 79,5 % buvo M1b ir 17,5 % buvo M1c; šarminės fosfatazės aktyvumas buvo < VNR 44,5 % pacientų ir ≥ VNR 55,5 % pacientų; PSA mediana pradinio įvertinimo metu darolutamido ir placebo grupėse atitinkamai buvo 30,3 µg/l ir 24,2 µg/l. Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė traukulių, leista dalyvauti tyrime, ir 4 pacientai

(0,6 %) buvo įtraukti į darolutamido + docetakselio grupę.

77,0 % pacientų sirgo labai išplitusia liga, o 23,0 % sirgo mažai išplitusia liga. Labai išplitusi liga apibrėžta kaip metastazių vidaus organuose arba 4 ar daugiau kaulų pakitimų buvimas, su bent 1 metastaze už stuburo ir dubens kaulų ribų. Maždaug 25 % pacientų kartu buvo gydomi bisfosfonatais arba denozumabu.

Pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo bendras išgyvenamumas (BI). Antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki kastracijai atsparaus prostatos vėžio pasireiškimo, laikas iki skausmo sustiprėjimo, išgyvenamumas be simptominių su skeletu susijusių reiškinių (angl. *symptomatic skeletal event free survival*, SSE-FS), laikas iki pirmojo simptominio su skeletu susijusio reiškinių (angl. *time to first symptomatic skeletal event*, SSE), laikas iki tolesnės antineoplazinės terapijos pradžios, laikas iki su liga susijusių fizinių simptomų pasunkėjimo ir laikas iki opioidų vartojimo ≥ 7 dienas iš eilės pradžios. Skausmo sustiprėjimas vertintas naudojant paciento nurodytą pasekmę (angl. *patient-reported outcome*, PRO) pagal skausmo intensyvumo skalės trumpos formos klausimyną (angl. *Brief Pain Inventory-Short Form*, BPI-SF), apibrėžiamas kaip sustiprėjimas bent 2 balais nuo mažiausios vertės arba trumpai arba ilgai veikiančių opioidų vartojimas skausmui malšinti ≥ 7 dienas iš eilės.

Gydymo trukmės mediana buvo 41,0 mėnesis (intervalas: nuo 0,1 iki 56,5 mėnesio) darolutamidu + docetakseliu gydomiems pacientams ir 16,7 mėnesio (intervalas: nuo 0,3 iki 55,8 mėnesių) placebo + docetakseliu gydomiems pacientams.

87,6 % ir 85,5 % pacientų skirta visa 6 docetakselio ciklų terapija ir 1,5 % bei 2,0 % pacientų docetakselis nebuvo skiriamas atitinkamai darolutamido + docetakselio ir placebo + docetakselio grupėse.

5 lentelė. Tyrimo ARASENS veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo parametras	Pacientų, kuriems registruota nepageidaujamų reiškinių, skaičius (%)		Mediana (mėnesiai) (95 % PI)		Santykinė rizika ^b (95 % pasikliautina sis intervalas [PI]) p vertė (vienpusė) ^c
	Darolutamidas + docetakselis (N = 651)	Placebas + docetakselis (N = 654) ^a	Darolutamidas + docetakselis (N = 651)	Placebas + docetakselis (N = 654) ^a	
Bendras išgyvenamumas ^d	229 (35,2 %)	304 (46,5 %)	NP (NP, NP)	48,9 (44,4; NP)	0,675 (0,568; 0,801) < 0,0001

^a vienas placebo grupės pacientas nebuvo įtrauktas į visas analizes

^b Santykinė rizika < 1, rodanti darolutamido pranašumą

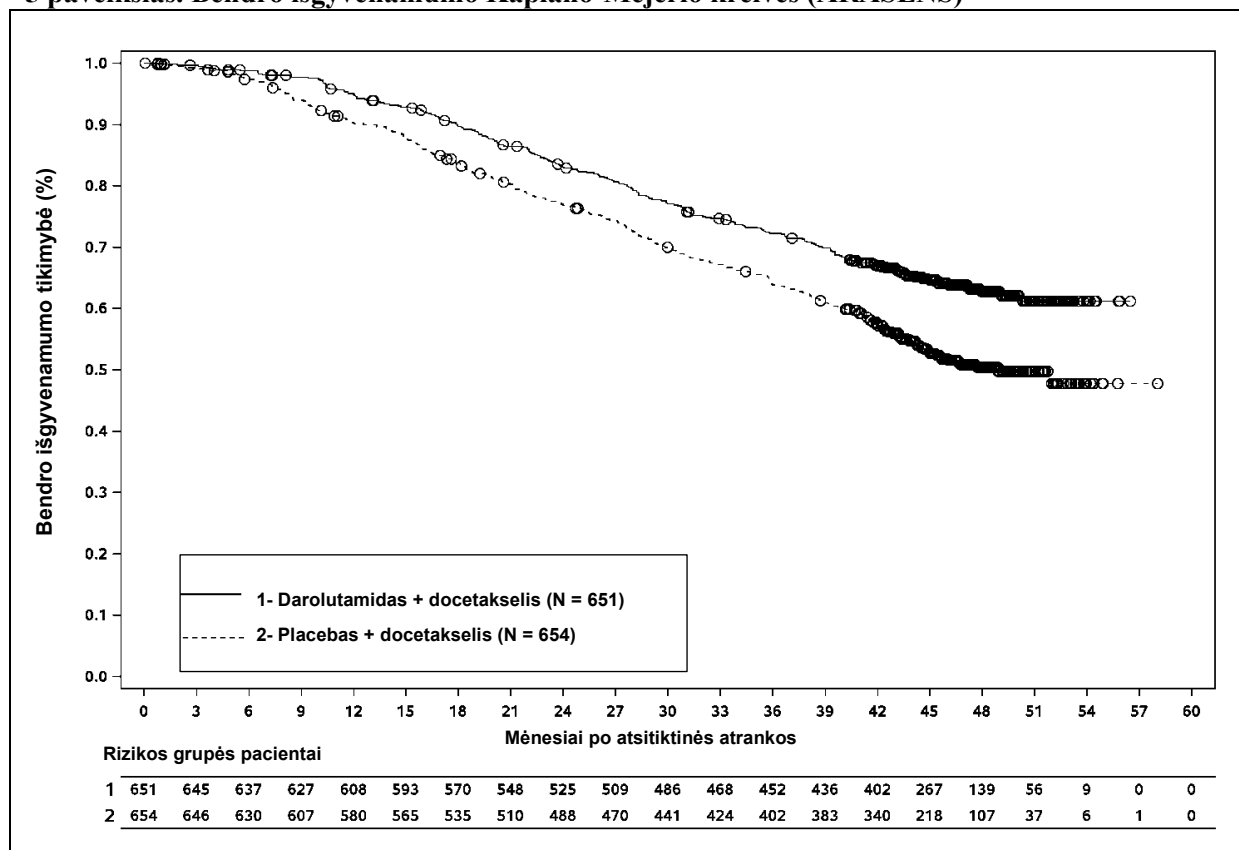
^c Remiantis stratifikuotu log-rank testu

^d BI rezultatai buvo panašūs visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant ligos išplitimą ir šarminės fosfatazės aktyvumą

NP: nepasiekta

Toliau nurodytos antrinės vertinamosios veiksmingumo baigtys parodė statistiškai reikšmingą pranašumą darolutamido + docetakselio grupės pacientų naudai, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo + docetakselį: laikas iki kastracijai atsparaus prostatos vėžio (mediana NP, plg. su 19,1 mėnesio; SR = 0,357, $p < 0,0001$); laikas iki pirmojo simptominio su skeletu susijusio reiškinių (mediana NP, plg. su NP mėnesio; SR = 0,712, $p = 0,0081$); laikas iki tolesnės antineoplastinės chemoterapijos pradžios (mediana NP plg. su 25,3 mėnesio; SR = 0,388, $p < 0,0001$); laikas iki skausmo sustiprėjimo (mediana NP plg. su 27,5 mėnesio; SR = 0,792, $p = 0,0058$); išgyvenamumas be simptominių su skeletu susijusių reiškinių (mediana 51,2 plg. su 39,7 mėnesio; SR = 0,609, $p < 0,0001$).

5 paveikslas. Bendro išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivės (ARASENS)^a



^a BI rodiklis po 36 mėnesių buvo 72,3 % (95 % PI, 68,8 % iki 75,8 %) darolutamido + docetaxelio grupėje, plg. su 63,8 % (95 % PI, 60,1 % iki 67,6 %) placebo + docetaxelio grupėje.
BI rodiklis po 48 mėnesių buvo 62,7 % (95 % PI, 58,7 % iki 66,7 %) darolutamido + docetaxelio grupėje, plg. su 50,4 % (95 % PI, 46,3 % iki 54,6 %) placebo + docetaxelio grupėje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti darolutamido tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis piktybinių prostatos navikų indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendras apibūdinimas

Darolutamidą sudaro du diastereomerai [(*S,R*)-darolutamidas ir (*S,S*)-darolutamidas], kurie tarpusavyje konvertuojami per pagrindinį kraujotakoje esantį metabolitą, vadinamą ketodarolutamidu. Visų trijų medžiagų farmakologinis aktyvumas *in vitro* yra panašus. Darolutamidas prastai tirpsta vandeniniuose tirpikliuose (esant plačiam pH intervalui) ir paprastai geriau tirpsta organiniuose tirpikliuose.

Absorbcija

Išgėrus 600 mg (2 tabletes po 300 mg) du kartus per parą, didžiausia darolutamido koncentracija plazmoje esant pusiausvyros būsenai tyrimo ARAMIS metu nmKAPV sergantiems pacientams buvo 4,79 mg/l (variacijos koeficientas – 30,9 %), o tyrimo ARASENS metu mHJPV sergantiems pacientams – 3,84 mg/l (variacijos koeficientas – 35,6 %). Laiko iki didžiausios koncentracijos plazmoje pasiekimo mediana buvo 3–4 valandos. Dviejų diastereomerų (*S,R*)-darolutamido ir (*S,S*)-darolutamido santykis, kuris tabletėje yra 1:1, plazmoje pasikeičia į maždaug 1:9, remiantis AUC_{0-12} duomenimis esant pusiausvyros būsenai. Pavartojus per burną kartu su maistu, pusiausvyros būseną pasiekama po 2–5 parų kartotinio vartojimo po du kartus per parą.

Išgėrus NUBEQA tabletę, kurioje yra 300 mg darolutamido, nevalgius, absoliutusias biologinis prieinamumas, palyginti su į veną leidžiamu preparatu, yra maždaug 30 %. Vartojant su maistu, darolutamido biologinis prieinamumas padidėjo nuo 2,0 iki 2,5 karto. Pastebėtas panašus pagrindinio metabolito ketodarolutamido ekspozicijos padidėjimas.

Pasiskirstymas

Tariamasis darolutamido pasiskirstymo tūris preparatą suleidus į veną yra 119 l; tai rodo, kad darolutamidas plačiai pasiskirsto visame organizme tiek viduląstelinio, tiek užląstelinio skysčio ertmėse.

Darolutamidas vidutiniškai intensyviai (92 %) jungiasi su žmogaus plazmos baltymais; skirtumų tarp dviejų diastereomerų nenustatyta. Didžiausias darolutamido metabolitas ketodarolutamidas intensyviai (99,8 %) jungiasi su plazmos baltymais.

Darolutamido perėjimas per hematoencefalinį barjerą kliniškai neištirtas. Tačiau darolutamido ekspozicija galvos smegenyse pagal AUC_{0-24} buvo labai maža ir sudarė 4,5 % ekspozicijos plazmoje po vienkartinės dozės žiurkėms skyrimo ir 1,9–3,9 % – po kartotinių dozių pelėms skyrimo. Tai rodo, kad mažas darolutamido kiekis pereina per nepažeistą hematoencefalinį barjerą žiurkėms ir pelėms bei mažą tikimybę, kad darolutamidas pereina nepažeistą hematoencefalinį barjerą žmonėms, kai vartojamas kliniškai reikšmingas jo kiekis.

Biotransformacija

Diastereomerai (*S,R*)-darolutamidas ir (*S,S*)-darolutamidas gali virsti vienas kitu per metabolitą ketodarolutamidą, vyraujant (*S,S*)-darolutamidui.

Išgėrus vienkartinę 300 mg ^{14}C darolutamido dozę, skiriamą geriamojo tirpalo pavidalu, susidaro vienintelis pagrindinis metabolitas ketodarolutamidas, o bendra jo ekspozicija plazmoje būna maždaug 2 kartus didesnė, palyginti su darolutamidu. Darolutamidas ir ketodarolutamidas kartu sudarė 87,4 % ^{14}C žymėtų radioaktyvių medžiagų plazmoje; tai rodo, kad visų kitų metabolitų reikšmė yra maža. Daugiausiai darolutamidas metabolizuojamas oksidacinio metabolizmo būdu, daugiausiai dalyvaujant CYP3A4, bei tiesioginio gliukuronidinimo, daugiausiai dalyvaujant UGT1A9 ir UGT1A1, būdu. Be to, nustatyta, kad daugiausiai AKR1C izoformos katalizuoja ketodarolutamido redukciją į diastereomerus.

Eliminacija

Darolutamido ir ketodarolutamido veiksmingas pusinės eliminacijos laikas pacientų plazmoje yra maždaug nuo 18 iki 20 valandų. Vienam iš darolutamido diastereomerų (*S,R*)-darolutamidui būdingas trumpesnis 9 valandų veiksmingas pusinės eliminacijos laikas, palyginti su (*S,S*)-darolutamido 22 valandų veiksmingu pusinės eliminacijos laiku. Darolutamido klirensas suleidus į veną buvo 116 ml/min. (VK: 39,7 %). Iš viso 63,4 % su veikliąja medžiaga susijusių medžiagų pašalinama su šlapimu (maždaug 7 % – nepakitusios formos), 32,4 % išsiskiria su išmatomis. Per 7 paras po suvartojimo buvo pašalinta daugiau kaip 95 % dozės.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant 100–700 mg dozes (po vienkartinės dozės vartojimo ir esant pusiausvyros būsenai), dviejų diastereomerų ir pagrindinio metabolito ketodarolutamido ekspozicija didėja tiesiškai, beveik tiesiogiai proporcingai dozei. Atsižvelgiant į tai, kad absorbcija įsisotina, skiriant po 900 mg du kartus per parą, darolutamido ekspozicija toliau nedidėjo.

Ypatingosios populiacijos

Senyvi pacientai

Kliniškai reikšmingų darolutamido farmakokinetikos skirtumų (65–95 metų asmenims) nenustatyta.

Sutrikusi inkstų funkcija

Klinikinės farmakokinetikos tyrime darolutamido AUC buvo 2,5 karto, o $C_{\max}$ – 1,6 karto didesnės pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] – nuo 15 iki 29 ml/min./1,73 m²), palyginti su sveikais savanoriais.

Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad darolutamido ekspozicija (pagal AUC) pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG – nuo 15 iki 89 ml/min./1,73 m²), yra didesnė atitinkamai 1,1 karto, 1,3 karto ir maždaug 1,5 karto, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali.

Darolutamido farmakokinetika pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, kai taikoma dializė (aGFG < 15 ml/min./1,73 m²), neiširta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Klinikinės farmakokinetikos tyrime darolutamido $C_{\max}$ buvo 1,5 karto, o AUC – 1,9 karto didesnės pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), palyginti su sveikais savanoriais. Nėra duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją).

Etniniai skirtumai

Kliniškai reikšmingų darolutamido farmakokinetikos skirtumų, atsižvelgiant į etninę kilmę (baltaodžiams, japonams, ne japonams azijiečiams, juodaodžiams arba afroamerikiečiams) nenustatyta. Tyrimų ARAMIS ir ARASENS metu populiacijos farmakokinetikos analizė parodė geometrinį vidutinį ekspozicijos (AUC) padidėjimą iki 1,56 karto (90 % PI: 1,43-1,70) pacientams japonams, palyginti su pacientais iš visų kitų regionų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sisteminis toksinis poveikis

Pagrindiniai kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis ir šunimis rezultatai rodo patinų reprodukcijos organų pokyčius (nustatytas sumažėjęs organų svoris su prostatos bei sėklidžių prielipų atrofija). Šis poveikis pasireiškė, kai sisteminė ekspozicija buvo tokia pati kaip arba mažesnė nei tikėtina ekspozicija žmogui (pagal AUC palyginimą). Papildomi reprodukcijos organų audinių pokyčiai apėmė nežymų hipofizės vakuolizacijos padidėjimą, sėklinių pūslelių ir pieno liaukų atrofiją ir sekrecijos sumažėjimą, nustatytus žiurkėms, bei testikulinę hipospermiją, sėklinių kanalėlių dilataciją ir degeneraciją, nustatytus šunims. Abiejų rūšių gyvūnams reprodukcijos organų pakitimai atitiko farmakologinį darolutamido aktyvumą ir visiškai arba iš dalies išnyko po 4–8 savaičių sveikimo (neduodant vaistinio preparato) laikotarpio.

Toksinis poveikis embrionui / teratogeniškumas

Toksinio poveikio vystymuisi tyrimų neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta. Tačiau vyrų vaisingumas gali būti sutrikdytas, remiantis gautais duomenimis iš kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis ir šunimis, kurie atitinka farmakologinį darolutamido aktyvumą.

Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

Darolutamidas nesukėlė mutacijų atliekant mikroorganizmų mutagenezės (*Ames*) testą. Esant didelei koncentracijai, darolutamidas *in vitro* sukėlė chromosomų struktūros pakitimus žmogaus limfocitų kultūroje. Tačiau *in vivo* atliekant jungtinį kaulų čiulpų mikrobranduolių testą ir žiurkių kepenų ir dvylikapirštės žarnos *Comet* testą, genotoksiškumo nepastebėta, kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui.

6 mėnesius girdant darolutamidu rasH2 transgenines peles, galimo kancerogeninio poveikio nenustatyta skiriant iki 1000 mg/kg paros dozes, kurios 0,9-1,3 karto viršija darolutamido ir 2,1-2,3 kartų ketodarolutamido klinikinę ekspoziciją (AUC), susidarančią vartojant rekomenduojamą 1200 mg klinikinę paros dozę. Remiantis šiuo tyrimu, visiškai kancerogeninio darolutamido poveikio atmesti negalima.

Farmakologinis saugumas

In vitro darolutamidas silpnai slopino hERG kalio srovę ir L tipo kalcio kanalą. *In vivo* anestezuotiems šunims darolutamidas šiek tiek mažino QT intervalo trukmę, tačiau sąmoningiems šunims šio poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kalcio-vandenilio fosfatas (E 341)

Kroskarmeliozės natrio druska

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas (E 470b)

Povidonas (E 1201)

Plėvelė

Hipromeliozė

Laktozė monohidratas

Makrogolis (E 1521)

Titano dioksidas (E 171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra po 16 plėvele dengtų tablečių.
Kiekvienoje pakuotėje yra 112 plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1432/001 112 plėvele dengtų tablečių

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. kovo 27 d.
Paskutinio perregistravimo data 2024 m. spalio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Suomija

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

NUBEQA 300 mg plėvele dengtos tabletės
darolutamidum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg darolutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. **Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

112 **plėvele dengtų** tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1432/001 112 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

NUBEQA 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NUBEQA 300 mg tabletės
darolutamidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bayer (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

NUBEQA 300 mg plėvele dengtos tabletės darolutamidas (*darolutamidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra NUBEQA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant NUBEQA
3. Kaip vartoti NUBEQA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti NUBEQA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra NUBEQA ir kam jis vartojamas

NUBEQA sudėtyje yra veikliosios medžiagos darolutamido.

Jis skirtas **suaugusiems vyrams, sergantiems prostatos vėžiu**, gydyti, kai:

- vėžys nėra išplitęs į kitas kūno vietas ir nebereaguoja į medikamentinį arba chirurginį gydymą, mažinantį testosterono kiekį (tai dar vadinama nemetastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu)

arba

- vėžys yra išplitęs į kitas kūno vietas ir reaguoja į medikamentinį arba chirurginį gydymą, mažinantį testosterono kiekį (tai dar vadinama metastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu).

Tam gydytojas taip pat gali Jums skirti docetakselio.

Kaip veikia NUBEQA

NUBEQA blokuoja vyriškus lytinius hormonus, vadinamus androgenais, pavyzdžiui, testosteroną. Androgenai gali paskatinti prostatos vėžio augimą. Blokuodamas šiuos hormonus darolutamidas stabdo prostatos vėžinių ląstelių augimą ir dalijimąsi.

2. Kas žinotina prieš vartojant NUBEQA

NUBEQA vartoti draudžiama, jeigu

- yra alergija darolutamidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- esate moteris, kuri yra nėščia arba gali pastoti.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti NUBEQA, jeigu

- Jums yra inkstų veiklos sutrikimų;
- Jums yra kepenų veiklos sutrikimų;
- Jums yra širdies veiklos sutrikimų, įskaitant širdies ritmo sutrikimus, arba vartojate vaistus tokiems sutrikimams gydyti;
- Jums atlikta operacija kraujagyslių ligoms gydyti.

Šio vaisto vartojimas gali turėti įtakos kepenų veiklai. Jei Jūsų kraujo tyrimai rodo nenormalius kepenų funkcijos rodiklius, gydytojas gali nuspręsti, kad Jums reikia nutraukti NUBEQA vartojimą visam laikui.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Prostatos vėžys šios amžiaus grupės pacientams nepasireiškia.

Kiti vaistai ir NUBEQA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Toliau nurodyti vaistai gali veikti NUBEQA poveikį arba šių vaistų gydomąjį poveikį gali veikti NUBEQA. Įprastai šie vaistai skirti gydyti:

- bakterinėms infekcijoms, pvz., **rifampicinas**;
- epilepsijai, pvz., **karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas**;
- lengviems prastos nuotaikos ir nerimo sutrikimams – **paprastoji jonažolė** (augalinis vaistas);
- padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti, pvz., **rozuvastatinas, fluvastatinas, atorvastatinas, pitavastatinas**;
- sunkiam sąnarių uždegimui, sunkiems odos psoriazės atvejams ir įvairių rūšių vėžiui – **metotreksatas**;
- uždegiminėms žarnų ligoms – **sulfasalazinas**.

Todėl gydytojas gali pakeisti kartu vartojamų vaistų dozę.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

NUBEQA nėra skirtas vartoti moterims.

Šis vaistas gali sumažinti vyrų vaisingumą.

Gydymo metu ir 1 savaitę po gydymo pabaigos laikykitės šių nurodymų:

- jeigu turite lytinių santykių su moterimi, kuri gali pastoti, naudokite prezervatyvą arba kitą labai veiksmingą apsaugos nuo nėštumo metodą. Pasitarkite su gydytoju dėl Jums tinkamiausio apsaugos nuo nėštumo metodo;
- jeigu turite lytinių santykių su nėščia moterimi, naudokite prezervatyvą, kad apsaugotumėte negimusį kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra tikėtina, kad šis vaistas veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

NUBEQA sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti NUBEQA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra

po 2 tabletes 2 kartus per parą. Nevartokite daugiau kaip 4 tablečių per parą.

Jeigu Jums yra kepenų arba inkstų veiklos sutrikimų, gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamą dozę iki 1 tabletės, vartojamos 2 kartus per parą.

Vartojimo metodas

Tabletes nurykite nepažeistas – nedalykite ir netraiškykite jų. Vartokite tabletes valgio metu ir užgerdami stikline vandens.

Vartojant NUBEQA gydytojas Jums gali skirti ir kitų vaistų.

Ką daryti pavartojus per didelę NUBEQA dozę?

Tęskite gydymą vartodami kitą dozę pagal grafiką.

Pamiršus pavartoti NUBEQA

Vartokite praleistą dozę iš karto, kai prisiminsite, prieš vartodami kitą pagal grafiką vartojamą dozę. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti 1 ar kelias praleistas tabletes.

Nustojus vartoti NUBEQA

Negalima nustoti vartoti šio vaisto, kol to padaryti nenurodys gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis NUBEQA poveikis pasireiškia toliau nurodytu dažniu.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nuovargis
- kraujo tyrimai, rodantys sumažėjusį baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičių
- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį kepenų gaminamų medžiagų (bilirubino, alanino transaminazės ir aspartato transaminazės) kiekį kraujyje

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- širdies arterijų užsikimšimas
- širdies nepakankamumas
- išbėrimas
- rankų ir kojų skausmas
- kaulų lūžiai

Šalutinis NUBEQA poveikis, vartojant kartu su docetakseliu, pasireiškia toliau nurodytu dažniu:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- aukštas kraujospūdis
- išbėrimas
- kraujo tyrimai, rodantys sumažėjusį baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičių
- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį kepenų gaminamų medžiagų (bilirubino, alanino transaminazės ir aspartato transaminazės) kiekį kraujyje

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kaulų lūžiai
- krūtų padidėjimas vyrams

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti NUBEQA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir ant kiekvienos lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

NUBEQA sudėtis

Veiklioji medžiaga yra darolutamidas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg darolutamido.

Pagalbinės medžiagos yra:

- kalcio-vandenilio fosfatas (E 341)
- kroskarmeliozės natrio druska
- hipromeliozė
- laktozė monohidratas
- makrogolis (E 1521)
- magnio stearatas (E 470b)
- povidonas (E 1201)
- titano dioksidas (E 171)

Daugiau informacijos žr. 2 skyriaus poskyryje „NUBEQA sudėtyje yra laktozės“.

NUBEQA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra baltos ar beveik baltos, ovalios, 16 mm ilgio ir 8 mm pločio tabletės. Vienoje jų pusėje užrašyta „300“, kitoje – „BAYER“.

Kiekvienoje dėžutėje yra 112 plėvele dengtų tablečių, supakuotų 7 lizdinėse plokštelėse, kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra po 16 plėvele dengtų tablečių.

Registruotojas

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

Gamintojas

Gamintojas gali būti nustatomas pagal serijos numerį, atspausdintą ant kartono dėžutės ir ant kiekvienos lizdinės plokštelės:

- Jeigu simboliai yra vien tik skaičiai, gamintojas yra
Orion Corporation, Orion Pharma
24100 Salo
Suomija
- Jeigu pirmas ir antras simboliai yra BX, gamintojas yra
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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. +370 5 2336868

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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